



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

HERTZ TAVARES DOS SANTOS JUNIOR

O OMBRO NA DEFICIÊNCIA CONGÊNITA DO HORMÔNIO DO CRESCIMENTO

**ARACAJU
2023
HERTZ TAVARES DOS SANTOS JÚNIOR**

O OMBRO NA DEFICIÊNCIA CONGÊNITA DO HORMÔNIO DO 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
2023

HERTZ TAVARES DOS SANTOS JUNIOR

**FICHA CATALOGRÁFICA ELABORADA PELA BIBLIOTECA
UNIVERSIDADE FEDERAL DE SERGIPE**

S237o Santos Júnior, Hertz Tavares dos
O ombro na deficiência congênita do hombro
Hertz Tavares dos Santos Júnior ; orientado por
Aguiar Oliveira. – Aracaju, SE, 2023.
73 f. : il.

Dissertação (mestrado em Ciências da Saúde)
Federal de Sergipe, 2023.

O OMBRO NA DEFICIÊNCIA CONGÊNITA DO HORMÔNIO DO 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.

BANCA EXAMINADORA

Prof. Dr. Manuel Hermínio de Aguiar Oliveira
Orientador

Profa. Dr. Marco Prado
Membro Externo

Prfa. Dra Carla Raquel

ARACAJU
2023

AGRADECIMENTOS

Vários problemas enfrentei para cursar o mestrado acadêmico em diversas áreas da vida e percebi que houve uma graça para chegar até aqui. Esta palavra singela, mas de o grandioso significado, simplifico, como favor imerecido. Tal, como entendemos no Cristianismo.

Quando iniciei o processo, logo após a aprovação veio o período de isolamento social decretado pelo motivo pandêmico vivenciado do COVID 19, daí veio a gratidão de valorizar a vida, nosso bem maior.

Primeiramente, agradeço a Deus! Que desde meus 6 anos tem sido meu pai e suprido em tudo, segundo meus filhos (dom de Deus) e minha amada esposa Ane Priscila que esteve em todas as dificuldades me apoiando para que tudo isso que chamamos de conquista se materializasse.

Minha mãe, Iara, minha grande incentivadora desde o momento da graduação até aqui. Sem ela talvez não seria o homem que sou hoje e meus irmãos: Juciara, Nelson, Amália e Janaina que me envolveram no mais respeitoso amor divino e sempre estarão no meu coração, obrigado!!

Minha sogra, Irmã Leda, que me incentiva e sempre foram ouvidos! E meu sogro Alberto sempre monossilábico, mas sei que é torcedor pela nossa conquista.

Dr. Hermínio, meu orientador e modelo de vida e moral médico-cristão. Atencioso, empático e um grande cuidador de nossa comunidade de anões. Sentimos muito algumas perdas de indivíduos de nossa comunidade de anões. Isso é ser médico, “consolar sempre” disse Hipócrates.

Ao meu amigo Dr. Vitor Mecnas que sempre dispunha períodos para executar o nosso trabalho seja os controles ou testes, um grande pensador.

Ao Dr. Max Franco que sempre me instigou a crescer com sábias palavras e pragmáticas, digno de um exímio cirurgião.

Dr. Enaldo, pela execução de uma análise estatística. Comecei estudar Estatística e SPSS por conta dele, notável cientista e brilhante em suas análises. Grato por me ajudar.

Dra. Carla Raquel, Dra. Elenilde e Dra. Viviane, que auxiliaram no processo, acompanhando os seminários e me corrigindo para chegar ao aperfeiçoamento profissional. Gratidão!

A cada indivíduo com nanismo da comunidade de Itabaianinha que sempre participou e sempre solícitos em suas presenças para contribuição científica.

Dr. Roberto Salvatori (The Johns Hopkins University School of Medicine) pela revisão final do manuscrito.

E a todos que participaram desse processo, a minha gratidão!

RESUMO

O ombro na deficiência congênita do hormônio do crescimento. Hertz Tavares dos Santos Júnior. Aracaju, 2022.

O ombro é a articulação mais móvel de todo o corpo humano. A elevação do braço, requer a integridade de um conjunto de músculos, ossos e tendões. Indivíduos com baixa estatura muitas vezes precisam elevar os braços acima da cintura escapular e podem ter restrição funcional ou lesões no ombro. O impacto da deficiência isolada de hormônio do crescimento (DIGH) nas articulações ainda não está bem definido. Foi descrita na cidade brasileira de Itabaianinha uma grande coorte de indivíduos com acentuada baixa estatura devido a grave DIGH, causada por uma mutação homozigótica (c.57+1G→A) no gene do receptor de GHRH (GHRHR) (GHRHR OMIM n.618157). Esses indivíduos com DIGH têm uma prevalência maior de problemas nas articulações do quadril e genu valgo do que os controles locais, sem significado clínico aparente. Apesar da densidade mineral óssea (DMO) areal reduzida (devido ao tamanho reduzido dos ossos), eles têm DMO volumétrica semelhante aos controles normais. A amplitude do movimento articular destes indivíduos com DIGH foi normal nos cotovelos, joelhos e quadril, mas ainda não foi avaliada no ombro. O objetivo deste trabalho foi avaliar a estrutura do ombro e seu grau de deficiência nesses indivíduos adultos com DIGH não tratada. Um estudo transversal foi realizado em 20 indivíduos com DIGH, e 20 controles pareados por idade. Eles foram submetidos a ultrassonografia (US) do ombro e responderam ao questionário de deficiências do braço, ombro e mão (DASH). Mediu-se a espessura das porções anterior, medial e posterior do tendão do supraespinhal e do espaço subacromial e registrou-se o número de indivíduos com tendinose ou ruptura do tendão do supraespinhal, pelo ultrassonografia. Como esperado, as medidas absolutas ultrassonográficas foram menores no DIGH do que nos controles, mas a magnitude da redução foi mais pronunciada na espessura da porção anterior e médio do tendão do supraespinhal. O número de indivíduos com roturas foi maior no grupo controle ($p=0,02$). O escore DASH foi semelhante entre DIGH e controles, mas os indivíduos com DIGH relatam menos sintomas ($p = 0,002$). Concluindo, adultos com DIGH vitalícia, têm menos lesões tendíneas do que os controles e relatam menos sintomas na realização de atividades da extremidade superior.

Descritores: GH; receptor de GHRH; IGF1; tendão supraespinhal; espaço subacromial; ombro.

ABSTRACT

The shoulder is the most mobile joint in the entire human body. Arm elevation requires the integrity of a set of muscles, bones and tendons. Individuals with short stature often need to raise their arms above the shoulder girdle and may have functional restriction or shoulder injuries. The impact of isolated growth hormone (GH) deficiency (IGHD) on joints is not yet well defined. A large cohort of individuals with marked short stature due to severe IGHD, caused by a homozygous mutation (c.57+1G→A) in the GHRH receptor (GHRHR) gene (GHRHR OMIM n.618157) has been described in the Brazilian city of Itabaianinha. These IGHD individuals have a higher prevalence of hip joint and genu valgus problems than local controls, with no apparent clinical significance. Despite reduced areal bone mineral density (BMD) (due to reduced bone size), they have volumetric BMD like normal controls. The joint range of motion in these individuals with IGHD was normal in the elbows, knees and hips, but has not yet been evaluated in the shoulder. The objective of this work was to evaluate the structure of the shoulder and its degree of disability in these adult individuals with untreated IGHD. A cross-sectional study was carried out in 20 GH-naïve IGHD subjects and 20 age-matched controls. They underwent shoulder ultrasonography (US) and completed the Hand, Shoulder, and Arm Disability Questionnaire (DASH). The thickness of the anterior, medial and posterior portions of the supraspinatus tendon and subacromial space was measured, and the number of individuals with tendinosis or rupture of the supraspinatus tendon was recorded by US. As expected, the absolute US measurements were lower in IGHD, but the magnitude of the reduction was most pronounced in the thickness of the anterior portion of the supraspinatus tendon. The number of individual with tears was higher in the control group ($p=0.02$). DASH score was similar between IGHD and controls, but IGHD subjects complained less of symptoms ($p=0.002$). In conclusion, adults with lifetime IGHD have fewer tendinous injuries than controls. and complain less of problems in performing upper extremity activities.

Descriptors: GH; GHRH receptor; IGF-1; supraspinatus tendon; subacromial space; shoulder

LISTA DE TABELAS

Tabela 1. Comparação das medidas antropométricas; lateralidade; dados do questionário Deficiência do ombro, braço e mão (DASH) expressos nos domínios físico, sintoma e social; e presença de tendinose ou rupturas entre 20 indivíduos com DIGH e 20 controles. Página 12.

Tabela 2. Comparação das medidas ultrassonográficas das espessuras das porções anterior, medial e posterior do tendão do supraespinhal e do espaço subacromial em 40 ombros no grupo DIGH e 40 ombros no grupo controle. Os dados são expressos como média (desvio padrão). Página 13.

LISTA DE FIGURAS E GRÁFICOS

Figura 1: A: Uso excessivo da articulação do ombro de um sujeito com DIGH de 1,37 de altura na tarefa de pegar água na geladeira. B: A mesma atitude realizada por um indivíduo normal com 1,74 m de altura4

Figura 2: Ultrassonografia do tendão do supraespinal mostrando as medidas da espessura das porções anterior (A), medial (M) e posterior (P) do tendão supraespinal.....8

Figura 3: Ultrassonografia medida do espaço subacromial.....9

Gráfico 1- Espessuras das porções do tendão supraespinal em ombros de indivíduos com deficiência isolada do hormônio do crescimento (DIGH) e do grupo controle.....14

Gráfico 2- Medida do espaço subacromial nos ombros de indivíduos com DIGH e do grupo Controle.15

Gráfico 3. Relação do Escore do Desvio Padrão (DP) das medidas das porções do tendão supraespinal e do espaço subacromial nos indivíduos com DIGH.....16

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

GH – Hormônio do crescimento

IGF – Fator de crescimento insulina

IMC – Índice de Massa Corporal

HU-UFS – Hospital Universitário da Universidade Federal de Sergipe

DGH – Deficiência do hormônio do crescimento

DIGH: Deficiência isolada do hormônio do crescimento

DMO- Densidade Mineral Óssea

GHRH-R- Receptor do hormônio liberador do hormônio de crescimento

US- Ultrassonografia

DASH- The disability of the arm, shoulder and hand

EDP- Escore do desvio padrão

SUMÁRIO

<i>1 INTRODUÇÃO.....</i>	<i>1</i>
<i>2 REVISÃO DE LITERATURA</i>	<i>3</i>
2.1 <i>GH e sistema osteoarticular</i>	<i>3</i>
2.2 <i>Avaliação do ombro por imagem.....</i>	<i>5</i>
2.3 <i>Autoavaliação dos sintomas e função do membro superior</i>	<i>5</i>
2.4 <i>Justificativa.....</i>	<i>5</i>
<i>3 OBJETIVOS.....</i>	<i>6</i>
3.1 <i>Geral</i>	<i>6</i>
3.2 <i>Específicos</i>	<i>6</i>
<i>4 CASUÍSTICA E MÉTODOS</i>	<i>7</i>
4.1 <i>Autoavaliação dos sintomas e função de toda extremidade superior</i>	<i>8</i>
4.2 <i>Ultrassonografia de ombro.....</i>	<i>13</i>
<i>5 ANÁLISE ESTATÍSTICA</i>	<i>15</i>
<i>7 RESULTADOS.....</i>	<i>16</i>
<i>8 DISCUSSÃO.....</i>	<i>20</i>
<i>9 CONCLUSÃO.....</i>	<i>24</i>
<i>10 REFERÊNCIAS.....</i>	<i>25</i>
<i>APENDICE A.....</i>	<i>35</i>
<i>ANEXO A.....</i>	<i>62</i>

1 INTRODUÇÃO

A capacidade de crescer é uma característica de todos os seres vivos, enquanto a aquisição de uma coluna vertebral e articulações levou ao surgimento dos vertebrados. Os elementos rígidos e articulados do esqueleto dos vertebrados permitem aos vertebrados posturas e movimentos deliberados. A aquisição subsequente de um crânio, mandíbula e esqueleto apendicular permitiu que os vertebrados desenvolvessem um cérebro definido, face e membros [1].

Os pré-vertebrados crescem usando uma variedade de circuitos extra-hipofisários, como insulina e fatores de crescimento (IGFs). No entanto, para refinar esse propósito, os vertebrados desenvolveram o eixo somatotrófico, com o hormônio de crescimento pituitário (GH) e o IGF tipo 1 circulante (IGF1), acoplando seu crescimento corporal com o aumento da capacidade de obter alimentos e se reproduzir [2]. O sistema somatotrófico (o eixo somatotrófico e os circuitos extra-hipofisários), extraordinariamente complexo e às vezes redundante, garante funções precisas do cérebro, sistema imunológico e órgãos dos sentidos, bem como o crescimento adequado de dentes, ossos, músculos e articulações [3].

O ombro é a articulação mais móvel de todo o corpo humano. Combina o movimento dos ossos clavicular, escapular e umeral durante a elevação do braço, exigindo a integridade de um conjunto de tendões (manguito rotador) e músculos, principalmente o deltóide. Quando o braço é levantado, são os tendões do manguito rotador que auxiliam nessa função [4].

Envelhecimento, índice de massa corporal (IMC), sexo, fatores socioeconômicos e uso ocupacional do ombro com altas exposições mecânicas, especialmente levantar e carregar, são críticos para a função e estrutura do ombro [5-7].

Os verdadeiros impactos da deficiência de GH (DGH) nos ossos e articulações permanecem indefinidos. A DGH adquirida é frequentemente associada a vários fatores de confusão, como déficit de outros hormônios hipofisários, inadequação das respectivas terapias de reposição, cirurgia ou irradiação hipofisária. A DGH isolada (DIGH) genética fornece um modelo único para avaliar o efeito da falta de GH nas articulações, mas é extremamente rara, com a maioria dos indivíduos afetados recebendo reposição de GH nas poucas séries relatadas [8].

Descrevemos na cidade brasileira de Itabaianinha uma grande coorte de indivíduos [9] com DIGH grave causada por uma mutação homozigótica (c.57+1G→A) no gene do

receptor de GHRH (GHRHR) (GHRHR OMIM n.618157) [10]. A maioria dos adultos afetados não recebeu reposição de GH. Eles têm níveis séricos de GH muito baixos (mas detectáveis), acompanhados por concentrações de IGF-1 próximas ou abaixo do limite inferior de detecção do ensaio [11]. Esses indivíduos exibem baixa estatura proporcional grave (altura adulta final de $128,7 \pm 5,9$ cm em homens e $117,6 \pm 5,7$ cm em mulheres), fâcies de boneca, voz estridente, pele enrugada e obesidade central. Eles também exibem massa muscular reduzida [12], embora com parâmetros de função muscular ajustados para massa muscular melhores que os controles [13].

Esses indivíduos com DIGH têm uma prevalência maior de problemas nas articulações do quadril e genu valgo do que os controles locais, sem significado clínico aparente. Apesar da densidade mineral óssea (DMO) aparentemente reduzida (devido ao tamanho reduzido dos ossos), eles têm DMO volumétrica semelhante em comparação com controles normais [14].

Os indivíduos idosos com DIGH têm, na verdade, menos fraturas vertebrais quando comparados com controles da mesma idade [15]. A amplitude do movimento articular é normal nos cotovelos, joelhos e quadril, mas ainda não foi avaliada no ombro [14].

Esses indivíduos com DIGH apresentam longevidade normal, com alguns centenários [16]. Portanto, como muitas vezes precisam elevar os braços acima da cintura escapular durante as atividades diárias (figura 1), seriam esperadas lesões frequentes e/ou restrição funcional do ombro causando dor e/ou limitação. Isso contrasta com a escassez dessas queixas ao longo de quase trinta anos de acompanhamento clínico [17]. Por outro lado, sua excelente qualidade de vida (QoL), documentada previamente, [18] sugere que queixas no ombro, muito frequentes na população em geral [19-21], devem ser poucos relevantes nesta coorte com DIGH, pois não repercutem em uma qualidade de vida deteriorada.

