

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

KEILA RIBEIRO VILLAR GOUY

**ESTRUTURA CEREBRAL E ESTIMATIVA DO ENVELHECIMENTO CEREBRAL
EM INDIVÍDUOS COM DEFICIÊNCIA CONGÊNITA, ISOLADA E NÃO TRATADA
DO HORMÔNIO DO CRESCIMENTO**

ARACAJU

2024

KEILA RIBEIRO VILLAR GOUY

**MORFOMETRIA CEREBRAL E ESTIMATIVA DO ENVELHECIMENTO
CEREBRAL EM INDIVÍDUOS COM DEFICIÊNCIA CONGÊNITA, ISOLADA E
NÃO TRATADA 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

2024

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

G719m Gouy, Keila Ribeiro Villar
Morfometria cerebral e estimativa do envelhecimento cerebral em indivíduos com deficiência congênita, isolada e não tratada do hormônio do crescimento / Keila Ribeiro Villar Gouy ; orientador Manuel Hermínio de Aguiar Oliveira. – Aracaju, 2024.
97 f. : il.

Dissertação (mestrado em Ciências da Saúde) – Universidade Federal de Sergipe, 2024.

1. Ciências da saúde. 2. Envelhecimento. 3. Cérebro. 4. Hormônio do crescimento. 5. Morfometria. I. Oliveira,

AGRADECIMENTOS

À medida que concluo esta jornada acadêmica, há muitas pessoas que desempenharam papéis cruciais na realização deste mestrado, e gostaria de expressar minha sincera gratidão a todos.

Obrigada Senhor pelo dom da vida, por guiar-me nessa jornada e pela força que me concede diariamente para alcançar meus objetivos.

Meu profundo agradecimento e admiração ao meu orientador Prof. Dr. Manuel Hermínio de Aguiar Pereira. Seu apoio incansável, paciência, experiência, ética e entusiasmo foram fundamentais para o sucesso deste projeto. Muito obrigada por tanto aprendizado.

Ao meu marido, Luiz Victor Borba Gouy, cujo amor e apoio foram a âncora que me manteve firme durante os desafios acadêmicos. E minhas filhas Catarina e Giovanna: vocês são minha fonte constante de força e inspiração. Amo vocês!

A minha mãe, Rosecleide Ribeiro Villar, por me oferecer tanto amor, incentivo e compreensão. Muito obrigada por toda ajuda e orações diárias.

Meu pai, Jesuíno Campos Villar, apesar de não estar fisicamente presente para testemunhar este marco, é uma presença constante em meus pensamentos e coração. Agradeço por todos os sacrifícios que fez para proporcionar oportunidades educacionais e valores.

Expresso minha gratidão aos participantes da pesquisa, cuja colaboração foi fundamental para a coleta de dados. Sem a generosidade de seu tempo e esforço, este estudo não teria sido possível.

Agradeço ao grupo de pesquisa envolvido na realização desta pesquisa: Antônio Carlos Santos, Carlos Ernesto Garrido Salmon, Enaldo Vieira de Melo, Miriam Peres de Oliveira Krauss e Tâmara de Oliveira Rocha. O profissionalismo, o comprometimento, o esforço e a dedicação foram indispensáveis para alcançar resultados significativos.

Aos professores José Augusto Soares Barreto Filho, Rívia Siqueira Amorim, Francisco Assis Pereira, Viviane Correia Campos, Carla Raquel Pereira Oliveira, Elenilde Gomes Santos, Nathalie Oliveira Santana, por compartilharem seus conhecimentos e experiências. As discussões construtivas e as colaborações foram elementos essenciais para o desenvolvimento desta pesquisa.

À Universidade Federal de Sergipe e ao Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde por fornecerem um ambiente acadêmico estimulante e recursos valiosos que contribuíram para o crescimento do meu conhecimento e habilidades.

Minhas irmãs Clarissa Ribeiro Villar Sena e Caroline Ribeiro Villar Caetano, meus cunhados Eduardo Henrique Sena Santos e Cleber Dirceu Cidni Caetano e minha sogra Zuleica Soares Borba pela constante presença de vocês ao meu lado, celebrando as vitórias e oferecendo conforto nos momentos desafiadores.

