

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

VANDERLAN OLIVEIRA BATISTA

**FUNÇÃO COGNITIVA NO ENVELHECIMENTO DE INDIVÍDUOS COM
DEFICIÊNCIA CONGÊNITA E ISOLADA DO HORMÔNIO DO CRESCIMENTO**

ARACAJU

2023

VANDERLAN OLIVEIRA BATISTA

**FUNÇÃO COGNITIVA NO ENVELHECIMENTO DE INDIVÍDUOS COM
DEFICIÊNCIA CONGÊNITA E ISOLADA 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

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

Batista, Vanderlan Oliveira
B333f Função cognitiva no envelhecimento de indivíduos com
deficiência congênita e isolada do hormônio do crescimento /
Vanderlan Oliveira Batista ; orientador Manuel Hermínio de Aguiar
Oliveira. – Aracaju, 2023.
101 f. : il.

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

1. Ciências da saúde. 2. Envelhecimento. 3. Hormônio do
crescimento. 4. Cognição em idosos. I. Oliveira, Manuel Hermínio
de Aguiar, orient. II. Título.

CDU 616-053.9:577.17

AGRADECIMENTOS

Em primeiro lugar agradeço a Deus pelo dom da vida, por sempre me dar forças para buscar os meus objetivos e por ter colocado tantas pessoas boas em meu caminho.

Aos meus pais, Juvenal e Maria de Lourdes, meus maiores exemplos de vida, que sempre batalharam para que eu e minha irmã pudéssemos estudar e buscar o nosso futuro. Sempre acreditaram em nosso potencial e nos incentivaram a correremos atrás de nossos sonhos. Sem os seus esforços eu não teria alcançado nada do que tenho hoje.

À minha irmã, Daisy, minha companheira de toda a vida que sempre esteve ao meu lado nos bons e nos maus momentos, sempre trazendo muita alegria e leveza para essa jornada.

À minha esposa, Cynthia, que me apoia em todas as minhas decisões desde que nos conhecemos, durante o curso de Medicina, e que fez de tudo para que eu pudesse me dedicar ao mestrado da melhor forma possível. Agradeço também aos meus sogros, Gerônimo e Maria Cleide, aos meus cunhados, Walison e Thauane por todo apoio e incentivo desde sempre.

Agradeço de modo especial ao meu orientador, Prof. Dr. Manuel Hermínio, um grande exemplo de vida, sabedoria e humildade, que teve toda a paciência para me guiar durante o mestrado. Muito obrigado por toda a sua dedicação e pelos conhecimentos a mim confiados.

A todos os participantes do grupo de pesquisa de Itabaianinha, liderado pelo Prof. Dr. Manuel Hermínio, pela colaboração na realização da dissertação, em especial a Keila.

Às Dr^a Carla, Dr^a Joselina e Dr^a Rivia pelas valiosas contribuições, questionamentos e sugestões que foram fundamentais para o aprimoramento da minha dissertação durante as sessões de qualificação e defesa.

Aos Anões de Itabaianinha, por sempre estarem dispostos a participar das nossas pesquisas. Também, agradeço a todos os controles do nosso trabalho pela participação.

RESUMO

Função cognitiva no envelhecimento de indivíduos com deficiência congênita e isolada do hormônio do crescimento

Vanderlan Oliveira Batista. Aracaju, 2023.

Introdução: As síndromes demenciais são a principal causa de incapacidade em idosos. Seu principal fator de risco é o próprio envelhecimento. Como a secreção do hormônio do crescimento (GH) diminui com a idade, a administração de GH e agonistas do hormônio liberador do GH (GHRH) têm sido propostas para aliviar o alarmante aumento de transtornos cognitivos, mas seus impactos apresentam resultados controversos. Indivíduos com deficiência isolada do GH (DIGH) não tratada causada por uma mutação que inativa o gene do receptor de GHRH (GHRHR), de Itabaianinha, Brasil, apresentam expectativa de vida normal e o período de vida livre de morbidades debilitantes (*healthspan*) mais prolongado. Nossa hipótese é que esta prolongada *healthspan* seja acompanhada por um atraso no início do declínio cognitivo que ocorre durante o processo de envelhecimento.

Objetivo: Avaliar a função cognitiva em indivíduos acima dos 50 anos com DIGH não tratada devido à mutação c.57 + 1A → G no gene do GHRHR.

Métodos: Trata-se de um estudo transversal com 15 indivíduos com DIGH acima dos 50 anos e 15 controles pareados por idade, sexo, anos de estudo e analfabetismo. Foram realizados exames laboratoriais utilizados na exclusão de causas secundárias de síndromes demenciais e aplicado o Teste de Avaliação Cognitiva Independente da Alfabetização (LICA).

Resultados: Todos os indivíduos foram negativos para sorologia de HIV e sífilis. Os indivíduos com DIGH apresentaram níveis séricos de folato, vitamina B12 e hormônio tireoestimulante (TSH) semelhantes aos controles, enquanto a tiroxina livre (T4L) foi mais elevada no grupo DIGH. Os indivíduos com DIGH apresentaram uma pontuação total do LICA mais elevada do que os controles, 215 (22,7) vs. 204,2 (18,1), sem atingir significância estatística. Os escores de memória, visuoesquema, linguagem e cálculo foram semelhantes entre os dois grupos, com melhor pontuação em atenção [9,5 (1,4) vs. 8,3 (1,1), $p=0,01$] e função executiva [38,3 (4,8) vs. 35,1 (2,5), $p=0,03$] no grupo DIGH. MANCOVA revelou que o grupo (mas não a idade) teve um efeito significativo nas variáveis do LICA (eta parcial ao quadrado 0,455, poder 0,812, $p=0,02$). Esse efeito é verificado na atenção (eta parcial ao quadrado 0,216, poder 0,749, $p=0,01$) e função executiva (eta parcial ao quadrado 0,154, poder 0,570, $p=0,03$). Nenhum dos indivíduos seja no grupo DIGH ou no grupo controle obteve uma pontuação compatível com o diagnóstico de síndrome demencial. O tempo de aplicação do LICA foi similar nos grupos DIGH e controle.

Conclusão: A DIGH durante o processo de envelhecimento está associada a desempenho cognitivo total semelhante, mas melhor atenção e função executiva do que os controles.

Descritores: GH, receptor do GHRH, envelhecimento, função cognitiva, LICA

ABSTRACT

Cognitive function during the aging process in individuals with congenital and isolated growth hormone deficiency. Vanderlan Oliveira Batista. Aracaju, 2023.

Introduction: Dementia syndromes are the leading cause of disability and dependence among the elderly worldwide. The main risk factor for the development of the disease is aging. As growth hormone (GH) secretion declines with age, the administration of GH and of GH releasing hormone (GHRH) agonists has been proposed to alleviate the alarming increase in cognitive disorders of aging, with unclear impacts. Individuals with untreated isolated GH deficiency (IGHD) due to an inactivating mutation in the GHRH receptor (GHRHR) gene, from Itabaianinha, Brazil, have normal life expectancy, and an extended *healthspan*. We hypothesize that their extended healthspan is accompanied by a delay in the onset of cognitive decline that occurs during the aging process.

Objective: To assess the cognitive function in individuals over 50 years with untreated IGHD due to the c.57 + 1A → G mutation in the GHRHR gene.

Methods: This is a cross-sectional study with 15 IGHD individuals over 50 years and 15 controls matched by age, sex, years of education, and illiteracy. Laboratory tests were performed to exclude secondary causes of dementia syndromes and the Literacy Independent Cognitive Assessment Test (LICA) was applied.

Results: All individuals were negative for HIV and syphilis serology, IGHD subjects had serum levels of folate, vitamin B12 and Thyroid-Stimulating Hormone (TSH) similar to the controls, while free thyroxine (FT4) was higher in the IGHD group. IGHD subjects had a higher total LICA score than controls, 215 (22.7) vs. 204.2 (18.1), without reaching statistical significance. Scores of memory, visuoconstruction, language and calculation were similar between the two groups, with better attention [9.5 (1.4) vs. 8.3 (1.1), $p = 0.01$], and executive function [38.3 (4.8) vs. 35.1 (2.5), $p = 0.03$] scores in IGHD. MANCOVA revealed that group (but no age) had a significant effect on the LICA variables (partial eta squared 0.455, power 0.812, $p = 0.02$). This effect is verified on attention (partial eta squared 0.216, power 0.749, $p = 0.01$) and executive function (partial eta squared 0.154, power 0.570, $p = 0.03$). None of the individuals in either the IGHD group or the control group obtained a score compatible with the diagnosis of dementia syndrome. LICA application time was similar in IGHD and control groups.

Conclusion: IGHD during the aging process is associated with similar total cognitive performance, but better attention and executive function than controls.

Descriptors: GH, GHRH receptor, aging, cognitive function, LICA

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

BHE – Barreira hematoencefálica

DGH – Deficiência de hormônio de crescimento

DIGH – Deficiência isolada do hormônio do crescimento

GH – Hormônio do crescimento

GHR – Receptor do hormônio do crescimento

GHRH – Hormônio liberador do hormônio do crescimento

GHRHR – Receptor do hormônio liberador do hormônio do crescimento

IGFs – Fatores de crescimento insulina-símile

IGF1 – Fator de crescimento insulina-símile do tipo 1

IGF2 – Fator de crescimento insulina-símile do tipo 2

IGF1R – Receptor do fator de crescimento insulina-símile do tipo 1

IGF2R – Receptores do fator de crescimento insulina-símile do tipo 2

IGFBPs – *Insulin-like growth factor binding proteins*

IMC – Índice de massa corporal

LICA – Avaliação de Cognição Independente de Alfabetização (*Literacy independent cognitive assessment test*)

OMS – Organização mundial da saúde

ONU – Organização das nações unidas

PA – Pressão arterial

PAD – Pressão arterial diastólica

PAS – Pressão arterial sistólica

SNC – Sistema nervoso central

T4L – Tiroxina livre

TSH – Hormônio tireoestimulante

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO	7
2 REVISÃO DE LITERATURA	9
2.1 Envelhecimento populacional e suas consequências	9
2.2 Sistema somatotrófico	10
2.3 Sistema somatotrófico e SNC	11
2.4 Sistema somatotrófico e declínio cognitivo	13
2.5 Avaliação de Cognição Independente de Alfabetização (LICA)	16
3 OBJETIVOS	18
3.1 Objetivo geral	18
3.2 Objetivos específicos	18
4 CASUÍSTICA E MÉTODOS	19
4.1 Tipo de estudo	19
4.2 Duração	19
4.3 Local	19
4.4 Critérios de inclusão	19
4.5 Critérios de exclusão	19
4.6 Participantes	20
4.7 Métodos	20
4.7.1 Exame físico e exames laboratoriais	20
4.7.2 Avaliação de Cognição Independente de Alfabetização (LICA)	21
4.7.2.1 Triagem da alfabetização	21
4.7.2.2 Testes do LICA	22
4.7.2.3 Pontuação do LICA	25

4.7.2.4 Confiabilidade do LICA	25
4.7.3 Análise Estatística	26
4.7.4 Aspectos Éticos	26
5 RESULTADOS	27
6 DISCUSSÃO	29
7 CONCLUSÕES	34
8 CONSIDERAÇÕES FINAIS E PERSPECTIVAS DE NOVOS ESTUDOS	35
REFERÊNCIAS	36
APÊNDICE A: Artigo “Cognitive performance during senescence in untrated congenital isolated GH deficiency” (<i>Endocrine Connections</i>)	43
APÊNDICE B: Termo de Consentimento Livre e Esclarecido	66
APÊNDICE C: Bateria cognitiva LICA	67
ANEXO – Aprovação do projeto pela Comissão Nacional de Ética em Pesquisa – CONEP	94

1 INTRODUÇÃO

O percentual de idosos na população mundial está aumentando de maneira acelerada. No entanto o aumento da expectativa de vida não é necessariamente acompanhado por um envelhecimento saudável (VAISERMAN; LUSHCHARK, 2017). Como consequência desse processo, as síndromes demenciais se tornaram a principal causa de incapacidade e dependência entre idosos no mundo. O principal fator de risco para o desenvolvimento destas síndromes é o próprio envelhecimento. Cerca de 90% dos casos iniciam após os 65 anos (OMS, 2017).

O GH é associado a função cerebral. Tem influência positiva em comportamentos cognitivos ligados à aprendizagem e memória, bem como afeta os circuitos cerebrais que participam da plasticidade sináptica (NYBERG; HALLBERG, 2013). Além disso, o GH possui efeito protetor no sistema nervoso central (SNC), com efeitos benéficos em pacientes com lesão na medula espinhal. O GH também altera a concentração de neurotransmissores no SNC (JOHANDERSSON; LARSON; ANDERSSON et al., 1995). Em experimento com ratos, o GH estimula a formação de novos neurônios (NYBERG; HALLBERG, 2013; TRESGUERRES; FERNÁNDEZ-TRESGUERRES; VIÑA et al., 2022). No entanto, a função cerebral, assim como a função imunológica e visual, depende mais de circuitos extra-hipofisários, como a insulina (CHEN; QIU; YU et al., 2022; FRAZIER; BETTCHER; DUTT et al. 2015), fator de crescimento insulina-símile do tipo 2 (IGF2) (PARDO; CHENG; SITBON et al. 2019), GH cerebral (GOSSARD; FRANQOISE; PELLETIER et al., 1987) e fatores de crescimento insulina-símile (IGFs) do tipo 1 (IGF1) e IGF2 cerebral (ROTWEIN; BURGESS; MILBRANDT et al., 1988; NYBERG, 2000), do que do eixo somatotrófico clássico (GH hipofisário e IGF1 circulante) (AGUIAR-OLIVEIRA; SOUZA; OLIVEIRA et al. 2017; AGUIAR-OLIVEIRA; BARTKE, 2019).

Como a secreção de GH diminui com a idade, a administração de GH ou a ativação do eixo somatotrófico (WINSTON; GOETZL; BAKER et al., 2018) têm sido propostas para reduzir os transtornos cognitivos relacionados ao envelhecimento, mas seus impactos na função cognitiva apresentam resultados controversos.

Camundongos geneticamente modificados com alterações na sinalização do GH, são utilizados para avaliar a interação do sistema somatotrófico com o envelhecimento. A maioria desses estudos mostra que sinalização reduzida do GH resulta em um envelhecimento tardio, inclusive do cérebro, com aumento da expectativa de vida e da *healthspan* (BARTKE, 2021). Camundongos com deleção do gene do GHRH apresentam declínio cognitivo marcadamente

mais tardio do que animais que não apresentam a mutação (LEONE; RECINELLA; CHIAVAROLE et al., 2018).

Embora bem estudadas em modelos animais, as consequências da DGH no processo do envelhecimento cerebral humano permanecem controversas. Estudos realizados com pacientes com DGH adquirida podem apresentar vários vieses na interpretação dos resultados: etiologias da DGH, cirurgia cerebral, irradiação, uso de anticonvulsivantes, déficit em mais de um eixo hormonal, dentre outros. A DIGH é rara e frequentemente tratada com GH durante a infância (AGUIAR-OLIVEIRA; SALVATORI, 2021). Em um experimento da natureza, descrevemos na cidade brasileira de Itabaianinha uma grande coorte de indivíduos com deficiência isolada do hormônio do crescimento (DIGH), causada pela mutação homozigótica $c.57 + 1A \rightarrow G$ no gene do GHRHR (GHRHR OMIM n.618157) (SALVATORI; HAYASHIDA; AGUIAR-OLIVEIRA et al., 1999). A maioria dos adultos afetados não recebeu reposição de GH e apresenta uma expectativa de vida normal (AGUIAR-OLIVEIRA; OLIVEIRA; PEREIRA et al., 2010), com *healthspan* prolongada (AGUIAR-OLIVEIRA; BARTKE, 2019). Portanto, a coorte de Itabaianinha, portadora de DIGH congênita grave e não tratada, constitui uma oportunidade valiosa para estudar a relação entre o envelhecimento cerebral e DGH.

Nossa hipótese é que a prolongada *healthspan* desses indivíduos pode ser acompanhada por um declínio cognitivo retardado durante o processo de envelhecimento. Ter pouca exposição ao GH e ao IGF1 ao longo da vida pode ser mais vantajoso do que ter secreção normal de GH seguida por declínio subsequente, em várias funções corporais, inclusive a função cerebral (AGUIAR-OLIVEIRA; SALVATORI, 2021). Outros fatores que podem lhe conferir neuroproteção frente ao envelhecimento cerebral são *up-regulation* do IGF2 e a produção de GH, IGF1 ou outros fatores de crescimento no cérebro (AGUIAR-OLIVEIRA; SOUZA; OLIVEIRA et al., 2017). Para testar essa hipótese, utilizamos a versão traduzida e adaptada para o português do Brasil (SANTOS; KELLNER; OLIVEIRA et. al, 2023) do teste de avaliação cognitiva independente da alfabetização (LICA) (CHOI; SHIM; RYU et al., 2010; SHIM; RYU; LEE et al., 2015), comparando os indivíduos com DIGH acima de 50 anos com controles locais.

2 REVISÃO DE LITERATURA

2.1 Envelhecimento populacional e suas consequências

O percentual de idosos na população mundial está aumentando de maneira acelerada. Segundo dados da Organização das Nações Unidas (ONU), todos os países vão vivenciar um aumento da expectativa de vida em alguma proporção. No mundo, o número de pessoas com mais de 65 anos irá mais que dobrar durante o período compreendido entre 2019 a 2050, passando de 700 milhões para 1,5 bilhão, em percentual isso representará um aumento de 9,1% para 15,9% em 2050. O número de idosos acima de 85 anos irá quase triplicar durante o mesmo período, passando de 143 milhões para 426 milhões (ONU, 2019).

O aumento da expectativa de vida nem sempre é acompanhado por um envelhecimento saudável, visto que a idade é o principal fator de risco para o desenvolvimento da maioria das doenças crônicas tais como *diabetes mellitus* tipo 2, doenças cardiovasculares, osteoporose, doenças neurodegenerativas e câncer (VAISERMAN; LUSHCHARK, 2017). Nos Estados Unidos, em 2008, 86,9% dos idosos apresentavam uma ou mais doenças crônicas e 17,4% apresentavam quatro ou mais doenças crônicas (HUNG; ROSS; BOOCKVAR et al, 2011).

Dentre as doenças crônicas relacionadas ao envelhecimento as síndromes demenciais são a principal causa de incapacidade e dependência entre idosos em todo o mundo. O principal fator de risco para o desenvolvimento da doença é o próprio envelhecimento, cerca de 90% dos casos iniciam após os 65 anos. Além da idade, também mostrou alguma relação com o sedentarismo, tabagismo, uso nocivo do álcool, obesidade, *diabetes mellitus*, hipertensão arterial sistêmica. O quadro clínico é caracterizado por prejuízo das habilidades cognitivas, do comportamento e da capacidade de realizar as atividades do dia a dia, tendo um impacto significativo não apenas para o indivíduo, mas também para seus cuidadores, família e sociedade. Em 2015 os quadros demenciais afetaram 47 milhões de pessoas em todo mundo ou cerca de 5% da população mundial acima dos 60 anos. O custo do tratamento com síndromes demenciais em 2015 foi estimado em 818 bilhões de dólares o que seria equivalente a 1,1% do produto interno bruto mundial (OMS, 2017).

2.2 Sistema somatotrófico

O sistema somatotrófico compreende o eixo somatotrófico (GH hipofisário e o IGF1 circulante) e os circuitos extra-hipofisários (insulina e fatores de crescimento tecidual; IGF2, GH, IGFs e IGFBPs autócrino/parácrino). O eixo somatotrófico influencia o crescimento longitudinal, além de desempenhar importante papel no metabolismo, composição corporal, perfil lipídico, e estado cardiovascular. Os circuitos extra-hipofisários são críticos para funções de relevância fisiológica, como as funções visuais, imunes, reprodutivas e cerebrais, e têm alguma influência na longevidade e na *healthspan* (SOUZA; SALVATORI; MARTINELLI JR. et al., 2004; AGUIAR-OLIVEIRA; BARTKE al. 2019).

A síntese do GH pituitário ocorre sob o comando de sinais periféricos e centrais. A sua síntese e liberação são reguladas por um mecanismo de feedback negativo e, a nível central, são promovidas pelo hormônio liberador de GH (GHRH) e inibidas pela somatostatina sintetizados pelo hipotálamo (GIUSTINA; VELDHUIS, 1998). Outro determinante da secreção do GH é a grelina, um peptídeo composto por 28 aminoácidos sintetizado por células do trato gastrointestinal, que age nos somatotrofos e no hipotálamo como um indutor endógeno da síntese de GH (TAKAYA; ARIYASU; KANAMOTO et al., 2000).

O GH é um polipeptídeo composto por 191 aminoácidos com peso de 22 kDa secretado pelos somatotrofos da hipófise anterior. A sua liberação na corrente sanguínea ocorre em pulsos, principalmente nas fases III e IV do sono, com meia vida de aproximadamente 20 minutos. Uma vez na corrente sanguínea, o GH exerce a sua função a partir de sua ligação ao seu receptor (GHR). Uma única molécula de GH se liga a dois GHRs, levando à ativação da via JAK2-STAT, cuja principal ação é induzir a produção das IGFs (IGF1 e IGF2), que são fatores de crescimento peptídicos com elevado grau de homologia com a pró-insulina (MØLLER; JØRGENSEN, 2009).

O IGF1 e o IGF2 são moléculas de cadeia única com peso molecular de 7.649 e 7.471 daltons, respectivamente, e apresentam 62% de homologia entre si. Os IGFs são sintetizados na maioria dos órgãos e tecidos do organismo e a sua secreção ocorre na mesma medida da produção, já que não há órgãos que armazenem estes hormônios (MARTINELLI JR.; CUSTÓDIO; AGUIAR-OLIVEIRA, 2008). Uma vez liberados na circulação, os IGFs ligam-se às suas proteínas transportadoras, denominadas *insulin-like growth factor binding proteins* (IGFBPs). Seis tipos de IGFBP foram clonadas e sequenciadas: IGFBP-1, IGFBP-2, IGFBP-3, IGFBP-4, IGFBP-5 e IGFBP-6. Estas proteínas apresentam características próprias e podem

desencadear efeitos diferentes para as ações dos IGFs. Para determinar a sua função, ambos os IGFs se ligam aos seus respectivos receptores, IGF tipo 1 (IGF1R) ou IGF tipo 2 (IGF2R) (MARTINELLI JR.; CUSTÓDIO; AGUIAR-OLIVEIRA, 2008).

Durante a puberdade, os níveis de GH e IGF1 atingem seu pico de concentração. Após essa fase, ocorre uma diminuição gradativa na concentração desses hormônios, decrescendo em cerca de 14% a cada década, o que resulta em níveis substancialmente reduzidos acima dos 60 anos de idade, fenômeno conhecido como somatopausa (COLON; SACCON; SCNEIDER et al., 2019).

2.3 Sistema somatotrófico e SNC

O receptor do GH (GHR) é encontrado na maior parte do SNC (LAI; ROOS; ZHAI et al., 1991). Sua maior concentração se dá principalmente no plexo coróide e hipófise, mas também é encontrado em quantidade significativa no hipocampo, putâmen, hipotálamo e tálamo (LAI; EMTNER; ROOS et al., 1993).

Ainda está em discussão a forma como o GH alcança o SNC. Um grupo de pesquisadores realizou autópsia em ratos que receberam injeção intraperitoneal de GH marcado com iodo radioativo. O GH marcado foi detectado em todas as áreas cerebrais avaliadas, sugerindo que o GH pode atravessar a barreira hematoencefálica (BHE) (STERN; MILLER; RESNICK, 1975). A reposição subcutânea de GH em indivíduos com deficiência do GH (DGH) adquirida na idade adulta, causa aumento significativo na concentração desse hormônio no líquido, sugerindo a passagem desse hormônio através da BHE (JOHANDERSSON; LARSON; ANDERSSON et al., 1995).

Em ratos a prolactina também atravessa a BHE por meio de um mecanismo mediado por receptores de prolactina localizados no plexo coróide (WALSH; SLABY; POSNER, 1987). Supõe-se que o transporte do GH através da BHE ocorra de forma semelhante, dado que naquela região há uma grande concentração de GHR. (LAI; ROOS; ZHAI et al., 1991). Além disso, há fortes evidências que ocorre síntese local de GH no cérebro. Em estudo utilizando técnica de hibridização in situ, o mRNA do GH foi encontrado em cérebro de ratos indicando que o GH também pode agir de forma autócrina/parácrina no SNC (GOSSARD; DIHL; PELLETIER et al., 1987).

A autorradiografia in vitro de tecido cerebral humano demonstrou que o IGF1R é encontrado em altas concentrações no hipocampo, amígdala e giro parahipocampal; em níveis moderados no córtex occipital, temporal e frontal; e em níveis baixos em núcleo caudado, núcleo rubro, substância negra, substância branca e pedúnculo cerebral (ADEM; JOSSAN; ARGY et al., 1989). Em camundongos, foi evidenciado que o IGF1 entra no SNC através de um sistema de transporte saturável localizado na BHE (PAN; KASTIN, 2000). É possível que o IGF1 e o IGF2 também atuem de forma autócrina/parácrina, visto que foi identificada a presença do RNAm de ambos no cérebro e medula espinhal de ratos durante a embriogênese e na idade adulta (ROTWEIN; BURGESS; MILBRANT et al., 1988).