O objetivo deste trabalho foi avaliar o ombro nesses indivíduos com DIGH. Para tanto, usamos a ultrassonografia [22] e um questionário de deficiência do ombro, braço e mão (Disabilities Arm, Shoulder and hand) [38].

2 REVISÃO DE LITERATURA

2.1 GH e sistema osteoarticular

O GH e seu principal mediador, o fator de crescimento insulina-símile tipo 1 (IGF1) são importantes para a função esquelética, por meio de uma ação complexa nos osteoblastos, osteoclastos e condrócitos [27]. A disfunção osteoblástica, descrita na DIGH adquirida, tem sido relacionada sobretudo a baixas concentrações do IGF-I no sangue e na matriz óssea [28].

É interessante que durante envelhecimento, quando ocorre uma diminuição do GH e IGF1, ocorre aumento na concentração de cálcio nos vasos, e sua redução nos ossos levando a redução da densidade mineral óssea. Por este motivo, a osteoporose idiopática foi associada a níveis plasmáticos baixos de IGF1 [29].

Embora massa e função muscular sejam intrinsecamente relacionadas, a função muscular não é só relacionada à massa muscular; mas também sofre a influência de diversos sistemas, incluindo nervos e fatores biomecânicos. Tal interação ocorre durante a contração muscular, no qual é responsável pelo estímulo mecânico no tecido ósseo, promovendo massa e resistência óssea [32]

Humanos com DGH apresentam decréscimo da massa muscular e aumento da massa gorda, porém, aparentemente sem impacto negativo na função muscular [31-33]. Fora demonstrado que indivíduos adultos com deficiência insulada GH devido a homozigose pela mutação do gene c.57 + 1G>A no gene do receptor do hormônio liberador do GH (GHRH), em Itabaianinha, apresentam fenótipo ósseo saudável uma função muscular adequada, assegurando uma adaptação ao meio ambiente. Eles executam acentuada atividade física diária, sobretudo rural, com qualidade de vida normal e longevidade preservada [13-16]

É bem conhecido que em Itabaianinha, existe a maior comunidade de indivíduos com DIGH já descrita, e conseqüentemente vivendo em um ambiente não adaptado a sua baixa estatura. Diariamente, tem que se adaptar para sua própria sobrevivência, convivendo com indivíduos com estatura normal [9].

O ombro é uma articulação esférica, onde apenas 25% da cabeça do úmero articula-se com a fossa glenóide, formando uma articulação extremamente rasa, tornando-o a articulação mais móvel do corpo e, também, instável [34]. O envelhecimento, índice de massa corporal (IMC), sexo, fatores socioeconômicos e uso ocupacional do ombro com altas exposições mecânicas, especialmente levantar e carregar, são críticos para a função e estrutura do ombro [5-7].

Dor e fraqueza no ombro, resultando em limitações na realização das atividades da vida diária, estão entre os queixas musculoesqueléticas mais comuns na atenção primária, chegando a comprometer um quarto os pacientes [19-21].

Uma das hipóteses na gênese do impacto subacromial ocorre com a invasão de tecido subacromial devido o estreitamento deste espaço, por meio de estruturas como: o tendão supraespinhal, a bursa subacromial, a cabeça longa do tendão do bíceps braquial e a cápsula articular [35].

Na figura 1 é notória a discrepância entre o indivíduo com baixa estatura e o de estatura normal. Notavelmente, maior é o ângulo de elevação da articulação do ombro para o anão de Itabaianinha e suas consequências.

Figura 1: A: Uso excessivo da articulação do ombro de um sujeito com DIGH de 1,37 de altura na tarefa de pegar água na geladeira. B: A mesma atitude realizada por um indivíduo normal com 1,74 m de altura.



Nosso trabalho investiga a espessura do espaço subacromial em conjunto com medidas do tendão supraespinhal pelo método ultrassonográfico, consolidado para finalidades clínicas, desportivas e de pesquisa com vantagens operacionais em relação a ressonância nuclear magnética [21].

2.2 Avaliação do ombro por imagem

Modernas técnicas de imagem têm ajudado ortopedistas na avaliações das patologias do ombro. Modelos tridimensionais de impressão das articulações do ombro criados a partir de tomografias computadorizadas de dose ultrabaixa podem ser usados para planejamento cirúrgico em ossos específicos como a clavícula, mas apresentam desempenho insuficiente no planejamento cirúrgico geral para lesões do ombro devido às falhas geométricas significativas [36].

Os exames de ressonância magnética estão se tornando uma parte cada vez mais importante do tratamento cirúrgico em patologias do ombro, mas não devem ser usados sem a avaliação do histórico do paciente e/ou exame físico. Por outro lado são dispendiosos e exigem instalações apropriadas [37].

O ultrassom de alta frequência é uma ferramenta valiosa para avaliar lesões de tecidos moles no ombro. Tem vantagens sobre outras modalidades de imagem, incluindo custo relativamente baixo, portabilidade e visualização dinâmica em tempo real, nas diversas posições anatômicas do ombro [23, 41].

2.3 Autoavaliação dos sintomas e função do membro superior

Para tal, utilizamos o escore de deficiência do ombro, braço e mão (*The disability of the arm, shoulder and hand - DASH*), que é um instrumento específico de avaliação de incapacidade (disability) para o membro superior, autoadministrado, desenvolvido como uma medida de incapacidade e sintomas autoavaliados, amplamente validado e usado [24-27].

2.4 Justificativa

O nosso trabalho se propõe estudar a forma e disfunção do ombro dos idosos, para o melhor entendimento das informações osteoarticulares destes indivíduos. Nesse sentido, pretende-se contribuir para que o ortopedista, possa compreender e direcionar o estudo do ombro nessa população. Outrossim, pretende verificar se há ou não alteração na patologia desta comunidade que possa implicar em alguma forma de tratamento, com ajuda de questionário específico e estudo de imagem.

3 OBJETIVOS

3.1 Geral

- Avaliar o ombro nos indivíduos com DIGH

3.2 Específicos

- Avaliar o grau de deficiência no ombro autoinformada pelos indivíduos com DIGH
- Avaliar presença de lesões no tendão supra espinhoso nos indivíduos com DIGH
- Avaliar a espessura das porções do tendão supra-espinhoso e do espaço subacromial nos indivíduos com DIGH
- Avaliar a magnitude da redução das medidas executadas

4 CASUÍSTICA E MÉTODOS

Em um estudo transversal, os indivíduos com DIGH foram recrutados por meio de anúncio veiculado no prédio da Associação dos Anões local e boca a boca entre os moradores de Itabaianinha.

Os critérios de inclusão para DIGH foram homozigose para a mutação c.57+1G→A GHRHR, enquanto a homozigose para o alelo GHRHR de tipo selvagem foi necessária para o grupo controle.

Os critérios de exclusão foram idade inferior a 30 anos, terapia de reposição de GH anterior, trauma agudo grave ou patologia conhecida no membro superior. Assumindo um efeito moderado do DIGH nos aspectos funcionais e estruturais do ombro e estimando um poder de 0,8 com α de 0,05, calculamos que seriam necessários 20 indivíduos em cada grupo. 22 indivíduos com DIGH se voluntariaram para o estudo, mas dois foram excluídos, um por ser muito obeso (incomum neste grupo de DIGH) com luxação recorrente do ombro e outro com história de trauma importante, o que deixou 20 indivíduos no grupo de DIGH.

De nosso banco de dados de indivíduos normais homozigotos genotipados, incluímos 20 indivíduos, na mesma faixa etária, que atenderam aos nossos critérios de exclusão. Portanto, os grupos incluíram 20 indivíduos com IGHD (10 homens, faixa etária de 30 a 82 anos) e 20 controles (9 homens, faixa de idade de 31 a 82 anos).

O Conselho de Ética em Pesquisa da Universidade Federal de Sergipe aprovaram esses estudos e todos os participantes deram consentimento informado.

MINISTÉRIO DA SAÚDE
Conselho Nacional de Saúde
Comissão Nacional de Ética em Pesquisa - CONEP

PARECER N° 1361/2004

Registro CONEP : 10212 (Este n° deve ser citado nas correspondências referentes a este projeto)

Registro CEP: 043/2004

Processo n° 25000.064789/2004-90

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

Pesquisador Responsável: Dr. Manuel Hermínio 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 n° 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 156/96 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

4.1 Autoavaliação dos sintomas e função de toda extremidade superior

Usamos o questionário para avaliação do membro superior “Incapacidades do braço, ombro e mão” (DASH), um instrumento de resultado específico que pode ser auto-administrado, amplamente validado e usado [23-26] . Devido a frequência de analfabetismo na região, o DASH foi aplicado exclusivamente pelo autor em todos os indivíduos do grupo DIGH e controle.

O escore DASH (DASH-S) consiste em uma escala de incapacidade/sintoma de 30 itens, referente ao estado de saúde do paciente durante a semana anterior, pontuado de 0 (sem incapacidade) a 100 que significa incapacidade total. Pergunta sobre o grau de dificuldade em realizar diferentes atividades físicas devido a problema no braço, ombro ou mão (domínio físico, questões 1 a 21), questões sobre a gravidade de cada um dos sintomas, dor relacionada à atividade, formigamento, fraqueza, e rigidez (domínio dos sintomas, questões 23 a 28), bem como o impacto do problema nas atividades sociais, no trabalho, no sono e na autoimagem (domínio social, questões 22, 29 e 30). Cada item tem cinco opções de resposta, questionário supramencionado.

O DASH-S final é calculado pela soma das respostas marcadas dividida pelo número de itens respondidos, subtraído de 1 e multiplicado por 25 [23]. Neste estudo foi utilizada a versão brasileira do DASH [38].

Um único pesquisador treinado (H.T.S-J), aplicou o questionário a todos os sujeitos.

	Não houve dificuldade	Houve pouca dificuldade	Houve dificuldade média	Houve grande dificuldade
1. Abrir um vidro novo ou com a tampa muito apertada	1	2	3	4
2. Escrever	1	2	3	4
3. Virar uma chave	1	2	3	4
4. Preparar uma refeição	1	2	3	4

tricotar)				
18. Atividades recreativas que exigem força ou impacto nos braços, ombros ou mãos (por exemplo: jogar vôlei, martelar)	1	2	3	4
19. Atividades recreativas nas quais você move seu braço livremente (como pescar, jogar peteca)	1	2	3	4
20. Transportar-se de um lugar a outro (ir de um lugar a outro)	1	2	3	4
21. Atividades sexuais	1	2	3	4

	Não afetou	Afetou pouco	Afetou medianamente	Afetou muito
22. Na semana passada em	1	2	3	4

prateleira acima de sua cabeça				
7. Fazer tarefas domésticas pesadas (por exemplo: lavar paredes, lavar o chão)	1	2	3	4
8. Fazer trabalho de jardinagem	1	2	3	4
9. Arrumar a cama	1	2	3	4
10. Carregar uma sacola ou uma mala	1	2	3	4
11. Carregar um objeto pesado (mais de 5 kg)	1	2	3	4
12. Trocar uma lâmpada acima da cabeça	1	2	3	4
13. Lavar ou secar o cabelo	1	2	3	4

O escore consiste na soma de cada item graduado dividido pelo número de itens no total (30) subtraído por 1 e multiplicado por 25. A interpretação dos escores para DASH é determinada por Orfale [38]. Ele pergunta sobre o grau de dificuldade em realizar diferentes atividades físicas, sobre a gravidade de cada um dos sintomas de dor, dor relacionada à atividade, formigamento, fraqueza e rigidez, bem como o impacto do problema nas atividades sociais, trabalho, sono, e autoimagem.

1)1-20: sem limitação;

- 2)21-40: limitação leve;
- 3)41-60: limitação moderada;
- 4)61-80: limitação severa;
- 5)81-100: limitação muito severa.

4.2 Ultrassonografia de ombro

O mesmo operador (V.M.S.A.) realizou todos os testes utilizando um sistema de ultrassom portátil GE Logic E Series (Boston, Massachusetts, Estados Unidos), com uma sonda de 10 GHz em quatro sessões semanais em uma sala climatizada no prédio da Associação dos Anões local, em Itabaianinha.

O exame foi realizado com o sujeito na posição sentada. O operador sentava-se de frente para o paciente e, quando necessário, ficava atrás do paciente, mas sempre em posição ergonomicamente confortável, mantendo o ombro do operador acima do nível do ombro do paciente [39].

O manguito rotador é um conjunto de quatro tendões que envolvem o ombro, incluindo o supraespinal, infraespinal, subescapular e redondo menor. Neste artigo, focamos no tendão supraespinal, o principal local de patologia clinicamente significativa no ombro [39]. Foram obtidas medidas das espessuras das porções anterior, medial e posterior do tendão do supraespinal (figura 2) e do espaço subacromial (figura 3), no plano coronal. As medidas da articulação do ombro direito e esquerdo foram agrupadas, elevando o número para 40 ombros em cada grupo.

Figura 2: Ultrassonografia do tendão do supraespinal mostrando as medidas da espessura das porções anterior (A), medial (M) e posterior (P).

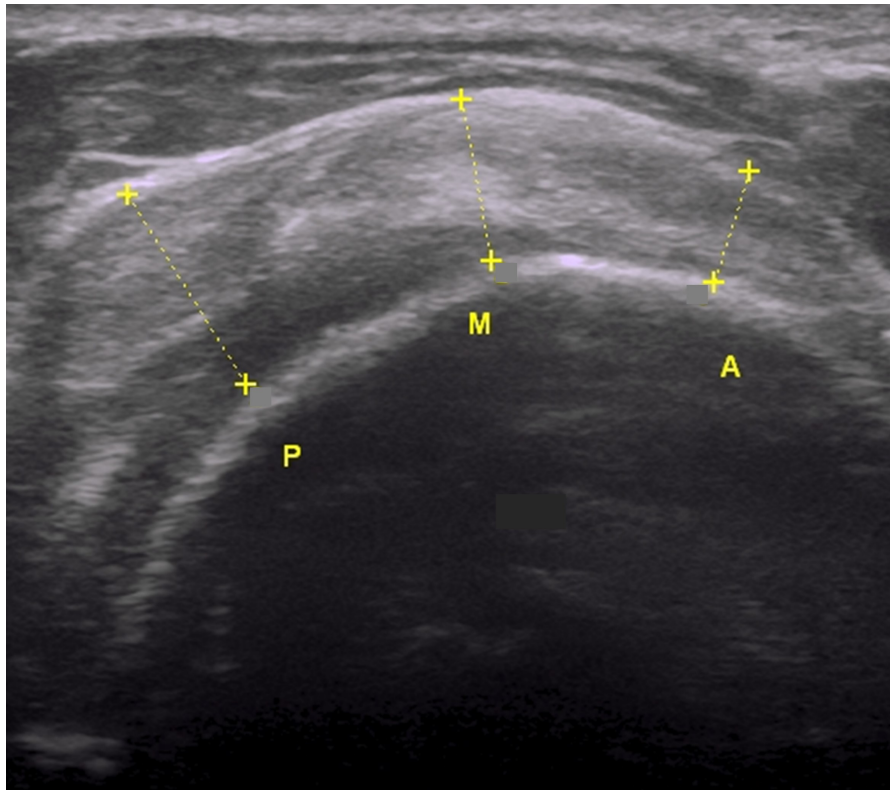
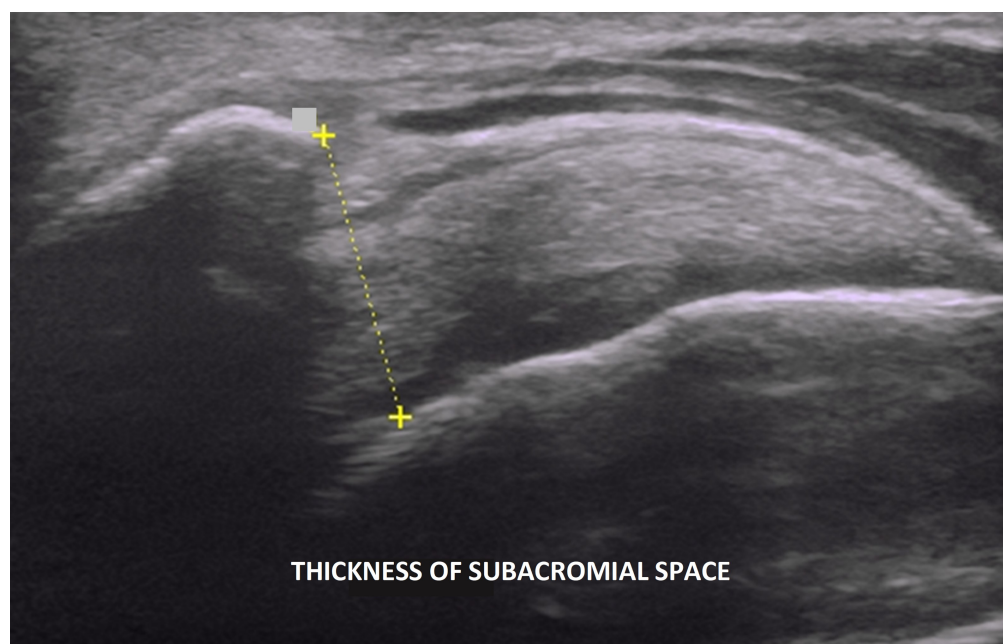


Figura 3: Ultrassonografia da medida do espaço subacromial



A tendinose ou ruptura do supraespinhoso aparece como defeitos hipoeecóicos na arquitetura fibrilar normal do tendão. O espessamento do tendão pode ocorrer na tendinose, e o adelgaçamento pode ser observado com ruptura e retração de algumas das fibras do tendão. Rasgos de espessura parcial (articular ou bursal) ou total (com continuidade entre os lados articular e bursal) [40, 41] foram agrupados neste protocolo.