Aos amigos, Cynthia Pereira Santos Barros Oliveira, Vanderlan Oliveira Batista, Adelle Cristine Lima Cardozo e Michelle Loyola Ferreira agradeço pelo apoio moral, pelas risadas e por uma perspectiva equilibrada da vida. A presença de vocês tornou essa jornada mais rica, leve e significativa.

Por fim, agradeço a todos que, de uma forma ou de outra, contribuíram para o meu crescimento acadêmico e pessoal ao longo deste período. Este trabalho é o resultado de uma comunidade unida pela busca do conhecimento, e estou profundamente grata por fazer parte dela.

Meus mais sinceros agradecimentos a cada um de vocês.

RESUMO

Morfometria cerebral e estimativa do envelhecimento cerebral em indivíduos com deficiência congênita, isolada e não tratada do hormônio do crescimento. Keila Ribeiro Villar Gouy. Aracaju, 2024.

Introdução: Indivíduos com deficiência isolada do hormônio de crescimento (DIGH) devido a uma mutação no gene do receptor do hormônio liberador do hormônio de crescimento (GHRH), após os 50 anos de idade, apresentam expectativa de vida normal e desempenho cognitivo total semelhante, com melhor atenção e função executiva que os controles. **Objetivo:** Avaliar a morfometria e o envelhecimento cerebral desses indivíduos por meio de ressonância nuclear magnética (RNM). **Métodos:** Treze indivíduos com DIGH e 14 controles pareados por idade, sexo e escolaridade foram inscritos. Dados volumétricos cerebrais quantitativos e de espessura cortical foram obtidos por segmentação automática utilizando o *software* FreeSurfer. O volume de cada região cerebral foi normalizado pelo volume intracraniano. A escala de Fazekas e o escore de atrofia mesial temporal (MTA) foram também avaliados. Foi obtida a diferença entre a idade cerebral prevista, estimada pela RNM utilizando uma rede neural treinada, e a idade cronológica. $p < 0,005$ foi considerado significativo e $0,005 < p < 0,05$ como evidência sugestiva de diferença. **Resultados:** Na DIGH, a maioria dos valores da espessura cortical e dos volumes absolutos cerebrais foi semelhante aos controles, porém os volumes cerebrais normalizados foram maiores na substância branca do polo frontal e da ínsula bilateralmente, no córtex da ínsula direita e no caudado esquerdo ($p < 0,005$). Apresentaram-se com evidência sugestiva um volume maior na DIGH no tálamo esquerdo ($p = 0,006$), no tálamo direito ($p = 0,025$), no caudado direito ($p = 0,046$) e no putâmen direito ($p = 0,013$). Dez indivíduos no grupo DIGH (77%) e 10 controles (71%) apresentaram escala de Fazekas dentro da normalidade e nenhum desses indivíduos apresentou anormalidade no escore de MTA. Não houve diferença entre os grupos em ambas as escalas. As idades cerebrais previstas foram semelhantes entre os grupos. **Conclusão:** A DIGH está associada principalmente a medidas cerebrais absolutas semelhantes e a um conjunto de volumes cerebrais normalizados maiores que os controles. A DIGH não parece alterar o processo de envelhecimento cerebral.

Palavras-chave: cérebro; envelhecimento; GH; receptor de GHRH; ressonância nuclear magnética.

ABSTRACT

Brain morphometry and estimation of aging brain in subjects with congenital untreated isolated growth hormone deficiency. Keila Ribeiro Villar Gouy. Aracaju, 2024.