O sistema somatotrófico é fundamental para o desenvolvimento do córtex cerebral dos mamíferos. Ele regula a proliferação, diferenciação e maturação de neurônios. A administração de doses fisiológicas do GH induz a proliferação neuronal de células precursoras, neurogênese e gliogênese em células corticais em cérebro de rato. Essa proliferação celular é mediada pelo IGF1 cuja expressão é localmente induzida pelo GH (AJO; CACICEDO; NAVARRO et al., 2003). A administração intracerebroventricular de GH e IGF1, em ratos submetidos a lesão cerebral induzida por hipóxia, provoca efeitos neuroprotetivos no SNC. O GH demonstrou esses efeitos nas áreas frontoparietal, tálamo dorsolateral e hipocampo (SCHEEPENS; SIRIMANNE; BREIER et al., 2001), e o IGF1 nas áreas do córtex cerebral, striatum e giro denteado (GUAN; WILLIAMS; GUNNING et al., 1993).

Em ratos com doença de Alzheimer a injeção intrahipocampal de GH induziu a melhora no aprendizado espacial e memória em uma relação dose dependente. (MALEK; ASL; SARKAKI et al., 2009). Outro estudo revelou que a administração de IGF1 gerou uma proteção significativa de neurônios septais de ratos em cultura, não somente pela proteção contra a apoptose induzida pelo depósito de proteínas β -amilóide como também induziu a produção de acetilcolina (KITIYANANT; KITIYANANT; SVENDSEN et al., 2012).

O sistema somatotrófico afeta a concentração de neurotransmissores no SNC. A avaliação do líquido após um mês de reposição de GH em indivíduos com DGH adquirida na idade adulta demonstrou redução do ácido homovanílico (metabólito da dopamina), e aumento do IGF1 e da β -endorfina (JOHANDERSSON; LARSON; ANDERSSON et al., 1995).

2.4 Sistema somatotrófico e declínio cognitivo

Mutações que retardam o envelhecimento podem adiar as doenças relacionadas à idade. Essa conexão levanta a possibilidade de combater estas doenças, direcionando o foco para o envelhecimento (KEYON, 2010). Mutações que prolongam a vida podem afetar genes responsáveis pela resposta ao estresse ou aos sensores de nutrientes (sistema de insulina/IGF1, via mTOR, via AMPK, SREBP, sensor de NAD⁺) (KEYON, 2010). Em um estudo com o nematoide *Caenorhabditis elegans*, mutações que reduzem a atividade do gene *daf-2*, codificador de um receptor semelhante aos receptores de insulina/IGF1 encontrados em outros organismos, inclusive no homem, foram responsáveis por prolongar a expectativa de vida. Os nematoides que apresentavam a mutação viveram até 70% mais do que as linhagens selvagens. Além disso, a atividade motora foi identificada como um indicador da expectativa de vida máxima, ou seja, quanto mais ativos os animais eram em idades avançadas, maior era sua expectativa de vida máxima (JOHNSON; CONLEY; KELLER, 1988).

Em camundongos, foi observado que bloqueios na sinalização do GH prolongam dramaticamente a longevidade (BARTKE, 2011). Camundongos *knockout* para o gene do GHRH apresentam em relação aos camundongos sem a mutação, aumento da expectativa de vida, sensibilidade maior à insulina e melhora da homeostase da glicose. Além disso demonstraram melhor sinalização relacionadas à resistência ao estresse oxidativo, ao controle metabólico e a inflamação, que fornecem as bases de uma vida excepcionalmente longa e proteção em relação a doenças relacionadas ao envelhecimento (SUN; SPONG; SWINDELL et al., 2013).

Já em camundongos *knockout* para o gene do IGF1R, foi observado que a inibição dos sinais de IGF1 em células-tronco hipotalâmicas tem um efeito positivo na geração de novos neurônios no hipotálamo, retardando o declínio neurogênico relacionado à idade (CHAKER; GEORGE; PETROVSKA et al., 2016). Em outro estudo foi avaliada a performance cognitiva desses camundongos com dois, cinco e doze meses de idade. O grupo controle demonstrou sinais de declínio cognitivo relacionado a idade a partir do quinto mês, no entanto, os camundongos com a mutação apresentaram o mesmo declínio apenas aos doze meses de idade (LEONE; RECINELLA; CHIAVAROLE et al., 2018).

Por outro lado, camundongos que superexpressam o gene do GH crescem o dobro do tamanho normal, mas têm uma expectativa de vida média inferior a 50% em relação ao controle sem a mutação (PENDERGRASS; LI; JIANG et al., 1993). Além disso, apresentam

hiperinsulinemia acentuada, seus fígado e músculos esqueléticos são severamente resistentes à insulina assim como indivíduos portadores de acromegalia (DOMINICI; CIFONE; BARTKE et al., 1999). Uma vez que tanto o GH quanto a insulina são anabólicos e aumentam o gasto calórico, é possível suspeitar que a taxa metabólica aumentada nesses camundongos justifica a maior geração de espécies reativas de oxigênio que ocasiona dano oxidativo acumulado culminando em envelhecimento precoce. Nesse estudo, o cérebro e o coração foram identificados como indicadores ou marcadores cruciais relacionados à expectativa de vida desses animais. Em outras palavras, esses órgãos desempenharam um papel importante na determinação da duração da vida dos animais estudados (ROLLO; CARLSON; SAWADA, 1996). Quando é avaliada a função cognitiva desses camundongos observa-se que a capacidade de aprender e lembrar no teste de evitação passiva, diminui mais cedo em comparação aos camundongos sem a mutação indicando um envelhecimento precoce do cérebro (BARTKE, 2003).

Na avaliação da inteligência de indivíduos com um modelo congênito de resistência ao GH, causada por mutação no gene do GHR, Síndrome de Laron, foi observada alguma discrepância entre as coortes do Equador e de Israel, sendo relatada como normal ou melhorada na primeira (KRANZLER; ROSENBLOOM; MARTINEZ et al., 1998) e de alguma forma comprometida na última (LARON, 2004). Posteriormente um estudo com ressonância nuclear magnética funcional demonstrou que o grupo com síndrome de Laron do Equador apresentou melhor desempenho cognitivo, melhor conectividade funcional e maior ativação relativa às tarefas nas regiões frontal, parietal e hipocampal quando comparados aos controles da mesma comunidade (NASHIRO; GUEVARA-AGUIRRE; BRASKIE et al., 2017).

A principal dificuldade em identificar a ligação entre DIGH e condições relacionadas ao envelhecimento em seres humanos é encontrar um número suficiente de indivíduos com DIGH de causa genética e que não foram tratados com GH. Além disso, a maior parte dos estudos foi realizada em indivíduos que apresentavam déficit em mais de um eixo hormonal o que pode causar viés na interpretação dos resultados.

Na cidade de Itabaianinha, identificamos uma coorte com 105 indivíduos, incluindo vivos e mortos, que apresentam DIGH devido a uma mutação homozigótica no gene do GHRHR c.57 + 1A → G (SALVATORI; HAYASHIDA; AGUIAR-OLIVEIRA et al., 1999). Esses indivíduos apresentam níveis séricos muito baixos de GH e IGF1 (AGUIAR-OLIVEIRA; GILL; BARRETTO et al., 1999). Na figura 1 podemos observar as características principais destes indivíduos: baixa estatura proporcional; “face de boneca”; voz de timbre agudo,

obesidade truncal com menor massa magra e pele precocemente enrugada (AGUIAR-OLIVEIRA; BARTKE, 2019). Recentemente esse conjunto de achados passou a ser descrito como síndrome de Itabaianinha (AGUIAR-OLIVEIRA; SALVATORI, 2021). Nesses indivíduos há desenvolvimento adequado dos olhos e do cérebro indicando que estes órgãos seguem um padrão de regulação diferente da estatura, sugerindo um importante papel dos circuitos extra-hipofisários nesses tecidos (AGUIAR-OLIVEIRA; SOUZA; OLIVEIRA et al., 2017).

Figura 1: Indivíduo portador de DIGH apresentando características típicas da síndrome de Itabaianinha.



Fonte: Própria / Foto autorizada pelo participante.

Os indivíduos dessa coorte apresentam condições deletérias em termos de envelhecimento, tais como aterosclerose, *diabetes mellitus*, doença gordurosa não alcoólica do fígado, e câncer de pele. Todavia essas condições raramente progridem para um estágio que pode comprometer sua longevidade (AGUIAR-OLIVEIRA; OLIVEIRA; PEREIRA et al., 2010). Apesar desses fatores de risco, esses indivíduos mantêm vasorreatividade cerebral normal (MARINHO; MELO; SALVATORI et al., 2020). A vasorreatividade cerebral diminuída tem sido associada a prejuízos cognitivos e doença de Alzheimer, dado que a hipoperfusão cerebral crônica se relaciona a alterações estruturais na microvasculatura cerebral

tornando o cérebro mais suscetível a lesões isquêmicas, que se manifestam através de aumento da incidência de micro hemorragias e lesões da substância branca (TOMEK; URBANOVÁ; HORT, 2014).

Durante os mais de 30 anos de acompanhamento desta coorte foi observado subjetivamente que o envelhecimento cognitivo destes indivíduos é mais saudável em comparação aos indivíduos sem a mutação que vivem na mesma região. Mesmo acima dos oitenta anos de idade apresentam funções cognitivas preservadas (AGUIAR-OLIVEIRA; BARTKE, 2019). Não houve descrição de casos de demência durante o acompanhamento desta coorte, nem menção de que esta doença estava relacionada a causa de morte dos indivíduos falecidos com DIGH nascidos a partir de 1892 (AGUIAR-OLIVEIRA; OLIVEIRA; PEREIRA et al., 2010). Esses dados sugerem que esses indivíduos podem apresentar um declínio cognitivo mais lento que a população local (MARINHO; MELO; SALVATORI et al., 2020).

2.5 Avaliação de Cognição Independente de Alfabetização

A bateria de testes LICA é um instrumento coreano validado para o diagnóstico de demência em idosos tanto analfabetos quanto alfabetizados. Foi desenvolvido por uma equipe formada por quatro neurologistas, três psiquiatras e um neuropsicólogo. A motivação para o desenvolvimento deste teste foi a alta taxa de analfabetismo entre os idosos na Coréia do Sul, especialmente em áreas rurais. (LEE; CHANG; JANG et al., 2008).

Os testes comuns para triagem e diagnóstico de demência frequentemente não consideram a presença de analfabetismo na população idosa. Quando o fazem, são questionários sintomáticos ou não abarcam uma variedade de domínios cognitivos suficiente para uma avaliação adequada das síndromes demenciais. Pessoas analfabetas geralmente tem dificuldade em realizar testes que exigem habilidades de leitura e escrita, ou copiar uma figura complexa com um lápis, apesar de possuírem cognição normal (CHOI; SHIM; RYU et al., 2010). Portanto, é provável que qualquer indivíduo idoso com pouca ou nenhuma educação, mas sem demência, tenha dificuldade para responder adequadamente a algumas das perguntas desses testes.

Durante a criação do teste foram consideradas as características neuropsicológicas dos analfabetos. Como por exemplo utilizar fotografias coloridas em vez de desenhos em preto e branco em tarefas de nomeação de representações bidimensionais de objetos reais já que os

analfabetos são mais eficientes em nomear representações de objetos coloridos em vez de preto e branco (REIS; FAÍSCA; INGVAR et al., 2006).

Os domínios cognitivos da memória, linguagem, visuoconstrução, função executiva, atenção e cálculo foram identificados pela equipe de desenvolvimento do LICA como os domínios mais importantes na avaliação da cognição, já que estão associados ao comprometimento cognitivo inicial na demência ou são essenciais na classificação dos diferentes subtipos de comprometimento cognitivo leve e por conta disso a avaliação desses domínios fazem parte deste teste (CHOI; SHIM; RYU et al., 2010).

A versão final do teste é composta por 13 subtestes (com 187 questões) avaliando memória, habilidade visuoespacial, função executiva, atenção e linguagem e cálculo. O instrumento começa com a seção de avaliação da alfabetização, seguida de 13 seções que avaliam os domínios cognitivos.

3 OBJETIVOS

3.1 Objetivo geral

- Avaliar objetivamente a função cognitiva dos indivíduos acima dos 50 anos com DIGH congênita e não tratada.

3.2 Objetivos específicos

- Avaliar o desempenho dos indivíduos com DIGH no domínio cognitivo da memória.
- Avaliar o desempenho dos indivíduos DIGH no domínio cognitivo da visuoconstrução.
- Avaliar o desempenho dos indivíduos DIGH no domínio cognitivo da linguagem.
- Avaliar o desempenho dos indivíduos DIGH no domínio cognitivo da função executiva.
- Avalia, o desempenho dos indivíduos DIGH no domínio cognitivo da atenção.
- Avaliar o desempenho dos indivíduos com DIGH no domínio cognitivo do cálculo.
- Verificar eventual diagnóstico de demência nos indivíduos com DIGH.
- Analisar o tempo de duração da aplicação do LICA nos indivíduos com DIGH.

4 CASUÍSTICA E MÉTODOS

4.1 Tipo de estudo

Trata-se de um estudo transversal realizado com indivíduos com DIGH que apresentam a mutação $c.57 + 1A \rightarrow G$ no gene do GHRHR (*GHRHROMIM* n.618157) e controles com homozigose para o alelo *GHRHR* de tipo selvagem.

4.2 Duração

A coleta de dados foi realizada durante o período compreendido entre 05/22 e 11/22.

4.3 Local

A coleta sanguínea foi realizada no Hospital Universitário da Universidade Federal de Sergipe, em Aracaju, a capital do estado de Sergipe. O teste LICA foi aplicado na casa dos participantes.

4.4 Critérios de Inclusão

Os critérios de inclusão para DIGH foram idade acima de 50 anos e homozigose para a mutação $c.57 + 1A \rightarrow G$ *GHRHR*, enquanto homozigose para o alelo *GHRHR* de tipo selvagem foi necessária para o grupo controle.

4.5 Critério de Exclusão

Os critérios de exclusão foram tratamento prévio de reposição de GH, história de traumatismo craniano, doenças da tireoide, presença de síndrome depressiva em atividade no momento da avaliação, positividade para sorologia de HIV e sífilis, e níveis reduzidos de folato ou vitamina B12 no soro.

4.6 Participantes

A pesquisa foi realizada com 15 indivíduos com DIGH e 15 controles pareados por idade, sexo, anos de estudo e analfabetismo. Atualmente, existem 54 indivíduos homozigotos para DIGH na coorte de Itabaianinha, dos quais 15 têm 50 anos ou mais. Todos os 15 concordaram em participar. De nosso banco de dados de indivíduos homozigotos normais genotipados, incluímos 15 indivíduos na mesma faixa etária, que residiam nas mesmas casas ou vizinhanças e que não preenchiam aos nossos critérios de exclusão. Todos foram recrutados a partir de contato telefônico. Foram formados dois grupos sendo o primeiro composto por 15 indivíduos com DIGH (6 homens, faixa etária de 53 a 84 anos) e o segundo por 15 controles (6 homens, faixa etária de 56 a 78 anos). A ordem dos participantes foi escolhida por conveniência.

4.7 Métodos

4.7.1 Exame físico e laboratoriais

Foi realizado exame físico, com medida do peso corporal (kg) através de balança portátil (modelo MS2510, balança de plataforma Charder, Taiwan), estatura (m) com estadiômetro de parede (estadiômetro digital modelo HM210D, produtos médicos de medidas Charder) e posterior cálculo do índice de massa corporal calculada pela fórmula $\text{peso (kg)} / \text{altura}^2 (\text{m}^2)$.

A medida do perímetro cefálico (cm) foi realizada considerando o perímetro fronto-occipital. Foi utilizada fita métrica feita de material inextensível que apresentava sensibilidade de 0,1cm e capacidade de 100 cm. A fita partia da esquerda para direita e cruzava na frente do observador. Passava acima da saliência supra-orbital e pela máxima proeminência occipital.

A pressão arterial (mmHg) foi medida com esfigmomanômetro aneróide apropriado, e obtida pela média de três medidas realizadas no braço esquerdo após 10 minutos de repouso na posição sentada por único médico.

A coleta das amostras de sangue foi realizada no Hospital Universitário de Sergipe. Os participantes estavam em jejum por 8 horas. Por meio de um acesso venoso em veia periférica, foram coletados 8 mililitros (ml) de sangue e envazados em tubos de 3,5 ml com gel e ativador de coágulo do laboratório FIRSTLAB®, modelo FLS-335S e em seguida o material foi centrifugado para extração do soro a uma velocidade de 3000 rpm por 10 minutos. As amostras foram encaminhadas para quantificação dos níveis de TSH (Alinity i TSH Reagente Kit-Abbott), T4L (ARCHITECT Free T4 kit-Abbott), ácido fólico (Alinity i Folate Reagente Kit-

Abbott), vitamina B12 (Alinity i B12 Reagente Kit-Abbott) e titulação dos vírus da imunodeficiência humana (Alinity i HIV Ag/Ab Combo Reagente Kit-Abbott) e da sífilis (Alinity i Syphilis TP Reagent Kit-Abbott).

4.7.2 Avaliação de Cognição Independente de Alfabetização

Nós traduzimos e adaptamos a versão em inglês do LICA, previamente publicada e validada (CHOI; SHIM; RYU et al., 2010; SHIM; RYU; LEE et al., 2015), para o português do Brasil, disponível no apêndice C (SANTOS; KELLNER; OLIVEIRA et. al, 2023). O LICA é uma bateria cognitiva validada para o uso em pessoas analfabetas e alfabetizadas. A mesma conta com um teste de triagem que avalia a alfabetização do indivíduo e uma bateria de testes cognitivos que avaliam os domínios cognitivos mais relacionados aos estágios iniciais da demência: memória, visuoconstrução, linguagem, função executiva, atenção e cálculo. A bateria é composta por 187 itens distribuídos em 13 subtestes (recordar história – recordação imediata; construção com palitos; recordar palavras – recordação imediata; extensão visuoespacial; teste dos dígitos de Stroop; cálculo; recordar história – recordação tardia; recordar história – reconhecimento; reconhecimento visual, recordar palavras – recordação tardia; recordação de palavras – reconhecimento; fluência verbal (animais); reconhecimento de objetos e cores/nomeação). O mesmo pesquisador treinado (V.O.B) administrou o LICA para todos os participantes.

4.7.2.1 Triagem da alfabetização

Os participantes foram separados em grupos de analfabetos ou alfabetizados por meio de um breve teste de leitura e escrita. Foi solicitado aos participantes que lessem em voz alta as seguintes frases: "Carlos estava com muita sede depois de correr. Carlos abriu a porta da geladeira". Em seguida, eles foram solicitados a escrever o que aconteceria em seguida. O indivíduo poderia por exemplo escrever que "Carlos bebeu água". Um participante que fosse capaz de ler as frases e escrever a resposta apropriada para o contexto apresentado foi considerado alfabetizado.

4.7.2.2 Testes do LICA

A - Memorizando uma história – memória imediata, primeiro subteste, nessa etapa o examinador conta uma pequena história sobre um estudante que ajuda uma idosa. Logo após o indivíduo deverá recontar a mesma história. O teste é avaliado em 20 itens, partes de trechos da história, cada item recebe pontuação de 1 se lembrada adequadamente, pontuação de 0,5 se lembrada parcialmente e pontuação 0 se esquecida.

B - Montagem com palitos, segundo subteste, serão fornecidos quatro palitos de 15cm de comprimento e 0,7 cm de espessura, com uma das pontas pintadas de vermelho. Serão apresentadas dez imagens, uma por vez, com diferentes configurações de palitos. O indivíduo deverá replicar cada configuração conforme demonstrado na figura 2. Os pacientes recebem 1 ponto se tanto a forma quanto a posição dos pontos vermelhos estiverem corretas. Recebem 0,5 ponto se a forma estiver correta, mas os pontos vermelhos estiverem posicionados incorretamente, e 0 pontos se a forma estiver incorreta. Após cada item o indivíduo é instruído a memorizar a imagem apresentada.

Figura 2. Aplicação do subteste montagem com palitos em indivíduo do grupo DIGH.



Fonte: Própria / Foto autorizada pelos participantes.

C - Memorizando Palavras – recordação imediata, terceiro subteste, serão ditas dez palavras, uma palavra a cada dois segundos, que deverão ser repetidas logo após. O mesmo teste é feito por três vezes seguidas. Cada resposta correta corresponde a um ponto. Para pontuar não é levada em conta a ordem em que as palavras são ditas. O indivíduo não será instruído a memorizar as palavras ao final da terceira repetição.

D - Visão espacial, quarto subteste, é realizado utilizando-se uma placa contendo nove blocos semelhantes aos blocos de Corsi. Os blocos são numerados apenas na face voltada ao examinador. O teste é realizado em duas etapas. Na primeira, o indivíduo deve apontar para cada bloco na mesma ordem indicada pelo examinador, conforme ilustrado na figura 3. Na segunda, o indivíduo deverá apontar para os blocos na ordem reversa à do examinador. O número de cubos aumenta em um a cada resposta correta, indo de dois até oito. Caso erre por uma vez será oferecida outra tentativa com sequência de dificuldade semelhante. Caso erre por duas vezes seguidas o item é considerado falho. A pontuação será igual ao maior número de blocos que o indivíduo tentou com sucesso pela última vez.

Figura 3. Aplicação do subteste visão espacial em indivíduo do grupo controle.



Fonte: Própria / Foto autorizada pelos participantes.

E - Teste de Stroop com números, quinto subteste, consiste em uma tabela de cinco colunas e dez linhas impressa em uma folha de formato A4 (21cm x 29cm). Cada célula dessa tabela contém configurações aleatórias de um até três algarismos dos números um, dois ou três.

Quando há mais de um número dentro da célula é permitido apenas uma repetição do mesmo. Esse teste é realizado em duas etapas. Na primeira etapa o indivíduo deverá informar o algarismo que se encontra em cada célula da tabela, da esquerda para a direita e de cima para baixo, não importando quantos algarismos estejam escritos em cada célula. Na segunda parte a pessoa irá informar a quantidade de algarismos dentro da célula da tabela. O tempo limite é de três minutos para cada etapa. A pontuação é calculada subtraindo o tempo de execução da parte 1 do tempo da parte 2 e contando o número de respostas corretas na parte 2.

F - Cálculo, sexto subteste, é solicitado que o indivíduo realize até 24 cálculos monetários simples, seis de cada operação matemática (adição, subtração, multiplicação e divisão). Se o indivíduo acertar a primeira pergunta de um nível de dificuldade a segunda tentativa também será considerada correta e prossegue para o próximo nível de dificuldade. Cada resposta correta vale 1 ponto. Cada resposta incorreta vale 0 ponto.

G - Memorizando uma história – memória tardia, sétimo subteste, o indivíduo deverá recontar a história do primeiro subteste, sem que seja dada nenhuma pista. Os critérios de pontuação são os mesmos do primeiro subteste.

H - Memorizando uma história – reconhecimento, oitavo subteste, serão feitas dez perguntas, com três opções cada, relacionadas com a história contada no primeiro subteste. O indivíduo deve selecionar a opção mais se assemelha ao que foi ouvido na história do primeiro subteste. Cada resposta correta tem pontuação 1. Cada resposta incorreta tem pontuação 0 (zero).

I - Reconhecimento visual, nono subteste, é um teste de reconhecimento tardio, projetado para avaliar a capacidade de reconhecer, entre 20 fotos apresentadas, as 10 fotos que foram apresentadas durante o subteste de construção de palitos. A resposta correta vale 1 ponto. A resposta incorreta vale 0 ponto.

J - Memorizando palavras – memória tardia, décimo subteste, será solicitado que a pessoa relembre, sem nenhuma pista, as dez palavras ditas no subteste três. A resposta correta vale 1 ponto. A resposta incorreta vale 0 ponto.

L - Memorizando palavras – reconhecimento, décimo primeiro subteste, é um teste de reconhecimento tardio, projetado para avaliar a capacidade de reconhecer, entre 20 palavras apresentadas, as 10 palavras que foram apresentadas durante o terceiro subteste. A resposta correta vale 1 ponto. A resposta incorreta vale 0 ponto.

M - Fluência verbal – animal, décimo segundo subteste, é solicitado que a pessoa fale dentro de um minuto o número máximo de animais diferentes que puder. Cada nome de animal contabiliza 1 ponto até o limite de 22 pontos.

N - Reconhecimento de cores e objetos/Nomeação, décimo terceiro subteste, é a combinação de dois testes. Serão apresentadas quinze fotografias coloridas nas quais dois objetos são apresentados na mesma página, um será o objeto real e ou outro o mesmo objeto com alguma característica modificada. O indivíduo deverá identificar e nomear o objeto real. Cada resposta correta em reconhecimento de cores e objetos vale 1 ponto. Também vale 1 ponto cada resposta correta em nomeação.

4.7.2.3 Pontuação do LICA

Para alocar cada domínio cognitivo com uma pontuação apropriada, os escores brutos são corrigidos para construir o sistema de pontuação total do LICA com uma faixa de 0 a 300 pontos. Sendo alocados 150 pontos para os testes que avaliam o domínio cognitivo da memória (recordar história, recordar palavras, reconhecimento visual), 30 pontos o teste que avalia o domínio cognitivo da visuoconstrução (construção com palitos); 45 pontos para o teste que avalia o domínio cognitivo da linguagem (reconhecimento de objetos e cores/nomeação); 47 pontos para os testes que avaliam o domínio cognitivo da função executiva (fluência verbal – animal e teste dos dígitos de Stroop); 16 pontos para o teste que avalia o domínio cognitivo da atenção (extensão visuoespacial) e 12 pontos para o teste que avalia o domínio cognitivo do cálculo (cálculo).