O número de indivíduos em cada grupo com tendinose ou ruptura foi registrado.

5 ANÁLISE ESTATÍSTICA

Os testes de Kolmogorov-Smirnov e Shapiro-Wilk foram usados para testar variáveis com distribuição normal.

As variáveis antropométricas, com distribuição normal, foram expressas em média (desvio padrão) e comparadas pelo teste t de Student. Já as variáveis DASH, com distribuição não normal, foram expressas como mediana (intervalo interquartilico) e comparadas pelo teste de Mann-Whitney. Variáveis categóricas, sexo (masculino), lateralidade, número de indivíduos com tendinose ou ruptura foram expressos como n, (porcentagem) e comparados pelo teste exato de Fisher.

A ferramenta MANCOVA utilizando as variáveis do US (espessura das porções anterior, medial e posterior do tendão do supraespinhal e do espaço subacromial) como variáveis dependentes, com dois fatores (grupo e sexo) como variáveis independentes, e a idade como covariável. examinar os efeitos principais e de interação dos fatores e da covariável nas variáveis dependentes múltiplas definidas. Isso é feito estimando seu tamanho de efeito pelo eta-quadrado parcial, que mede a proporção da variância total em uma variável dependente que está associada à pertença a diferentes grupos definidos por uma variável independente. As seguintes regras práticas são usadas para interpretar valores para eta quadrado parcial: 0,01: tamanho de efeito pequeno; 0,06: tamanho de efeito médio; 0,14 ou superior: tamanho de efeito grande (42).

Para comparar o grau de redução das diferentes medidas, os escores de desvio padrão (DP) também foram calculados. Os DP's foram calculados pela fórmula $DP = (x - média)/desvio padrão$, em que x é uma medida individual do grupo DIGH, e a média e o desvio padrão referem-se ao grupo controle. A distribuição do EDP normal tem uma média de 0 e um desvio padrão de ± 1 . Valores SDS acima de +2 ou abaixo de -2 são anormais.

O software estatístico SPSS/PC 27 (SPSS, Inc., Chicago, IL) foi utilizado. A significância estatística foi estabelecida em $p < 0,05$.

7 RESULTADOS

A Tabela 1 abaixo demonstra a comparação das medidas antropométricas, lateralidade, incapacidade dos escores do questionário de braço, ombro e mão (DASH) e a presença de tendinose ou ruptura entre 20 DIGH e 20 controles.

Tabela 1. Comparação das medidas antropométricas; lateralidade; dados do questionário Incapacidades do braço, ombro e mão (DASH) expressos nos domínios físico, sintoma e social; e presença de tendinose ou rupturas entre 20 IGHD e 20 controles.

Parâmetros	DIGH	Controle	IC 95%	P	p
Idade (years)	50,4 (14.7)	51,6 (13.6)	-10,3 to 7,9	0,790	
Sexo, masculino (n,%)	10(50)	9 (45)	-0,24 to 0,33	1	
Altura (m)	1,3 (0,1)	1,6 (0,1)	-0,43 to -0,30	<0,0001	
Peso (Kg)	40,2 (8,1)	73,0 (17,2)	-41,3 to -24,0	<0,0001	
IMC (Kg/m ²)	25,4 (5.2)	27,3 (3.9)	-4,8 to 1,04	0,201	
Lateralidade, direita n(%)	18 (90)	18 (90)	-0,21 to 0,21	1	
Domínio físico	24.5 (15,2)	27.5 (25,2)	-17,7 to 1,2	0,385	
Domínio de sintomas	6 (2)	12 (11)	-9,6 to -2,5	<0,0001	
Domínio Social	3,5 (3,0)	5 (3,7)	-2,7 to 5,2	0,441	
DASH-S	7 (14,2)	10,0 (32,3)	- 19,2 to 2,6	0,422	
Tendinose, n (%)	1	3	-0,31 to 0,11	0,605	
Ruptura, n (%)	0	6	-0,52 to -0,08	0,02	

Não houve diferença de idade, sexo e lateralidade entre os dois grupos. Altura, peso e IMC foram, como esperado, menores reduzidos em DIGH. Não houve diferença no escore DASH entre IGHD e controles, mas IGHD queixou-se menos de sintomas ($p=0,002$). O número de indivíduos com tendinose foi semelhante nos 2 grupos, mas o número de indivíduos com lesões foi maior no grupo controle ($p=0,02$, efeito de tamanho de 0,7).

A Tabela 2 abaixo mostra os resultados das medidas ultrassonográficas da espessura das porções anterior, medial e posterior do tendão do supraespinal e do espaço subacromial em 40 IGHD e 40 controles. Todos os valores absolutos foram reduzidos em IGHD em comparação aos controles.

Tabela 2. Comparação das medidas ultrassonográficas das espessuras das porções anterior, medial e posterior do tendão do supraespinhal e do espaço subacromial em 40 ombros no grupo DIGH e 40 ombros no grupo controle.

Parâmetros	DIGH	Controle	IC 95%	<i>P</i>	<i>p</i>
Anterior(mm)	0,45 (0,07)	0,74 (0.19)	-0,36 to -0,23	<0,0001	
Medial(mm)	0,52 (0,10)	0,74 (0.19)	-0,29 to -0,15	<0,0001	
Posterior (mm)	0,63 (0,11)	0,76 (0.24)	-0,21 to -0,04	0,007	
Espaço subacromial (mm)	1,07 (0,16)	1,21 (0.26)	-0,24 to -0,05	0,003	

A comparação das medidas do tendão 'supraespinhal são mostrados no gráfico 1 e a medida do espaço subacromial no gráfico 2 abaixo.

Gráfico 1- Espessuras das porções do tendão supraespinhal em ombros de indivíduos com deficiência isolada do hormônio do crescimento (IGHD) e do grupo controle.

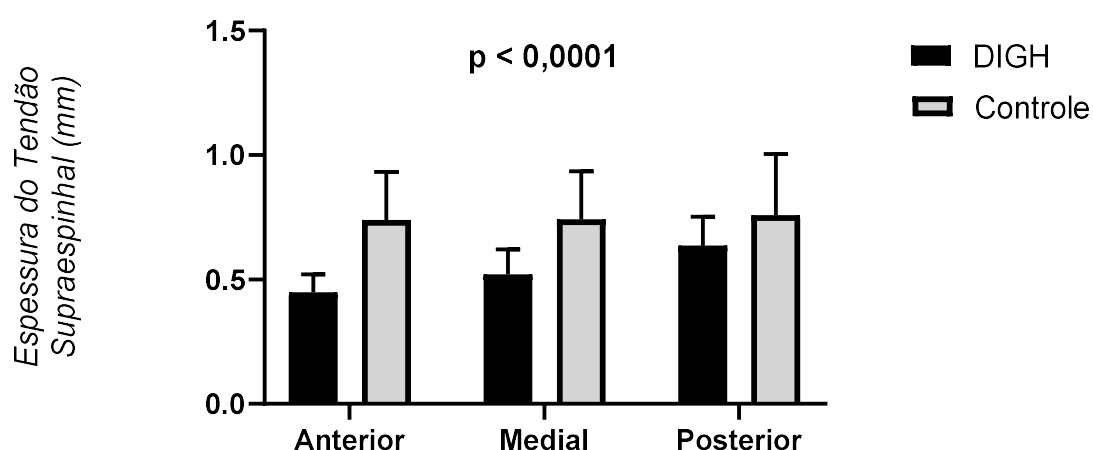
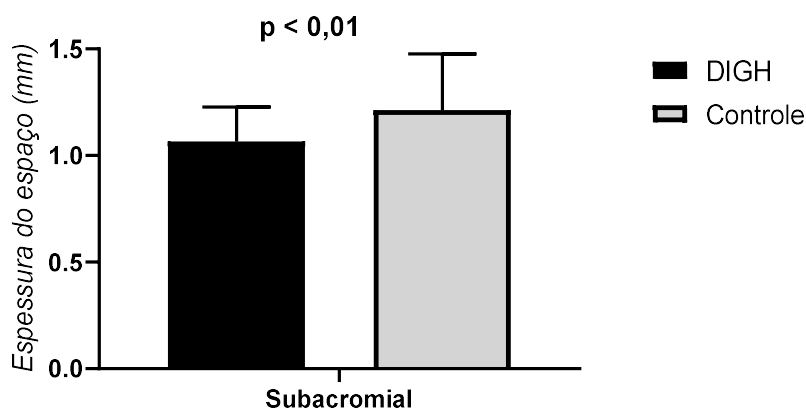


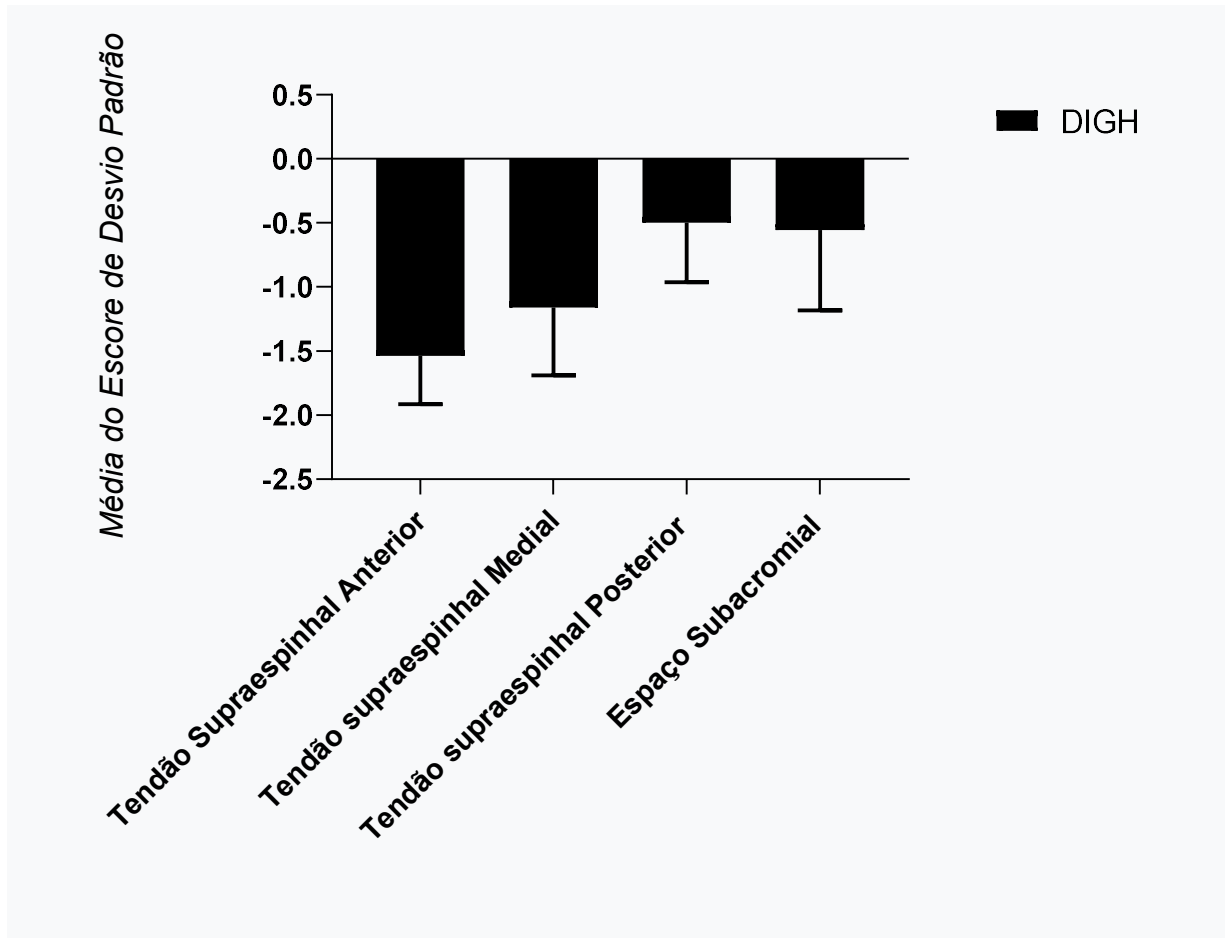
Gráfico 2- Medida do espaço subacromial nos ombros de indivíduos com DIGH e do grupo Controle.



A ferramenta estatística MANCOVA revelou que o grupo teve um efeito significativo nas variáveis ultrassonográficas (eta quadrado parcial de 0,585, poder de 1, $p < 0,001$). Este efeito é verificado na espessura anterior (eta quadrado parcial de 0,545, potência de 1, $p < 0,001$), espessura medial (eta quadrado parcial de 0,382, potência de 1, $p < 0,001$) do tendão supraespinhal, na espessura do espaço subacromial (eta ao quadrado parcial de 0,156, potência de 0,954, $p < 0,001$ e na espessura posterior do tendão do supraespinhal (eta ao quadrado parcial de 0,112, potência de 0,855, $p = 0,003$). O sexo teve um efeito menor, mas significativo, nas variáveis ultrassonográficas (eta quadrado parcial de 0,159, poder de 0,795, $p = 0,019$). Esse efeito é verificado na espessura medial (eta quadrado parcial de 0,126, potência de 0,897, $p = 0,002$), na espessura posterior do tendão supraespinhal (eta quadrado parcial de 0,091, potência de 0,765, $p = 0,008$) e na espessura anterior do tendão do supraespinhal (eta parcial ao quadrado de 0,090, potência de 0,759, $p = 0,009$). A idade não influenciou essas variáveis.

A ordem de redução da media do EDP médio em ordem crrscente: espessura anterior do tendão do supraespinhal (-1,53), espessura medial do tendão supraespinhal (-1,16), medida do espaço subacromial (-0,56) e espessura posterior do tendão do supraespinhal (-0,50), vide gráfico 3.

Gráfico 3. Relação do Escore do Desvio Padrão (DP) das medidas das porções do tendão supraespinhal e do espaço subacromial.