Introduction: Individuals with isolated GH deficiency (IGHD) due to a mutation in the GHRH receptor gene have a normal life expectancy and above 50 years of age, similar total cognitive performance, with better attention and executive function than controls. **Objective:** Evaluate their brain morphometry and brain aging using MRI. **Methods:** Thirteen IGHD and 14 controls matched by age, sex, and education, were enrolled. Quantitative volumetric data and cortical thickness were obtained by automatic segmentation using FreeSurfer *software*. The volume of each brain region was normalized by the intracranial volume. The Fazekas scale and the mesial temporal atrophy (MTA) score were also evaluated. The difference between the predicted brain age estimated by MRI using a trained neuronal network, and the chronological age, was obtained. $p < 0.005$ was considered significant and $0.005 < p < 0.05$ as suggestive evidence of difference. **Results:** In IGHD, most absolute values of cortical thickness and regional brain volumes were similar to controls, but normalized volumes were greater in the white matter in the frontal pole and in the insula bilaterally, and in the gray matter, in the right insula and in left caudate ($p < 0.005$ for all comparisons). We also noticed suggestive evidence of a larger volume in IGHD in left thalamus ($p = 0.006$), right thalamus ($p = 0.025$), right caudate ($p = 0.046$) and right putamen ($p = 0.013$). Ten individuals in the IGHD group (77%) and 10 controls (71%) had Fazekas scale within the normal range and none of them showed changes in the MTA score. Predicted brain ages were similar between groups. **Conclusion:** IGHD is primarily associated with similar absolute brain measurements and a set of larger normalized volumes than controls. IGHD does not appear to alter the process of brain aging.

Key-words: brain; aging; GH; GHRH receptor; magnetic resonance imaging.

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 Regiões cerebrais de interesse	35
Tabela 2 Dados demográficos, antropométricos, bioquímicos, pressão arterial (PA) e volume intracraniano (VIC) avaliados por RNM.....	40
Tabela 3 Espessuras corticais esquerda e direita (mm).....	41
Tabela 4 Volumes absolutos corticais esquerdo e direito (cm ³)	42
Tabela 5 Volumes absolutos da substância branca e da região subcortical esquerdo e direito (cm ³)	43
Tabela 6 Volumes corticais normalizados esquerdo e direito	45
Tabela 7 Volumes da substância branca normalizados esquerdo e direito	46
Tabela 8 Volumes da região subcortical normalizados esquerdo e direito	47
Tabela 9 Comparação dos volumes cerebrais normalizados.....	47
Tabela 10 Classificação da escala de FAZEKAS.....	48
Tabela 11 Classificação do escore MTA	48

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Figura 1 Visão macroscópica do encéfalo.....	19
Figura 2 Fronteiras entre substância branca, substância cinzenta e fluido cérebro espinhal demonstradas por meio de ressonância nuclear magnética	20
Figura 3 Ressonância nuclear magnética cerebral, corte sagital, ponderada em T1.....	23
Figura 4 Ressonância nuclear magnética cerebral, corte coronal, ponderada em T2.....	24
Figura 5 Segmentação cerebral por meio do FreeSurfer	25
Figura 6 Escala de Fazekas – escore de lesão de substância branca cerebral.....	26
Figura 7 Escore de atrofia mesial temporal (MTA)	27
Figura 8 Fluxograma da seleção de participantes.....	30
Figura 9 Coleta de exames laboratoriais no Hospital Universitário de Sergipe	32
Figura 10 Realização da ressonância nuclear magnética	33
Figura 11 Atlas de subdivisão cerebral Destrieux.....	34
Figura 12 Quantificação da espessura cortical	36
Figura 13 Relação entre a idade cerebral predita pela rede neuronal treinada e a idade cronológica, em anos, em indivíduos com deficiência isolada do hormônio do crescimento (DIGH) e controles.....	49