Para indivíduos alfabetizados uma pontuação total abaixo de 186,0 pontos dá diagnóstico de demência com sensibilidade de 91,2% e especificidade de 91,8%. Para indivíduos analfabetos, uma pontuação total abaixo de 154,5 dá o diagnóstico de demência com sensibilidade de 96,2% e especificidade de 91,1%.

4.7.2.4 Confiabilidade do LICA

A confiabilidade do escore do teste foi calculada pelo coeficiente alfa de Cronbach. O alfa de Cronbach baseado em todos os 372 itens padronizados do LICA foi de 0,76, indicando boa confiabilidade do instrumento. Um coeficiente alfa de Cronbach de 0,70 ou mais é considerado bom, 0,80 ou mais é considerado melhor e 0,90 ou mais é considerado o melhor.

Durante o trabalho de tradução e adaptação, a variabilidade interobservador e intra-observador foi de 99% e 96%, respectivamente (SANTOS; KELLNER; OLIVEIRA et. al, 2023).

4.7.3 Análise Estatística

As medidas antropométricas, pressão arterial sistólica (PAS), pressão arterial diastólica (PAD), índice de massa corporal (IMC), vitamina B12, folato, T4L, TSH, tempo de aplicação, pontuação dos domínios cognitivos do LICA e a pontuação total do LICA foram expressos como média (desvio padrão) e comparados pelo teste t de Student. Sexo, analfabetismo e tabagismo foram expressos como n (porcentagem) e comparados pelo teste exato de Fisher. O MANCOVA foi realizado utilizando todos os domínios cognitivos avaliados pelo LICA (memória, visuoconstrução, função executiva, atenção, linguagem e cálculo) e a pontuação total como variáveis dependentes e dois fatores (idade e grupo) como variáveis independentes a fim de examinar os efeitos principais e a interação dos fatores nas múltiplas variáveis dependentes definidas. Isso é realizado estimando o tamanho do efeito por meio do eta parcial ao quadrado, definido da seguinte forma: valores para o eta parcial ao quadrado: 0,01, tamanho do efeito pequeno; 0,06, tamanho do efeito médio; 0,14 ou superior, tamanho do efeito grande. O eta parcial ao quadrado indica o efeito máximo quando é 1,0. Nenhum efeito é indicado quando o eta parcial ao quadrado é 0,0. Foi utilizado o software estatístico SPSS/PC 20,0 (SPSS, Inc., Chicago, IL). O nível de significância estatística foi estabelecido em $p < 0,05$.

4.7.4 Aspectos Éticos

O presente estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética da Universidade Federal de Sergipe sob o número 3.423.043 (CAAE 4383319.5.0000.5546), disponível em Anexo. Também faz parte de um grande projeto de pesquisa de duas décadas intitulado “*Consequências da deficiência isolada e vitalícia do GH*”. Os participantes assinaram o termo de consentimento livre e esclarecido, disponível no Apêndice B).

5 RESULTADOS

Os grupos incluíram 15 DIGH (6 homens, média de idade de 66 ± 8 anos, faixa etária de 53 a 84 anos, com estatura média de $1,2 \pm 0,1$ m e peso de $46,5 \pm 15,1$ kg); e 15 controles (6 homens, com idade média de $66,4 \pm 6,5$ anos, faixa etária de 56 a 78 anos, com altura média de $1,60 \pm 0,1$ m e peso de $66,6 \pm 10,3$ kg).

A comparação entre as variáveis antropométricas, bioquímicas e de pressão arterial entre os grupos revelou que no grupo com DIGH, peso, altura e perímetro cefálico estavam significativamente reduzidos, enquanto o T4L estava significativamente mais elevado. Não foram encontradas diferenças significativas em idade, sexo, IMC, PAS e PAD, bem como nos níveis de ácido fólico, vitamina B12 e TSH (Tabela 1).

Todos os indivíduos apresentaram resultados negativos nos testes de sorologia para HIV e sífilis. Não houve diferença significativa em relação à frequência de tabagismo (2 DIGH e 2 controles), hipertensão arterial (11 DIGH e 10 controles) e ao *diabetes mellitus* (3 DIGH e 1 controle) entre os dois grupos.

Tabela 1. Medidas antropométricas, bioquímicas e de PA.

Parâmetros	DIGH	Controles	IC 95%	p
Idade (anos)	66,0 (8)	66,4 (6,5)	-5,8 a 5,0	0,881
Sexo masculino (n%)	6 (40)	6 (40)	-0,3 a 0,3	1
Peso (kg)	46,5 (15,1)	66,6 (10,3)	-29,7 a -10,4	<0,0001
Altura (m)	1,2 (0,1)	1,6 (0,1)	-0,4 a -0,3	<0,0001
IMC (kg/m²)	31,2 (8,4)	27,4 (2,9)	-0,9 a 8,6	0,106
Perímetro cefálico (cm)	50,7 (2,8)	54,7 (2,2)	-5,9 a -2,1	<0,0001
PAS (mmHg)	131 (21)	140 (13)	-23,2 a 5,3	0,207
PAD (mmHg)	82 (15)	82 (6)	-9,4 a 9,7	0,979
Vitamina B12 (pg/mL)	500 (175)	526 (271)	-197,0 a 144,2	0,754
Folato (ng/mL)	14,7 (3,6)	12,7 (3,3)	-0,6 a 4,5	0,136
TSH (μUI/mL)	3,2 (2,7)	1,9 (1,1)	-0,3 a 2,8	0,108
T4L (ng/mL)	1,0 (0,2)	0,9 (0,1)	0,03 a 0,2	0,017

IMC Índice de massa corporal, PAS pressão arterial sistólica, PAD pressão arterial diastólica, TSH hormônio tireoestimulante, T4L tiroxina livre

Nenhum dos indivíduos em ambos os grupos obteve uma pontuação que indicasse o diagnóstico de síndrome demencial no teste LICA.

Não houve diferença significativa entre os dois grupos em relação ao tempo de aplicação do teste LICA e à comparação das variáveis dos dados de escolaridade (número de analfabetos e anos de estudo). Os indivíduos com DIGH apresentaram uma pontuação total mais alta do que o grupo controle na bateria de testes LICA, sem atingir significância estatística. No entanto, eles apresentaram pontuação significativamente maior nos testes relacionados ao domínio cognitivo da atenção ($p=0,01$) e da função executiva ($p=0,03$). Os demais domínios não apresentaram diferença significativa (Tabela 2).

Tabela 2. Comparação da escolaridade, tempo de aplicação, pontuação dos domínios cognitivos e total do LICA.

Parâmetros	DIGH	Controles	IC 95%	p
Analfabetos (n%)	5 (33,3)	5 (33,3)	-0,3 a 0,3	1
Anos de estudo	6,4 (5,5)	4,7 (4,1)	-1,9 a 5,3	0,332
Tempo de aplicação (minutos)	44,3 (8,0)	40,0 (9,5)	-2,3 a 10,8	0,200
Memória	89,2 (19,3)	83,6 (11,9)	-6,5 a 17,6	0,347
Visuoconstrução	28,0 (2,8)	26,2 (3,5)	-0,6 a 4,2	0,134
Linguagem	39,4 (3,8)	39,4 (3,9)	-2,9 a 2,9	1
Função executiva	38,3 (4,8)	35,1 (2,5)	0,3 a 6,1	0,034
Atenção	9,5 (1,4)	8,3 (1,1)	0,3 a 2,1	0,013
Cálculo	11,5 (0,5)	11,7 (0,5)	-0,5 a 0,2	0,373
Pontuação total	215,8 (22,7)	204,2 (18,1)	-3,7 a 28,0	0,130

MANCOVA revelou que o grupo (mas não a idade) teve um efeito significativo nas variáveis do LICA (eta parcial ao quadrado 0,455, poder 0,812, $p=0,02$). Esse efeito é observado nos domínios cognitivos da atenção (eta parcial ao quadrado 0,216, poder 0,749, $p=0,01$) e da função executiva (eta parcial ao quadrado 0,154, poder 0,570, $p=0,03$). Ambos os valores de eta parcial ao quadrado foram superiores a 0,14, indicando um tamanho de efeito grande que se traduz em um desempenho cognitivo superior no grupo com DIGH.

6 DISCUSSÃO

Indivíduos com DIGH não tratada ao longo da vida com idade acima de 50 anos apresentaram uma tendência em alcançar uma pontuação total mais alta do que o grupo controle na bateria de testes LICA, sem atingir significância estatística. No entanto, os indivíduos com DIGH apresentaram pontuação significativamente maior nos testes relacionados ao domínio cognitivo da atenção e da função executiva. Os dados são particularmente importantes, pois foi obtidos em dois grupos extremamente bem pareados em termos de idade, gênero, escolaridade e comorbidades.

Esses dados contradizem um conceito difundido de que a redução da atividade do eixo somatotrófico que ocorre durante o envelhecimento causa o comprometimento cognitivo frequentemente encontrado durante o processo de envelhecimento. Em concordância com os dados obtidos neste trabalho, até o momento, não houve descrição de casos de demência nos quase trinta anos de acompanhamento desta coorte, nem menção de que esta doença estava relacionada à causa de morte dos indivíduos falecidos com DIGH nascidos a partir de 1892 (AGUIAR-OLIVEIRA; OLIVEIRA; PEREIRA et al., 2010).

Os resultados do presente estudo ampliam nosso conhecimento anterior em relação ao DIGH, demonstrando que nesses indivíduos a deficiência de GH, exceto para baixa estatura severa, possivelmente resulta em mais benefícios do que malefícios (AGUIAR-OLIVEIRA; SOUZA; OLIVEIRA et al., 2017; AGUIAR-OLIVEIRA; BARTKE, 2019; AGUIAR-OLIVEIRA; SALVATORI, 2021). Os malefícios envolvem voz de timbre agudo, perda auditiva leve, disfunções vestibulares (AGUIAR-OLIVEIRA; SOUZA; OLIVEIRA et al., 2017; AGUIAR-OLIVEIRA; BARTKE, 2019; AGUIAR-OLIVEIRA; SALVATORI, 2021) e artrite de quadril, com pouco significado clínico (EPITÁCIO-PEREIRA; SILVA; SALVATORI et al., 2013), aumento do colesterol LDL e PAS mais elevada (AGUIAR-OLIVEIRA; SOUZA; OLIVEIRA et al., 2017; AGUIAR-OLIVEIRA; BARTKE, 2019; AGUIAR-OLIVEIRA; SALVATORI, 2021). Os benefícios envolvem redução da prevalência de fraturas vertebrais (EPITÁCIO-PEREIRA; SILVA; SALVATORI et al., 2013) com função muscular satisfatória (ANDRADE-GUIMARÃES; AGUIAR-OLIVEIRA; SALVATORI et al., 2019), maior sensibilidade à insulina (OLIVEIRA; SALVATORI; BARRETO-FILHO et al., 2012), aumento da resposta do GLP-1 a refeições mistas (OLIVEIRA-SANTOS; SALVATORI; NOGUEIRA et al., 2019), aterosclerose tardia (COSTA; OLIVEIRA; SALVATORI et al., 2016), proteção contra cânceres comuns (como mama, pulmão, intestino e próstata) e *healthspan* estendida (AGUIAR-OLIVEIRA; SOUZA; OLIVEIRA et al., 2017;

AGUIAR-OLIVEIRA; BARTKE, 2019; AGUIAR-OLIVEIRA; SALVATORI, 2021). No atual trabalho, não encontramos diferença em pressão arterial entre os dois grupos, pelo atendimento ambulatorial fornecido ao grupo DIGH.

Efeitos neutros sobre a performance cognitiva global e positivos sobre os domínios cognitivo da atenção e da função executiva, podem ser reflexo da regulação positiva de miRNAs relacionados ao envelhecimento, miR-100-5p, miR-195-5p, miR-181b-5p e miR-30e-5p, que direcionam vias associadas à longevidade, como mTOR , AKT, NFκB e IRS1s (SACCON; SCHNEIDER; MARINHO et al., 2021). Dessa forma, uma assinatura de miRNA favorável reflete sua longevidade normal, apesar da presença de fatores de risco para doença cardiovascular, como colesterol total e LDL elevados. Os dados do atual trabalho obtidos em indivíduos com 50 anos ou mais, estão de acordo com sua qualidade de vida excelente, documentada em todas as faixas de idade (BARBOSA; SALVATORI; OLIVEIRA et al., 2009).

É notável que esses indivíduos com DIGH, apesar da obesidade visceral (GOMES-SANTOS; SALVATORI; FERRÃO et al., 2014), não apresentem resistência à insulina, uma importante via de convergência entre distúrbios metabólicos e cognitivos em humanos (KULLMANN; HENI; HALLSCHMID et al., 2016), e de fato tenham maior sensibilidade à insulina (OLIVEIRA; SALVATORI; BARRETO-FILHO et al., 2012). O hipotálamo, as regiões frontais e estriatal são particularmente sensíveis à insulina. Regiões cerebrais relacionadas à memória, hipocampo e visão também são moduladas pela insulina. A sinalização saudável da insulina modula as redes cerebrais envolvidas no controle homeostático, no comportamento alimentar humano, no processamento de recompensas e na função cognitiva. Assim, a insulina pode beneficiar a função da memória (LI; HOLSCHER, 2007) e favorece a sobrevivência neuronal ao desencadear a liberação de fatores neurotróficos das células gliais (KULLMANN; HENI; HALLSCHMID et al., 2016). Além disso, a entrada de insulina controla os sistemas de neurotransmissores (norepinefrina e acetilcolina) relevantes para a função de memória (GEROZISSIS, 2003). Por outro lado, a resistência cerebral à insulina pode ser considerada um elo potencial entre obesidade, *diabetes mellitus*, demência (KULLMANN; HENI; HALLSCHMID et al., 2016) e transtorno depressivo maior (HAMER; TESTANI; MANSUR et al., 2019). A resistência periférica à insulina, avaliada pelo HOMA-IR, foi negativamente associada ao controle cognitivo (FRAZIER; BETTCHER; DUTT et al., 2015). Em comparação com indivíduos normais, aqueles com resistência à insulina apresentam redução do metabolismo da glicose no giro temporal médio, giro frontal médio, giro pré-central direito, giro frontal inferior direito, lobo cuneiforme direito e regiões cerebelares bilaterais,

conforme avaliado por imagens de PET (FRAZIER; BETTCHER; DUTT et al., 2015; CHEN; QIU; YU et al., 2022). Esses achados fortalecem a hipótese da relação entre resistência à insulina e função executiva evidenciada pelo impacto diferencial da resistência à insulina na velocidade de processamento e aspectos específicos da função executiva (CHEN; QIU; YU et al., 2022). A maior sensibilidade à insulina desses indivíduos com DIGH (OLIVEIRA; SALVATORI; BARRETO-FILHO et al., 2012) pode contribuir para sua melhor atenção e função executiva.

Outra explicação possível para função cognitiva adequada ou superior nesses idosos com DIGH é a secreção aumentada de GLP-1 (OLIVEIRA-SANTOS; SALVATORI; NOGUEIRA et al., 2019). Os níveis endógenos de GLP-1 estão associados a uma supressão da atividade no córtex orbito frontal, uma área do cérebro que regula a fome e a saciedade (GRIECO; GIORGI; GENTILE et al., 2019). Além disso, a modulação da atividade de GLP-1 pode influenciar a agregação do peptídeo β -amilóide na doença de Alzheimer e os níveis de dopamina na doença de Parkinson. Agonistas do receptor GLP-1 também podem exercer um efeito benéfico no comprometimento cognitivo induzido por *diabetes mellitus* ou obesidade, melhorando o aprendizado e a memória por meio da modulação da plasticidade sináptica (GRIECO; GIORGI; GENTILE et al., 2019).

Em concordância com um efeito positivo da regulação negativa do eixo GH/IGF1 na função cerebral, foi recentemente demonstrado que em roedores, a neurogênese hipotalâmica adulta é estritamente controlada pelo IGF1. A eliminação do receptor do IGF1 nas células-tronco e/ou progenitoras hipotalâmicas aumenta a produção neuronal e melhora a auto-renovação dos tanicitos hipotalâmicos, identificadas como células-tronco adultas capazes de se auto-renovar e gerar novos neurônios após o nascimento, contribuindo para a regeneração neuronal no cérebro adulto (CHAKER; GEORGE; PETROVSKA et al., 2016).

Da mesma forma três antagonistas de GHRH mostraram efeitos positivos no envelhecimento cerebral em murinos. O antagonista de GHRH MZ-4-71 melhorou a consolidação da memória e corrigiu os prejuízos em consolidação da memória causado pela proteína beta-amiloide em camundongos (TELEGDY; TANAKA; SCHALLY et al., 2011). O antagonista de GHRH MIA-690 reduziu o tempo gasto para completar uma tarefa e inibiu a concentração de proteína amiloide em amostras cerebrais de camundongos geneticamente modificados com características semelhantes à doença de Alzheimer (JASZBERENYI; RICK; SZALONTAY et al., 2012). Além disso, o antagonista de GHRH MZ-5-156 mostrou efeitos positivos no envelhecimento, incluindo um aumento na atividade da telomerase em

camundongos da linhagem SAMP8, que apresentam déficits cognitivos relacionados ao envelhecimento e redução da expectativa de vida (BANKS; MORLEY; FARR et al., 2010).

Há relatos, embora inconsistentes, de efeitos positivos com a terapia de reposição de GH no tratamento do comprometimento cognitivo em indivíduos com deficiência de GH iniciado durante vida adulta (GOLGELI; TANRIVERDI; SUER et al, 2004), especialmente na atenção (OERTEL; SCHNEIDER; STALLA et al., 2004) e na memória (BURMAN; BROMAN; HETTA et al., 1995), mas sem efeitos em pacientes com inteligência dentro do padrão de normalidade (BAUM; KATZNELSON; SHERMAN et al, 1998). Vale ressaltar que a DGH iniciado na vida adulta é uma condição diferente da DGH de início na infância. Nesse contexto, um estudo controlado por placebo realizado em 48 pacientes com DGH de início na infância (17 apresentavam DIGH) encontrou melhora na memória e no desempenho da atenção nos indivíduos que receberam a reposição hormonal (DEIJEN; de BOER; van der VEEN et al., 1998). No entanto, mostramos que os indivíduos adultos com DIGH de Itabaianinha têm qualidade de vida normal e o tratamento com GH de longa duração, ministrado a cada 15 dias por 6 meses, não resultou em melhora adicional no escore total da qualidade de vida, exceto na satisfação com a resistência física (BARBOSA; SALVATORI; OLIVEIRA et al., 2009).

Embora os indivíduos com DIGH tenham um leve aumento de T4L, devido à redução da função do sistema das desiodases (ALCÂNTARA; SALVATORI; ALCÂNTARA et al., 2006), seu TSH não difere dos controles. Portanto, não acreditamos que o aumento do T4L esteja envolvido na diferença de resultado da função cerebral

A análise MANCOVA revelou que as pontuações consideravelmente superiores nestes dois domínios não foram influenciadas pela variável idade; ao invés, a diferença observada foi resultado de um tamanho grande de efeito de grupo (presença ou ausência de DIGH). Efeito semelhante já foi descrito em relação às descobertas vocais em indivíduos com DIGH, nas quais o efeito do grupo aboliu o efeito do fator idade nas modificações da voz que ocorrem durante o processo de envelhecimento nos indivíduos controles e com secreção de GH normal (VALENÇA; SOUZA; OLIVEIRA et al., 2012)

Considerando a base teórica que sustenta a diferença observada, maior sensibilidade à insulina e maior secreção de GLP-1, é razoável supor que, em uma amostra maior, outros benefícios da DIGH em outros domínios cognitivos poderiam ser detectados.

Embora nenhum dos indivíduos em ambos os grupos tenha obtido uma pontuação que indicasse o diagnóstico de síndrome demencial no teste LICA, o teste foi capaz de apontar

diferenças sutis entre os dois grupos, em domínios específicos, o que sugere seu uso em pesquisa envolvendo indivíduos com cognição aparentemente normal. Não houve diferença significativa entre os dois grupos em relação ao tempo de aplicação do LICA, em concordância com o similar número de analfabetos e anos de estudo dos dois grupos.

Observando a função cognitiva em outro modelo de causa genética de redução na atividade do eixo GH/IGF1 (resistência ao GH), há alguma discrepância entre as coortes de Síndrome de Laron do Equador e de Israel em termos de inteligência, relatada como normal ou melhorada na primeira (KRANZLER; ROSENBLOOM; MARTINEZ et al., 1998) e de alguma forma comprometida na última (LARON, 2004) (apesar da mesma mutação genética), indicando um efeito do ambiente. Diferenças sutis podem ocorrer entre as síndromes de Laron e Itabaianinha, devido a alguma ação residual do GH nesta última, não encontrada na primeira.

Este estudo possui vários pontos fortes, como a aplicação do LICA pelo mesmo examinador treinado e o pareamento entre os grupos de DIGH e controle. O número relativamente pequeno de indivíduos pode ser inicialmente considerado uma limitação. No entanto, considerando a raridade de DIGH e o fato de que muitas vezes ser tratada na infância, este é um grupo excepcionalmente grande. As causas da disseminação dessa mutação (como o isolamento geográfico e casamentos consanguíneos) estão melhorando em Itabaianinha e, juntamente com a crescente disponibilidade da terapia com GH na infância, o número de indivíduos sem tratamento com GH em Itabaianinha está destinado a diminuir. Isso torna crítico estudar o envelhecimento cerebral nesta coorte.

7 CONCLUSÕES

A DIGH congênita e não tratada ao longo da vida devido a uma mutação do GHRHR está associada a desempenho cognitivo total semelhante ao dos controles

- O desempenho dos indivíduos com DIGH no domínio cognitivo da memória foi semelhante aos dos controles.
- O desempenho dos indivíduos com DIGH no domínio cognitivo da visuoconstrução foi semelhante aos dos controles
- O desempenho dos indivíduos com DIGH no domínio cognitivo da linguagem foi semelhante aos dos controles
- O desempenho dos indivíduos com DIGH no domínio cognitivo da função executiva foi superior aos dos controles
- O desempenho dos indivíduos com DIGH no domínio cognitivo da atenção foi superior aos dos controles
- O desempenho dos indivíduos com DIGH no domínio cognitivo do cálculo foi semelhante aos dos controles
- Nenhum dos indivíduos seja no grupo DIGH ou no grupo controle obteve uma pontuação compatível com o diagnóstico de síndrome demencial
- O tempo de aplicação do LICA foi similar nos grupos DIGH e controle.

8 CONSIDERAÇÕES FINAIS E PERSPECTIVAS DE NOVOS ESTUDOS

Protocolos em curso pretendem ampliar o estudo da função cognitiva nesta DIGH, com exames de imagem como ressonância magnética do encéfalo como avaliação adicional à aplicação do LICA. Além disso, acompanhamento destes indivíduos, com novas aplicações do LICA e avaliação da funcionalidade em termos de atividade de vida diária (básicas e instrumentais) fornecerá informações valiosas adicionais sobre a manutenção do atual desempenho cognitivo, bem como o envelhecimento subsequente. Outra perspectiva é comparar os atuais resultados com os de indivíduos com DIGH com menos de 50 anos idade, com a hipótese que eles mantenham uma função cerebral durante o processo de envelhecimento comparável ao de adultos jovens.

REFERÊNCIAS

- ADEM, A.; JOSSAN, S.S.; D'ARGY, R. et al. Insulin-like growth factor 1 (IGF1) receptors in the human brain: quantitative autoradiographic localization. **Brain research**, v. 503, n. 2, p. 299-303, dez.1989.
- AGUIAR-OLIVEIRA, M.H.; GILL, M.S.; BARRETTO, E.S. et al. Effect of severe growth hormone (GH) deficiency due to a mutation in the GH-releasing hormone receptor on insulin-like growth factors (IGFs), IGF-binding proteins, and ternary complex formation throughout life. **J Clin Endocrinol Metab**, v. 84, n. 11, p. 4118-4126, nov. 1999.
- AGUIAR-OLIVEIRA, M.H.; OLIVEIRA, F.T.; PEREIRA, R.M. et al. Longevity in untreated congenital growth hormone deficiency due to a homozygous mutation in the GHRH receptor gene. **J Clin Endocrinol Metab**, v. 95, n. 2, p. 714-721, fev. 2010.
- AGUIAR-OLIVEIRA, M.H.; SOUZA, A.H.O.; OLIVEIRA, C.R.P. et al. Mechanisms in endocrinology: The multiple facets of GHRH/GH/IGF1 axis: lessons from lifetime, untreated, isolated GH deficiency due to a GHRH receptor gene mutation. **Eur J Endocrinol**, v. 177, n. 2, p. R85-R97, ago. 2017.
- AGUIAR-OLIVEIRA, M.H.; BARTKE, A. Growth Hormone Deficiency: Health and Longevity. **Endocr Rev**, v. 40, n.2, p. 575-601, abril 2019.
- 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**, v. 22, n. 1, p. 81-89, mar. 2021.
- AJO, R.; CACICEDO, L.; NAVARRO, C. et al. Growth hormone action on proliferation and differentiation of cerebral cortical cells from fetal rat. **Endocrinology**, v. 144, n. 3, p. 1086-1097, mar. 2003.
- ALCÂNTARA, M.R.; SALVATORI, R.; ALCÂNTARA, P.R. et al. Thyroid morphology and function in adults with untreated isolated growth hormone deficiency. **J Clin Endocrinol Metab**, v. 91, n. 3, p. 860-4, mar. 2006.
- ALMQVIST, O.; THORÉN, M.; SÄÄF, M. et al. Effects of growth hormone substitution on mental performance in adults with growth hormone deficiency: a pilot study. **Psychoneuroendocrinology**, v. 11, n. 3, p. 347-52, 1986.
- ANDRADE-GUIMARÃES, A.L.; AGUIAR-OLIVEIRA, M.H.; SALVATORI, R. et al. Adult individuals with congenital, untreated, severe isolated growth hormone deficiency have satisfactory muscular function. **Endocrine**, v. 63, n. 1, p. 112-119, jan. 2019.
- BAKER, L.D.; BARSNESS, S.M.; BORSON, S. et al. Effects of growth hormone-releasing hormone on cognitive function in adults with mild cognitive impairment and healthy older adults: results of a controlled trial. **Arch Neurol**, v. 69, n. 11, p. 1420-1429, nov. 2012.
- BANKS, W.A.; MORLEY, J.E.; FARR, S.A. et al. Effects of a growth hormone-releasing hormone antagonist on telomerase activity, oxidative stress, longevity, and aging in mice. **Proc Natl Acad Sci U S A**, v. 107, n. 51, p. 22272-22277, dez. 2010.