8 DISCUSSÃO

Neste trabalho mostramos que indivíduos adultos com DIGH congênita vitalícia, grave e não tratada, com idade média de 50 anos, avaliados por uma escala validada de incapacidade de Ombro, braço e mão (Disabilities Arm, Shoulder and Hand - DASH), têm uma pontuação global semelhante a controles e ainda queixam-se menos de sintomas relacionados ao ombro. É digno de registro que essas pessoas muito baixas, que muitas vezes precisam levantar os braços acima da cintura escapular ao longo de suas vidas, têm menos rupturas do manguito rotador do que os controles locais de estatura normal. Além disso, a magnitude da redução das medidas de US do tendão do supraespinhal e do espaço subacromial não foi uniforme, havendo maior redução da espessura da porção anterior e média do tendão do supraespinhal.

Para avaliar a função do ombro, usamos o questionário DASH, um instrumento de resultado específico para avaliação do membro superior [23-25]. Porém, pelo fato desses sujeitos baixos, vivendo em um mundo de pessoas com estatura normal, apresentarem um escore total de DASH semelhante ao dos controles sugere uma adaptação biológica, que supera a falta de adaptação em seus domicílios (a maioria dos indivíduos com DIGH se casa com pessoas de estatura normal), de seu ambiente de trabalho e lazer. Além disso, esses indivíduos com DIGH queixam-se menos de sintomas relacionados ao ombro (dor relacionada à atividade, formigamento, fraqueza e rigidez) do que os controles normais. Este achado está de acordo com sua excelente qualidade de vida avaliada pelo Life Satisfaction Hypopituitarism Module (QLS-H) na pontuação total em suas nove categorias, (incluindo resistência física e gerenciamento de distúrbios cotidianos) [18]. E contrasta com os escores mais baixos de qualidade de vida que foram descritos em adultos com DGH adquirida [42], sugerindo que a DGH congênita vitalícia tem um efeito diferente na qualidade de vida do que a DGH adquirida com início na idade adulta.

Os achados da função do ombro concordam com nossos dados anteriores, mostrando que esses indivíduos com DIGH não tratados têm melhores parâmetros de força muscular (ajustados para peso e massa livre de gordura) do que os controles e maior resistência periférica à fadiga, demonstrando função muscular satisfatória [13]. Assim, o fenótipo benéfico no osso e nos músculos nesses indivíduos [13-15] agora é estendido aos tendões, pelo menos no tendão supraespinhal.

Em indivíduos com secreção normal de GH, a fisiopatologia da deposição calcificada intratendínea, encontrada no tendão supraespinal e causando as roturas do manguito rotador, é complexa: além da precipitação de íons inorgânicos, envolve um processo ativo mediado por células que são progenitoras com potencial de multidiferenciação que podem desempenhar um papel determinante. É possível que a diferenciação errônea das células progenitoras do tendão em condrócitos ou osteoblastos (ao invés de tenócitos) possa contribuir para sua patogênese. Células como macrófagos e osteoclastos, citocinas inflamatórias e proteínas da matriz extracelular participam desse processo [43]. É intrigante a ausência de rotura (ruptura) no tendão do supraespinal, principal sítio de patologia clinicamente significativa nesses indivíduos portadores de DIGH. Eles são menos propensos a ter placas abdominais e carotídeas e aórticas do que os controles, mesmo estando expostos a fatores de risco cardiovascular ao longo da vida. [15, 44-45]. Além disso, apresentam acúmulo significativamente menor de cálculos supragengivais [46], e seus macrófagos são menos propensos à infecção por *Leishmania amazonensis* e produzem menos citocinas inflamatórias e anti-inflamatórias [47]. Esses achados sugerem que a DIGH reduz a inflamação e a calcificação. Além disso, recentemente descrevemos uma regulação significativa de miRNAs relacionados à idade nesses indivíduos com DIGH [48]. Verificou-se que os principais miRNAs relacionados à idade, miR-100-5p, miR-195-5p, miR181b-5p e miR-30e-5p, regulam a expressão *in vitro* dos genes relacionados à idade, como mTOR, AKT, NFκB e IRS1, envolvidos na sinalização de insulina, vias relacionadas ao envelhecimento e inflamação [46]. Portanto, essa assinatura favorável de miRNA pode contribuir para a redução da inflamação e deposição de calcário no tendão supraespinal, mesmo em ombros que podem ser submetidos a uso excessivo ao longo da vida.

Outro achado interessante do presente estudo é a diferença nas magnitudes da redução das variáveis tendíneas e do espaço subacromial expressas em EDP. A espessura da porção anterior do tendão do supraespinal foi a dimensão mais reduzida, com valor de EDP quase três vezes menor que o do espaço subacromial. Diferença na magnitude da redução de tamanho também é observada em órgãos intra-abdominais [49], largura faríngea [50], estatura, perímetro cefálico, medidas cefalométricas, arcadas dentárias e dentes [3, 51]. Mesmo estruturas sincronizadas como a maxila e a mandíbula podem ter diferentes graus de redução com a maxila e suas dimensões relacionadas sendo menores que as dimensões mandibulares. Essa discrepância provavelmente reflete diferentes papéis dos componentes do sistema somatotrófico no tamanho e função do corpo [8, 12, 17].

A dor no ombro é comum e representa um fardo substancial para a sociedade. É causada pelo contato físico durante o movimento do braço entre os tendões do manguito rotador e um esporão de osso ou tecido mole associado que se projeta no espaço subacromial. A descompressão cirúrgica ou a artroscopia que amplia o espaço subacromial restrito pode curar ou reduzir os sintomas [52]. Especulamos que a dimensão relativamente preservada do espaço subacromial nesses indivíduos com DIGH proporciona contato mecânico reduzido entre os tendões do manguito rotador e o acrômio sobrejacente e possíveis esporões ósseos e/ou calcificações, evitando o impacto principalmente em posições como o arco doloroso (entre 60 e 120 graus de elevação externa), movimento frequentemente realizado por esses sujeitos em suas atividades diárias.

Nosso trabalho tem algumas limitações. O número relativamente baixo de pacientes pode aparecer como uma limitação deste trabalho. No entanto, o efeito obtido confirma que o tamanho amostral calculado foi adequado. Além disso, considerando a raridade da DIGH e o fato de que a deficiência de GH é tratado na maior parte do mundo, este é um grupo excepcionalmente grande. Em segundo lugar, analisamos uma escala auto-referida de deficiência do ombro, uma avaliação indireta de função. Porém com ausência de um detalhado exame físico, evitamos comentários sobre algum diagnóstico específico.

Tais indivíduos adultos com DIGH não tratada, resultando em baixa estatura acentuada e, conseqüentemente, com elevação frequente dos braços acima da cintura escapular, apresentam menos sintomas relacionados ao ombro e apresentam menos lesões no tendão supraespinhal do que os controles.

Esses achados representam mais uma vantagem adaptativa dessa coorte.

Este trabalho tem pelo menos duas possibilidades de desdobramentos. O primeiro seria comparar os atuais dados de um fenótipo saudável no ombro obtido em um grupo com acentuada baixa estatura e deficiência de GH, com um grupo com similar baixa estatura sem deficiência de GH, que poderia utilizar os pacientes com síndrome 3M e Acondroplasia disponíveis na região como o trabalho feito previamente na avaliação vocal dos anões de Itabaianinha [53]. Este novo trabalho pode filtrar se os dados obtidos no atual trabalho devem-se a baixa estatura ou a deficiência de GH.

Um segundo trabalho seria comparar os atuais achados na deficiência de GH com uma situação de excesso de GH (pacientes com Acromegalia), também disponíveis no Serviço de Endocrinologia do HU/UFS, Aracaju. Na Acromegalia há descrição de lesões articulares, com

escassas descrições nos ombros [54,55]. Baseados nos dados do atual trabalho, especulamos encontrar mais sintomas e lesões nos ombros dos pacientes acromegálicos

9 CONCLUSÃO

1. Os valores absolutos das espessuras do tendão supraespinal e a medida do espaço subacromial são reduzidos nos indivíduos com DIGH;
2. Os indivíduos com DIGH apresentam menos lesões no tendão supraespinal do que os controles.
3. A ordem de redução do EDP's médio foi em ordem crescente: espessura anterior do tendão do supraespinal, espessura medial do tendão supraespinal, medida do espaço subacromial e espessura posterior do tendão do supraespinal.
4. Os indivíduos com DIGH apresentam escore DASH similar aos controles, mas relatam menos sintomas relacionados aos membros superiores

REFERÊNCIAS

1. Lefebvre, V., Bhattaram, P.: Vertebrate skeletogenesis. *Curr Top Dev Biol.* 90, 291-317 (2010). doi: 10.1016/S0070-2153(10)90008-2. PMID: 20691853; PMCID: PMC3077680.
2. Aguiar-Oliveira, M.H., Bartke, A.: Growth Hormone Deficiency: Health and Longevity. *Endocr Rev.* 40(2), 575-601 (2019). doi: 10.1210/er.2018-00216. PMID: 30576428; PMCID: PMC6416709.
3. Oliveira-Neto, L.A., Nascimento, J.K.F., Salvatori, R., Oliveira-Santos, A.A., Girão, R.S., Silva, E.V., Santos, A.L.M., Cunha, M.M., Bittencourt, M.A.V., Rodrigues, G.T., Andrade, B.M.R., Oliveira, A.H.A., Valença, E.H.O., Aguiar-Oliveira, M.H.: Growth of teeth and bones in adult subjects with congenital untreated isolated growth hormone deficiency. *Growth Horm IGF Res.* 65, 101469 (2022). doi: 10.1016/j.ghir.2022.101469. PMID: 35696752.
4. Ludewig, P.M., Phadke, V., Braman, J.P., Hassett, D.R., Cieminski, C.J., LaPrade, R.F.: Motion of the shoulder complex during multiplanar humeral elevation. *J Bone Joint Surg Am.* 91(2), 378-389 (2009). doi: 10.2106/JBJS.G.01483. PMID: 19181982; PMCID: PMC2657311.
5. Riddervold, B., Andersen, J.H., Dalbøge, A.: Occupational lifting, carrying, pushing, pulling loads and risk of surgery for subacromial impingement syndrome: a register-based cohort study. *Occup Environ Med.* 79(9), 618-623 (2022). doi:10.1136/oemed-2021-108166.
6. Meyers, A.R., Wurzelbacher, S.J., Krieg, E.F., Ramsey, J.G., Crombie, K., Christianson, A.L., Luo, L., Burt, S.: Work-Related Risk Factors for Rotator Cuff Syndrome in a Prospective Study of Manufacturing and Healthcare Workers. *Hum Factors.* (2021). doi: 10.1177/00187208211022122. Epub ahead of print. PMID: 34148475; PMCID: PMC8685298.
7. Kang, S.W., Park, C.K., Woo, S.H., Kim, T.-W., Moon, M.-H., Yang, J.-H., Choi, M.-H.: Factors Influencing the Size of a Non-Traumatic Full-Thickness Rotator Cuff Tear: Focusing

on Socioeconomic Factors. *Int J Environ Res Public Health*. 19(10), 6137 (2022). doi: 10.3390/ijerph19106137. PMID: 35627675; PMCID: PMC9140797.

8. Aguiar-Oliveira, M.H., Salvatori, R.: Disruption of the GHRH receptor and its impact on children and adults: The Itabaianinha syndrome. *Rev Endocr Metab Disord*. 22(1), 81-89 (2021). doi: 10.1007/s11154-020-09591-4.

9. Aguiar-Oliveira, M.H., Oliveira, F.T., Pereira, R.M.C., Oliveira, C.R.P., Blackford, A., Valença, E.H.O., Santos, E.G., Gois-Junior, M.B., Meneguz-Moreno, R.A., Araújo, V.P., Oliveira-Neto, L.A., Almeida, R.P., Santos, M.A., Farias, N.T., Silveira, D.C.R., Cabral, G.W., Calazans, F.R., Seabra, J.D., Lopes, T.F., Rodrigues, E.O., Porto, L.A., Oliveira, I.P., Melo, E.V., Martari, M., Salvatori, R.: Longevity in untreated congenital growth hormone deficiency due to a homozygous mutation in the GHRH receptor gene. *J Clin Endocrinol Metab*. 95(2), 714-721 (2010). doi: 10.1210/jc.2009-1879.

10. Salvatori, R., Hayashida, C.Y., Aguiar-Oliveira, M.H., Phillips, J.A., Souza, A.H.O., Gondo, R.G., Toledo, S.P.A., Conceição, M.M., Prince, M., Maheshwari, H.G., Baumann, G., Levine, M.A.: Familial Dwarfism due to a novel mutation of the Growth hormone-releasing hormone receptor gene. *J Clin Endocrinol Metab*. 84(3), 917-923 (1999). doi:10.1210/jcem.84.3.5599.

11. Aguiar-Oliveira, M.H., Gill, M.S., S.E., Barretto, A., Alcântara, M.R.S., Miraki-Moud, F., Menezes, C.A., Souza, A.H.O., Martinelli, C.E., Pereira, F.A., Salvatori, R., Levine, M.A., Shalet, S.M., Camacho-Hubner, C., Clayton, P.E.: 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*. 84(11), 4118-4126 (1999). doi:10.1210/jcem.84.11.6133.

12. Aguiar-Oliveira, M.H., Souza, A.H.O., Oliveira, C.R.P., Campos, V.C., Oliveira-Neto, L.A., Salvatori, R.: 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. *Eur J Endocrinol.* 177(2), R85–97 (2017). doi: 10.1530/EJE-16-1047.

13. Andrade-Guimarães, A.L., Aguiar-Oliveira, M.H., Salvatori, R., Carvalho, V.O, Alvim-Pereira, F., Daniel, C.R.A., Brasileiro, G.A. M., Santana-Ribeiro, A.A., Santos-Carvalho, H.A., Oliveira, C.R.P., Vieira, E.R, Gois-Junior, M.B.: Adult individuals with congenital, untreated, severe isolated growth hormone deficiency have satisfactory muscular function. *Endocrine.* 63, 112-119 (2019). doi: 10.1007/s12020-018-1763-5.

14. Epitacio-Pereira, C.C., Silva, G.M.F., Salvatori, R., Santana, J.A.M., Pereira, F.A., Gois-Junior, M.B., Britto, A.V.O., Oliveira, C.R.P., Souza, A.H.O., Santos, E.G., Campos, V.C., Pereira, R.M.C., Valença, E.H.O., Barbosa, R.A.A., Farias, M.I.T., de Paula, F.J.A., Ribeiro, T.V., Oliveira, M.C.P., Aguiar-Oliveira, M.H.: Isolated GH deficiency due to a GHRH receptor mutation causes hip joint problems and genu valgum and reduces size but not density of trabecular and mixed bone. *J Clin Endocrinol Metab.* 98(11), E1710-1715 (2013). doi: 10.1210/jc.2013-2349.

15. Souza, A.H., Farias, M.I.T., Salvatori, R., Silva, G.M.F., Santana, J.A.M., Pereira, F.A., de Paula, F.J.A., Valença, E.H.O., Melo, E.V., Barbosa, R.A.A., Pereira, R.M.C., Gois-Junior, M.B., Aguiar-Oliveira, M.H.: 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.* 47, 191-197 (2014). doi: 10.1007/s12020-013-0118-5.

16. Aguiar-Oliveira, M.H., Oliveira, F.T., Pereira, R.M.C., Oliveira, C.R.P., Blackford, A., Valença, E.H.O., Santos, E.G., Gois-Junior, M.B., Meneguz-Moreno, R.A., Araújo, V.P., Oliveira-Neto, L.A., Almeida, R.P., Santos, M.A., Farias, N.T., Silveira, D.C.R., Cabral, G.W., Calazans, F.R., Seabra, J.D., Lopes, T.F., Rodrigues, E.O., Porto, L.A., Oliveira, I.P.,

Melo, E.V., Martari, M., Salvatori, R.: Longevity in untreated congenital growth hormone deficiency due to a homozygous mutation in the GHRH receptor gene. *J Clin Endocrinol Metab.* 95(2), 714-721 (2010). doi: 10.1210/jc.2009-1879. PMID: 19965916; PMCID: PMC2840870.