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

3D – 3 dimensões

AMPc - Adenosina monofosfato cíclico

BOLD – *Blood Oxygen Level Dependent*

CEMISE – Centro de Medicina Integrada de Sergipe

cm - Centímetro

cm³ – Centímetro cúbico

DGH – Deficiência do hormônio do crescimento

DIGH – Deficiência isolada do hormônio do crescimento

DTI – Difusão tensional

DWI – Difusão isotrópica

FOV – *Field-of-view*

FSPGR - *Fast spoiled gradient-ech*

GE – *General eletric*

GH – Hormônio do crescimento

GHRH – Hormônio liberador do hormônio do crescimento

GHRHR – Receptor do hormônio liberador do hormônio do crescimento

HIV – Vírus da imunodeficiência humana

IGFs – Fatores de crescimento insulina-símile

IGF1 – Fator de crescimento insulina-símile do tipo 1

IGF2 – Fator de crescimento insulina-símile do tipo 2

IGFBPs – *Insulin-like growth factor binding proteins*

IGFBP3 - *Insulin-like growth factor binding proteins* do tipo 3

IMC – Índice de massa corporal

kDa – Quilodalton

Kg – Quilograma

LICA – Avaliação Cognitiva Independente de Alfabetização

m – Metro

m² - Metro quadrado

μUI – Microunidades internacionais

mL - Mililitro

mm – Milímetro

mm² – Milímetro quadrado

mmHg – Milímetro de mercúrio

ms - Milissegundo

MTA – Atrofia mesial temporal

n – Número

ng - Nanograma

PA – Pressão arterial

PAD – Pressão arterial diastólica

PAS – Pressão arterial sistólica

pg – Picograma

RNA – Ácido ribonucleico

RNM – Ressonância nuclear magnética

rpm – Rotações por minuto

SNC – Sistema nervoso central

T4 L – Tiroxina livre

TE – Tempo de eco

TR – Tempo de repetição

TSH – Hormônio tireoestimulante

VIC – Volume intracraniano

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO	13
2 REVISÃO DE LITERATURA	15
2.1 Síndrome de Itabaianinha.....	15
2.2 Sistema somatotrófico	17
2.3 O sistema nervoso central e o sistema somatotrófico	18
2.4 Ressonância nuclear magnética	22
3 OBJETIVOS	28
3.1 Objetivo geral	28
3.2 Objetivos específicos	28
4 CASUÍSTICA E MÉTODOS	29
4.1 Tipo de estudo	29
4.2 Duração	29
4.3 Local	29
4.4 Critérios de inclusão.....	29
4.5 Critérios de exclusão	29
4.6 Participantes	30
4.7 Métodos	31
4.7.1 Anamnese e exame físico	31
4.7.2 Exames laboratoriais	31
4.7.3 Aquisição e processamento de imagens	33
4.7.4 Análise estatística	38
4.7.5 Aspectos éticos	38
5 RESULTADOS	39

6 DISCUSSÃO	50
7 CONCLUSÃO	53
8. PERSPECTIVAS DE NOVOS ESTUDOS	54
REFERÊNCIAS	55
APÊNDICE A – Artigo submetido a revista Journal of Endocrinological Investigation com fator de impacto 5.467.....	63
APÊNDICE B - Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE).....	90
ANEXO – Aprovação do projeto pela Comissão Nacional de Ética em Pesquisa – CONEP	92

1 INTRODUÇÃO

Na cidade brasileira de Itabaianinha, em Sergipe, existe uma grande coorte de indivíduos com grave deficiência isolada do hormônio de crescimento (DIGH) causada por uma mutação homozigótica (c.57+1G→A) no gene do receptor do hormônio liberador do hormônio de crescimento (GHRHR) (GHRHR OMIM n.618157) (SALVATORI; HAYASHIDA; AGUIAR-OLIVEIRA et al., 1999). A maioria dos adultos afetados não recebeu reposição do hormônio de crescimento (GH) e apresenta expectativa de vida normal (AGUIAR-OLIVEIRA; OLIVEIRA; PEREIRA et al., 2010), com longevidade prolongada (AGUIAR-OLIVEIRA; BARTKE, 2019).

Esses indivíduos com DIGH apresentam uma redução desigual nas medidas ósseas (OLIVEIRA-NETO; NASCIMENTO; SALVATORI et al., 2022) e não ósseas (OLIVEIRA; SALVATORI; NÓBREGA et al., 2008). Quando corrigidos para a superfície corporal, comparando com os controles, os tamanhos da tireoide, do coração, do útero e do baço são menores; ovários e próstata são semelhantes; fígado, rins e pâncreas são maiores (OLIVEIRA; SALVATORI; NÓBREGA et al., 2008). A redução na largura dentária é de menor magnitude que a altura, o que pode constituir uma vantagem em termos de mastigação (OLIVEIRA-NETO; NASCIMENTO; SALVATORI et al., 2022). O crescimento dos dentes é paralelo ao desenvolvimento do perímetro cefálico (FARO; PEREIRA-GURGEL; SALVATORI et al., 2017), cujo crescimento parece ser parcialmente afetado pela DIGH. A estatura média dos indivíduos com DIGH corresponde a 78% da estatura dos controles e o perímetro cefálico representa 92% do perímetro cefálico dos controles (AGUIAR-OLIVEIRA; SALVATORI, 2022). O cérebro tem 83,6% do seu crescimento concluído no primeiro ano de vida, com o crescimento volumétrico essencialmente completo alcançado durante os primeiros três anos de vida (NELLHAUS, 1968). Desse modo, o crescimento do cérebro segue padrões diferentes de regulação temporal do crescimento corporal, sugerindo outros mecanismos regulatórios além do eixo somatotrópico que podem impactar a estrutura cerebral no envelhecimento.