BARBOSA, J.A.; SALVATORI, R.; OLIVEIRA, C.R. et al. Quality of life in congenital, untreated, lifetime isolated growth hormone deficiency. **Psychoneuroendocrinology**, v. 34, n. 6, p. 894-900, jul. 2009.

BARTKE, A. Can growth hormone (GH) accelerate aging? Evidence from GH-transgenic mice. **Neuroendocrinology**, v. 78, n. 4, p. 210-216, out. 2003.

BARTKE, A. Single-gene mutations and healthy ageing in mammals. **Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci**, v. 366, p. 28-34, jan. 2011.

BARTKE, A. Growth hormone and aging. **Rev Endocr Metab Disord**, v. 22, n.1, p. 71-80, mar. 2021.

BAUM, H.B.; KATZNELSON, L.; SHERMAN, J.C. et al. Effects of physiological growth hormone (GH) therapy on cognition and quality of life in patients with adult-onset GH deficiency. **J Clin Endocrinol Metab**, v. 83, n. 9, p. 3184-9, set. 1998.

BURMAN, P.; BROMAN, J.E.; HETTA, J. et al. Quality of life in adults with growth hormone (GH) deficiency: response to treatment with recombinant human GH in a placebo-controlled 21-month trial. **J Clin Endocrinol Metab**, v. 80, n. 12, p. 3585-90, dez. 1995.

CHAKER, Z.; GEORGE, C.; PETROVSKA, M. et al. Hypothalamic neurogenesis persists in the aging brain and is controlled by energy-sensing IGF1 pathway. **Neurobiol Aging**, v. 41, p. 64-72, maio 2016.

CHEN, Y.; QIU, C.; YU, W. et al. The relationship between brain glucose metabolism and insulin resistance in subjects with normal cognition - a study based on 18F-FDG PET. **Nucl Med Commun**, v. 43, p. 275-283, mar. 2022.

CHOI, S.H.; SHIM, Y.S.; RYU, S.H. et al. Validation of the Literacy Independent Cognitive Assessment. **IntPsychogeriatr**, v. 23, n. 4, p. 593-601, set. 2010.

COLON, G.; SACCON, T.; SCHNEIDER, A. et al. The enigmatic role of growth hormone in age-related diseases, cognition, and longevity. **GeroScience**, v. 41, n. 6, p. 759-774, dez. 2019.

DEIJEN, J.B.; DE BOER, H.; VAN DER VEEN, E.A. Cognitive changes during growth hormone replacement in adult men. **Psychoneuroendocrinology**, v. 23, n. 1, p. 45-55, jan. 1998.

COSTA, U.M.; OLIVEIRA, C.R.; SALVATORI, R. et al. Brazilian adult individuals with untreated isolated GH deficiency do not have accelerated subclinical atherosclerosis. **Endocrine Connections**, v. 5, n. 1, p. 41-46, jan. 2016.

DOMINICI, F.P.; CIFONE, D.; BARTKE, A. et al. Loss of sensitivity to insulin at early events of the insulin signaling pathway in the liver of growth hormone-transgenic mice. **J Endocrinol**, v. 161, n. 3, p. 383-392, jun. 1999.

DOMINICI, F.P.; CIFONE, D.; BARTKE, A. et al. Alterations in the early steps of the insulin-signaling system in skeletal muscle of GH-transgenic mice. **Am J Physiol**, v. 277, n. 3, p. 447-454, set. 1999.

EPITÁCIO-PEREIRA, C.C.; SILVA, G.M.; SALVATORI, R. et al. 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**, v. 98, n. 11, p. 1710-1715, nov. 2013.

FALLETI, M.G.; MARUFF, P.; BURMAN, P. et al. The effects of growth hormone (GH) deficiency and GH replacement on cognitive performance in adults: a meta-analysis of the current literature. **Psychoneuroendocrinology**, v. 31, n. 6, p. 681-91, jul. 2006.

FRAZIER, D. T.; BETTCHER, B. M.; DUTT, S. et al. Relationship between Insulin-Resistance Processing Speed and Specific Executive Function Profiles in Neurologically Intact Older Adults. **J Int Neuropsychol Soc**, v. 21, n. 8, p. 622-228, set. 2015.

GEROZISSIS, K. Brain insulin: regulation, mechanisms of action and functions. **Cell Mol Neurobiol**, v. 23, n. 1, p. 1-25, fev. 2003.

GIUSTINA, A., VELDHUIS, J.D. Pathophysiology of the neuroregulation of growth hormone secretion in experimental animals and the human. **Endocr Rev**, v. 19, n. 6, p. 717-797, dez. 1998.

GOLGELI, A.; TANRIVERDI, F.; SUER, C. et al. Utility of P300 auditory event related potential latency in detecting cognitive dysfunction in growth hormone (GH) deficient patients with Sheehan's syndrome and effects of GH replacement therapy. **Eur J Endocrinol**, v. 150, n. 2, p. 153-9, fev. 2004.

GOMES-SANTOS, E.; SALVATORI, R.; FERRÃO, T. O. et al. Increased visceral adiposity and cortisol to cortisone ratio in adults with congenital lifetime isolated GH deficiency. **J Clin Endocrinol Metab**, v. 99, n. 9, p. 3285-3289, set. 2014.

GOSSARD, F.; DIHL, F.; PELLETIER, G. et al. In situ hybridization to rat brain and pituitary gland of growth hormone cDNA. **Neuroscience letters**, v. 79, n. 3, p. 251-256, ago. 1987.

GRIECO, M.; GIORGI, A.; GENTILE, M.C. et al. Glucagon-Like Peptide-1: A Focus on Neurodegenerative Diseases. **Front Neurosci**, v. 13, out. 2019.

GUAN, J.; WILLIAMS, C.; GUNNING, M. et al. The Effects of IGF1 Treatment after Hypoxic-Ischemic Brain Injury in Adult Rats. **Journal of Cerebral Blood Flow & Metabolism**, v. 13, n. 4, p. 609-616, jul. 1993.

HAMER, J.A.; TESTANI, D.; MANSUR, R.B. et al. Brain insulin resistance: A treatment target for cognitive impairment and anhedonia in depression. **Exp Neurol**, v. 315, p. 1-8, maio 2019.

HUNG, W.W.; ROSS, J.S.; BOOCKVAR, K.S. et al. Recent trends in chronic disease, impairment and disability among older adults in the United States. **BMC Geriatr**, v. 11, n. 47, p. 1-12, ago. 2011.

JASZBERENYI, M.; RICK, F.G.; SZALONTAY, L. et al. Beneficial effects of novel antagonists of GHRH in different models of Alzheimer's disease. **Aging (Albany NY)**, v. 4, n. 11, p. 755-767, nov. 2012.

JOHNSON, T.E.; CONLEY, W.L.; KELLER, M.L. Long-lived lines of *Caenorhabditis elegans* can be used to establish predictive biomarkers of aging. **Exp Gerontol.** v. 23, n. (4-5), p. 281-295, 1988.

JOHANSSON, J.O.; LARSON, G.; ANDERSSON, M. et al. Treatment of growth hormone-deficient adults with recombinant human growth hormone increases the concentration of growth hormone in the cerebrospinal fluid and affects neurotransmitters. **Neuroendocrinology**, v. 61, n. 1, p. 57-66, jan. 1995.

KENYON, C.J. The genetics of ageing. **Nature**, v. 464, p. 504-512, mar. 2010.

KITIYANANT, N.; KITIYANANT, Y.; SVENDSEN, C.N. et al. BDNF-, IGF1- and GDNF-secreting human neural progenitor cells rescue amyloid β -induced toxicity in cultured rat septal neurons. **Neurochem Res**, v. 37, n.1, p. 143-152, jan. 2012.

KRANZLER, J.H.; ROSENBLOOM, A.L.; MARTINEZ, V. et al. Normal intelligence with severe insulin-like growth factor I deficiency due to growth hormone receptor deficiency: a controlled study in a genetically homogeneous population. **J ClinEndocrinolMetab**, v. 83, n. 6, p. 1953-1958, jun. 1998.

KULLMANN, S.; HENI, M.; HALLSCHMID, M. et al. Brain Insulin Resistance at the Crossroads of Metabolic and Cognitive Disorders in Humans. **Physiol Rev**, v. 96, n. 4, p. 1169-209, out. 2016.

LAI, Z.N.; EMTNER, M.; ROOS, P. et al. Characterization of putative growth hormone receptors in human choroid plexus. **Brain Res**, v. 546, n. 2, p. 222-226, abril 1991.

LAI, Z.; ROOS, P.; ZHAI, O. et al. Age-related reduction of human growth hormone-binding sites in the human brain. **Brain Res**, v. 621, n. 2, p. 260-266, set. 1993.

LARON, Z. Laron syndrome (primary growth hormone resistance or insensitivity): the personal experience 1958-2003. **J Clin Endocrinol Metab**, v. 89, n. 3, p. 1031-1044, mar. 2004.

LEE, J.Y. ; CHANG S.M. ; JANG H.S., et al. Illiteracy and the incidence of Alzheimer's disease in the Yonchon County survey, Korea. **International Psychogeriatrics**, v. 20, n. 5, p. 976-985, maio 2008.

LEONE, S.; RECINELLA, L.; CHIAVAROLI, A. et al. Behavioural phenotyping, learning and memory in young and aged growth hormone-releasing hormone-knockout mice. **Endocr Connect**, v. 7, n. 8, p. 924-931, ago. 2018.

LI, L.; HOLSCHER, C. Common pathological processes in Alzheimer disease and type 2 diabetes: a review. **Brain Res Rev**, v. 56, n. 2, p. 384-402, dez. 2007.

MALEK, M.; ZAHEDI, ASL.S.; SARKAKI, A. et al. The effect of intra-hippocampal injection of growth hormone on spatial learning and memory in animal model of Alzheimer's disease. **Pakistan journal of biological sciences**, v. 12, n. 18, p. 1237-1245, set. 2009.

MARINHO, C.G.; MELO, H.A.; SALVATORI, R. et al. Cerebral vasoreactivity, a surrogate marker of cerebrovascular disease, is not impaired in subjects with lifetime, untreated, congenital isolated GH deficiency. **Endocrine**, jul. 2020.

MARTINELLI, C.E. JR.; CUSTÓDIO, R.J.; AGUIAR-OLIVEIRA, M.H. Fisiologia do eixo GH-sistema IGF. **Arq Bras EndocrinolMetabol**, v. 52, n. 5, p.717-725, jul. 2008.

MØLLER, N.; JØRGENSEN, J.O. Effects of growth hormone on glucose, lipid, and protein metabolism in human subjects. **EndocrRev**, v. 30, n. 2, p. 152-177, abril 2009.

NASHIRO, K.; GUEVARA-AGUIRRE, J.; BRASKIE, M.N. et al. Brain Structure and Function Associated with Younger Adults in Growth Hormone Receptor-Deficient Humans. **J Neurosci**, v. 37, n. 7, p. 1696-1707, fev. 2017.

NYBERG, F. Growth hormone in the brain: characteristics of specific brain targets for the hormone and their functional significance. **Front Neuroendocrinol**, v. 21, n. 4, p. 330-348, out. 2000.

NYBERG, F.; HALLBERG, M. Growth hormone and cognitive function. **Nat Rev Endocrinol**, v. 9, n. 6, p. 357-365, jun. 2013.

OERTEL, H.; SCHNEIDER, H.J.; STALLA, G.K. et al. The effect of growth hormone substitution on cognitive performance in adult patients with hypopituitarism. **Psychoneuroendocrinology**, v. 29, n. 7, p. 839-50, ago. 2004.

OLIVEIRA, C.R.; SALVATORI, R.; BARRETO-FILHO, J.A. et al. Insulin sensitivity and β -cell function in adults with lifetime, untreated isolated growth hormone deficiency. **J Clin Endocrinol Metab**, v. 97, n. 3, p. 1013-1019, mar. 2012.

OLIVEIRA-SANTOS, A.A.; SALVATORI, R.; NOGUEIRA, M.C. et al. Enteroendocrine Connections in Congenital Isolated GH Deficiency Due to a GHRH Receptor Gene Mutation. **J Clin Endocrinol Metab**, v. 104, n. 7, p. 2777-2784, jul. 2019.

Organização das Nações Unidas (ONU). Department of Economic and Social Affairs, Population Division. World Population Prospects 2019. Ago. 2019. Disponível em: <https://population.un.org/wpp/Download/Standard/Population>. Acesso em: 22 jul. 2023.

Organização Mundial da Saúde (OMS). Global action plan on the public health response to dementia, 2017–2025. Geneva. World Health Organization. 2017.

PAN, W.; KASTIN, A. J. Interactions of IGF1 with the blood-brain barrier in vivo and in situ. **Neuroendocrinology**, v. 72, n. 3, p. 171-178, set. 2000.

PAPADAKIS, M.A.; GRADY, D.; TIERNEY, M.J. et al. Insulin-like growth factor 1 and functional status in healthy older men. **J Am GeriatrSoc**, v. 43, n. 12, p. 1350-1355, dez. 1995.

PARDO, M.; CHENG, Y.; SITBON, Y.H. et al. Insulin growth factor 2 (IGF2) as an emergent target in psychiatric and neurological disorders. Review. **Neurosci Res**, v. 149, p. 1-13, dez. 2019.

PENDERGRASS, W.R.; LI, Y.; JIANG, D. et al. Decrease in cellular replicative potential in "giant" mice transfected with the bovine growth hormone gene correlates to shortened life span. **J Cell Physiol**, v. 156, n. 1, p. 96-103, jul. 1993.

REIS A.; FAÍSCA L.; INGVAR M. et al. Color makes a difference: two-dimensional object naming in literate and illiterate subjects. **Brain Cogn**, v.60, n. 1, p. 49-54, nov. 2005.

ROLLO, C.D.; CARLSON, J.; SAWADA, M. Accelerated aging of giant transgenic mice is associated with elevated free radical processes. **Canadian Journal of Zoology**, v. 74, n. 4, p. 606-20, abril 1996.

ROTWEIN, P.; BURGESS, S.K.; MILBRANDT, J.D. et al. Differential expression of insulin-like growth factor genes in rat central nervous system. **Proc Natl Acad Sci U S A**, v. 85, n. 1, p. 265-269, jan. 1988.

SACCON, T. D.; SCHNEIDER, A.; MARINHO, C. G. et al. Circulating microRNA profile in humans and mice with congenital GH deficiency. **Aging Cell**, v. 20, n. 7, jul. 2021.

SALVATORI, R.; HAYASHIDA, C.Y.; AGUIAR-OLIVEIRA, M. H. et al. Familial dwarfism due to a novel mutation of the growth hormone-releasing hormone receptor gene. **J ClinEndocrinolMetab**, v. 84, n. 3, p. 917-923, mar. 1999.

SANTOS, L. B.; KELLNER, M.; OLIVEIRA, W. et al. Translation into Portuguese and cultural adaptation of the Literacy Independent Cognitive Assessment. **Endocrine Abstracts**, v. 90, maio 2023.

SARTÓRIO, A.; MOLINARI, E.; RIVA, G. et al. Growth hormone treatment in adults with childhood onset growth hormone deficiency: effects on psychological capabilities. **Horm Res**, v. 44, n. 1, p. 6-11, 1995.

SCHEEPENS, A.; SIRIMANNE, E.S.; BREIER, B.H. et al. Growth hormone as a neuronal rescue factor during recovery from CNS injury. **Neuroscience**, v. 104, n. 3, p. 677-687, 2001.

SEVIGNY, J.J.; RYAN, J.M.; VAN DYCK, C.H. et al. MK-677 Protocol 30 Study Group. Growth hormone secretagogue MK-677: no clinical effect on AD progression in a randomized trial. **Neurology**, v. 71, n. 21, p. 1702-8, nov. 2008.

SHIM, Y.; RYU, H.J.; LEE, D.W. et al. Literacy Independent Cognitive Assessment: Assessing Mild Cognitive Impairment in Older Adults with Low Literacy Skills. **Psychiatry Investig**, v. 12, n. 3, p. 341-8, jul. 2015.

SOUZA, A.H.; SALVATORI, R.; MARTINELLI, C.E. JR. et al. Hormônio do crescimento ou somatotrófico: novas perspectivas na deficiência isolada de GH a partir da descrição da mutação no gene do receptor do GHRH nos indivíduos da cidade de Itabaianinha, Brasil. **Arq Bras EndocrinolMetabol**, v. 48, n. 3, p. 406-413, jun. 2004.

SUN, L.Y.; SPONG, A.; SWINDELL, W.R. et al. Growth hormone-releasing hormone disruption extends lifespan and regulates response to caloric restriction in mice. **Elife**, v. 2, out. 2013.

STERN, W.C.; MILLER, M.; RESNICK, O. et al. Distribution of ¹²⁵I-labeled rat growth hormone in regional brain areas and peripheral tissue of the rat. **Am J Anat**, v. 144, n. 4, p. 503-507, dez. 1975.

TAKAYA, K.; ARIYASU, H.; KANAMOTO, N. et al. Ghrelin strongly stimulates growth hormone release in humans. **J Clin Endocrinol Metab**, v. 85, n. 12, p. 4908–4911, dez. 2000.

TELEGDY, G.; TANAKA, M.; SCHALLY, A.V. Effects of the growth hormone-releasing hormone (GH-RH) antagonist on brain functions in mice. **Behavioural brain research**, v. 224, n. 1, p. 155–158, out. 2011.

TOMEK, A.; URBANOVÁ, B.; HORT, J. Utility of transcranial ultrasound in predicting Alzheimer's disease risk. **J Alzheimers Dis**, v. 42, Sup. 4, p. S365-374, 2014.

TRESGUERRES, J.Á.F.; FERNÁNDEZ-TRESGUERRES, I.; VIÑA, J. et al. Effects of GH on the Aging Process in Several Organs: Mechanisms of Action. **Int J Mol Sci**, v. 23, n. 14, p. 7848, jul. 2022.

VALENÇA, E.H.; SOUZA, A.H.; OLIVEIRA, A.H. et al. Voice quality in short stature with and without GH deficiency. **J Voice**, v. 26, n. 5, p. 673, set. 2012.

VAISERMAN, A.; LUSHCHAK, O. Implementation of longevity-promoting supplements and medications in public health practice: achievements, challenges and future perspectives. **J Transl Med**, v. 15, n. 160, p. 1-9, jul. 2017.

WINSTON, C.N.; GOETZL, E.J.; BAKER, L.D. et al. Growth Hormone-Releasing Hormone Modulation of Neuronal Exosome Biomarkers in Mild Cognitive Impairment. **J Alzheimer's Dis**, v. 66, n. 3, p. 971-981, 2018.

WALSH, R.J.; SLABY, F.J.; POSNER, B.I. A receptor-mediated mechanism for the transport of prolactin from blood to cerebrospinal fluid. **Endocrinology**, v. 120, n. 5, p. 1846-1850, maio 1987.

APÊNDICE A: Artigo – Cognitive performance during senescence in untreated congenital isolated GH deficiency (*Endocrine Connections*)

Manuscript submitted for review to Endocrine Connections



Cognitive performance during senescence in untreated congenital isolated GH deficiency

Journal:	<i>Endocrine Connections</i>
Manuscript ID:	Draft
Manuscript Type:	Research Paper
Date Submitted by the Author:	n/a
Complete List of Authors:	Batista, Vanderlan O; Federal University of Sergipe Kellner, Michael; University Medical Center Hamburg-Eppendorf, Department of Psychiatry and Psychotherapy Department of Psychiatry and Psychotherapy Salvatori, Roberto; Johns Hopkins Medical Institutions Campus, Endocrinology Oliveira, Walter; Federal University of Sergipe, Department of Psychology Faro, André; Federal University of Sergipe Santos, Lucas B; Federal University of Sergipe Melo, Enaldo V; Federal University of Sergipe Santos, Alecia; Universidade Federal de Sergipe, Endocrinology Oliveira, Carla; Federal University of Sergipe, Endocrinology Campos, Viviane; Universidade Federal de Sergipe, Endocrinology Barros-Oliveira, Cynthia S; Federal University of Sergipe Santos, Elenilde G; Federal University of Sergipe Santana, Nathalie O; Federal University of Sergipe Villar-Gouy, Keila R; Federal University of Sergipe Leal, Ângela C O; Federal University of Sergipe Amorim, Rivia S; Federal University of Sergipe Oliveira Simões, Davi A; Federal University of Sergipe Aguar-Oliveira, Manuel H; Universidade Federal de Sergipe, Endocrinology
Keywords:	GH, GHRH receptor, cognition, senescence

SCHOLARONE™
Manuscripts

ec@bioscientifica.com

**Cognitive performance during senescence in untreated congenital
isolated GH deficiency**

Vanderlan O Batista¹, Michael Kellner², Roberto Salvatori³, Walter Oliveira⁴, André
Faro⁵, Lucas B Santos⁶, Enaldo V Melo⁷, Alécia A Oliveira-Santos⁶, Carla R P Oliveira⁶,
Viviane C Campos⁶, Cynthia S Barros-Oliveira⁶, Elenilde G Santos⁶, Nathalie O
Santana⁶, Keila R Villar-Gouy⁶, Ângela C O Leal⁶, Rivia S Amorim⁸, Davi A Oliveira
Simões⁶, Manuel H Aguiar-Oliveira⁶

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

2- Department of Psychiatry and Psychotherapy, University Hospital Hamburg-
Eppendorf, Hamburg, Germany and Department of Psychiatry and Psychotherapy,
Technical University of Munich, Munich, Germany.

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

4- Department of Psychology, Federal University of Sergipe, 49100-000, São Cristóvão,
Sergipe, Brazil

5- Postgraduate Program in Psychology, Federal University of Sergipe, 49100-000, São
Cristóvão, Sergipe, Brazil

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

7- Statistics division, Health Sciences Graduate Program, Federal University of Sergipe
49060–100, Aracaju, Sergipe, Brazil.

8- Division of Geriatrics, Health Sciences Graduate Program, Federal University of
Sergipe 49060–100, Aracaju, Sergipe, Brazil.

Corresponding Author:

Manuel H. Aguiar-Oliveira MD, PhD

Division of Endocrinology Federal University of Sergipe

Street Claudio Batista s/n

Aracaju, SE 49060–100, Brazil

Phone: (55) 79 32273026

E-mail: herminio.endo@gmail.com

Short title: Brain aging in IGHD

Key words: GH; GHRH receptor; cognition; senescence

Word count: 2558

Abstract

Individuals with untreated isolated GH deficiency (IGHD) due to a mutation in the GHRH receptor gene from Itabaianinha Brazil have increased insulin sensitivity, normal life expectancy, and an extended healthspan, i.e., the period of life free from disabilities. We hypothesize that their prolonged healthspan is accompanied by a delayed cognitive decline in senescence. To test this hypothesis, we have administered the Literacy Independent Cognitive Assessment (LICA) to 15 IGHD individuals aged over 50 years and 15 controls matched by age, sex, years of education, and percentage of illiteracy. All individuals were negative for HIV and syphilis serology, and there were no differences in serum levels of folate, vitamin B12 and TSH between the 2 groups, while free T4 was higher in the IGHD group. IGHD subjects had a higher total LICA score than controls, 215 (22.7) vs. 204.2 (18.1), without reaching statistical significance. Scores of memory, visuoconstruction, language and calculation were similar between the two groups, with better attention [9.5 (1.4) vs. 8.3 (1.1), $p=0.01$], and executive function [38.3 (4.8) vs. 35.1 (2.5), $p=0.03$] scores in IGHD. MANCOVA revealed that group (but not age) had a significant effect on the LICA variables (partial eta squared of 0.455, power of 0.812, $p=0.02$). This effect is verified on attention (partial eta squared 0.216, power of 0.749, $p=0.01$) and executive function (partial eta squared 0.154, power of 0.570, $p=0.03$). In conclusion, IGHD in senescence is associated with similar total cognitive performance, but better attention and executive function than controls.