17. Aguiar-Oliveira MH, Salvatori R. The state of Sergipe contribution to GH research: from Souza Leite to Itabaianinha syndrome. *Arch Endocrinol Metab.* 66(6), 919-928 (2022). doi: 10.20945/2359-3997000000567. PMID: 36394485.

18. Barbosa, J.A.R., Salvatori, R., Oliveira, C.R.P., Pereira, R.M.C., Farias, C.T., Britto, A.V.O., Farias, N.T., Blackford, A., Aguiar-Oliveira, M.H.: Quality of life in congenital, untreated, lifetime isolated growth hormone deficiency. *Psychoneuroendocrinology.* 34, 894-900 (2009). doi:10.1016/j.psyneuen.2009.01.001.

19. Nygaard, N.B., Thomsen, G.F., Rasmussen, J., Skadhauge, L.R., Gram, B.: Ergonomic and individual risk factors for musculoskeletal pain in the ageing workforce. *BMC Public Health.* 22(1), 1975 (2022). doi: 10.1186/s12889-022-14386-0. PMID: 36303167; PMCID: PMC9615169.

20. Miranda, H., Viikari-Juntura, E., Heistaro, S., Heliövaara, M., Riihimäki, H.: A population study on differences in the determinants of a specific shoulder disorder versus nonspecific shoulder pain without clinical findings. *Am J Epidemiol.* 161(9), 847-855 (2005). doi: 10.1093/aje/kwi112. PMID: 15840617.

21. Yamamoto, A., Takagishi, K., Osawa, T., Yanagawa, T., Nakajima, D., Shitara, H., Kobayashi, T.: Prevalence and risk factors of a rotator cuff tear in the general population. *J Shoulder Elbow Surg.* 19(1), 116-120 (2010). doi: 10.1016/j.jse.2009.04.006. PMID: 19540777.

22. Gupta, H., Robinson, P.: Normal shoulder ultrasound: anatomy and technique. *Semin Musculoskelet Radiol.* 19, 203-211 (2015). doi: 10.1055/s-0035-1549315. PMID: 26021582.

23. Gummesson, C., Atroshi, I., Ekdahl, C.: The disabilities of the arm, shoulder and hand (DASH) outcome questionnaire: longitudinal construct validity and measuring self-rated health change after surgery. *BMC Musculoskelet Disord.* 4, 11 (2003). doi: 10.1186/1471-2474-4-11.
24. Kennedy, C.A., Beaton, D.E.: A user's survey of the clinical application and content validity of the DASH (Disabilities of the Arm, Shoulder and Hand) outcome measure. *J Hand Ther.* 30(1), 30-40.e2 (2017). doi: 10.1016/j.jht.2016.06.008.
25. Angst, F., Schwyzer, H.K., Aeschlimann, A., Simmen, B.R., Goldhahn, J.: Measures of adult shoulder function: Disabilities of the Arm, Shoulder, and Hand Questionnaire (DASH) and its short version (QuickDASH), Shoulder Pain and Disability Index (SPADI), American Shoulder and Elbow Surgeons (ASES) Society standardized shoulder assessment form, Constant (Murley) Score (CS), Simple Shoulder Test (SST), Oxford Shoulder Score (OSS), Shoulder Disability Questionnaire (SDQ), and Western Ontario Shoulder Instability Index (WOSI). *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 63(Suppl 11), S174-188 (2011). doi: 10.1002/acr.20630. PMID: 22588743.
26. Giustina A, Mazziotti G, Canalis E. Growth hormone, insuline-like growth factors, and the skeleton. *Endocr Rev.* 2008; 29: 535-559.
27. Andreassen TT, Oxlund H. The effects of growth hormone on cortical and cancellous boné. *J. Musculoskel Neuron Interact.* 2001;2: 49-58.
28. Rosem CJ, Kurland ES, Vereault D et al: Association between sérum insulin-growth-factor 1 (IGF1) gene: implications for genetic studies of boné mineral density. *J Clin Endocrinol Metab* 83: 2286-90, 1998.
29. Ljunghall S, Johansson AG, Burman P, Kampe O, Lindh E, Karlsson F. Low plasma levels of insulin- like growth fator 1 (IGF-I) in male patients with idiopathic osteoporosis. *J Intern Med.* 1992; 232:59-64

30. J.B. Tyrovola, The 'Mechanostat' principle and the osteoprotegerin-OPG/RANKL/RANK system PART II. The role of the hypothalamic-pituitary axis. *J. Cell. Biochem.* 966, 1- 20 (2016).
31. N. Improda, D. Capalbo, A. Esposito, M. Salerno, Muscle and skeletal health in children and adolescents with GH deficiency. *Best. Pract. Res. Clin. Endocrinol. Metab.* 30, 771-783 (2016).
32. L.J. Woodhouse. A. Mukherjee, S.M. Shalet, S. Ezzat, The influence of growth hormone status on physical impairments, functional limitations, and health-related quality of life in adults. *Endocr. Rev.* 27, 287-317 (2006).
33. A. Sartorio, F. Agosti, A.D.Col, G. Mazzilli, N. Marazzi, C. Busti, R.Galli, C.L.Lafortuna, Muscle strength and power, maximum oxygen consumption, and body composition in middle-aged short-stature adults with childhood-onset growth hormone deficiency. *Arch. Med. Res.*39, 78-83 (2008).
34. Miranda, H., Viikari-Juntura, E., Heistaro, S., Heliövaara, M., Riihimäki, H.: A population study on differences in the determinants of a specific shoulder disorder versus nonspecific shoulder pain without clinical findings. *Am J Epidemiol.* 161(9), 847-855 (2005). doi: 10.1093/aje/kwi112. PMID: 15840617.
35. Riddervold, B., Andersen, J.H., Dalbøge, A.: Occupational lifting, carrying, pushing, pulling loads and risk of surgery for subacromial impingement syndrome: a register-based cohort study. **Occup Environ Med.** 79(9), 618–23 (2022). doi:10.1136/oemed-2021-108166
36. Lei M, Zhang M, Luo N, Ye J, Lin F, Chen Y, Chen J, Xiao M. The clinical performance of ultra-low-dose shoulder CT scans: The assessment on image and physical 3D printing models. *PLoS One.* 2022 Sep 26;17(9):e0275297. doi: 10.1371/journal.pone.0275297. PMID: 36155982; PMCID: PMC9512178.

37. Simon MJK, Regan WD. Utilization of MRI in surgical decision making in the shoulder. *BMC Musculoskelet Disord*. 2022 Jun 18;23(1):588. doi: 10.1186/s12891-022-05541-0. PMID: 35717178; PMCID: PMC9206361.
38. Orfale, A.G., Araújo, P.M., Ferraz, M.B., Natour, J.: Translation into Brazilian Portuguese, cultural adaptation and evaluation of the reliability of the Disabilities of the Arm, Shoulder and Hand Questionnaire. *Braz J Med Biol Res*. 38(2), 293-302 (2005). doi: 10.1590/S0100-879X2005000200018.
39. Strakowski, J.A., Visco, C.J.: Diagnostic and therapeutic musculoskeletal ultrasound applications of the shoulder. *Muscle Nerve*. 60(1), 1-6 (2019). doi: 10.1002/mus.26505. PMID: 31054148.
40. Martinoli, C., Bianchim, S., Derchi, L.E.: Tendon and nerve sonography. *Radiol Clin North Am*. 37(4), 691–711 (1999). doi: 10.1016/S0033-8389(05)70124-X.
41. Richardson, J.T.E.: Eta squared and partial eta squared as measures of effect size in educational research. *Educ. Res. Rev.* 6(2), 135-147 (2011). doi.org/10.1016/j.edurev.2010.12.001.
42. Crespo, I., Santos, A., Webb, S.M.: Quality of life in patients with hypopituitarism. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes.* 22(4), 306-312 (2015). doi: 10.1097/MED.000000000000169. PMID: 26103454.
- 43 Oliva, F., Via, A.G., Maffulli, N.: Physiopathology of intratendinous calcific deposition. *BMC Med*. 10, 95 (2012). doi: 10.1186/1741-7015-10-95. PMID: 22917025; PMCID: PMC3482552.
44. Oliveira, J.L.M., Marques-Santos, C., Barreto-Filho, J.A., Filho, R.X., Britto, A.V.O., Souza, A.H.O., Prado, C.M., Oliveira, C.R.P., Pereira, R.M.C., Vicente, T.A.R., Farias, C.T., Aguiar-Oliveira, M.H., Salvatori, R.: 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.* 91(6), 2093-2099 (2006).

45. Costa, U.M.M., Oliveira, C.R.P., Salvatori, R., Barreto-Filho, J.A.S, Campos, V.C., Oliveira, F.T, Rocha, I.E.S., Oliveira, J.L.M., Silva, W.A., Aguiar-Oliveira, M.H.: Brazilian adult individuals with untreated isolated GH deficiency do not have accelerated subclinical atherosclerosis. *Endocr Connect.* 5(1), 41-46 (2016). doi: 10.1530/EC-15-0118.

46. Britto, I.M.P.A., Aguiar-Oliveira, M.H., Oliveira-Neto, L.A., Salvatori, R., Souza, A.H.O., Araujo, V.P., Corraini, P., Pannuti, C.M., Romito, G.A., Pustiglioni, F.E.: Periodontal disease in adults with untreated congenital growth hormone deficiency: a case-control study. *J Clin Periodontol.* 38(6), 525-531 (2011). doi: 10.1111/j.1600-051X.2011.01721.x. PMID: 21488932.

47. Barrios, M.R., Campos, V.C., Peres, N.T.A., de Oliveira, L.L., Cazzaniga, R.A., Santos, M.B., Aires, M.B., Silva, R.L.L., Barreto, A., Goto, H., Almeida, R.P., Salvatori, R., Aguiar-Oliveira, M.H., Jesus, A.M.R.: Macrophages From Subjects with Isolated GH/IGF-I Deficiency Due to a GHRH Receptor Gene Mutation Are Less Prone to Infection by *Leishmania amazonensis*. *Front Cell Infect Microbiol.* 9, 311 (2019). doi: 10.3389/fcimb.2019.00311. PMID: 31544067; PMCID: PMC6730494.

48. Saccon TD, Schneider A, Marinho CG, Nunes, A.D.C., Nouredine, S., Dhahbi, J., Lopez, Y.O.N., LeMunyan, G., Salvatori, R., Oliveira, C.R.P., Oliveira-Santos, A.A., Musi, N., Bartke, A., Aguiar-Oliveira, M. H., Masternak, M.M. Circulating microRNA profile in humans and mice with congenital GH deficiency. *Aging Cell.* 20(7), e13420 (2021). doi: 10.1111/accel.13420. PMID: 34118183; PMCID: PMC8282278.

49. Oliveira, C.R.P., Salvatori, R., Nóbrega, L.M.A., Carvalho, E.O.M., Menezes, M., Farias, C.T., Britto, A.V.O., Pereira, R.M.C., Aguiar-Oliveira, M.H.: Sizes of abdominal organs in adults with severe short stature due to severe, untreated, congenital GH deficiency caused by

a homozygous mutation in the GHRH receptor gene. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 69, 153-158 (2008). doi: 10.1111/j.1365-2265.2007.03148.x.

50. Reinheimer, D.M., Andrade, B.M.R., Nascimento, J.K.F., Fonte, J.B.M., Araújo, I.M.P., Martins-Filho, P.R.S., Salvatori, R., Valença, E.H.O., Oliveira, A.H.A., Aguiar-Oliveira, M.H., Oliveira-Neto, L.A.: Formant Frequencies, Cephalometric Measures, and Pharyngeal Airway Width in Adults with Congenital, Isolated, and Untreated Growth Hormone Deficiency. *J Voice*. 35(1), 61-68 (2021). doi: 10.1016/j.jvoice.2019.04.014.

51. Girão, R.S., Aguiar-Oliveira, M.H., Andrade, B.M.R., Bittencourt, M.A.V., Salvatori, R., Silva, E.V., Santos, A.L.M., Cunha, M.M., Takeshita, W.M., Oliveira, A.H.A., Valença, E.H.O., Oliveira-Santos, A.A., Oliveira-Neto, L.A.: Dental arches in inherited severe isolated growth hormone deficiency. *Growth Horm IGF Res*. 62, 101444 (2022). doi: 10.1016/j.ghir.2022.101444. PMID: 35151933.

52. Beard, D.J., Rees, J.L., Cook, J.A., Rombach, I., Cooper, C., Merritt, N., Shirkey, B.A., Donovan, J., Gwilym, S., Savulescu, J., Moser, J., Gray, A., Jepson M., Tracey, I. Judge, A., Wartolowska, K., Carr, A.J.: Arthroscopic subacromial decompression for subacromial shoulder pain (CSAW): a multicentre, pragmatic, parallel group, placebo-controlled, three-group, randomised surgical trial. *Lancet*. 391(10118), 329-338 (2018). doi:10.1016/S0140-6736(17)32457-1.

53. Valença EH, Souza AH, Oliveira AH, Valença SL, Salvatori R, Gonçalves MI, Oliveira-Neto LA, Barros AD, Nascimento UN, Oliveira CR, Cardoso DF, Melo VA, Aguiar-Oliveira MH. Voice quality in short stature with and without GH deficiency. *J Voice*. 2012 Sep;26(5):673.e13-9. doi: 10.1016/j.jvoice.2011.12.009. Epub 2012 Jun 13. PMID: 22698553.

54. Gadelha MR, Kasuki L, Lim DST, Fleseriu M. Systemic Complications of Acromegaly and the Impact of the Current Treatment Landscape: An Update. *Endocr Rev.* 2019 Feb 1;40(1):268-332. doi: 10.1210/er.2018-00115. PMID: 30184064.
55. Claessen KM, Mazziotti G, Biermasz NR, Giustina A. Bone and Joint Disorders in Acromegaly. *Neuroendocrinology.* 2016;103(1):86-95. doi: 10.1159/000375450. Epub 2015 Jan 29. PMID: 25633971.

APÊNDICE A

ARTIGO “Function and form and of the shoulder in congenital and untreated growth hormone deficiency”, submetido a Revista “Endocrine Springer”

Dear Prof Aguiar-Oliveira,

Thank you for submitting your manuscript, Function and form of the shoulder in congenital and untreated growth hormone deficiency, to Endocrine. The submission id is: ENDO-D-23-00034. Please refer to this number in any future correspondence.

During the review process, you can keep track of the status of your manuscript.

Your username is: herminio@infonet.com.br

If you forgot your password, you can click the 'Send Login Details' link on the EM

Login page at <https://www.editorialmanager.com/endo/>

Should you require any further assistance please feel free to e-mail the Editorial Office by clicking on "Contact Us" in the menu bar at the top of the screen.

With kind regards,

Springer Journals Editorial Office

Endocrine

Function and form of the shoulder in congenital and untreated growth hormone deficiency

Hertz T. Santos-Júnior¹, Victor M. Silva-Albuquerque², Roberto Salvatori³, Enaldo V. Melo⁴, Alécia A. Oliveira-Santos⁴, Carla R. P. Oliveira⁴, Viviane C. Campos⁴, Cynthia S. Barros-Oliveira⁴, Nelmo V. Menezes⁴, Elenilde G. Santos⁴, Francisco A. Pereira⁴, Nathalie O. Santana⁴, Vanderlan O. Batista⁴, Keila R. Villar-Gouy⁴, Luiz A. Oliveira-Neto⁵, Manuel H. Aguiar-Oliveira⁴

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

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

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

⁴Division of Endocrinology, Health Sciences Graduate Program, Federal University of Sergipe 49060–100, Aracaju, Sergipe, Brazil.