Batista et al. (BATISTA; KELLNER; SALVATORI et al., 2023) demonstraram que o envelhecimento nesses indivíduos com DIGH está associado a um desempenho cognitivo total semelhante, com melhor atenção e função executiva que os controles, medidos pela Avaliação Cognitiva Independente de Alfabetização (LICA). O impacto desta DIGH congênita, grave e vitalícia na morfometria do cérebro, especialmente durante o envelhecimento, ainda é desconhecido.

Os pré-vertebrados crescem usando uma variedade de circuitos extra hipofisários, como insulina e fatores de crescimento semelhantes à insulina (IGFs). Os vertebrados, entretanto, desenvolveram o eixo somatotrófico, representado pelo GH hipofisário e pelo IGF tipo 1 circulante (IGF1), acoplando o crescimento do corpo ao aumento da capacidade de obter alimentos e de se reproduzir (AGUIAR-OLIVEIRA; BARTKE, 2019). O sistema somatotrófico (eixo somatotrófico e circuitos extra-hipofisários), extraordinariamente complexo, suporta adequado crescimento e função dos ossos, dos músculos, das articulações, bem como o desenvolvimento dos dentes, do crânio e do cérebro (OLIVEIRA-NETO; NASCIMENTO; SALVATORI et al., 2022). A função cerebral parece depender mais dos circuitos extra-hipofisários, nomeadamente insulina (CHEN; QIU, YU et al., 2021; FRAZIER; BETTCHER; DUTT et al., 2015), IGF2 (PARDO; CHENG; SITBON et al., 2019), GH cerebral (GOSSARD; DIHL; PELLETIER et al., 1987) e IGF1 e IGF2 cerebrais (ROTWEIN; BURGESS; MILBRANDT et al., 1988; NYBERG, 2000) do que do eixo somatotrófico clássico (GH hipofisário e IGF1 circulante) (AGUIAR-OLIVEIRA; BARTKE, 2019; AGUIAR-OLIVEIRA; SOUZA; OLIVEIRA et al., 2017).

Nossa hipótese é que as dimensões das regiões cerebrais podem ser afetadas de forma desigual em indivíduos com DIGH. Além disso, como o desempenho cognitivo total dos indivíduos com DIGH avaliado pelo LICA é semelhante aos controles (BATISTA; KELLNER; SALVATORI et al., 2023), levantamos também a hipótese de que a idade cerebral prevista pela ressonância nuclear magnética (RNM) também pode ser semelhante. Os objetivos deste trabalho foram avaliar a morfometria e o envelhecimento cerebral desses indivíduos por meio de RNM.

2 REVISÃO DE LITERATURA

2.1 Síndrome de Itabaianinha

Uma nova mutação do receptor do GHRH (GHRHR) foi relatada em 1998 no interior de Sergipe, em Itabaianinha (AGUIAR-OLIVEIRA; GILL; BARRETTO, 1999). Os “anões de Itabaianinha”, a princípio considerados portadores de resistência ao GH, são, na realidade, homozigóticos para uma mutação tipo splicing no início do íntron 1 do gene do receptor do GHRH, com uma substituição de guanina por adenina (SALVATORI; HAYSHIDA; AGUIAR-OLIVEIRA et al., 1999). Essa mutação impede a formação do RNA mensageiro do receptor de GHRH, abolindo completamente a sua expressão. O receptor GHRH é um receptor acoplado à proteína G e possui um domínio N terminal extracelular, 7 hélices intramembrânicas e uma extremidade C intracelular. A ligação do hormônio liberador do hormônio do crescimento (GHRH) ao receptor do GHRH na superfície dos somatotrofos leva ao aumento da atividade adenilciclase, síntese do AMPc (adenosina monofostato cíclico), causando ativação da via da proteína quinase, proliferação celular e secreção de GH (SOUZA; SALVATORI; MARTINELLI JR et al., 2004).