Introduction

GH has been reported to have a role in improving cognitive function, both by inducing cognitive behaviors related to learning and memory and by affecting excitatory circuits involved in synaptic plasticity (1). GH also has a protective effect on the central nervous system, with beneficial effects of GH therapy reported in patients with spinal cord injury. Accordingly in animal models GH appears to stimulate neurogenesis (1, 2, 3). However, brain function, like immune and visual function, seems to depend more on extra-pituitary circuits, namely insulin (4, 5), IGF2 (6), brain GH (7) and brain IGF1 and IGF2 (8, 9) than on the classical somatotrophic axis (pituitary GH and circulating IGF1) (10, 11).

GH administration seems ameliorate poor cognitive performance in GH deficient (GHD) subjects (12), and GH releasing hormone (GHRH) modulates neuronal exosome biomarkers in mild cognitive impairments (13). While a GHRH agonist appeared to improve cognitive function in humans with mild cognitive impairment (14), a ghrelin agonist (MK-677) had no clinical effect on Alzheimer Disease progression (15).

Genetically modified mice with changes in GH signaling have been used to assess the interaction of the somatotrophic system with aging, including the brain. Most of these studies show that impairing GH signaling results in delayed aging, including of the brain, with increased lifespan and healthspan, i.e., the period of life free from important morbidities (16). Accordingly, GH deficient GHRH knockout mice show cognitive decline markedly later than control animals (17). In a similar “nature’s experiment” we have described in the Brazilian city of Itabaianinha a large cohort of individuals with severe isolated GH deficiency (IGHD) caused by a homozygous (c.57+1G→A) mutation in the GHRH receptor (GHRHR) gene (*GHRHR* OMIM n.618157) (18). Most affected adults have not received GH replacement and exhibit normal lifespan (19), with an

82 extended healthspan (10), reflected by greater insulin sensitivity (20) and high levels of
83 GLP1 (21), with a favorable profile of miRNAs (22). Our hypothesis was that their
84 extended healthspan is accompanied by a delayed cognitive decline. To test this
85 hypothesis in this work we have used the Literacy Independent Cognitive Assessment
86 (LICA) (23, 24), comparing IGHD subjects with local controls.

For Review Only

88 **Subjects and Methods**

89 **Subjects**

90 In a cross-sectional study, individuals with IGHD residing in Itabaianinha were
91 recruited by telephone by the senior author (M.H.A.O). Inclusion criteria for IGHD were
92 homozygosity for the c.57+1G→A *GHRHR* mutation, while homozygosity for the wild-
93 type *GHRHR* allele was required for the control group. Exclusion criteria were age less
94 than 50 years, previous GH replacement therapy, and history of traumatic brain injury
95 and liver and kidney diseases, hypothyroidism or thyrotoxicosis, positivity to HIV and
96 syphilis serology, and reduced serum levels of folate or vitamin B12. Presently there are
97 54 homozygous IGHD subjects in the Itabaianinha cohort (25), of which 15 individuals
98 are aged 50 or over. All the 15 agreed to participate, without any compensation. From our
99 database of genotyped homozygous normal individuals (18), we included 15 individuals,
100 in the same age group, in the same households or neighborhood, who did not meet our
101 exclusion criteria. Therefore, the groups included 15 IGHD subjects (6 men, range 53-84
102 years old) and 15 controls (6 men, range 56-78 years old). The Federal University of
103 Sergipe Institutional Review Board approved these studies, and all subjects gave
104 informed consent.

105 **Study protocol**

106 The “Literacy Independent Cognitive Assessment” (LICA) was administered in
107 the participants' homes, and blood samples were taken in the week following the LICA,
108 in a group of 3 individuals per day. Head circumference was measured with an inelastic
109 measuring tape over the most prominent point on the back of the skull (occipital) and over
110 the eyebrows.

111 **Laboratory analyses**

112 Blood samples were collected between 09:00 and 10:00 at the University Hospital.
113 TSH, free T4, HIV, syphilis serology, and vitamin B12 were measured by standard
114 techniques.

115 **LICA administration**

116 We have translated and adapted the English version of previously published and
117 validated LICA (23, 24) into Portuguese (26).

118 **Literacy screen**

119 Participants were separated into illiterate or literate groups by a brief reading and
120 writing test. The participants were asked to read aloud the following two sentences:
121 "Carlos was very thirsty after exercising. Carlos opened the refrigerator door". They were
122 then asked to write about what would happen next. The individual should write that
123 "Carlos drank water". A participant who was able to read the sentences and write the
124 appropriate response was considered literate. The same trained researcher (V.O.B.)
125 administered the LICA to all subjects

126 **Literacy Independent Cognitive Assessment**

127 LICA is a 300-point test, consisting of 13 subtests assessing memory,
128 visuoconstruction, executive function, attention, language, and calculation. The story
129 recall task involves immediate and delayed recall after approximately 20 minutes, and
130 recognition. The word recall task involves three learning trials of ten nouns, an immediate
131 recall trial, a 20-minute delayed recall trial, and recognition. Visuoconstruction and
132 memory are assessed using copy construction and recognition of 10 pictures of stick
133 formations, which were modified from the Stick Pattern Reversal Test. Executive
134 functions are assessed using the Digit Stroop test and the animal fluency task. Attention,
135 concentration, and working memory are evaluated using forward and backward repetition
136 tapping tasks of nine Corsi blocks. It involves mimicking a researcher as he taps on a

sequence of up to nine spatially separated identical blocks. The sequence starts using two blocks but becomes more complex until the subject's performance fails. Language is assessed using a fifteen-item confrontation-naming task with animals, fruits, and vegetables and the Color and Object Recognition Test (CORT). CORT was modified from semantic knowledge tests on the visual form and color of objects. Scores below 186.0 and 154.5 define dementia in literacy and illiteracy, LICA was understood easily by literate and illiterate people.

Statistical Analysis

Anthropometric measures, blood pressure (BP), vitamin B12, folate, free T4, TSH, the LICA's domains and the total LICA score were expressed as mean (standard deviation), and compared by Student's t test. Sex and illiteracy were expressed as n, (percentage) and compared by the Fisher's exact test. MANCOVA using all the LICA domains (memory, visuoconstruction, executive function, attention, language, and calculation), and the total score as dependent variables, with two factors (age and group) as independent variables, was performed to examine main and interaction effects of the factors on the defined multiple dependent variables. This is accomplished by estimating their effect size by the partial eta-square, so defined: values for partial eta squared: 0.01, small effect size; 0.06, medium effect size; 0.14 or higher, large effect size.

The statistical software SPSS/PC 20.0 (SPSS, Inc., Chicago, IL) was used. Statistical significance was set at $p < 0.05$.

Results

Table 1 shows the comparison of anthropometric, biochemical, blood pressure data and LICA's domains between the two groups. As expected, height, weight and head circumference were lower, while FT4 was higher in the IGHD group, ($p = 0.02$), as previously published (27). IGHD subjects had a higher total LICA score than controls,

162 without reaching statistical significance. However, they showed better attention ($p=0.01$)
163 and executive function ($p=0.03$).

164 MANCOVA revealed that group (but no age) had a significant effect on the LICA
165 variables (partial eta squared of 0.455, power of 0.812, $p=0.02$). This effect is verified
166 on attention (partial eta squared 0.216, power of 0.749, $p=0.01$) and executive function
167 (partial eta squared 0.154, power of 0.570, $p=0.03$). Both partial eta-square values were
168 greater than 0.14, showing a large effect size that translates into superior cognitive
169 performance in the IGHD group.

170 Test application time was in controls 36.2 (9.1) vs. 47.8 (4.6) min. literate vs.
171 illiterate, $p=0.02$. In IGH, it was 41.8 (7.6) vs. 49.3 (7.2) min, literate vs. illiterate, $p=$
172 0.089.

173 Discussion

174 Population aging has become a worldwide phenomenon, with projection that the
175 number of people aged ≥ 65 years will be approximately 1 billion by 2030 (28). The
176 consequences of GHD on brain aging remains controversial. Patients with acquired GHD
177 may have several confounding factors: different etiologies of GHD, pituitary surgery,
178 irradiation, use of anticonvulsants, deficits of other pituitary hormones with inadequacy
179 of the respective replacement therapies (25). IGHD is rare, and often treated with GH
180 replacement therapy during childhood. Therefore, the Itabaianinha cohort, with severe
181 congenital and mostly untreated IGHD, constitutes a valuable opportunity to study the
182 effect of GHD on brain aging. In this work we have found that individuals with lifetime
183 untreated IGHD older than 50 years exhibited a trend toward a higher total LICA score
184 than the control group, without reaching statistical significance. However, they showed
185 better attention and executive function than controls. These data contradict the
186 widespread, though never proven, concept that reduced function of the somatotrophic axis

187 (i.e., GHRH, pituitary GH, and circulating IGF1) seen during aging causes the cognitive
 188 impairment often found in senescence. Accordingly, there has been no description of
 189 cases of dementia in the almost thirty years of follow-up of this cohort, nor a mention of
 190 dementia as a cause of death in the death certificates of IGHD deceased subjects born
 191 since 1892 (19).

192 The results of this study expand on our previous observations that in these
 193 subjects the deficiency of GH, except for severe short stature, possibly results in more
 194 benefit than harms (10, 11, 22). The harms involve unpleasant high-pitched voice, mild
 195 hearing loss, mild vestibular (10, 11, 25) and hip problems (29), increased total and LDL
 196 cholesterol, and higher systolic blood pressure (10, 11, 22). The benefits include reduced
 197 prevalence of vertebral fractures (29) with appropriate muscle function (30), increased
 198 insulin sensitivity (20), increased GLP-1 response to mixed meal (21), delayed
 199 atherosclerosis (31), protection against common cancers (such as breast, lung, intestine,
 200 and prostate), and prolonged healthspan (10, 11, 22). Remarkably, we also found a
 201 significant upregulation of age-related miRNAs, miR-100-5p, miR-195-5p, miR-181b-
 202 5p and miR-30e-5p, which are known for targeting pathways associated with longevity
 203 such as mTOR, AKT, NFκB, and IRS1s (22). As a result, despite the cardiovascular
 204 disease risk factors, their longevity is similar to that of their unaffected siblings (19). The
 205 excellent quality of life of these IGHD individuals is also notable (32).

206 These IGHD individuals, despite visceral obesity (33), do not exhibit insulin
 207 resistance (on the contrary they have increased insulin sensitivity) (20), a crossroads of
 208 metabolic and cognitive disorders in humans (34). The hypothalamus, frontal and striatal
 209 regions are particularly sensitive to insulin. Memory, hippocampal, and visual brain
 210 regions are also modulated by insulin. Healthy insulin signaling modulates brain networks
 211 involved in homeostatic control, human eating behavior reward processing, and cognitive

212 function. Thus, insulin might benefit memory function (34), and support neuronal
213 survival by triggering the release of glial cell neurotrophic factors (35). In addition,
214 insulin input controls neurotransmitter systems (norepinephrine and acetylcholine) with
215 relevance to memory function (35). Conversely, brain insulin resistance can be considered
216 a potential link between obesity, type 2 diabetes, and dementia (36) or major depressive
217 disorder (37), and peripheral insulin-resistance assessed by HOMA-IR is negatively
218 associated with cognitive function (38). Compared with normal subjects, insulin-resistant
219 subjects have reduced glucose metabolism in middle temporal gyrus, middle frontal
220 gyrus, right precentral gyrus, right inferior frontal gyrus, right cuneiform lobe, and
221 bilateral cerebellar regions as assessed by PET imaging (39). These findings substantiate
222 the insulin resistance-executive function hypothesis, demonstrated by the differential
223 impact of insulin-resistance on processing speed and specific aspects of executive
224 function (39). Based on all the above literature, we hypothesize that the increased insulin
225 sensitivity of these IGHD individuals (28) may contribute to their better attention and
226 executive function.

227 Another possible explanation of our findings is the increased GLP-1 secretion
228 (21). Modulation of GLP-1 activity may influence amyloid β peptide aggregation in
229 Alzheimer's disease, and dopamine levels in Parkinson's disease. GLP-1 receptor agonists
230 might also exert a beneficial effect on the cognitive impairment induced by diabetes or
231 obesity, improving learning and memory by modulating synaptic plasticity (40).

232 While IGHD subjects have a mildly increased FT4, likely due to reduced function
233 of the deiodinase system (27), their TSH is not different from controls. Therefore, we do
234 not think that the FT4 difference is involved in the difference in brain function findings.

235 There are some reports of cognitive impairments in adult-onset GHD (AO-GHD),
236 with somewhat positive (41), though inconsistent, effects of GH replacement therapy,

237 particularly on attention (42) and self-reported memory (43), but no effects in patients
238 with normal cognitive performance at baseline (44, 45). In this setting, GH therapy seems
239 improve intellectual tasks, but it is not able to reduce the subjects' distorted perception of
240 body image (46). In addition, one placebo-controlled study found improved memory and
241 attentional performance in 48 patients with CO-GHD (17 with IGHD) (47). However,
242 AO-GHD is a different condition from childhood onset GHD. Indeed, IGHD subjects
243 from Itabaianinha have normal quality of life (QoL), and treatment with GH depot for 6
244 months did not result in further total QoL improvement, except in satisfaction with
245 physical endurance (32).

246 Looking at cognitive function in another model of genetic cause of GH/IGF-1
247 alteration (GH resistance), there appears to be some discrepancy between the Ecuadorian
248 and Israeli Laron Syndrome cohorts in terms of cognitive function, reported as normal or
249 improved in the former (48), and somehow compromised in the latter (49) (despite the
250 same genetic mutation), possibly indicating an effect of environment. There are
251 differences between the Laron and Itabaianinha syndromes, likely due to some residual
252 action of GH in the latter, not found in the former. Finally, we cannot exclude a specific
253 effect of lack of GHRH receptor function in other areas of the brain, as, while the
254 expression of the full-length receptor is mostly localized in the pituitary gland, splice
255 variants are expressed in several areas of the brain (50).

256 This study has several strengths, such as the application of LICA by the same
257 experienced examiner, and the match between the IGHD and control groups. The
258 relatively low number of subjects may appear as a limitation. However, considering the
259 rarity of IGHD, and the fact that it is often treated in childhood, this is a uniquely large
260 group. Thankfully, the causes of the spread of this mutation (such as geographic isolation
261 and consanguineous marriages) are improving in Itabaianinha and, together with the

262 increasing availability of GH therapy in childhood, and therefore the number of GH-naïve
263 individual in Itabaianinha is destined to reduce. This makes it critical to study brain aging
264 in this cohort, as it will not last forever. Therefore, the approach to collect maximum
265 information from this cohort is highly desirable rather than applying a sample size
266 approach (51).

267 In conclusion, congenital untreated lifelong IGHD due to a *GHRHR* mutation is
268 associated with total cognitive performance similar to controls, and better attention and
269 executive function.

270

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

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

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

REFERENCES

1. Nyberg F, Hallberg M. Growth hormone and cognitive function. *Nat Rev Endocrinol* 2013 **9** 357-365. (<https://doi.org/10.1038/nrendo.2013.78>)
2. Tresguerres JÁF, Fernández-Tresguerres I, Viña J, Rancan L, Paredes SD, Linillos-Pradillo B, Vara E. Effects of GH on the Aging Process in Several Organs: Mechanisms of Action. *Int J Mol Sci* 2022 **23(14)** 7848. (<https://doi.org/10.3390/ijms23147848>)
3. Blackmore DG, Steyn FJ, Carlisle A, O'Keefe I, Vien KY, Zhou X, Leiter O, Jhaveri D, Vukovic J, Waters MJ, Bartlett PF. An exercise "sweet spot" reverses cognitive deficits of aging by growth-hormone-induced neurogenesis. *iScience* 2021 **24** 103275. (<https://doi.org/10.1016/j.isci.2021.103275>),0
4. Chen Y, Qiu C, Yu W, Shao X, Zhou M, Wang Y, Shao X. The relationship between brain glucose metabolism and insulin resistance in subjects with normal cognition - a study based on 18F-FDG PET. *Nucl Med Commun* 2021 **43(3)** 275-283. (<https://doi.org/10.1097/MNM.0000000000001511>)
5. Frazier DT, Bettcher BM, Dutt S, Patel N, Mungas D, Miller J, Green R, Kramer JH. Relationship between Insulin-Resistance Processing Speed and Specific Executive Function Profiles in Neurologically Intact Older Adults. *J Int Neuropsychol Soc* 2015 **21(8)** 622-628. (<https://doi.org/10.1017/S1355617715000624>)
6. Pardo M, Cheng Y, Sitbon YH, Lowell JA, Grieco SF, Worthen RJ, Desse S, Barreda-Diaz A. Insulin growth factor 2 (IGF2) as an emergent target in psychiatric and neurological disorders. Review. *Neurosci Res* 2019 **149** 1-13. (<https://doi.org/10.1016/j.neures.2018.10.012>).
7. Gossard F, Dihl F, Pelletier G, Dubois PM, Morel G. In situ hybridization to rat brain and pituitary gland of growth hormone cDNA. *Neurosci Lett* 1987 **79(3)** 251-256. ([https://doi.org/10.1016/0304-3940\(87\)90438-1](https://doi.org/10.1016/0304-3940(87)90438-1))

- 300 8. Rotwein P, Burgess SK, Milbrandt JD, Krause JE. Differential expression of insulin-
 301 like growth factor genes in rat central nervous system. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1988
 302 **85(1)** 265-269. (<https://doi.org/10.1073/pnas.85.1.265>)
- 303 9. Nyberg F. Growth hormone in the brain: characteristics of specific brain targets for the
 304 hormone and their functional significance. *Front Neuroendocrinol* 2000 **21(4)** 330-348.
 305 (<https://doi.org/10.1006/fne.2000.0200>)
- 306 10. Aguiar-Oliveira MH, Souza AHO, Oliveira CRP, Campos VC, Oliveira-Neto LA,
 307 Salvatori R. Mechanisms in Endocrinology: the multiple facets of GHRH/GH/IGF-I axis:
 308 lessons from lifetime, untreated, isolated GH deficiency due to a GHRH receptor gene
 309 mutation. *Eur J Endocrinol* 2017 **177** R85-R97. (<https://doi.org/10.1530/EJE-16-1047>)
- 310 11. Aguiar-Oliveira MH, Bartke A. Growth Hormone Deficiency: Health and Longevity.
 311 *Endocr Rev* 2019 **40(2)** 575-601. (<https://doi.org/10.1210/er.2018-00216>)
- 312 12. Falletti MG, Maruff P, Burman P, Harris A. The effects of growth hormone (GH)
 313 deficiency and GH replacement on cognitive performance in adults: a meta-analysis of
 314 the current literature. *Psychoneuroendocrinology* 2006 **31(6)** 681-691. (<https://doi.org/10.1016/j.psyneuen.2006.01.005>). PMID: 16621325
- 315 13. Winston CN, Goetzl EJ, Baker LD, Vitiello MV, Rissman RA. Growth Hormone-
 316 Releasing Hormone Modulation of Neuronal Exosome Biomarkers in Mild Cognitive
 317 Impairment. *J Alzheimer's Dis* 2018 **66(3)** 971-981. (<https://doi.org/10.3233/JAD-180302>)
- 318 14. Baker LD, Barsness SM, Borson S, Merriam GR, Friedman SD, Craft S, Vitiello MV.
 319 Effects of growth hormone-releasing hormone on cognitive function in adults with mild
 320 cognitive impairment and healthy older adults: results of a controlled trial. *Arch Neurol*
 321 2012 **69(11)** 1420-1429. (<https://doi.org/10.1001/archneurol.2012.1970>)

- 324 15. Sevigny JJ, Ryan JM, Van Dyck CH, Peng Y, Lines CR, Nessly ML. MK-677
- 325 Protocol 30 Study Group. Growth hormone secretagogue MK-677: no clinical effect on
- 326 AD progression in a randomized trial. *Neurology* 2008 **71(21)** 1702-1708.
- 327 (<https://doi.org/10.1212/01.wnl.0000335163.88054.e7>)
- 328 16. Bartke A. Growth hormone and aging. *Rev Endocr Metab Disord* 2021 **22(1)** 71-80.
- 329 (<https://doi.org/10.1007/s11154-020-09593-2>)
- 330 17. Leone S, Recinella L, Chiavaroli A, Ferrante C, Orlando G, Vacca M, Salvatori R,
- 331 Brunetti L. Behavioral phenotyping, learning and memory in young and aged growth
- 332 hormone-releasing hormone-knockout mice. *Endocr Connect* 2018 **7(8)** 924-931.
- 333 (<https://doi.org/10.1530/EC-18-0165>)
- 334 18. Salvatori R, Hayashida CY, Aguiar-Oliveira MH, Phillips JA, Souza AHO, Gondo
- 335 RG, Toledo SPA, Conceição MM, Prince M, Maheshwari HG, Baumann G, Levine MA.
- 336 Familial Dwarfism due to a novel mutation of the Growth hormone-releasing hormone
- 337 receptor gene. *J Clin Endocrinol Metab* 1999 **84(3)** 917-923.
- 338 (<https://doi.org/10.1210/jcem.84.3.5599>)
- 339 19. Aguiar-Oliveira MH, Oliveira FT, Pereira RMC, Oliveira CRP, Blackford A, Valença
- 340 EHO, Santos EG, Gois-Junior MB, Meneguz-Moreno RA, Araújo VP, Oliveira-Neto LA,
- 341 Almeida RP, Santos MA, Farias NT, Silveira DCR, Cabral GW, Calazans FR, Seabra JD,
- 342 Lopes TF, Rodrigues EO, Porto LA, Oliveira IP, Melo EV, Martari M, Salvatori R.
- 343 Longevity in untreated congenital growth hormone deficiency due to a homozygous
- 344 mutation in the GHRH receptor gene. *J Clin Endocrinol Metab* 2010 **95(2)** 714-721.
- 345 (<https://doi.org/10.1210/jc.2009-1879>)
- 346 20. Oliveira CRP, Salvatori R, Barreto-Filho JAS, Rocha IES, Mari A, Pereira RMC,
- 347 Campos VC, Menezes M, Gomes E, Meneguz-Moreno RA, Araújo VP, Leite NTF,
- 348 Nascimento-Junior AC, Farias MIT, Viscente TAR, Araújo RDC, Melo EV, Aguiar-

- 349 Oliveira MH. Insulin sensitivity and β -cell function in adults with lifetime, untreated
 350 isolated growth hormone deficiency. *J Clin Endocrinol Metab* 2012 **97**(3) 1013-1019.
 351 (<https://doi.org/10.1210/jc.2011-2590>)
- 352 21. Oliveira-Santos AA, Salvatori R, Nogueira MC, Bueno AC, Barros-Oliveira CS, Leal
 353 ÂCGB, Marinho CG, Damascena NP, Oliveira DA, Melo MA, Oliveira CRP, Costa FO,
 354 Santos JSS, Santos PFC, Campos VC, Santos EG, Melo EV, Barbosa MLA, Rocha IES,
 355 Castro M, Aguiar-Oliveira MH. Enteroendocrine Connections in Congenital Isolated GH
 356 Deficiency Due to a GHRH Receptor Gene Mutation. *J Clin Endocrinol Metab* 2019
 357 **104**(7) 2777-2784. (<https://doi.org/10.1210/jc.2019-00094>)
- 358 22. Saccon TD, Schneider A, Marinho CG, Nunes ADC, Nouredine S, Dhahbi J, Lopez
 359 YON, LeMunyan G, Salvatori R, Oliveira CRP, Oliveira-Santos AA, Musi N, Bartke A,
 360 Aguiar-Oliveira MH. Circulating microRNA profile in humans and mice with congenital
 361 GH deficiency. *Aging Cell* 2021 **20** e13420. (<https://doi.org/10.1111/accel.13420>)
- 362 23. Choi SH, Shim YS, Ryu S-H, Ryu HJ, Lee DW, Lee J-Y, Jeong JH, Han S-H.
 363 Validation of the Literacy Independent Cognitive Assessment. *Int Psychogeriatr* 2011
 364 **23**(4) 593-601. (<https://doi.org/10.1017/S1041610210001626>)
- 365 24. Shim Y, Ryu HJ, Lee DW, Lee J-Y, Jeong JH, Choi SH, Han S-H, Ryu S-H. Literacy
 366 Independent Cognitive Assessment: Assessing Mild Cognitive Impairment in Older
 367 Adults with Low Literacy Skills. *Psychiatry Investig* 2015 **12**(3) 341-348.
 368 (<https://doi.org/10.4306/pi.2015.12.3.341>)
- 369 25. Aguiar-Oliveira MH, Salvatori R. Disruption of the GHRH receptor and its impact on
 370 children and adults: The Itabaianinha syndrome. *Rev Endocr Metab Disord* 2021 **22** 81-
 371 89. (<https://doi.org/10.1007/s11154-020-09591-4>)
- 372 26. Santos LB, Kellner M, Oliveira W, Faro A, Oliveira CRP, Batista VO, Oliveira-
 373 Santos AA, Brito IVA, Almeida V, Villar-Gouy KR, Leal A, Amorim RS, Melo EV,