⁵Postgraduate Program in Dentistry, Federal University of Sergipe, Aracaju, Sergipe, Brazil

Running Head: Shoulder in IGHD

Word count: 2981

Corresponding Author:

Manuel H. Aguiar-Oliveira MD, PhD
Division of Endocrinology Federal University of Sergipe
Division of Endocrinology University Hospital
Street Claudio Batista s/n
Aracaju, SE 49060–100, Brazil
Phone: (55) 79 32273026
E-mail: herminio@infonet.com.br

ABSTRACT

Objectives: The shoulder is the most mobile joint in the entire human body. During arm elevation, it requires the integrity of a set of muscles, bones, and tendons. Individuals with short stature often need to raise their arms above the shoulder girdle and may have functional restriction or shoulder injuries. The impact of isolated GH deficiency (IGHD) on joints remains not well defined. The purpose of this work is to evaluate the function and structure of the shoulder in short-statured adult individuals with untreated IGHD due to the same homozygous mutation in the GHRH receptor gene.

Methods: A cross-sectional study (evidence 3) was carried out in 20 GH-naïve IGHD subjects and 20 age-matched controls. They completed the disabilities of the arm, shoulder, and hand (DASH) questionnaire and shoulder ultrasound (US). Thickness of the anterior, medial, and posterior portions of the supraspinatus tendon and of subacromial space was measured, and the number of individuals with tendinosis or tearing of the supraspinatus tendon was registered.

Results: DASH score was similar between IGHD and controls, but IGHD subjects complained less of symptoms ($p=0.002$). The number of individual with tears was higher in the controls ($p=0.02$). As expected, the absolute US measurements were lower in IGHD, but the magnitude of the reduction was most pronounced in the thickness of the anterior portion of the supraspinatus tendon.

Conclusion: Adults with lifetime IGHD do not have functional shoulder restrictions, complain less of problems in performing upper extremity activities, and have fewer tendinous injuries than controls.

Key words: GH; GHRH receptor; IGF-1; supraspinatus tendon; subacromial space; shoulder.

INTRODUCTION

The ability to grow is a characteristic of all living beings, while the acquisition of a vertebral column or joints led to the emergence of vertebrate. The rigid, articulated elements of the vertebrate skeleton permit vertebrates, deliberate postures and movements. The subsequent acquisition of a skull, jaw, and appendicular skeleton allowed vertebrates to develop a defined brain, face, and limbs [1]. Prevertebrates grow using a variety of extra pituitary circuits, like insulin and growth factors (IGFs). However, to refine this purpose, vertebrates have developed the somatotrophic axis, with the pituitary growth hormone (GH) and circulating IGF type1 (IGF1), coupling their body growth with the increased ability to obtain food and to reproduce [2]. The somatotrophic system (the somatotrophic axis and extrapituitary circuits), extraordinarily complex and sometimes redundant, supports precise functions of the brain, immune system, and sense organs, as well as proper teeth, bones, muscles, and joints [3]. The shoulder is the most mobile joint in the entire human body. It combines the movement of the clavicular, scapular, and humeral bones during arm elevation, requiring the integrity of a set of tendons (rotator cuff) and muscles, mainly the deltoid. When the arm is lifted, it is the rotator cuff tendons that assist in this function [4]. Aging, body mass index (BMI), sex, socio-economic factors, and the occupational use of the shoulder with high mechanical exposures, especially lifting and carrying, are critical for shoulder function and structure [5-7].

The true impacts of GH deficiency (GHD) on bones and joints remain undefined. Acquired GHD is most often associated with several confounding factors, such as deficit of other pituitary hormones, inadequacy of the respective replacement therapies, surgery, or pituitary irradiation. Genetic isolated GHD (IGHD) provides a unique model to assess the effect of lack of GH on joints, but it is extremely rare, with most affected individuals receiving GH replacement in the few reported series [8].

We have described in the Brazilian city of Itabaianinha a large cohort of individuals [9] with severe IGHD caused by a homozygous (c.57+1G→A) mutation in the GHRH receptor (GHRHR) gene (*GHRHR* OMIM n.618157) [10]. Most affected adults did not receive GH replacement. They have very low (but detectable) serum GH levels, accompanied by IGF-1 concentrations close or below the lower detection limit of the assay [11]. These individuals exhibit severe proportionate short stature (final adult height 128.7 ± 5.9 cm in males and 117.6 ± 5.7 cm in females), doll-like facies, high-pitched voice, wrinkled skin, and

central obesity. They also have reduced muscle mass [12], ^{although} with parameters of muscle function adjusted for muscle mass that are better than controls [13]. These IGHD subjects have a higher prevalence of hip joint problems and genu valgum than local controls, without apparent clinical significance. Despite apparently reduced bone mineral density (BMD) (due to reduced bones size), they have similar volumetric BMD compared to normal controls [14]. The old IGHD subjects have actually less vertebral fractures when compared with age-matched controls [15]. The joint motion is normal at the elbows, knees, and hip, but has not yet been evaluated at the shoulder [14]. These IGHD individuals have normal longevity, with some centenarians [16]. Therefore, as they often need to raise their arms above the shoulder girdle during daily activities (figure 1), frequent injuries and/or functional restriction of the shoulder would be expected causing pain and or limitation. This contrasts with the scarcity of these complaints over almost thirty years of clinical follow up [17]. On other hand, their excellent quality of life (QoL) questionnaire results [18] testify against shoulder complaints, as showed in several non-GHD populations [19-21]. The purpose of this work was to evaluate the function and structure of the shoulder in these IGHD individuals. To assess the shoulder structure, we used ultrasonography (US), which has several advantages over other imaging modalities such as easy availability, short examination duration, low cost, portability, and dynamic capability [22].

SUBJECTS AND METHODS

SUBJECTS

In a cross-sectional study, IGHD subjects were recruited by advertising placed in the local Dwarfs Association building, and by word of mouth among the inhabitants of Itabaianinha. Inclusion criteria for IGHD were homozygosity for the c.57+1G→A *GHRHR* mutation, while homozygosity for the wild-type *GHRHR* allele was required for the control group. Exclusion criteria were age less than 30 years, previous GH replacement therapy, acute major trauma, or known pathology in the upper limb. Assuming a moderate effect of IGHD on functional and structural aspects of the shoulder and estimating a power of 0.8 with α of 0.05, we calculated that 20 individuals would be needed in each group. 22 IGHD individuals volunteered for the study, but two were excluded, one because very obese (uncommon in this IGHD group) with recurrent dislocation of the shoulder, and another with history of major trauma, which left 20 individuals in the IGHD group. From our database of genotyped homozygous normal subjects, we included 20 individuals, in the same age range who met our exclusion criteria. Therefore, the groups included 20 IGHD subjects (10 men, range 30-82 years old) and 20 controls (9 men, range 31-82 years old). The Federal University of Sergipe Institutional Review Board approved these studies, and all subjects gave informed consent.

SELF-ASSESSMENT OF SYMPTOMS AND FUNCTION OF THE ENTIRE UPPER EXTREMITY ASSESSMENT

We used the disabilities of the arm, shoulder, and hand (DASH) questionnaire, a self-administered region-specific outcome instrument developed as a measure of self-rated upper extremity disability and symptoms, widely validated, and used [23-25]. DASH score (DASH-S) consists of a 30-item disability/symptom scale, concerning the patient's health status during the preceding week, scored from 0 (no disability) to 100 disability/symptom scale). It asks about the degree of difficulty in performing different physical activities because of arm, shoulder, or hand problem (physical domain, questions 1 to 21), questions about the severity of each of the symptoms, activity-related pain, tingling, weakness, and stiffness (symptom domain questions 23 to 28), as well as the problem's impact on social activities, work, sleep, and self-image (social domain, questions 22, 29 and 30). Each item has five response options.

The final DASH-S is calculated by the sum of the marked responses divided by the number of items answered, subtracted from 1 and multiplied by 25 [23]. In this study we used the Brazilian version of the DASH [26]. One only trained researcher (H.T.S-J), administered the questionnaire to all subjects.

SHOULDER ULTRASONOGRAPHY

The same operator (V.M.S, -A.) carried out all the tests using a GE Logic E Series Portable Ultrasound System (Boston, Massachusetts, United States), with a 10 GHz probe in four weekly sessions in an air-conditioned room in the building of the local Dwarfs Association, in Itabaianinha. The examination was performed with the subject in the sitting position. The operator would sit facing the patient and, when necessary, stand behind the patient, but always in an ergonomically comfortable position, keeping the operator's shoulder above the patient's shoulder level [22]. The rotator cuff is a set of four tendons that surround the shoulder, including the supraspinatus, infraspinatus, subscapularis, and teres minor. In this paper, we focused on the supraspinatus tendon, the main site of clinically significant pathology in the shoulder [27]. Thickness measurements of the anterior, medial, and posterior portions of the supraspinatus tendon (figure 2) and of the subacromial space (figure 3) were obtained. The measurements of the right and left shoulder joint were pooled, bringing the number to 40 shoulders in each group. Tendinosis or tearing of the supraspinatus appears as hypoechoic defects in the normal fibrillar architecture of the tendon. Thickening of the tendon can occur in tendinosis, and thinning can be seen with tearing and retraction of some of the tendon fibers. Partial (joint or bursal side) or full (with continuity between articular and bursal sides) thickness tears [27-28] were pooled in this protocol. The number of individuals in each group with tendinosis or tearing was registered.

STATISTICAL ANALYSIS

Kolmogorov–Smirnov and Shapiro–Wilk test were used to test variables that have a normal distribution. The anthropometric variables, with normal distribution, were expressed as mean (standard deviation) and compared by Student's *t* test. The DASH variables, with non-normal distribution, were expressed as median (interquartile range) and compared by Mann–Whitney test. Categorical variables, sex (male), laterality, number of individuals with tendinosis or tears were expressed as n, (percentage) and compared by the Fisher' exact test.

MANCOVA using the US variables (thickness of the anterior, medial, and posterior portions of the supraspinatus tendon, and of the subacromial space) as dependent variables, with two factors (group and sex) as independent variables, and age as covariate, was performed to examine main and interaction effects of the factors and of the covariate on the defined multiple dependent variables. This is accomplished by estimating their effect size by the partial eta-square, which measures the proportion of the total variance in a dependent variable that is associated with the membership of different groups defined by an independent variable. The following rules of thumb are used to interpret values for partial eta squared: 0.01: small effect size; 0.06: medium effect size; 0.14 or higher: large effect size [29].

To compare the degree of reduction of the different measures, standard deviation scores (SDS) were also calculated. SDS's were calculated by the formula $SDS = (x - \text{mean}) / \text{standard deviation}$, in which x is an individual measure of the IGHD group, and the mean and standard deviation refer to control group. The normal SDS distribution has a mean of 0 and a standard deviation of ± 1 . SDS values above +2 or below -2 are abnormal.

The statistical software SPSS/PC 8.0 (SPSS, Inc., Chicago, IL) was used. Statistical significance was set at $p < 0.05$.

RESULTS

Table 1 shows anthropometric measures, laterality, DASH questionnaire scores, and the presence of tendinosis or tears in 20 IGHD and 20 controls. There was no difference in age, sex and laterality between the two groups. Height, weight, and BMI were, as expected, lower in IGHD. There was no difference in the DASH score between IGHD and controls, but IGHD complained less of symptoms ($p=0.002$). The number of individuals with tendinosis was similar in the 2 groups, but the number of individuals with tears was higher in the control group ($p=0.02$, size effect of 0.7).

Table 2 shows the results of the ultrasonographic measurements of the thickness of anterior, medial, and posterior portions of the supraspinatus tendon and of the subacromial space in 40 IGHD and 40 controls shoulders. All the absolute values were reduced in IGHD in comparison to controls.

MANCOVA revealed that group had a significant effect on the ultrasound variables (partial eta squared of 0.585, power of 1, $p < 0.000001$). This effect is verified on anterior thickness (partial eta squared of 0.545, power of 1, $p < 0.000001$), medial thickness (partial eta squared of 0.382, power of 1, $p < 0.000001$) of the supraspinatus tendon, on the thickness of the subacromial space (partial eta squared of 0.156, power of 0.954, $p=0.00042$), and on posterior thickness of the supraspinatus tendon (partial eta squared of 0.112, power of 0.855, $p=0.00309$). Sex had a smaller but significant effect on the ultrasound variables (partial eta squared of 0.159, power of 0.795, $p=0.019$). This effect is verified on medial thickness (partial eta squared of 0.126, power of 0.897, $p=0.002$), on posterior thickness of the supraspinatus tendon (partial eta squared of 0.091, power of 0.765, $p=0.008$), and on anterior thickness of the supraspinatus tendon (partial eta squared of 0.090, power of 0.759, $p=0.009$). Age did not influence these variables.

The order of reduction of the average SDS was as follows: thickness of the anterior (-1.53); and medial (-1, 16) portions of the supraspinatus tendon, thickness of the subacromial space (-0.56), and thickness of posterior portion of the supraspinatus tendon (-0.50).

DISCUSSION

To the best of our knowledge, this is the first study that has evaluated function and form of the shoulder in congenital, lifelong, severe, and untreated IGHD adults. We show that untreated individuals with IGHD with a mean age of 50 years, assessed by a validated disability/symptoms scale (DASH), have a global score like controls, and they actually complain less of shoulder-related symptoms. Interestingly, these very short people, who often need to raise their arms above the shoulder girdle throughout their lives, have fewer rotator cuff tears than local controls of normal stature. In addition, the magnitude of the reduction of US measures of the supraspinatus tendon and of the subacromial space was not uniform, with greater reduction of the thickness of the anterior portion of the supraspinatus tendon.

To assess shoulder function, we used the DASH questionnaire, a self-administered region-specific outcome instrument developed as a measure of self-rated upper extremity disability and symptoms [23-25]. It asks about the degree of difficulty in performing different physical activities, about the severity of each of the symptoms of pain, activity-related pain, tingling, weakness, and stiffness, as well as the problem's impact on social activities, work, sleep, and self-image. The fact that these short subjects, living in a world of people with normal height, present a total DASH score like controls suggests a biological adaptation, which overcomes the lack of adaptation in their domiciles (most IGHD subjects marry people of normal stature), in outside environment of work and play. Furthermore, these IGHD subjects complain less of shoulder-related symptoms (activity-related pain, tingling, weakness, and stiffness) than the normal controls, in agreement with their excellent quality of life assessed by the Life Satisfaction Hypopituitarism Module (QLS-H) in the total score on its nine categories, (including physical endurance and management of everyday disturbances) [18]. These data contrast with the lower scores of qualities of life that have been described in adults with acquired GHD [30], suggesting that congenital lifetime IGHD has different effect on quality of life than adult-onset acquired GHD.

The shoulder function findings agree with our previous data showing that these untreated IGHD subjects have better muscle strength parameters (adjusted for weight and fat free mass) than controls, and greater peripheral resistance to fatigue, demonstrating satisfactory muscle function [13]. Thus, the beneficial phenotype on bone and muscles in these subjects [13-15] is now extended to the tendons, at least in the supraspinatus tendon.