As mutações no receptor de GHRH definiram um modelo de resistência ao GHRH causando uma deficiência genética, isolada e grave do GH cuja expressão fenotípica completa só foi possível ser estabelecida em Itabaianinha pelo grande número de indivíduos de várias gerações envolvidas (SOUZA; SALVATORI; MARTINELLI JR et al., 2004). Esses indivíduos viveram anteriormente na região rural de Itabaianinha no aglomerado rural de Carretéis e seus arredores, região de montanhas. Itabaianinha é a quinta cidade mais alta de Sergipe com aproximadamente 300 metros acima do nível do mar. O isolamento geográfico, a elevada frequência de uniões consanguíneas, a mobilidade histórica nula e uma longevidade normal foram as principais causas da propagação desta mutação nesta área específica. Atualmente tem-se o conhecimento de 54 indivíduos vivos com DIGH nesta coorte (AGUIAR-OLIVEIRA; SALVATORI, 2021).

Esta coorte de DIGH apresenta secreção de GH baixa, mas detectável, com valores de pico sérico de GH inferiores a 1ng/mL nos testes de clonidina e de tolerância à insulina, e sem resposta ao GHRH (SALVATORI; SERPA; PARMIGIANI et al., 2006). Há uma redução severa ao longo da vida do IGF1 circulante e uma considerável regulação positiva do IGF2, comprovada por um aumento na proporção IGF2/IGFBP3, uma medida da sua

biodisponibilidade (AGUIAR-OLIVEIRA; BARTKE, 2019; AGUIAR-OLIVEIRA; SOUZA; OLIVEIRA et al., 2017; AGUIAR-OLIVEIRA; GILL; BARRETO et al., 1999).

Os principais achados físicos desses indivíduos adultos são baixa estatura proporcional, fâcies de boneca, voz estridente, obesidade central, pele enrugada e cabelos jovens com ausência de canície, mesmo na velhice (AGUIAR-OLIVEIRA; SALVATORI, 2021). Os recém-nascidos são de tamanho normal indicando que o GH hipofisário não é necessário para o crescimento intrauterino. A falha de crescimento pós nascimento torna-se evidente por volta de 1,5 anos de idade (MENEZES; SALVATORI; MELO et al., 2013), com altura adulta média em indivíduos não tratados de $128 \pm 5,9$ cm em homens e $117,6 \pm 5,7$ cm em mulheres (AGUIAR-OLIVEIRA; SALVATORI, 2012). Apresentam diminuição da massa muscular e aumento da porcentagem de gordura corporal com obesidade predominantemente truncal (LARON; GINSBERG; LILOS, 2006). Apesar disso, eles têm melhores parâmetros de força muscular (ajustados para peso e massa magra) e maior resistência periférica à fadiga do que os controles (ANDRADE-GUIMARAES; AGUIAR-OLIVEIRA; SALVATORI et al., 2019). A genitália externa é de tamanho normal (AGUIAR-OLIVEIRA; SOUZA; OLIVEIRA et al., 2017). A puberdade é atrasada e a menopausa é antecipada, porém a fertilidade é preservada em ambos os sexos. Exibem comprometimento do sono, sem afetar a qualidade de vida (BARBOSA; SALVATORI; OLIVEIRA et al., 2009; OLIVEIRA; SALVATORI; MARCONDES et al., 2017). Os volumes da tireoide, do baço, do útero e da massa ventricular esquerda são significativamente menores do que os controles, mesmo corrigidos pela área de superfície corpórea (ALCANTARA; SALVATORI; ALCANTARA et al., 2006; BARRETO-FILHO; ALCANTARA; SALVATORI et al., 2002). Por outro lado, os volumes da próstata e dos ovários corrigidos são normais (OLIVEIRA; SALVATORI; NOBREGA et al., 2008); enquanto pâncreas, fígado e rins são maiores em comparação com os controles (OLIVEIRA; SALVATORI; NOBREGA et al., 2008). Os desenvolvimentos ocular e cerebral não são comprometidos e, provavelmente, ocorrem por meio de fatores de crescimento extra-hipofisários produzidos localmente, como o IGF2 (AGUIAR-OLIVEIRA; SALVATORI, 2021).