- 374 Santos EG, Salvatori E, Aguiar-Oliveira MH. Translation into Portuguese and cultural
375 adaptation of the Literacy Independent Cognitive Assessment. *Endocrine Abstracts 25th*
376 *European Congress of Endocrinology 2023* **90** EP706.
377 (<https://doi.org/10.1530/endoabs.90.EP706>)
- 378 27. Alcântara MRS, Salvatori R, Alcântara PRS, Nóbrega LMA, Campos VS, Oliveira
379 ECO, Oliveira MHS, Souza AHO, Aguiar-Oliveira MH. Thyroid morphology and
380 function in adults with untreated isolated growth hormone deficiency. *J Clin Endocrinol*
381 *Metab* 2006 **91(3)** 860-864. (<https://doi.org/10.1210/jc.2005-2555>). PMID: 16394080
- 382 28. The Centers for Disease Control and Prevention. Public health and aging: trends in
383 aging – United States and worldwide. *JAMA* 2003 **289(11)** 1371-1373. (<https://doi.org/10.1001/jama.289.11.1371>)
- 385 29. Epitácio-Pereira CC, Silva GMF, Salvatori R, Santana JAM, Pereira FA, Gois-Junior
386 MB, Britto AVO, Oliveira CRP, Souza AHO, Santos EG, Campos VC, Pereira RMC,
387 Valença EHO, Barbosa RAA, Farias MIT, Paula FJA, Ribeiro TV, Oliveira MCP,
388 Aguiar-Oliveira MH. Isolated GH deficiency due to a GHRH receptor mutation causes
389 hip joint problems and genu valgum and reduces size but not density of trabecular and
390 mixed bone. *J Clin Endocrinol Metab* 2013 **98(11)** E1710-1715.
391 (<https://doi.org/10.1210/jc.2013-2349>)
- 392 30. Andrade-Guimarães AL, Aguiar-Oliveira MH, Salvatori R, Carvalho VO, Alvim-
393 Pereira F, Daniel CRA, Brasileiro GAM, Santana-Ribeiro AA, Santos-Carvalho HA,
394 Oliveira CRP, Vieira ER, Gois-Junior MB. Adult individuals with congenital, untreated,
395 severe isolated growth hormone deficiency have satisfactory muscular function.
396 *Endocrine* 2019 **63** 112-119. (<https://doi.org/10.1007/s12020-018-1763-5>)
- 397 31. Costa UMM, Oliveira CRP, Salvatori R, Barreto-Filho JAS, Campos VC, Oliveira
398 FT, Rocha IES, Oliveira JLM, Silva WA, Aguiar-Oliveira MH. Brazilian adult

- individuals with untreated isolated GH deficiency do not have accelerated subclinical atherosclerosis. *Endocrine Connections* 2016 **5**(1) 41-46. (<https://doi.org/10.1530/EC-15-0118>)
32. Barbosa JAR, Salvatori R, Oliveira CRP, Pereira RMC, Farias CT, Britto AVO, Farias NT, Blackford A, Aguiar-Oliveira MH. Quality of life in congenital, untreated, lifetime isolated growth hormone deficiency. *Psychoneuroendocrinology* 2009 **34**(6) 894-900. (<https://doi.org/10.1016/j.psyneuen.2009.01.001>)
33. Gomes-Santos E, Salvatori R, Ferrão TO, Oliveira CRP, Diniz RDCA, Santana JAM, Pereira FA, Barbosa RAA, Souza AHO, Melo EV, Eptácio-Pereira CC, Oliveira-Santos AA, Oliveira IAS, Machado JA, Santana-Júnior FJ, Barreto-Filho JAS, Aguiar-Oliveira MH. Increased visceral adiposity and cortisol to cortisone ratio in adults with congenital lifetime isolated GH deficiency. *J Clin Endocrinol Metab* 2014 **99**(9) 3285-3289 (<https://doi.org/10.1210/jc.2014-2132>)
34. Kullmann S, Heni M, Hallschmid M, Fritsche A, Preissl H, Häring H-U. Brain Insulin Resistance at the Crossroads of Metabolic and Cognitive Disorders in Humans. *Physiol Rev* 2016 **96**(4) 1169-1209. (<https://doi.org/10.1152/physrev.00032.2015>). Epub 2016 Aug 3. PMID: 27489306.
35. Li L, Holscher C. Common pathological processes in Alzheimer disease and type 2 diabetes: a review. *Brain Res Rev* 2007 **56**(2) 384-402. (<https://doi.org/10.1016/j.brainresrev.2007.09.001>)
36. Gerozissis K. Brain insulin: regulation, mechanisms of action and functions. *Cell Mol Neurobiol* 2003 **23** 1-25. (<https://doi.org/10.1023/A:1022598900246>)
37. Hamer JA, Testani D, Mansur RB, Lee Y, Subramaniapillai M, McIntyre RS. Brain insulin resistance: A treatment target for cognitive impairment and anhedonia in depression. *Exp Neurol* 2019 **315** 1-8. (<https://doi.org/10.1016/j.expneurol.2019.01.016>)

- 424 38. Frazier DT, Bettcher BM, Dutt S, Patel N, Mungas D, Miller J, Green R, Kramer JH.
 425 Relationship between Insulin-Resistance Processing Speed and Specific Executive
 426 Function Profiles in Neurologically Intact Older Adults. *J Int Neuropsychol Soc* 2015
 427 **21(8)** 622-628. (<https://doi.org/10.1017/S1355617715000624>)
- 428 39. Chen Y, Qiu C, Yu W, Shao X, Zhou M, Wang Y, Shao X. The relationship between
 429 brain glucose metabolism and insulin resistance in subjects with normal cognition - a
 430 study based on 18F-FDG PET. *Nucl Med Commun* 2021 **43(3)** 275-283.
 431 (<https://doi.org/10.1097/MNM.0000000000001511>)
- 432 40. Grieco M, Giorgi A, Gentile MC, d'Erme M, Morano S, Maras B, Filardi T. Glucagon-
 433 Like Peptide-1: A Focus on Neurodegenerative Diseases. *Front Neurosci* 2019 **13**.
 434 (<https://doi.org/10.3389/fnins.2019.01112>)
- 435 41. Golgeli A, Tanriverdi F, Suer C, Gokce C, Ozesmi C, Bayram F, Kelestimur F. Utility
 436 of P300 auditory event related potential latency in detecting cognitive dysfunction in
 437 growth hormone (GH) deficient patients with Sheehan's syndrome and effects of GH
 438 replacement therapy. *Eur J Endocrinol* 2004 **150(2)** 153-159.
 439 (<https://doi.org/10.1530/eje.0.1500153>)
- 440 42. Oertel H, Schneider HJ, Stalla GK, Holsboer F, Zihl J. The effect of growth hormone
 441 substitution on cognitive performance in adult patients with hypopituitarism.
 442 *Psychoneuroendocrinology* 2004 **29(7)** 839-950. ([https://doi.org/10.1016/S0306-](https://doi.org/10.1016/S0306-4530(03)00151-3)
 443 [4530\(03\)00151-3](https://doi.org/10.1016/S0306-4530(03)00151-3))
- 444 43. Burman P, Broman JE, Hetta J, Wiklund I, Erfurth EM, Hagg E, Karlsson FA. Quality
 445 of life in adults with growth hormone (GH) deficiency: response to treatment with
 446 recombinant human GH in a placebo-controlled 21-month trial. *J Clin Endocrinol Metab*.
 447 1995 **80(12)** 3585-3590. (<https://doi.org/10.1210/jcem.80.12.8530603>)

- 448 44. Baum HBA, Katznelson L, Sherman JC, Biller BMK, Hayden DL, Schoenfeld DA,
 449 Cannistraro KE, Klibanski A. Effects of physiological growth hormone (GH) therapy on
 450 cognition and quality of life in patients with adult-onset GH deficiency. *J Clin Endocrinol*
 451 *Metab.* 1998 **83**(9) 3184-3199. (<https://doi.org/10.1210/jcem.83.9.5112>)
- 452 45. Bollerslev J, Hallén J, Fougner KJ, Jørgensen AP, Kristo C, Fagertun H, Gudmundsen
 453 O, Burman P, Schreiner T. Low-dose GH improves exercise capacity in adults with GH
 454 deficiency: effects of a 22-month placebo-controlled, crossover trial. *Eur J Endocrinol*
 455 2005 **153**(3) 379-87. (<https://doi.org/10.1530/eje.1.01971>)
- 456 46. Sartorio A, Conti A, Molinari E, Riva G, Morabito F, Faglia G. Growth, growth
 457 hormone and cognitive functions. *Horm Res* 1996 **45**(1-2) 23-29.
 458 (<https://doi.org/10.1159/000184754>)
- 459 47. Deijen JB, de Boer H, van der Veen EA. Cognitive changes during growth hormone
 460 replacement in adult men. *Psychoneuroendocrinology.* 1998 **23**(1) 45-55.
 461 ([https://doi.org/10.1016/s0306-4530\(97\)00092-9](https://doi.org/10.1016/s0306-4530(97)00092-9))
- 462 48. Nashiro K, Guevara-Aguirre J, Braskie MN, Hafzalla GW, Velasco R,
 463 Balasubramanian P, Wei M, Thompson PM, Mather M, Nelson MD, Guevara A, Teran
 464 E, Longo VD. Brain structure and function associated with younger adults in growth
 465 hormone receptor-deficient humans. *Journal of Neuroscience* 2017 **37**(7) 1696-1707.
 466 (<https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.1929-16.2016>)
- 467 49. Laron Z (2011). Psychological aspects on patients in patients with Laron Syndrome.
 468 In Laron syndrome From Man to Mouse: Lessons from clinical and experimental
 469 experience , ch. 38, pp 325–333. Eds Zvi Laron & Jhons J. Kopchik, Springer-Verlag,
 470 Berlin Heidelberg, 2011.
- 471 50. Halmos G, Szabo Z, Juhasz E, Schally AV. Signaling mechanism of growth hormone-
 472 releasing hormone receptor. *Vitam Horm* 2023 **123**:1-26.

- 473 51. Miller F, Zohar S, Stallard N, Madan J, Posch M, Hee SW, Pearce M, Vågerö M, Day
474 S. Approaches to sample size calculation for clinical trials in rare diseases. *Pharm Stat.*
475 2018 **17(3)** 214-230. (<https://doi.org/10.1002/pst.1848>)

For Review Only

Table 1. Demographic, anthropometric, biochemical, blood pressure (BP) and Literacy Independent Cognitive Assessment (LICA) data of 15 IGHD subjects and 15 controls.

Parameters	IGHD	Controls	95% CI	<i>p</i>
Age (years)	66.0 (8)	66.4 (6.5)	-5.8 to 5.0	0.88
Sex, male (n%)	6 (40)	6 (40)	-0.3 to -0.3	1
Weight (kg)	46.5 (15.1)	66.6 (10.3)	-29.7 to -10.4	<0.0001
Height (m)	1.2 (0.1)	1.6 (0.1)	-0.4 to -0.3	<0.0001
BMI (kg/m ²)	31.2 (8.4)	27.4 (2.9)	-0.9 to 8.6	0.11
Head circumference (cm)	50.7 (2.8)	54.7 (2.2)	-5.9 to -2.1	<0.0001
Systolic BP (mm Hg)	131 (21)	140 (13)	-23.2 to 5.3	0.21
Diastolic BP (mm Hg)	82 (15)	82 (6)	-9.4 to 9.7	0.98
Vitamin B12 (pg/mL)	500 (175)	526 (271)	-197.0 to 144.2	0.75
Folate (ng/mL)	14.7 (3.6)	12.7 (3.3)	-0.6 to 4.5	0.14
TSH (mIU/mL)	3.2 (2.7)	1.9 (1.1)	-0.3 to 2.8	0.11
Free T4 (ng/dL)	1.0 (0.2)	0.9 (0.1)	0.03 to 0.2	0.02
Illiteracy (n%)	5(33.3)	5(33.3)	-0.3 to 0.3	1
Education years	6.4 (5.5)	4.7 (4.1)	-1.9 to 5.3	0.33
LICA ratings:				
Memory	89.2 (19.3)	83.6(11.9)	-6.5 to 17.6	0.35
Visuoconstruction	28.0 (2.8)	26.2 (3.5)	-0.6 to 4.2	0.13
Language	39.4 (3.8)	39.4 (3.9)	-2.9 to 2.9	1
Executive function	38.3 (4.8)	35.1 (2.5)	0.3 to 6.1	0.03
Attention	9.5 (1.4)	8.3 (1.1)	0.3 to 2.1	0.01
Calculation	11.5 (0.5)	11.7 (0.5)	-0.5 to 0.2	0.37
Total Score	215.8 (22.7)	204.2 (18.1)	-3.7 to 28.0	0.13

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

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

UNIVERSIDADE FEDERAL DE SERGIPE

HOSPITAL UNIVERSITÁRIO

Caro participante, Estamos convidando-o a participar da pesquisa intitulada **AVALIAÇÃO DA FUNÇÃO COGNITIVA DURANTE O PROCESSO DE ENVELHECIMENTO EM INDIVÍDUOS COM DEFICIÊNCIA CONGÊNITA E ISOLADA DO HORMÔNIO DO CRESCIMENTO** que faz parte da linha de pesquisa **Consequências da Deficiência Isolada e Vitalícia do Hormônio de Crescimento** que há mais de 25 anos procura estabelecer as consequências da falta do hormônio de crescimento no organismo dos “anões de Itabaianinha”. O presente trabalho envolve coletas sanguíneas, que pode provocar alguma dor local. Não haverá administração de injeções ou medicamentos. Será aplicada uma bateria de testes para avaliação da função do seu cérebro com duração aproximada de uma hora de duração. Caso seja identificada uma condição que necessite de tratamento médico será providenciado seu acompanhamento no Hospital Universitário de Aracaju.

Assinatura ou datiloscopia do participante ou responsável
(CPF)

Assinatura ou datiloscopia de testemunha (CPF)

Assinatura do pesquisador (CPF)

Aracaju, _____ de _____ de ____

Apêndice C: Bateria cognitiva LICA

Avaliação Cognitiva não dependente da alfabetização (Literacy Independent Cognitive Assessment – LICA)			
Faixa Etária 60-90 anos			
Nome		N. do paciente	
Data de Nascimento (Idade)		Setor de Avaliação	
Gênero	☐ Masculino ☐ Feminino ☐ Outro	Profissional requisitante	
Escolaridade (número de anos)		Data de Avaliação	
Domínio Motor	☐ Destro ☐ Canhoto ☐ Ambidestro	N. da avaliação	
Cuidador	☐ Convive ☐ Não convive	Examinador	

NOTAS

Avaliação da Alfabetização (S)

A avaliação da alfabetização testa a capacidade de leitura e escrita do paciente antes da doença (original) e a atual, e assim determina o seu nível de alfabetização. Consiste em um relato do cuidador e uma avaliação do paciente, ambos devem ser conduzidos por um terceiro. O mesmo critério de pontuação se aplica a ambas as avaliações.

1. Relato do Cuidador



Método

Pergunte ao cuidador sobre as habilidades de leitura e escrita do paciente antes da doença (original).



Instruções

Escrita: “**Antes da doença, ele/ela conseguia escrever suas próprias frases?**”

(Sim: 3 pontos, Não: faça a pergunta a seguir)

“**Mas ele/ela conseguia escrever palavras?**” (Sim: 2 pontos, Não: 1 ponto)

Leitura: “**Antes da doença, ele/ela conseguia ler e entender frases sem ajuda?**”

(Sim: 3 pontos, Não: faça a pergunta a seguir)

“**Mas ele/ela conseguia ler e entender palavras?**” (Sim: 2 pontos, Não: 1 ponto)

2. Avaliação do Paciente



Método

Oriente a paciente a ler as sentenças da página 3 e escrever uma frase descrevendo a situação a seguir. Se o paciente tiver sucesso na leitura e escrita das frases, termine a avaliação. Caso não seja bem-sucedido, execute a leitura e a escrita das palavras.



Instruções

Frases: (Mostrando página 3.) “**Leia as seguintes frases na ordem que está**”. (Se a paciente ler as duas sentenças, apontando para o espaço abaixo) “**Escreva aqui em uma frase o que vai acontecer depois**”.

Palavras: (Se o paciente não ler com precisão pelo menos uma das frases, execute a leitura das palavras. Aponte para cada uma das palavras escritas em negrito na página 3, **muita, correr, geladeira**) “**Tente ler esta palavra**”. (Independentemente do paciente ser bem sucedida, execute a escrita das palavras) “**Escreva as palavras que eu vou ler em voz alta**”. (Leia em voz alta as seguintes palavras: **cachorro, foto, Música**)



Pontuação (aplica-se tanto à avaliação do paciente como ao relato do cuidador)

Nível	Pontuação	Descrição
Insuficiente	1	Falha
Palavras	2	Sucesso na leitura e escrita de palavras (as três palavras)
Frase	3	Sucesso na leitura e escrita de frases (leitura de frases e escrita)

• A escrita de frases é bem-sucedida se a frase contiver duas ou mais palavras e puder ser entendida independentemente da ortografia.

• A leitura e escrita de palavras é bem-sucedida se todas as três palavras forem lidas e escritas com precisão (ortografia correta é necessária).



Resumo da Pontuação da Avaliação de Alfabetização (Inserir a pontuação)

	Relato do cuidador sobre as habilidades antes da doença		Avaliação do Paciente	
	Escrita	Leitura	Escrita	Leitura
Pontuação				



Definição de Alfabetizado/Analfabeto

Alfabetizado	Se os resultados de leitura e escrita do paciente forem todos 3, ou se os resultados de leitura e escrita do relatório do cuidador forem todos 3
Analfabeto	Todos os outros casos

Carlos estava com **muita**
sede depois de **correr**.



Carlos abriu a porta da
geladeira



Escrita da Frase

--

Escrita de Palavras

--

1. Memorizando uma história – Memória Imediata



Pontuação

Registrar as respostas da paciente na seção "Resposta (conteúdo relatado)". Se a resposta corresponder à história, marcar com um "V", caso não corresponda, registrar a resposta exatamente como foi dito e pontuar de acordo com o critério de pontuação na página seguinte.

1 ponto: se a resposta corresponder ao original / se o sentido for o mesmo como no exemplo da página 5

0,5 ponto: se o sentido for parcialmente semelhante



Instruções

"Agora eu vou te contar uma pequena história, chamada 'A História do Estudante que ajudou a Idosa'. Ouça com atenção e tente se lembrar, depois me conte a história da maneira mais parecida possível. "(Deixe uma pausa clara nos lugares marcados /, e faça uma pausa de 2 segundos intervalo entre as sentenças).

José / um estudante do ensino médio / encontrou / uma / mulher idosa / em frente ao aeroporto de Aracaju. (Intervalo de 2 segundos)

A mulher idosa / estava indo/ para a casa / da filha dela / levando / uma caixa / de ovos / e um frasco / de molho de tomate. (intervalo de 2 segundos)

José / levou / o frasco / de molho de tomate / para a rodoviária. (intervalo de 2 segundos)

"Agora, me conte a história que acabei de contar, o melhor que você puder".

Item	História	Resposta (conteúdo relatado)	Pontuação		
1	José		0	0,5	1
2	Um estudante do Ensino médio		0	0,5	1
3	Encontrou		0	0,5	1
4	Uma		0	0,5	1
5	Mulher idosa		0	0,5	1
6	Em frente ao aeroporto de Aracaju		0	0,5	1
7	A mulher idosa		0	0,5	1
8	Estava indo		0	0,5	1
9	Para a casa		0	0,5	1
10	Da filha dela		0	0,5	1
11	Levando		0	0,5	1
12	uma Caixa		0	0,5	1
13	De ovos		0	0,5	1
14	E um frasco		0	0,5	1
15	de molho de tomate		0	0,5	1
16	José		0	0,5	1
17	Levou		0	0,5	1
18	O frasco		0	0,5	1
19	De molho de tomate		0	0,5	1
20	Para a rodoviária		0	0,5	1
			Pontuação Total: _ /20		

1. Memorizando uma história – Memória Imediata (cont.)



CrITÉRIOS de pontuação

- Seguir os seguintes critérios de pontuação e exemplos.

História	CrITÉrio de Pontuação	0 ponto (exemplo)	0,5 ponto (exemplo)	1 Ponto (exemplo)
José	Deve ser “ José ”	Carlos/ João		José
Um estudante do Ensino médio	Deve ser “ Ensino Médio ”	Ensino Fundamental		Ensino Médio (estudante)
Encontrou	Deve significar “ encontrou ”		Viu/ avistou	Encontrou
Uma	Deve significar “ uma paciente ”	Duas pacientes		Uma (paciente)
Mulher idosa	Deve significar “ mulher idosa ”	Homem idoso/ vovô	Paciente idosa	Mulher idosa/Mulher velha
Em frente ao aeroporto de Aracaju	Deve ser “ aeroporto de Aracaju ”	rodoviária de Aracaju / aeroporto de são Paulo	No aeroporto / Em frente ao aeroporto	No aeroporto de Aracaju / Em frente ao aeroporto de Aracaju
A mulher idosa	Deve significar “ mulher idosa ”	Homem idoso/ vovô	Paciente idosa	Mulher idosa/Mulher velha
Estava indo	Deve significar “ estava indo ”	Foi	Estava pensando em ir/Estava planejando ir/Estava para chegar	Estava indo
Para a casa	Deve significar “para a casa ”	Para o shopping	Para o Apartamento	Para a casa
Da filha dela	Deve significar “ filha ”	Neta/sobrinha	Parente	Da filha dela/filha
Levando	Deve significar “ levando ”	Levando na cabeça		Levando/Carregando/transportando
uma Caixa	Deve que significar “ Caixa ”		Um pacote/Um punhado/ Uma dúzia	Uma Caixa
De ovos	Deve significar “ ovos ”	Bola		Ovos
E um frasco	Deve significar “ um frasco ”	Caixa/Sacola		Pote/Compota/Frasco
de molho de tomate	Deve ser “ molho de tomate ”	Molho vinagrete/ molho de alho		de molho de tomate
José	Deve ser “ José ”	Carlos/ Antônio		José
Levou	Deve significar “ levou ”	Pegou o frasco		Levou, carregou, entregou
O frasco	Deve significar “ um frasco ”	Caixa/Sacola		Pote/Compota/Frasco
De molho de tomate	Deve ser “ molho de tomate ”	Molho vinagrete/ molho de alho		de molho de tomate
Para a rodoviária	Deve significar “ Rodoviária ”	Ponto de Táxi		Até a rodoviária/Ponto de ônibus

2. Montagem com Palitos (S1)



Material

- 4 palitos, Quadro de Figuras



Método

- O paciente usa 4 palitos, cada um com uma ponta colorida de vermelho, para reproduzir as formas apresentadas através de fotos. Há duas questões de treino e dez para a avaliação. Não há limite de tempo. As formas apresentadas durante essa atividade são estímulos para o teste de Reconhecimento Visual, realizado posteriormente na avaliação. Portanto, após cada pergunta, o paciente deve ser instruído a memorizar a forma.



Pontuação

- **1 Ponto:** Tanto a forma quanto a posição das pontas vermelhas estão corretas
- **0.5 Ponto:** A forma é correta, mas as pontas vermelhas estão posicionadas incorretamente
- **0 Ponto:** A forma é incorreta



Instruções:

Questão Treino

(Mostrando os palitos) "Aqui estão quatro palitos, que têm pontas coloridas de vermelho. Vou lhe mostrar uma foto e você vai fazer o mesmo desenho usando estes palitos. Coloque as pontas vermelhas também na mesma posição. Primeiro, vamos treinar".

"Coloque os palitos na mesma posição que você está vendo nessa foto". Coloque as pontas vermelhas também na mesma posição".

Se a resposta está correta:

"Muito bem, é assim que é para fazer"

Se a resposta está errada:

"Olhe com mais atenção. Está igual a foto?
(então dê mais uma chance).

Se o paciente não conseguir reproduzir a forma na segunda tentativa, o examinador deve montar a imagem e explicar. Em seguida, passe para a segunda questão de treino ou para as perguntas do teste.

Questão teste

"Coloque os palitos na mesma posição que você está vendo nessa foto". Coloque as pontas vermelhas também na mesma posição".

Se a resposta está correta:

"Muito bem, é assim que é para fazer"

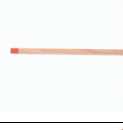
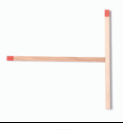
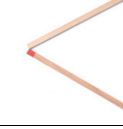
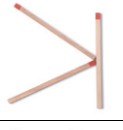
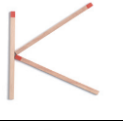
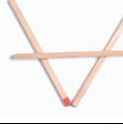
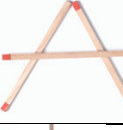
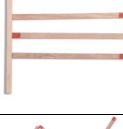
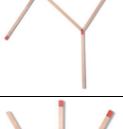
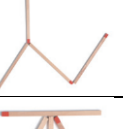
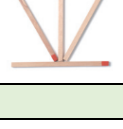
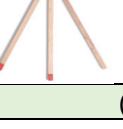
Se a resposta está errada:

"Olhe com mais atenção. Está igual a foto?
(então dê mais uma chance).

(Quando a questão estiver completa, independentemente de a resposta ter sido correta ou incorreta)

"Tente se lembrar desta foto. Vou perguntar sobre ela mais tarde".

(Mostre a imagem por 5 segundos, depois passe para a próxima questão).