In individuals with normal GH secretion the physiopathology of intra-tendinous calcific deposition, found in the supraspinatus tendon, causing the tears on the rotator cuff, is complex: besides the precipitation of inorganic ions, it involves an active cell-mediated process in which resident progenitor cells with multidifferentiation potential may play a determinant role. It is possible that the erroneous differentiation of tendon progenitor cells into chondrocytes or osteoblasts (instead of tenocytes) may contribute to its pathogenesis. Cells like macrophages and osteoclasts, inflammatory cytokines, and extracellular matrix proteins participate in this process [31]. The lack of tears (rupture) on the supraspinatus tendon, the main site of clinically significant pathology in the shoulder in these IGHD is intriguing. These individuals are less likely to have abdominal and carotid and aortic plaques than controls, even though they are exposed to cardiovascular risk factors throughout the life [15, 32-33]. In addition, they present significant less supragingival calculus accumulation [34], and their macrophages are less prone to Infection by *Leishmania amazonensis* and produce less inflammatory and anti-inflammatory cytokines [35]. These findings suggest that IGHD reduces inflammation and calcification. In addition, we recently described a significant regulation of age-related miRNAs in these subjects [36]. The main upregulated age-related miRNAs, miR-100-5p, miR-195-5p, miR181b-5p and miR-30e-5p, have been found to regulate the in vitro expression of the age-related genes such as mTOR, AKT, NFκB and IRS1, involved in insulin signaling, ageing-related pathways, and inflammation [36]. Therefore, this favorable miRNA signature may contribute to the reduced inflammation and calcific deposition in the supraspinatus tendon, even in shoulders that may be subjected to overuse thorough the life,

Another interesting finding of the present study is the difference in the magnitudes of the reduction of the tendon variables and of the subacromial space expressed in SDS. Thickness of the anterior portion of the supraspinatus tendon was the most reduced dimension, with a SDS value almost three time lower than the one of the subacromial space. Difference in the magnitude of size reduction is also observed in intraabdominal organs [37], pharyngeal width [38], stature, cephalic perimeter, cephalometric measures, dental arches and teeth [3, 39]. Even synchronized structures such as the maxilla and the mandible have different degrees of reduction with the maxilla and its related dimensions being smaller than the mandibular dimensions. This discrepancy likely reflects different roles of the components of the somatotrophic system in body size and function [8, 12, 17].

Shoulder pain is common and poses a substantial burden to society. It is caused by physical contact during arm movement between the rotator cuff tendons and a spur of bone or

associated soft tissue projecting in the sub-acromial space. Surgical decompression or arthroscopy widening the restricted subacromial space can cure or reduce symptoms [40]. We speculate that the relatively preserved dimension of the subacromial space in these IGHD subjects provides reduced mechanical contact between the rotator cuff tendons and the overlying acromion, and possible bone spurs and/or calcifications, avoiding impact particularly in positions such as the painful arch (between 60 and 120 degrees of external elevation), movement frequently performed by these subjects in their daily activities.

Our work has some limitations. The relatively low number of subjects may appear as a limitation of this work. However, the obtained effect confirms that the calculated sample size was appropriate. Furthermore, considering the rarity of IGHD, and the fact that GHD is treated in most parts of the world, this is a uniquely large group. Secondly, we did not perform a physical exam of the shoulder. For this reason, we avoided comment about specific diagnosis, and we discussed DASH and ultrasonographic data as surrogate marker of function and form of the shoulder, respectively.

In conclusion, adult individuals with untreated IGHD resulting in markedly short stature and, consequently, with frequent elevation of the arms above the shoulder girdle, do not present functional shoulder restriction, complain less of upper limb related symptoms, and present fewer lesions in the supraspinatus tendon than the controls. This represents yet another adaptive advantage of this cohort.

FIGURE LEGENDS

Figure 1: A: Excessive use of the shoulder joint of an IGHD subject with height of 1.37 in the task of getting water from a fridge. B: The same attitude performed by a normal individual with a height of 1.74 m.

Figure 2: Ultrasound of the supraspinatus tendon, showing the measurements of the thickness of the anterior (A), medial (M), and posterior (P) portions of the supraspinatus tendon.

Figure 3: Ultrasound of the sub acromial space, showing the measurements of its thickness.

TABLE LEGENDS

Table 1. Comparison of anthropometric measures; laterality; data of the Disabilities of the arm, shoulder, and hand (DASH) questionnaire expressed in physical, symptom and social domains; and presence of tendinosis or tears between 20 IGHD and 20 controls. Anthropometric data are expressed as mean (standard deviation) and compared by Student's t test. DASH data are expressed as median (interquartile range) and compared by Mann–Whitney test. Sex (male), laterality, number of individuals with tendinosis or tears were expressed as n, (percentage and compared by the Fisher' exact test. BMI: body mass index. The DASH-S is calculated by the sum of the marked responses divided by the number of items answered, subtracted from 1 and multiplied by 25.

Table 2. Comparison of the ultrasonographic measurements of the thickness of the anterior, medial, and posterior portions of the supraspinatus tendon, and of the subacromial space in 40 IGHD and 40 controls shoulders. Data are expressed as mean (standard deviation). 95% CI: 95% confidence interval of difference.

ACKNOWLEDGMENTS

The authors thank the *Associação do Crescimento Físico e Humano de Itabaianinha*, for assistance.

DECLARATIONS

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

Ethical approval: All procedures performed in studies involving human participants were in accordance with the ethical standards of the institutional and national research committee and with the 1964 Helsinki declaration and its later amendments or comparable ethical standards.

Author Contributions: All authors contributed to the study conception and design. Material preparation, and data collection were performed by Hertz T. Santos-Júnior, Victor M. Silva-Albuquerque, Alécia A. Oliveira-Santos, Cynthia S. Barros-Oliveira, and Manuel H. Aguiar-Oliveira. Analysis was performed by Hertz T. Santos-Júnior, Enaldo V. Melo, Carla R. P. Oliveira, Viviane C. Campos, Nelmo V. Menezes, Elenilde G. Santos, Francisco A. Pereira, Nathalie O. Santana, Vanderlan O. Batista, and Keila R. Villar-Gouy. The first draft of the manuscript was written by Hertz T. Santos-Júnior, and Manuel H. Aguiar-Oliveira and the final version was edited by Luiz A. Oliveira-Neto, and Roberto Salvatori. All authors commented on previous versions of the manuscript. All authors read and approved the final manuscript.

Declaration of interest: R. Salvatori serves on Novordisk advisory board.

REFERENCES

1. Lefebvre, V., Bhattaram, P.: Vertebrate skeletogenesis. *Curr Top Dev Biol.* 90, 291-317 (2010). doi: 10.1016/S0070-2153(10)90008-2. PMID: 20691853; PMCID: PMC3077680.
2. Aguiar-Oliveira, M.H., Bartke, A.: Growth Hormone Deficiency: Health and Longevity. *Endocr Rev.* 40(2), 575-601 (2019). doi: 10.1210/er.2018-00216. PMID: 30576428; PMCID: PMC6416709.
3. Oliveira-Neto, L.A., Nascimento, J.K.F., Salvatori, R., Oliveira-Santos, A.A., Girão, R.S., Silva, E.V., Santos, A.L.M., Cunha, M.M., Bittencourt, M.A.V., Rodrigues, G.T., Andrade, B.M.R., Oliveira, A.H.A., Valença, E.H.O., Aguiar-Oliveira, M.H.: Growth of teeth and bones in adult subjects with congenital untreated isolated growth hormone deficiency. *Growth Horm IGF Res.* 65, 101469 (2022). doi: 10.1016/j.ghir.2022.101469. PMID: 35696752.
4. Ludewig, P.M., Phadke, V., Braman, J.P., Hassett, D.R., Cieminski, C.J., LaPrade, R.F.: Motion of the shoulder complex during multiplanar humeral elevation. *J Bone Joint Surg Am.* 91(2), 378-389 (2009). doi: 10.2106/JBJS.G.01483. PMID: 19181982; PMCID: PMC2657311.
5. Riddervold, B., Andersen, J.H., Dalbøge, A.: Occupational lifting, carrying, pushing, pulling loads and risk of surgery for subacromial impingement syndrome: a register-based cohort study. *Occup Environ Med.* 79(9), 618-623 (2022). doi:10.1136/oemed-2021-108166.
6. Meyers, A.R., Wurzelbacher, S.J., Krieg, E.F., Ramsey, J.G., Crombie, K., Christianson, A.L., Luo, L., Burt, S.: Work-Related Risk Factors for Rotator Cuff Syndrome in a Prospective Study of Manufacturing and Healthcare Workers. *Hum Factors.* (2021). doi: 10.1177/00187208211022122. Epub ahead of print. PMID: 34148475; PMCID: PMC8685298.
7. Kang, S.W., Park, C.K., Woo, S.H., Kim, T.-W., Moon, M.-H., Yang, J.-H., Choi, M.-H.: Factors Influencing the Size of a Non-Traumatic Full-Thickness Rotator Cuff Tear: Focusing

on Socioeconomic Factors. *Int J Environ Res Public Health*. 19(10), 6137 (2022). doi: 10.3390/ijerph19106137. PMID: 35627675; PMCID: PMC9140797.

8. Aguiar-Oliveira, M.H., Salvatori, R.: Disruption of the GHRH receptor and its impact on children and adults: The Itabaianinha syndrome. *Rev Endocr Metab Disord*. 22(1), 81-89 (2021). doi: 10.1007/s11154-020-09591-4.

9. Aguiar-Oliveira, M.H., Oliveira, F.T., Pereira, R.M.C., Oliveira, C.R.P., Blackford, A., Valença, E.H.O., Santos, E.G., Gois-Junior, M.B., Meneguz-Moreno, R.A., Araújo, V.P., Oliveira-Neto, L.A., Almeida, R.P., Santos, M.A., Farias, N.T., Silveira, D.C.R., Cabral, G.W., Calazans, F.R., Seabra, J.D., Lopes, T.F., Rodrigues, E.O., Porto, L.A., Oliveira, I.P., Melo, E.V., Martari, M., Salvatori, R.: Longevity in untreated congenital growth hormone deficiency due to a homozygous mutation in the GHRH receptor gene. *J Clin Endocrinol Metab*. 95(2), 714-721 (2010). doi: 10.1210/jc.2009-1879.

10. Salvatori, R., Hayashida, C.Y., Aguiar-Oliveira, M.H., Phillips, J.A., Souza, A.H.O., Gondo, R.G., Toledo, S.P.A., Conceição, M.M., Prince, M., Maheshwari, H.G., Baumann, G., Levine, M.A.: Familial Dwarfism due to a novel mutation of the Growth hormone-releasing hormone receptor gene. *J Clin Endocrinol Metab*. 84(3), 917-923 (1999). doi:10.1210/jcem.84.3.5599.

11. Aguiar-Oliveira, M.H., Gill, M.S., S.E., Barretto, A., Alcântara, M.R.S., Miraki-Moud, F., Menezes, C.A., Souza, A.H.O., Martinelli, C.E., Pereira, F.A., Salvatori, R., Levine, M.A., Shalet, S.M., Camacho-Hubner, C., Clayton, P.E.: 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*. 84(11), 4118-4126 (1999). doi:10.1210/jcem.84.11.6133.

12. Aguiar-Oliveira, M.H., Souza, A.H.O., Oliveira, C.R.P., Campos, V.C., Oliveira-Neto, L.A., Salvatori, R.: 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. *Eur J Endocrinol.* 177(2), R85–97 (2017). doi: 10.1530/EJE-16-1047.

13. Andrade-Guimarães, A.L., Aguiar-Oliveira, M.H., Salvatori, R., Carvalho, V.O, Alvim-Pereira, F., Daniel, C.R.A., Brasileiro, G.A. M., Santana-Ribeiro, A.A., Santos-Carvalho, H.A., Oliveira, C.R.P., Vieira, E.R, Gois-Junior, M.B.: Adult individuals with congenital, untreated, severe isolated growth hormone deficiency have satisfactory muscular function. *Endocrine.* 63, 112-119 (2019). doi: 10.1007/s12020-018-1763-5.

14. Epitacio-Pereira, C.C., Silva, G.M.F., Salvatori, R., Santana, J.A.M., Pereira, F.A., Gois-Junior, M.B., Britto, A.V.O., Oliveira, C.R.P., Souza, A.H.O., Santos, E.G., Campos, V.C., Pereira, R.M.C., Valença, E.H.O., Barbosa, R.A.A., Farias, M.I.T., de Paula, F.J.A., Ribeiro, T.V., Oliveira, M.C.P., Aguiar-Oliveira, M.H.: Isolated GH deficiency due to a GHRH receptor mutation causes hip joint problems and genu valgum and reduces size but not density of trabecular and mixed bone. *J Clin Endocrinol Metab.* 98(11), E1710-1715 (2013). doi: 10.1210/jc.2013-2349.

15. Souza, A.H., Farias, M.I.T., Salvatori, R., Silva, G.M.F., Santana, J.A.M., Pereira, F.A., de Paula, F.J.A., Valença, E.H.O., Melo, E.V., Barbosa, R.A.A., Pereira, R.M.C., Gois-Junior, M.B., Aguiar-Oliveira, M.H.: 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.* 47, 191-197 (2014). doi: 10.1007/s12020-013-0118-5.

16. Aguiar-Oliveira, M.H., Oliveira, F.T., Pereira, R.M.C., Oliveira, C.R.P., Blackford, A., Valença, E.H.O., Santos, E.G., Gois-Junior, M.B., Meneguz-Moreno, R.A., Araújo, V.P., Oliveira-Neto, L.A., Almeida, R.P., Santos, M.A., Farias, N.T., Silveira, D.C.R., Cabral, G.W., Calazans, F.R., Seabra, J.D., Lopes, T.F., Rodrigues, E.O., Porto, L.A., Oliveira, I.P.,

Melo, E.V., Martari, M., Salvatori, R.: Longevity in untreated congenital growth hormone deficiency due to a homozygous mutation in the GHRH receptor gene. *J Clin Endocrinol Metab.* 95(2), 714-721 (2010). doi: 10.1210/jc.2009-1879. PMID: 19965916; PMCID: PMC2840870.

17. Aguiar-Oliveira MH, Salvatori R. The state of Sergipe contribution to GH research: from Souza Leite to Itabaianinha syndrome. *Arch Endocrinol Metab.* 66(6), 919-928 (2022). doi: 10.20945/2359-3997000000567. PMID: 36394485.

18. Barbosa, J.A.R., Salvatori, R., Oliveira, C.R.P., Pereira, R.M.C., Farias, C.T., Britto, A.V.O., Farias, N.T., Blackford, A., Aguiar-Oliveira, M.H.: Quality of life in congenital, untreated, lifetime isolated growth hormone deficiency. *Psychoneuroendocrinology.* 34, 894-900 (2009). doi:10.1016/j.psyneuen.2009.01.001.

19. Nygaard, N.B., Thomsen, G.F., Rasmussen, J., Skadhauge, L.R., Gram, B.: Ergonomic and individual risk factors for musculoskeletal pain in the ageing workforce. *BMC Public Health.* 22(1), 1975 (2022). doi: 10.1186/s12889-022-14386-0. PMID: 36303167; PMCID: PMC9615169.

20. Miranda, H., Viikari-Juntura, E., Heistaro, S., Heliövaara, M., Riihimäki, H.: A population study on differences in the determinants of a specific shoulder disorder versus nonspecific shoulder pain without clinical findings. *Am J Epidemiol.* 161(9), 847-855 (2005). doi: 10.1093/aje/kwi112. PMID: 15840617.

21. Yamamoto, A., Takagishi, K., Osawa, T., Yanagawa, T., Nakajima, D., Shitara, H., Kobayashi, T.: Prevalence and risk factors of a rotator cuff tear in the general population. *J Shoulder Elbow Surg.* 19(1), 116-120 (2010). doi: 10.1016/j.jse.2009.04.006. PMID: 19540777.

22. Gupta, H., Robinson, P.: Normal shoulder ultrasound: anatomy and technique. *Semin Musculoskelet Radiol.* 19, 203-211 (2015). doi: 10.1055/s-0035-1549315. PMID: 26021582.