Apresentam níveis altos de colesterol total e colesterol de baixa densidade (BARRETO-FILHO; ALCANTARA; SALVATORI et al., 2002; GLEESON; SOUZA; GILL et al., 2017), proteína C reativa mais elevada, aumento da pressão arterial sistólica sem evidências de hipertrofia cardíaca ou de aumento na espessura íntima-média da carótida, com aterosclerose em coronária e aórtica abdominal similar aos controles (COSTA; OLIVEIRA; SALVATORI

et al, 2016; MENEZES-OLIVEIRA; MARQUES-SANTOS; BARRETO-FILHO et al., 2006; SOUZA; FARIAS; SALVATORI et al., 2014).

Este modelo de DIGH, em que a maioria dos adultos nunca recebeu terapia de reposição de GH, permite analisar os efeitos do eixo somatotrófico (GH hipofisário e IGF1 circulante) e dos circuitos extra-hipofisários (IGF2 e produção local de IGF1 e IGF2) no tamanho e nas funções corporais.

2.2 Sistema somatotrófico

O sistema somatotrófico compreende o eixo somatotrófico e os circuitos extra-hipofisários.

O eixo somatotrófico influencia o crescimento longitudinal, além de desempenhar importante papel no metabolismo, na composição corporal, no perfil lipídico e no estado cardiovascular (SOUZA; SALVATORI; MARTINELLI JR. et al., 2004; AGUIAR-OLIVEIRA; BARTKE al. 2019). A secreção do GH pela hipófise é regulada sob a ação estimulatória do hormônio liberador do hormônio de crescimento e da grelina e inibitória da somatostatina e do fator de crescimento semelhante à insulina tipo 1.

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). Compreendem a insulina, a produção local de GH, IGF1, IGF2, proteínas de ligação a IGF (IGBPs) e os vários fatores de crescimento tecidual, como fator de crescimento de fibroblastos, fator de crescimento endotelial vascular, fatores de crescimento derivados de plaquetas, fator de crescimento transformador β e fator de crescimento do tecido conjuntivo, atuando em diferentes tecidos.

O GH é um polipeptídeo composto por 191 aminoácidos com peso de 22 kDa secretado pelos somatotrofos da hipófise anterior. Sua secreção não é constante; ocorre em pulsos, principalmente durante o sono profundo. Esse padrão de liberação está relacionado aos ritmos circadianos do corpo e é influenciado por diversos fatores como o sono (VAN CAUTER; COPINSCHI, 2000), o estresse (BONIFAZI; BELA; LUPO et al., 1998) e a prática de atividade física (GOMES; PIRES; CASTRO et al., 2004).

Embora a compreensão dos papéis dos atores no sistema somatotrófico tenha se expandido bastante, o impacto real da deficiência do hormônio do crescimento (DGH) no corpo permanece controverso. A deficiência do GH isolada (DIGH) pode ser uma alternativa para avaliar os impactos biológicos do GH, embora seja uma condição rara, pois um número significativo de indivíduos afetados recebe reposição de GH durante a infância em outras coortes de DGH congênita (AGUIAR-OLIVEIRA; SALVATORE, 2020).

2.3 O sistema nervoso central e o sistema somatotrófico

O sistema nervoso central (SNC) é representado pelo encéfalo e pela medula espinhal. O encéfalo, por sua vez, constitui-se de três estruturas: o cérebro, o cerebelo e o tronco encefálico. Oitenta e três por cento do crescimento cerebral se dá no primeiro ano de vida, com o crescimento completo alcançados nos primeiros três anos de vida (NELLHAUS, 1986).