1. Montagem com Palitos (continuação)				
Questão	Estímulo	Para Pontuar	Resposta (se a pontuação não for 1, desene a forma)	Pontuação
Questão Treino 1				
Questão Treino 2				
1				0 0,5 1
2				0 0,5 1
3				0 0,5 1
4				0 0,5 1
5				0 0,5 1
6				0 0,5 1
7				0 0,5 1
8				0 0,5 1
9				0 0,5 1
10				0 0,5 1
(Não pontuar as questões treino) Pontuação Total: ____/10				

3. Memorizando Palavras – Memória Imediata (S2)



Método

- Leia claramente 10 palavras, uma palavra a cada dois segundos. Depois, oriente o paciente a lembrar o maior número de palavras que puder. Repita o teste três vezes, lendo as dez palavras na mesma ordem. Instrua o paciente falar novamente as palavras ditas nas rodadas anteriores. Se o paciente responder de forma negativa ou sem confiança, encoraje o suficiente para obter uma resposta. Não oriente o paciente a memorizar as palavras no final da terceira rodada.



Pontuação

- Enumere a ordem na qual as respostas são dadas.
- Anote quaisquer palavras que não estejam listadas na seção "Respostas Incorretas".
- Toda resposta correta recebe um ponto



Instruções

Primeira Rodada: "Daqui a pouco vou ler algumas palavras. Escute com atenção. Quando eu terminar de falar, repita o maior número de palavras que você puder lembrar. Não se preocupe com a ordem das palavras. Agora, eu vou ler as palavras". (depois de ler todas as palavras) "Agora, fale o maior número de palavras você consegue lembrar", (se for necessário motivar) "Você consegue lembrar mais alguma coisa?"

Rodadas 2 e 3: "Vou ler as palavras que você acabou de ouvir de novo. Mais uma vez, tente se lembrar do maior número de palavras que puder me dizer, independente da ordem. Você deve dizer de novo as palavras que você já disse nas rodadas anteriores. Agora, eu vou ler as palavras".

(depois de ler todas as palavras) "Agora, fale o maior número de palavras que você consegue lembrar", (se for necessário motivar) "Você consegue lembrar mais alguma coisa?"

Nº	Item	Rodada 1		Rodada 2		Rodada 3	
		Ordem de resposta	Pontuação	Ordem de resposta	Pontuação	Ordem de resposta	Pontuação
1	Couve		0 1		0 1		0 1
2	Martelo		0 1		0 1		0 1
3	Pepino		0 1		0 1		0 1
4	Meia		0 1		0 1		0 1
5	Serrote		0 1		0 1		0 1
6	Luva		0 1		0 1		0 1
7	Feijão		0 1		0 1		0 1
8	Cebola		0 1		0 1		0 1
9	Tesoura		0 1		0 1		0 1
10	Saia		0 1		0 1		0 1
Respostas Erradas (Palavras que não estão na lista)							
		Pontuação: ____/10		Pontuação: ____/10		Pontuação: ____/10	

4. Visão Espacial



Material

- Tábua de teste da Visão Espacial



Método

- Sente-se de frente para o paciente, com o lado numerado da placa do teste de Visão Espacial voltado para o examinador. Execute o teste "na ordem direta", e depois "na ordem inversa". Primeiro, o examinador aponta para os blocos, um a cada segundo, e depois o paciente aponta para os blocos na mesma ordem ou em ordem inversa. Para cada número de blocos, se o paciente responder com sucesso a primeira tentativa, considere a segunda também correta e passe para o próximo número de blocos. Se o paciente falhar na primeira tentativa, passe para a segunda tentativa. Se o paciente falhar em ambas as tentativas, interrompa o teste.



Pontuação

- Assinalar 'O' na coluna Resultados para uma resposta correta, e se o paciente der uma resposta incorreta, assinalar 'X' e registrar a resposta.

A pontuação do teste é o maior número de blocos que o paciente tentou com sucesso pelo menos uma vez.



4-1) Ordem direta



Instruções

"Tenho alguns blocos aqui. Vou apontar para os blocos em uma determinada ordem, e então você vai repetir depois de mim na mesma ordem. Primeiro, vamos treinar. (Depois de apontar para 1, 4) **Aponte para os blocos nessa mesma ordem que eu".**

Se a resposta estiver correta:

"Muito bem. Agora, eu vou começar o teste"

Se a resposta estiver errada:

"(Apontando para 1 e depois 4) Eu aponte para os blocos nesta ordem, então você também deveria apontar nessa mesma ordem que eu (apontar para 1 e depois 4)

(Apontando para 7 e depois 2) Aponte para os blocos na mesma ordem que eu". (Se o paciente fizer errado novamente, mostre a resposta e continue o teste)

"Agora, vou começar o teste. Observe com atenção e repita depois de mim".

Número de Blocos	Tentativa	Gabarito	Resposta	Resultado
2	1	6-5		O X
	2	3-8		O X
3	1	7-2-9		O X
	2	8-5-4		O X
4	1	6-1-7-2		O X
	2	3-9-8-4		O X
5	1	1-6-3-5-4		O X
	2	2-7-6-1-9		O X
6	1	8-7-3-9-4-5		O X
	2	5-1-6-7-2-8		O X
7	1	3-9-8-5-4-1-7		O X
	2	4-1-8-3-9-2-5		O X
8	1	7-2-5-8-1-9-4-6		O X
	2	9-1-4-7-6-3-2-5		O X
				Pontuação: ___/8

2. Teste de Visão Espacial (continuação) [Visuospatial Span]



4-2) Ordem Inversa



Instruções

"Agora, aponte para os blocos na ordem contrária. Primeiro, vamos treinar. (Depois de apontar para 1, 4) **Aponte para os blocos na ordem contrária**".

Se a resposta estiver correta:

"Muito bem. Agora, eu vou começar o teste"

Se a resposta estiver errada:

"Preste atenção. (Apontando para 1 e depois 4) **Eu aponte para os blocos nesta ordem, então você deveria** (apontando para 4 e depois 1) **apontar na ordem contrária, como estou fazendo agora.** (apontando para 7 e depois 1) **Aponte os blocos na ordem contrária, de trás pra frente**". (Se o paciente fizer errado novamente, mostre a resposta e continue o teste)
"Agora, vou começar o teste. Observe com atenção e repita na ordem contrária".

Número de Blocos	Tentativa	Ordem do Examinador (Ordem do Gabarito)	Resposta	Resultado
2	1	8-5 (5-8)		O X
	2	7-2 (2-7)		O X
3	1	3-9-8 (8-9-3)		O X
	2	6-1-7 (7-1-6)		O X
4	1	2-7-6-1 (1-6-7-2)		O X
	2	1-6-3-5 (5-3-6-1)		O X
5	1	5-1-6-7-2 (2-7-6-1-5)		O X
	2	8-7-3-9-4 (4-9-3-7-8)		O X
6	1	4-1-8-3-9-2 (2-9-3-8-1-4)		O X
	2	3-9-8-5-4-1 (1-4-5-8-9-3)		O X
7	1	9-1-4-7-6-3-2 (2-3-6-7-4-1-9)		O X
	2	7-2-5-8-1-9-4 (4-9-1-8-5-2-1)		O X
8	1	3-8-5-4-9-2-7-6 (6-7-2-9-4-5-8-3)		O X
	2	6-5-7-2-9-1-3-4 (4-3-1-9-2-7-5-6)		O X
Pontuação: _____				/8

5. Teste Stroop com números (S3)



Material

- Ficha do Teste Stroop com números, cronômetro



Método

- O teste Stroop tem duas partes. Durante a Parte 1, o paciente lê o número escrito dentro de cada célula, e na Parte 2 soma a quantidade de dígitos escritos em cada célula. Faça uma pergunta de treino antes do teste, usando a linha de fundo do “stimulus plate”. Faça a Parte 1 e depois a Parte 2. O tempo limite é de 3 minutos para cada parte.

Pontuação

- Registre o número de respostas corretas e respostas incorretas.
- Se o paciente corrige sua resposta para dar a resposta correta, registre-a como correta.
- Registrar o tempo gasto para a tarefa, incluindo o tempo usado para corrigir quaisquer respostas. Se a tarefa não for concluída em 3 minutos, pare o teste. As células que não foram tentadas não serão incluídas no número de respostas corretas ou incorretas.
- Repita as instruções abaixo quantas vezes forem necessárias e realize os treinos para garantir que o paciente compreenda totalmente a tarefa. Em seguida, prossiga com o teste, observe e registre o número de respostas corretas dadas durante os três minutos.



Instruções

Parte 1:

"Vamos olhar para a última linha. Há números escritos em cada quadradinho. Leia o número que aparece em cada quadradinho apenas uma vez, como 2, 1, 3. Vamos tentar." (Se o paciente ler 2/1/3/2/1) *Muito bem. Agora, quando eu falar “comece”, leia o número escrito em cada quadradinho o mais correto e rápido que puder, daqui até o final (apontando transversalmente na placa). Comece”.*

Parte 2:

"Desta vez, me diga a quantidade de números escritos dentro de cada quadradinho. Se houver apenas um número dentro, diga um. Se tiver dois números, diga dois, e assim por diante. (se o paciente falar 2/1/2/3/1) *Muito bem. Agora, quando eu falar “comece”, conte a quantidade de números em cada quadradinho o mais correto e rápido que puder, daqui até o final, daqui até o final (apontando transversalmente na placa). Comece”.*

Parte 1	2	1	3	2	1
Resposta	2	3	1	3	1
	1	3	3	2	2
	1	2	3	1	2
	3	2	3	3	1
	2	3	2	1	3
	2	3	1	2	2
	1	3	1	1	3
	3	2	3	2	1
	2	1	3	2	1

Parte 2	1	2	1	3	2
Resposta	3	2	1	3	3
	3	1	2	2	3
	1	2	3	1	2
	3	1	2	3	1
	3	2	1	3	2
	2	3	1	2	1
	1	1	2	3	3
	2	2	1	3	3
	2	1	2	3	1

	Respostas corretas	Respostas Erradas	Tempo
Parte 1	/50	/50	Segundos
Parte 2	/50	/50	Segundos

7. Memorizando uma história – Memória tardia



Método

- Este teste é uma continuação do teste <Memorizando uma história – Memória imediata>. Dê ao paciente instruções para recordar a história que ouviu e memorizou anteriormente, sem dar nenhuma dica ou pista.



Pontuação

O método de pontuação é idêntico ao Memorizando uma história – Memória imediata (Consulte a página 5, Pontuação).



Instruções

"Algun tempo atrás, eu contei para você 'A História do Estudante que ajudou a Idosa'. Conte-me a história do jeito que você se lembra".

Item	História	Resposta (conteúdo relatado)	Pontuação		
1	José		0	0,5	1
2	Um estudante do Ensino médio		0	0,5	1
3	Encontrou		0	0,5	1
4	Uma		0	0,5	1
5	Mulher idosa		0	0,5	1
6	Em frente ao aeroporto de Aracaju		0	0,5	1
7	A mulher idosa		0	0,5	1
8	Estava indo		0	0,5	1
9	Para a casa		0	0,5	1
10	Da filha dela		0	0,5	1
11	Levando		0	0,5	1
12	uma Caixa		0	0,5	1
13	De ovos		0	0,5	1
14	E um frasco		0	0,5	1
15	de molho de tomate		0	0,5	1
16	José		0	0,5	1
17	Levou		0	0,5	1
18	O frasco		0	0,5	1
19	De molho de tomate		0	0,5	1
20	Para a rodoviária		0	0,5	1
			Pontuação Total: ____/20		

8. Memorizando uma história – Reconhecimento



Método

- Conduza este teste imediatamente após <Memorizando uma história – Memória Tardia >. Faça perguntas de múltipla escolha sobre 'A História do Estudante que ajudou a Idosa' para verificar se o paciente lembra da história.
- Oriente o paciente para escolher 1 das 3 opções dadas. Se o paciente responder à pergunta 3 incorretamente, diga ao paciente que "o personagem principal encontrou uma senhora idosa" antes de passar para a próxima pergunta.



Pontuação

- **1 Ponto:** Resposta correta (caixa sombreada)
- **0 Ponto:** Resposta incorreta



Instruções

"Vou fazer algumas perguntas sobre a história. Escolha a resposta certa".

Pergunta	Resposta		
1. Qual era o nome do personagem principal?	Pedro	Carlos	José
2. Qual o nível de escolaridade do estudante?	Ensino Fundamental	Ensino Médio	Ensino Superior
3. Quem ele encontrou?	Homem idoso	Mulher Idosa	Um homem
4. Onde ele encontrou a idosa?	Ponto de Ônibus	No aeroporto de Aracaju	No aeroporto de Salvador
5. Com quantas mulheres idosas ele encontrou?	1	2	3
6. Qual desses objetos, a mulher idosa não estava carregando?	Ovos	Peixe	Molho de tomate
7. Como ela estava carregando as coisas dela?	Equilibrando na cabeça	Uma estava na cabeça e outra estava nas mãos	Não é mencionado na história
8. Para onde ela estava indo?	Para a casa do filho dela	Para a casa da filha dela	Para a escola do neto dela
9. Até onde ele acompanhou a idosa?	Estação de Trem	Rodoviária	Restaurante
10. Dos objetos que ela estava carregando, qual foi o que ele levou para ela?	Ovos	Peixe	Molho de tomate
Pontuação Total: ___/10			

9. Reconhecimento Visual s4



Material

- Quadro do Teste de Reconhecimento Visual



Método

- Este teste é uma continuação do teste de <Montagem com Palitos >. Mostre 20 fotos uma a uma e orientar o paciente a dizer 'Sim' caso a foto já tenha sido apresentada antes, e 'Não' se não foi.



Pontuação

- 1 Ponto: Resposta correta (caixa sombreada)
- 0 Ponto: Resposta incorreta



Instruções

"Há algum tempo, você olhou algumas fotos e fez o mesmo desenho usando palitos. Agora, vou mostrar mais algumas fotos. Se você achar que a foto é igual ao do exercício que você fez, diga 'Sim', se não, 'Não'".

Questão (Condição)	Sim	Não
1 (IR)		
2 (IR)		
3 (C)		
4 (IR)		
5 (C)		
6 (C)		
7 (R)		
8 (IR)		
9 (C)		
10 (C)		
11 (R)		
12 (C)		
13 (R)		
14 (C)		
15 (R)		
16 (C)		
17 (IR)		
18 (C)		
19 (C)		
20 (R)		
	Respostas 'Sim' (sombreados em 'sim') / 10	Respostas 'Não' (sombreados em 'não') / 10
※ C: Correta (Resposta), R: Relacionado (Relacionado, mas incorreta), IR: Incorreta e não relacionada		Pontuação Total /20

10. Memorizando Palavras – Memória Tardia S5



Método

- Este teste é uma continuação do teste <Memorizando Palavras – Memória Imediata>. Instrua o paciente a recordar e relatar as palavras que memorizou sem nenhuma dica ou pista.



Pontuação

- Enumere a ordem na qual as respostas são dadas.
- Recordar quaisquer palavras que não estejam listadas na seção "Resposta incorreta".
- Todas as respostas corretas marcam um ponto cada.



Instruções

"Há um tempo, li uma lista de palavras. Diga para mim todas as palavras que você consegue lembrar da lista". (Se o paciente diz que não se lembra mais, encoraje-o) **"Você consegue lembrar mais alguma coisa?"**

No.	Item	Ordem de respostas	Ponto	
1	Couve		0	1
2	Martelo		0	1
3	Pepino		0	1
4	Meia		0	1
5	Serrote		0	1
6	Luva		0	1
7	Feijão		0	1
8	Cebola		0	1
9	Tesoura		0	1
10	Saia		0	1
Respostas Incorretas (palavras que não estão na lista)				
Pontuação Total <u> </u> /10				

11. Memorizando Palavras – Reconhecimento



Método

- Conduza este teste imediatamente após < Memorizando Palavras – Memória Tardia>. Leia uma lista de palavras, algumas das quais foram incluídas no “Memorizando palavras” e outras não, e faça o reconhecimento das palavras. Leia as palavras na ordem indicada e marque “X” na coluna “Sim” ou “Não” de acordo com a resposta do paciente.



Pontuação

1 Ponto: Resposta correta (caixa sombreada)



Instruções

"Vou ler mais algumas palavras. Se for uma palavra que eu já disse antes, diga 'Sim', se não, diga 'Não'".

N.	Item	Sim	Não	N.	Item	Sim	Não
1	Couve (C)			11	Luva (C)		
2	Unha (R)			12	Feijão (C)		
3	Martelo (C)			13	Mesa (IR)		
4	Pepino (C)			14	Bicicleta (IR)		
5	Escada (IR)			15	Cebola (C)		
6	Alho (R)			16	Tesoura(C)		
7	Anel (IR)			17	Cigarro (IR)		
8	Meia (C)			18	Saia (C)		
9	Serrote (C)			19	Sacola (R)		
10	Pimenta (R)			20	Botas (R)		
Respostas “Sim” Corretas: ____/10							
Respostas “Não” Corretas: ____ / 10							
※ C: Correta (Resposta), R: Relacionado (Relacionado, mas incorreta), IR: Incorreta e não relacionada)				Pontuação Total			
				Total de respostas corretas: / 20			

12. Fluência Verbal (Animal) (S7)



Material

- Cronômetro



Método

- A tarefa é nomear o maior número possível de animais dentro de 1 minuto. Este teste avalia quantos nomes específicos pertencentes a uma categoria semântica o paciente pode relatar. O tempo limite é de um minuto, e se o paciente estiver em silêncio por mais de 15 segundos, repita as instruções e motive-o. Registre as respostas em intervalos de 15 segundos.



Pontuação

- Registre o número de animais aceitáveis.
- Serão excluídas as repetições e os nomes próprios.
- Se numa determinada espécie de animal houver denominações distintas para macho, fêmea ou filhote, eles são aceitos.
- O total da pontuação é o número total de nomes de animais aceitáveis que o paciente relatou por um minuto.



Instruções

“Diga para mim todos os nomes de animais que você consegue lembrar. Você terá um minuto para falar. Comece agora.”

Tempo	Resposta	Número de Respostas
0~15 segundos		
16~30 segundos		
31~45 segundos		
46~60 segundos		
Pontuação Total: _____		