23. Gummesson, C., Atroshi, I., Ekdahl, C.: The disabilities of the arm, shoulder and hand (DASH) outcome questionnaire: longitudinal construct validity and measuring self-rated health change after surgery. *BMC Musculoskelet Disord.* 4, 11 (2003). doi: 10.1186/1471-2474-4-11.
24. Kennedy, C.A., Beaton, D.E.: A user's survey of the clinical application and content validity of the DASH (Disabilities of the Arm, Shoulder and Hand) outcome measure. *J Hand Ther.* 30(1), 30-40.e2 (2017). doi: 10.1016/j.jht.2016.06.008.
25. Angst, F., Schwyzer, H.K., Aeschlimann, A., Simmen, B.R., Goldhahn, J.: Measures of adult shoulder function: Disabilities of the Arm, Shoulder, and Hand Questionnaire (DASH) and its short version (QuickDASH), Shoulder Pain and Disability Index (SPADI), American Shoulder and Elbow Surgeons (ASES) Society standardized shoulder assessment form, Constant (Murley) Score (CS), Simple Shoulder Test (SST), Oxford Shoulder Score (OSS), Shoulder Disability Questionnaire (SDQ), and Western Ontario Shoulder Instability Index (WOSI). *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 63(Suppl 11), S174-188 (2011). doi: 10.1002/acr.20630. PMID: 22588743.
26. Orfale, A.G., Araújo, P.M., Ferraz, M.B., Natour, J.: Translation into Brazilian Portuguese, cultural adaptation and evaluation of the reliability of the Disabilities of the Arm, Shoulder and Hand Questionnaire. *Braz J Med Biol Res.* 38(2), 293-302 (2005). doi: 10.1590/S0100-879X2005000200018.
27. Strakowski, J.A., Visco, C.J.: Diagnostic and therapeutic musculoskeletal ultrasound applications of the shoulder. *Muscle Nerve.* 60(1), 1-6 (2019). doi: 10.1002/mus.26505. PMID: 31054148.
28. Martinoli, C., Bianchim, S., Derchi, L.E.: Tendon and nerve sonography. *Radiol Clin North Am.* 37(4), 691–711 (1999). doi: 10.1016/S0033-8389(05)70124-X.

29. Richardson, J.T.E.: Eta squared and partial eta squared as measures of effect size in educational research. *Educ. Res. Rev.* 6(2), 135-147 (2011). doi.org/10.1016/j.edurev.2010.12.001.
30. Crespo, I., Santos, A., Webb, S.M.: Quality of life in patients with hypopituitarism. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes.* 22(4), 306-312 (2015). doi: 10.1097/MED.0000000000000169. PMID: 26103454.
31. Oliva, F., Via, A.G., Maffulli, N.: Physiopathology of intratendinous calcific deposition. *BMC Med.* 10, 95 (2012). doi: 10.1186/1741-7015-10-95. PMID: 22917025; PMCID: PMC3482552.
32. Oliveira, J.L.M., Marques-Santos, C., Barreto-Filho, J.A., Filho, R.X., Britto, A.V.O., Souza, A.H.O., Prado, C.M., Oliveira, C.R.P., Pereira, R.M.C., Vicente, T.A.R., Farias, C.T., Aguiar-Oliveira, M.H., Salvatori, R.: 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.* 91(6), 2093-2099 (2006).
33. Costa, U.M.M., Oliveira, C.R.P., Salvatori, R., Barreto-Filho, J.A.S, Campos, V.C., Oliveira, F.T, Rocha, I.E.S., Oliveira, J.L.M., Silva, W.A., Aguiar-Oliveira, M.H.: Brazilian adult individuals with untreated isolated GH deficiency do not have accelerated subclinical atherosclerosis. *Endocr Connect.* 5(1), 41-46 (2016). doi: 10.1530/EC-15-0118.
34. Britto, I.M.P.A., Aguiar-Oliveira, M.H., Oliveira-Neto, L.A., Salvatori, R., Souza, A.H.O., Araujo, V.P., Corraini, P., Pannuti, C.M., Romito, G.A., Pustiglioni, F.E.: Periodontal disease in adults with untreated congenital growth hormone deficiency: a case-control study. *J Clin Periodontol.* 38(6), 525-531 (2011). doi: 10.1111/j.1600-051X.2011.01721.x. PMID: 21488932.
35. Barrios, M.R., Campos, V.C., Peres, N.T.A., de Oliveira, L.L., Cazzaniga, R.A., Santos, M.B., Aires, M.B., Silva, R.L.L., Barreto, A., Goto, H., Almeida, R.P., Salvatori, R., Aguiar-

- Oliveira, M.H., Jesus, A.M.R.: Macrophages From Subjects with Isolated GH/IGF-I Deficiency Due to a GHRH Receptor Gene Mutation Are Less Prone to Infection by *Leishmania amazonensis*. *Front Cell Infect Microbiol.* 9, 311 (2019). doi: 10.3389/fcimb.2019.00311. PMID: 31544067; PMCID: PMC6730494.
36. Saccon TD, Schneider A, Marinho CG, Nunes, A.D.C., Noureddine, S., Dhahbi, J., Lopez, Y.O.N., LeMunyan, G., Salvatori, R., Oliveira, C.R.P., Oliveira-Santos, A.A., Musi, N., Bartke, A., Aguiar-Oliveira, M. H., Masternak, M.M. Circulating microRNA profile in humans and mice with congenital GH deficiency. *Aging Cell.* 20(7), e13420 (2021). doi: 10.1111/ace1.13420. PMID: 34118183; PMCID: PMC8282278.
37. Oliveira, C.R.P., Salvatori, R., Nóbrega, L.M.A., Carvalho, E.O.M., Menezes, M., Farias, C.T., Britto, A.V.O., Pereira, R.M.C., Aguiar-Oliveira, M.H.: Sizes of abdominal organs in adults with severe short stature due to severe, untreated, congenital GH deficiency caused by a homozygous mutation in the GHRH receptor gene. *Clin Endocrinol (Oxf).* 69, 153-158 (2008). doi: 10.1111/j.1365-2265.2007.03148.x.
38. Reinheimer, D.M., Andrade, B.M.R., Nascimento, J.K.F., Fonte, J.B.M., Araújo, I.M.P., Martins-Filho, P.R.S., Salvatori, R., Valença, E.H.O., Oliveira, A.H.A., Aguiar-Oliveira, M.H., Oliveira-Neto, L.A.: Formant Frequencies, Cephalometric Measures, and Pharyngeal Airway Width in Adults with Congenital, Isolated, and Untreated Growth Hormone Deficiency. *J Voice.* 35(1), 61-68 (2021). doi: 10.1016/j.jvoice.2019.04.014.
39. Girão, R.S., Aguiar-Oliveira, M.H., Andrade, B.M.R., Bittencourt, M.A.V., Salvatori, R., Silva, E.V., Santos, A.L.M., Cunha, M.M., Takeshita, W.M., Oliveira, A.H.A., Valença, E.H.O., Oliveira-Santos, A.A., Oliveira-Neto, L.A.: Dental arches in inherited severe isolated growth hormone deficiency. *Growth Horm IGF Res.* 62, 101444 (2022). doi: 10.1016/j.ghir.2022.101444. PMID: 35151933.

40. Beard, D.J., Rees, J.L., Cook, J.A., Rombach, I., Cooper, C., Merritt, N., Shirkey, B.A., Donovan, J., Gwilym, S., Savulescu, J., Moser, J., Gray, A., Jepson M., Tracey, I. Judge, A., Wartolowska, K., Carr, A.J.: Arthroscopic subacromial decompression for subacromial shoulder pain (CSAW): a multicentre, pragmatic, parallel group, placebo-controlled, three-group, randomised surgical trial. *Lancet*. 391(10118), 329-338 (2018). doi:10.1016/S0140-6736(17)32457-1.



Figure 1: A: Excessive use of the shoulder joint of an IGHD subject with height of 1.37 in the task of getting water from a fridge. B: The same attitude performed by a normal individual with a height of 1.74 m.

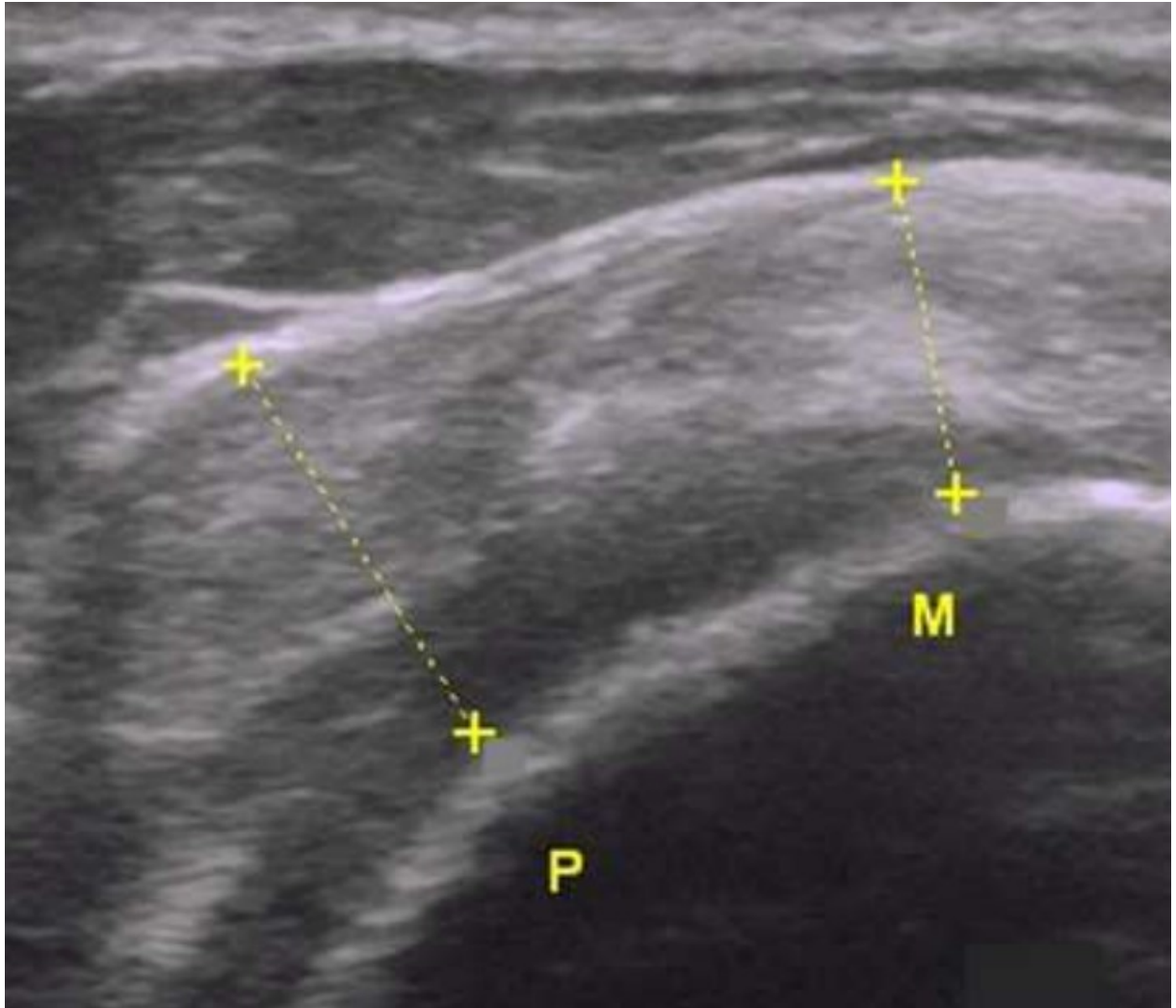


Figure 2: Ultrasound of the supraspinatus tendon, showing the measurements of the thickness of the anterior (A), medial (M), and posterior (P) portions of the supraspinatus tendon.

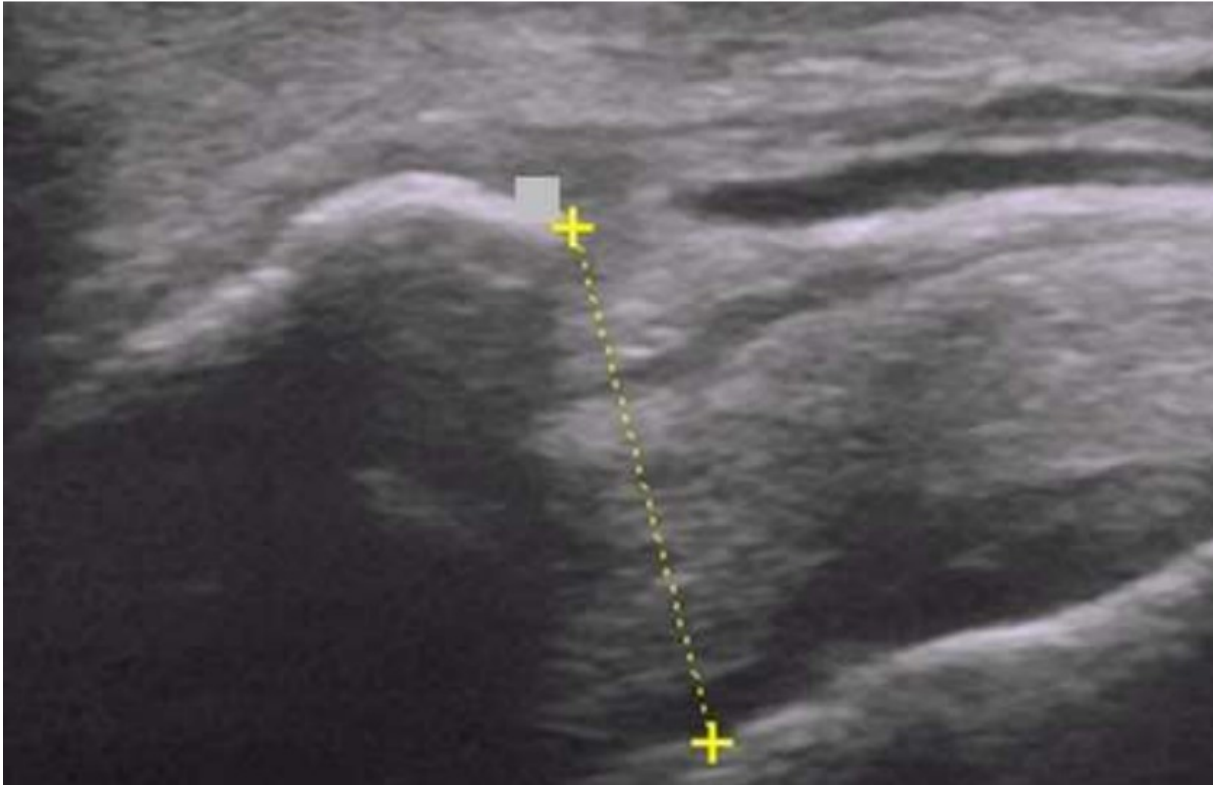


Figure 3: Ultrasound of the sub acromial space, showing the measurements of its thickness.

Table 1. Comparison of anthropometric measures; laterality; the arm, shoulder, and hand (DASH) questionnaire expressed in social domains; and presence of tendinosis or tears between IGHD and Controls. Anthropometric data are expressed as mean (standard deviation) and compared by Student's t test. DASH data are expressed as median (interquartile range) and compared by Mann–Whitney test. Sex (male), laterality, number of incidents of tendinosis or tears were expressed as n, (percentage) and compared by the chi-square test. The body mass index. The DASH-S is calculated by the sum of the scores of the physical and symptom domains by the number of items answered, subtracted from 1 and multiplied by 100.

Parameters	IGHD	Controls
Age (years)	50.4 (14.7)	51.6 (13.6)
Sex, male (n,%)	10(50)	9 (45)
Height (m)	1.3 (0.1)	1.6 (0.1)
Weight (Kg)	40.2 (8.1)	73.0 (17.2)
BMI (Kg/m ²)	25.4 (5.2)	27.3 (3.9)
Laterality, right n(%)	18 (90)	18 (90)
Physical domain	24.5 (15.2)	27.5 (25.2)
Symptom domain	6 (2)	12 (11)

Table 2. Comparison of the ultrasonographic measurements of the anterior, medial, and posterior portions of the supraspinous subacromial space in 40 IGHD and 40 controls shoulders. D (standard deviation). 95% CI: 95% confidence interval of difference

Parameters	IGHD	Controls
Anterior(mm)	0.45 (0.07)	0.74 (0.19)
Medial(mm)	0.52 (0.10)	0.74 (0.19)
Posterior (mm)	0.63 (0.11)	0.76 (0.24)
Subacromial space (mm)	1.07 (0.16)	1.21 (0.26)

ANEXO A
APROVAÇÃO DO PROJETO NA 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 Hermínio 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 156/96 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