Questão Treino

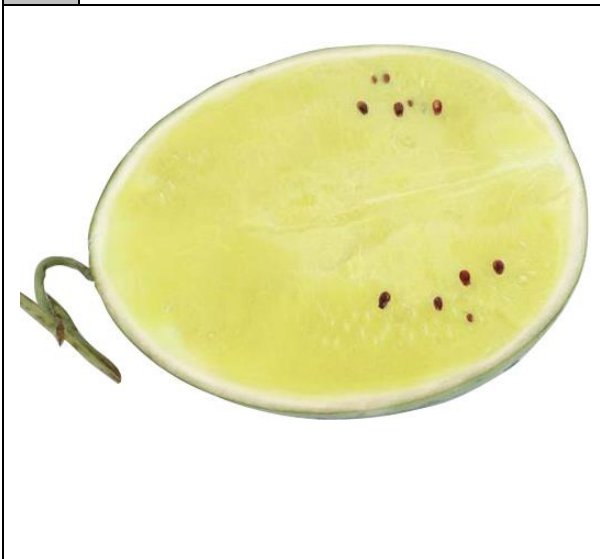
1



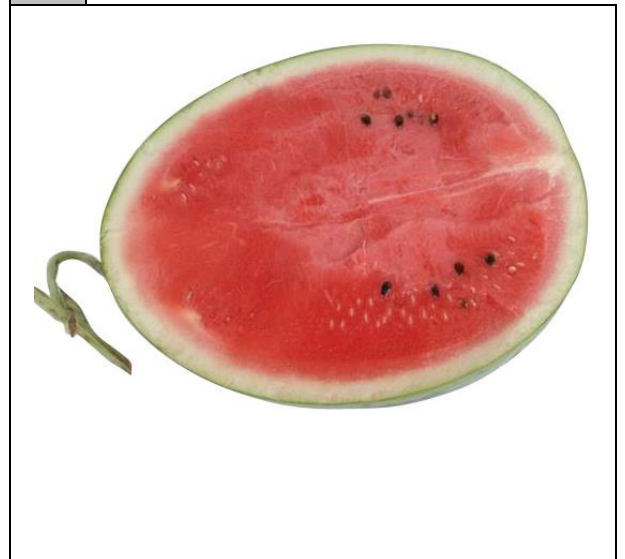
2

**Questão 1**

1

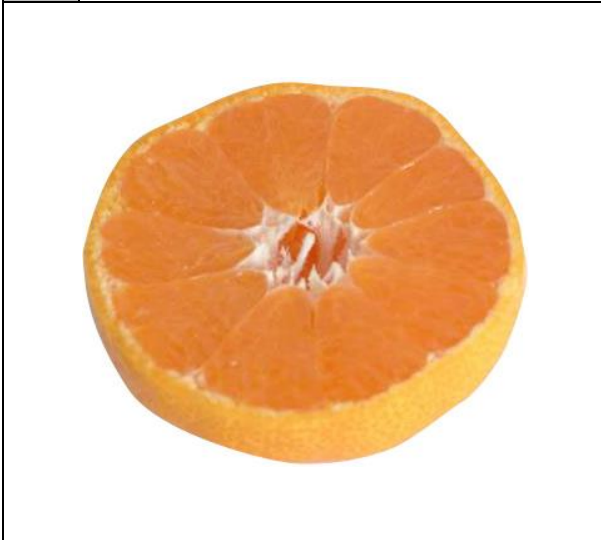


2



Questão 2

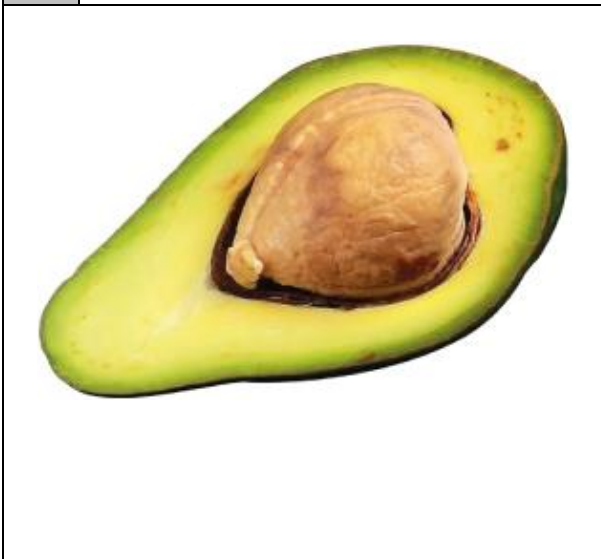
1



2

**Questão 3**

1

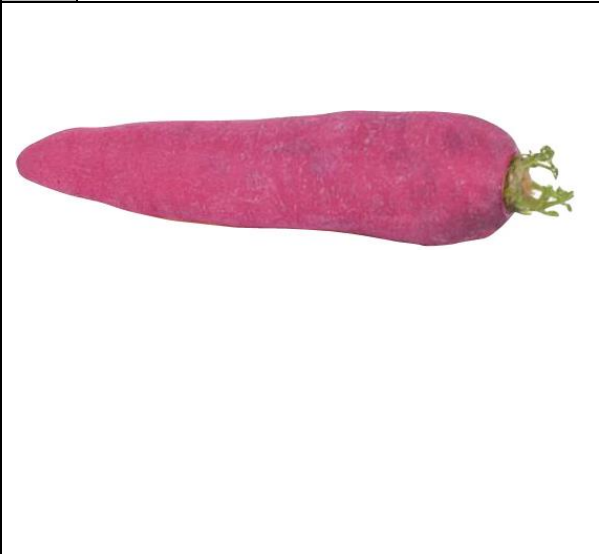


2

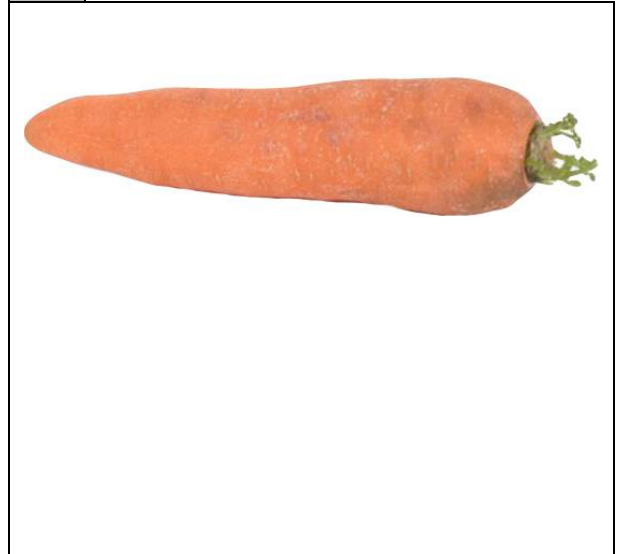


Questão 4

1



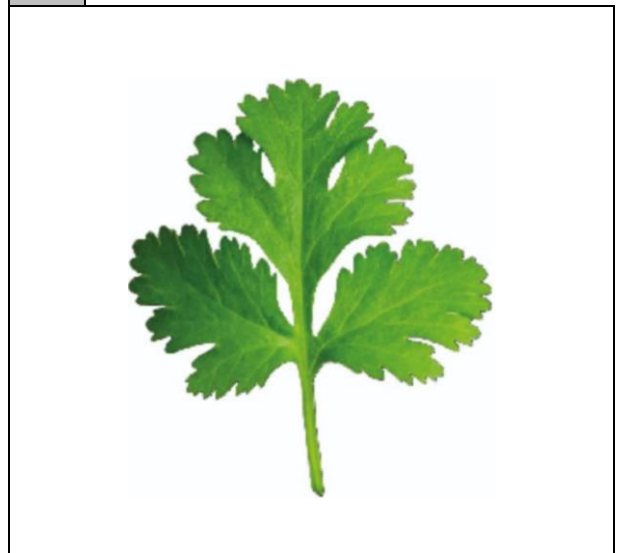
2

**Questão 5**

1

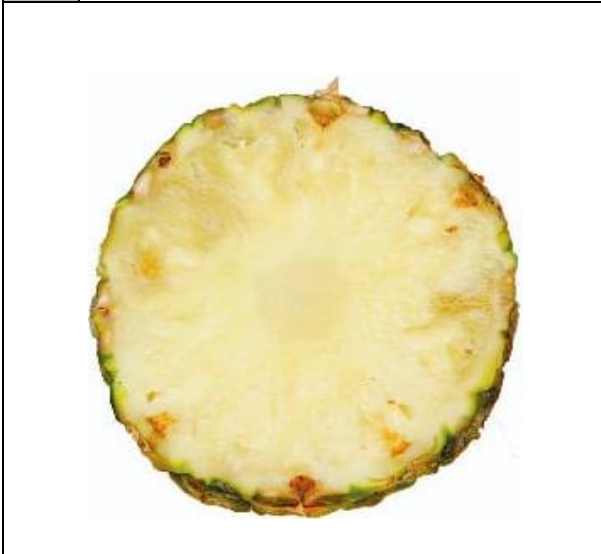


2

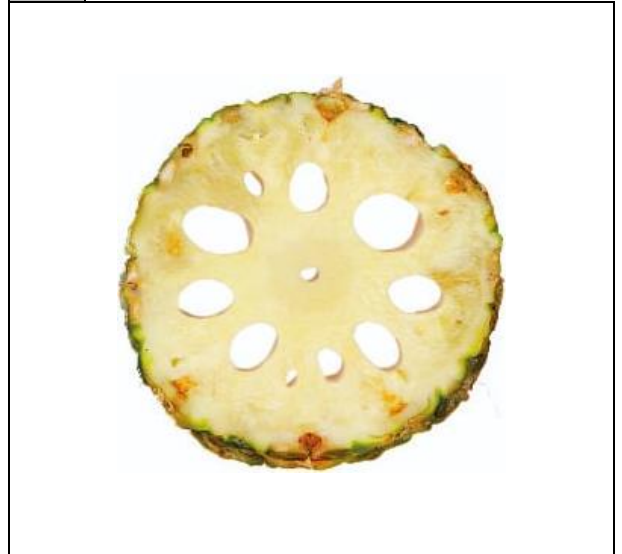


Questão 6

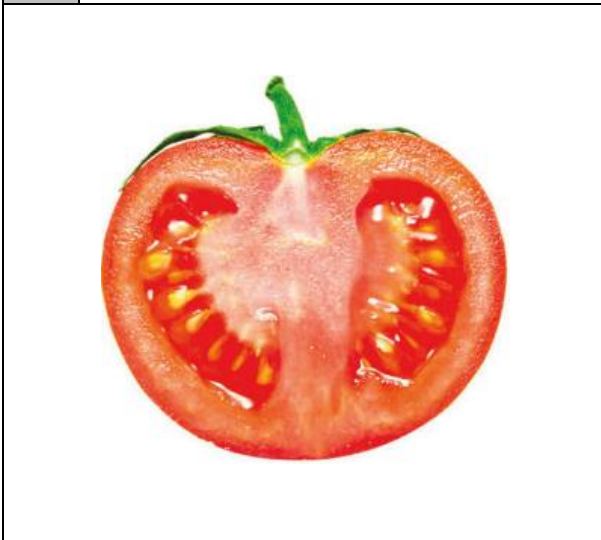
1



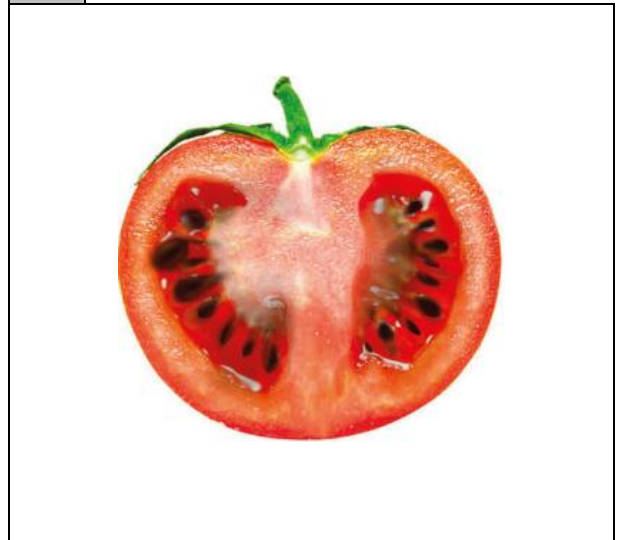
2

**Questão 7**

1

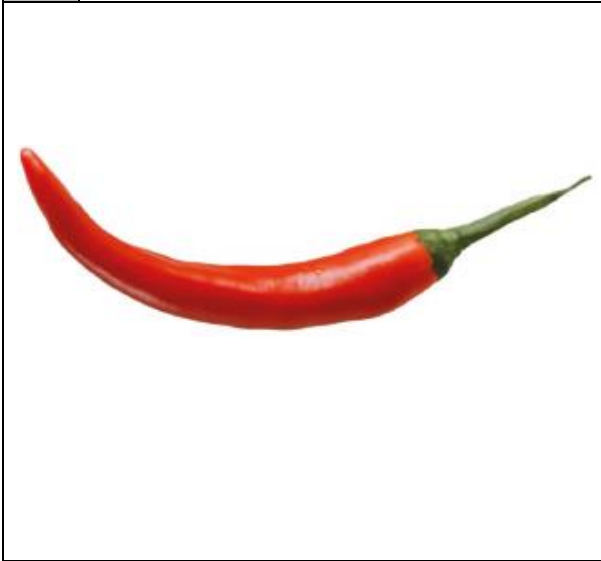


2

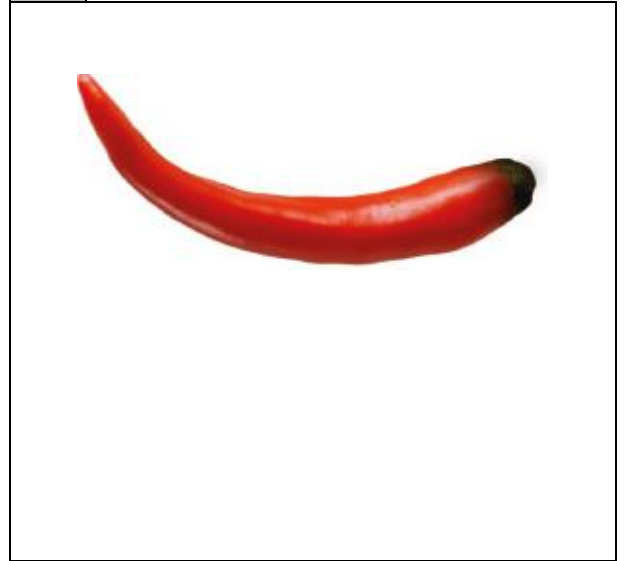


Questão 8

1



2

**Questão 9**

1



2



Questão 10

1



2

**Questão 11**

1



2



Questão 12

1



2

**Questão 13**

1

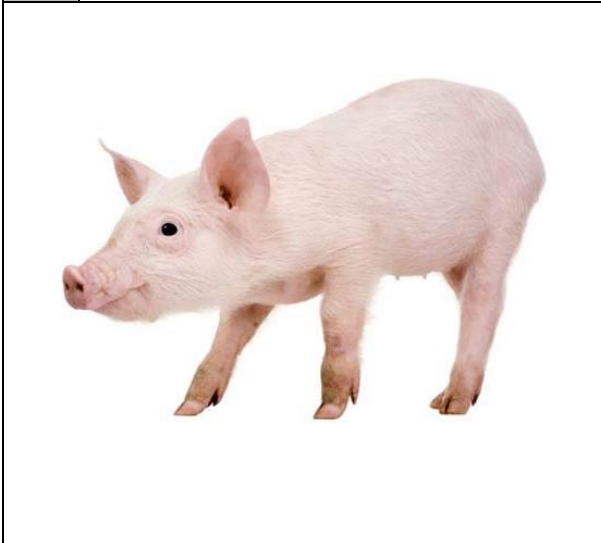


2

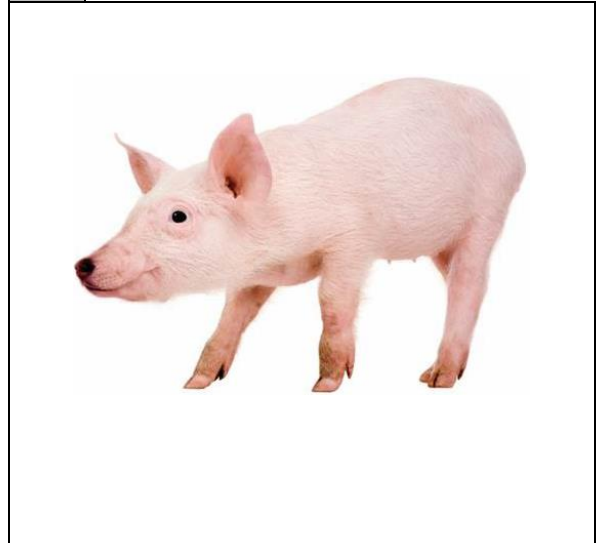


Questão 14

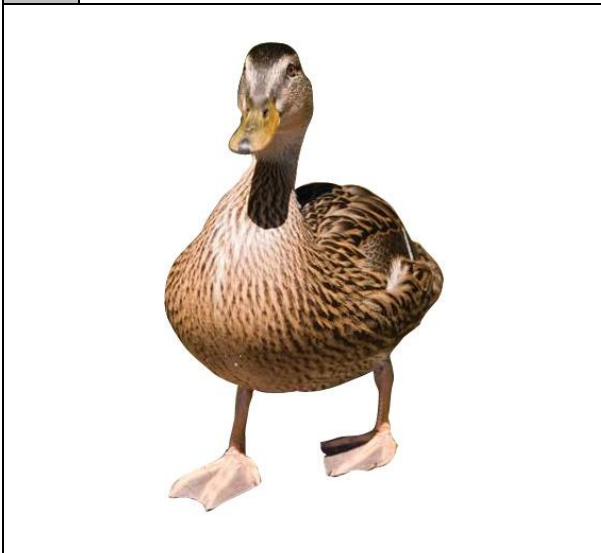
1



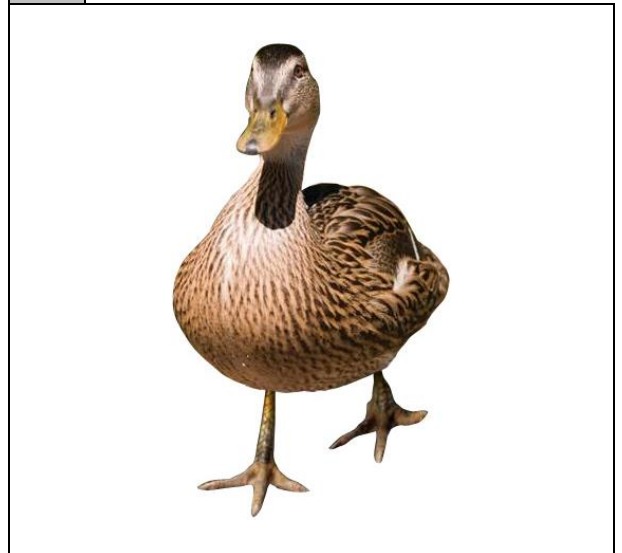
2

**Questão 15**

1



2



ANEXO – Aprovação do Projeto na Comissão Nacional de Ética em Pesquisa – CONEP



UFS - UNIVERSIDADE
FEDERAL DE SERGIPE



PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: Doença Cerebrovascular em Pacientes com Deficiência Isolada do Hormônio do Crescimento

Pesquisador: CINDI GUIMARAES MARINHO COUTINHO

Área Temática:

Versão: 2

CAAE: 14383319.5.0000.5546

Instituição Proponente: FUNDAÇÃO UNIVERSIDADE FEDERAL DE SERGIPE

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 3.423.043

Apresentação do Projeto:

As informações elencadas nos campos "Apresentação do Projeto", "Objetivo da Pesquisa" e "Avaliação dos Riscos e Benefícios" foram retiradas do arquivo "Informações Básicas da Pesquisa" (PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_PROJETO_1363606.pdf 21/06/2019).

INTRODUÇÃO

A doença cerebrovascular (DCEV) é uma das causas mais prevalentes de morte e incapacidade no mundo. Nos Estados Unidos da América, uma pessoa apresenta um acidente vascular encefálico (AVE) a cada 40 segundos e, a cada 4 minutos, um norte-americano morre pelo evento. No mundo, cerca de 795.000 pessoas sofrem um AVE anualmente. Estima-se que em 2030 haverá um aumento de 20,5% em sua prevalência

comparada ao ano de 2012 de acordo com a American Heart Association. Cerca de 87% dos eventos são provocados por isquemia decorrente de obstrução arterial, devido a trombo ou embolia. Vários fatores estão associados à DCEV como dislipidemia, diabetes, hipertensão arterial, sobrepeso/obesidade e tabagismo¹. Neste sentido, o aumento da espessura médio-intimal carotídea (EMIC) e a presença de placa carotídea são fortemente associados a eventos cerebrovasculares². Similarmente, indivíduos com escore de cálcio coronariano elevado são mais propensos a terem estenose carotídea significativa e irregularidade da placa carotídea, aumentando potencialmente o risco de um evento isquêmico cerebral³. No entanto, embora a DCEV seja frequentemente associada à doença cardiovascular

Endereço: Rua Cláudio Batista s/nº

Bairro: Sanatório

CEP: 49.060-110

UF: SE

Município: ARACAJU

Telefone: (79)3194-7208

E-mail: cephu@ufs.br



UFS - UNIVERSIDADE
FEDERAL DE SERGIPE



Continuação do Parecer: 3.423.043

(DCV), é possível que haja dissociação entre as duas condições. Ambos GH e IGF-I estimulam proliferação de células endoteliais e angiogênese 4. A elevada expressão de IGF-I na vasculatura sugere que ambos os peptídeos tem um importante papel no crescimento e reparo vascular 5. Além disso, as células endoteliais possuem ligação de alta afinidade para IGF-I, estimulando, assim, a produção do óxido nítrico 6. Também o IGF-I e seus IGF-BPs (proteínas ligadoras de IGF) participariam da angiogênese e de processos de reparo da inflamação após eventos isquêmicos 7. A deficiência de GH (DGH), frequentemente adquirida, provoca diminuição da produção de óxido nítrico, aumento da atividade simpática, elevação do fibrinogênio e dos níveis de proteína C reativa 8, disfunção endotelial 9, hipercoagulabilidade 10, obesidade abdominal, resistência insulínica, dislipidemia 11, aterosclerose, DCV e eventualmente DCeV 8. Neste sentido, trabalhos de duas a três décadas atrás evidenciaram uma maior mortalidade cardiovascular em pacientes com hipopituitarismo com deficiência de GH (DGH), associada a múltiplas deficiências de outros hormônios pituitários, com frequentes déficits de hormônios tireoidianos, adrenais e sexuais, repostos "convencionalmente" (com as imperfeições da época), mas sem terapia com GH 12,13,14. Dados mais recentes não evidenciaram o aumento de mortalidade por causas cardiovasculares, mas sim em decorrência de crise adrenal e surgimento de um novo tumor cerebral em quem havia recebido radioterapia 15. No entanto, a mortalidade cerebrovascular persiste elevada em alguns estudos em pacientes com hipopituitarismo 13,14,16. A relação deste aumento da mortalidade cerebrovascular e a DGH não é comprovada nestes estudos, devido a vários fatores confundidores, como deficiências hormonais, seu tratamento, radioterapia e diferentes causas do hipopituitarismo. Um modelo de deficiência isolada de hormônio de crescimento (DIGH), congênito e sem tratamento seria ideal para avaliar a relação entre a deficiência de GH e a DCeV. Há vinte e quatro anos, uma coorte de 105 indivíduos - vivos e mortos - com DIGH devido à mutação homozigótica c.57+1G>A no gene do receptor do hormônio liberador de GH (GHRHR) foi descrita no município de Itabalaninha no estado de Sergipe e vem sendo estudada minuciosamente. Estes indivíduos apresentam baixa estatura severa, fômites de boneca, voz aguda e obesidade central, com aumento do percentual de massa gorda 17. Esses indivíduos exibem níveis mais elevados de colesterol total e LDL-colesterol e proteína C reativa 18, elevada frequência de periodontite 19,20, porém sem evidências de aterosclerose prematura avaliada pela espessura médio-intimal das carótidas (EMIC) 21, escore de cálcio coronariano 22 e calcificações da aorta abdominal 2.

Desenho

Endereço: Rua Cláudio Batista s/nº

Bairro: Sanatório

CEP: 49.060-110

UF: SE

Município: ARACAJU

Telefone: (79)3194-7208

E-mail: cephu@ufs.br



UFS - UNIVERSIDADE
FEDERAL DE SERGIPE



Continuação do Parecer: 3.423.043

O presente estudo faz parte da pesquisa "Consequências da Deficiência Isolada e Vitalícia do Hormônio de Crescimento" da linha de pesquisa "Doenças Genéticas Endócrinas do NPGME". Esta pesquisa utiliza uma coorte de indivíduos com deficiência isolada de hormônio de crescimento (DIGH) que vive no município de Itabalaninha, na qual procura-se estabelecer o inventário das consequências do hormônio de crescimento no organismo humano. Pretende-se estudar todos os indivíduos com DIGH residentes em Itabalaninha que se voluntariarem. Trata-se de um estudo transversal utilizando um grupo controle. O tamanho amostral mínimo seria de 25 indivíduos com DIGH e de 25 indivíduos controles. Serão avaliados dados antropométricos como aferição de peso, altura, bem como medida de pressão arterial. Dados laboratoriais como glicemia de jejum, hemoglobina glicada, colesterol total e suas frações e proteína C reativa serão utilizados. Além disso, serão dosados marcadores inflamatórios como

Interleucina 6, TNF alfa e MCP-1. Serão avaliados parâmetros da ultrassonografia doppler transcraniana em repouso e após manobra que induza hipercapnia. Adicionalmente, será avaliada a espessura intimal-média da carótida e será feita correlação entre os achados da ultrassonografia transcraniana e o ultrassonografia de carótidas. Os exames de imagem e parte dos exames laboratoriais serão realizados no Hospital Universitário por profissionais devidamente habilitados sem custos adicionais. Uma parte dos exames laboratoriais (marcadores inflamatórios, de longevidade) será feita também sem custos adicionais na Universidade da Flórida.

Hipótese:

Será que a prevalência de doença cerebrovascular é maior nas pessoas com DIGH do que na população geral?

METODOLOGIA

Pretende-se estudar todos os indivíduos com deficiência isolada do hormônio de crescimento residentes em Itabalaninha que se voluntariarem. O tamanho amostral mínimo seria de 25 indivíduos com DIGH e de 25 indivíduos controles. Trata-se de um estudo transversal utilizando grupo controle. A partir do número de indivíduos com DIGH localizados será constituído um grupo controle local pareado por idade e sexo. As variáveis de estudo serão qualitativas e quantitativas. Serão incluídos: sexo, idade, dados antropométricos, incluindo peso, altura e índice de massa corpórea, além da pressão arterial.

Dados laboratoriais como glicemia de jejum, hemoglobina glicada, colesterol total e frações e proteína C reativa serão utilizados, bem como marcadores inflamatórios. Esses exames serão feitos no laboratório do Hospital Universitário de Sergipe, mas os marcadores de longevidade como Interleucina 6, TNF alfa e MCP-1 serão realizados sem qualquer custo adicional na

Endereço: Rua Cláudio Batista s/nº

Bairro: Sanatório

CEP: 49.060-110

UF: SE

Município: ARACAJU

Telefone: (79)3194-7208

E-mail: cephu@ufs.br



UFS - UNIVERSIDADE
FEDERAL DE SERGIPE



Continuação do Parecer: 3.423.043

Universidade da Flórida através da cooperação dos professores Andrzej Bartke e Michal Masternak sem qualquer custo adicional. Embora estas dosagens possam ser feitas no Brasil, a realização neste outro serviço permitirá comparar com a mesma metodologia esses marcadores em diversos modelos de camundongos com diferentes transtornos no eixo do hormônio de crescimento. Os dados do DTC de VPS, VDF, VM, IP e IR durante o repouso e após manobra que induza hipercapnia também serão evidenciados. Adicionalmente, será avaliada a espessura intimal-média da carótida e será feita correlação entre os achados da

ultrassonografia transcraniana e o ultrassonografia de carótidas. Os exames de ultrassonografia descritos serão feitos no Hospital Universitário de Sergipe. A realização do DTC será realizada sem custos por Dr. Hyder Aragão através do aparelho de Doppler box da empresa DWL utilizando-se um probe de 2 MHz. Já a ultrassonografia com doppler de carótidas será feita por Dr. Marco Prado também sem custos adicionais. Faremos a coleta dos dados antropométricos e pressão arterial no mesmo dia que a realização dos exames de imagem e coleta de exames de sangue. Só se encerrará a coleta após realização de exames de todos os indivíduos. Os dados laboratoriais e dos exames de imagem, que são de interesse clínico, serão realizados após cadastro dos pacientes no Hospital Universitário.

Critério de Exclusão: - Pacientes com deficiência isolada de GH submetidos a tratamento com hormônio do crescimento e - Menores de 18 anos.

Objetivo da Pesquisa:

Objetivo Primário: - Avaliar a presença de Doença Cerebrovascular em indivíduos com DIGH

Objetivo Secundário: - Identificar ao DTC parâmetros como a velocidade sistólica de pico (VSP), velocidade diastólica final (VDF), velocidade média (VM), o índice de pulsatilidade (IP) e o índice de resistência (IR) durante o repouso e após manobra que induza hipercapnia (teste da apnéia)- Verificar a associação de parâmetros antropométricos e laboratoriais gerais bem como de marcadores inflamatórios com os dados do DTC- Medir a espessura mediantintimal carotídea (EMIC) - Correlacionar a DTC com a EMIC.

avaliação dos Riscos e Benefícios:

Os riscos incluem dor ou surgimento de mancha que geralmente desaparece espontaneamente no local, além de tonturas, ânsia de vômito pelo período longo de jejum. Durante o ultrassom com doppler transcraniano, será feito um procedimento que pode deixá-lo tonto, com dor de cabeça leve de forma bem rápida. Para reduzir as chances desses efeitos, os profissionais envolvidos na pesquisa tem experiência vasta, sempre com a presença de um médico no ambiente*.

Endereço: Rua Cláudio Batista s/nº	CEP: 49.060-110
Bairro: Sanatório	
UF: SE	Município: ARACAJU
Telefone: (79)3194-7208	E-mail: cephu@ufs.br



Continuação do Parecer: 3.423.043

Benefícios:

Os participantes terão acesso a exames complementares sem qualquer custo e, caso exames alterados, serão imediatamente encaminhados para os devidos profissionais para as intervenções adequadas.

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

Desfecho Primário: - Alteração do doppler transcraniano e ultrassonografia de carótida denotando desfechos substitutos para doença cerebrovascular.

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

Os Termos de apresentação obrigatória se encontram de de acordo com as orientações da CONEP-MS.

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

Não foram observados óbices éticos.

Considerações Finais a critério do CEP:

De acordo com as RES. 466-2012 e 510-2016 é de responsabilidade do pesquisador enviar os relatórios parcial e final da pesquisa.

Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_PROJETO_1363606.pdf	21/06/2019 11:51:16		Acelto
Outros	CartadeRespostaPendencias.doc	21/06/2019 11:42:15	CINDI GUIMARAES MARINHO COUTINHO	Acelto
Cronograma	Cronograma.docx	21/06/2019 11:30:48	CINDI GUIMARAES MARINHO COUTINHO	Acelto
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	CEPCindiProjetoMestrado2.docx	21/06/2019 11:28:46	CINDI GUIMARAES MARINHO COUTINHO	Acelto
Declaração de Instituição e Infraestrutura	Declaracaolab.pdf	21/06/2019 11:26:48	CINDI GUIMARAES MARINHO COUTINHO	Acelto
Declaração de Instituição e Infraestrutura	Declaracaolagem.pdf	21/06/2019 11:26:24	CINDI GUIMARAES MARINHO COUTINHO	Acelto

Endereço: Rua Cláudio Batista s/nº

Bairro: Sanatório

CEP: 49.060-110

UF: SE

Município: ARACAJU

Telefone: (79)3194-7208

E-mail: cephu@ufs.br



UFS - UNIVERSIDADE
FEDERAL DE SERGIPE



Continuação do Parecer: 3.423.043

TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TCLEfinal.pdf	21/06/2019 11:19:10	CINDI GUIMARAES MARINHO COUTINHO	Acelto
Folha de Rosto	Folhaderostofinal.pdf	21/06/2019 11:14:38	CINDI GUIMARAES MARINHO COUTINHO	Acelto

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

ARACAJU, 28 de Junho de 2019

Assinado por:

Anita Herminia Oliveira Souza
(Coordenador(a))

Endereço: Rua Cláudio Batista s/nº

Bairro: Sanatório

CEP: 49.060-110

UF: SE

Município: ARACAJU

Telefone: (79)3194-7208

E-mail: cephu@ufs.br