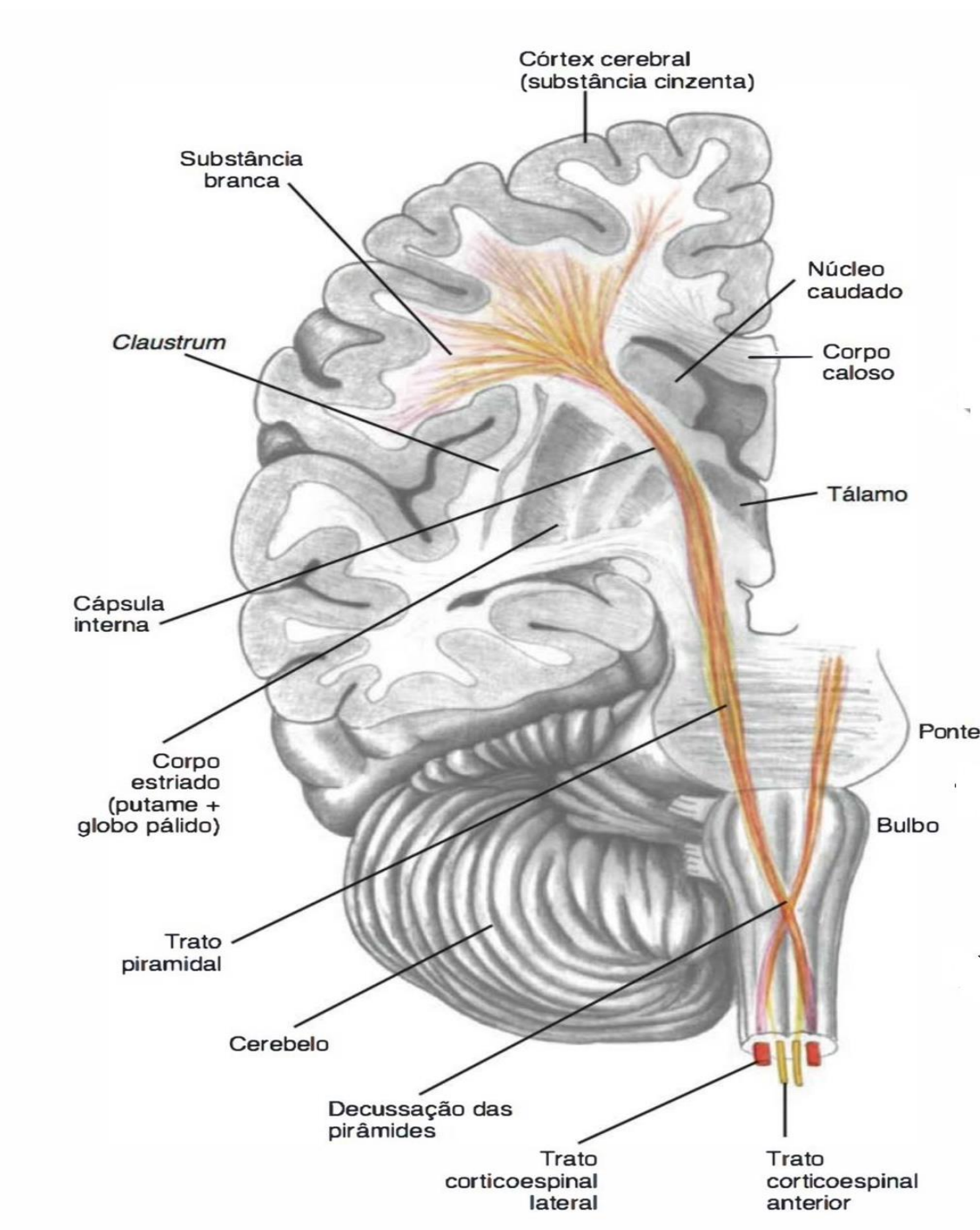
O tecido nervoso compreende dois tipos celulares: os neurônios e as células da glia ou neuroglia. O neurônio é a unidade fundamental, com função de receber, processar e enviar informações. A neuroglia compreende células que ocupam os espaços entre os neurônios, com funções de sustentação, revestimento, modulação da atividade neural e de defesa.

No SNC, há uma diferenciação entre os corpos celulares dos neurônios e seus prolongamentos. Isso faz com que sejam reconhecidas duas porções distintas denominadas substância cinzenta e substância branca.

A substância cinzenta é assim chamada por apresentar essa coloração quando observada macroscopicamente. Ela é formada principalmente por corpos celulares dos neurônios e é responsável pelo processamento e integração de informações. Ela pode ser vista na superfície do cérebro, em uma região denominada córtex cerebral (figuras 1 e 2) e em regiões mais centralizadas denominadas núcleos da base (figura 1).

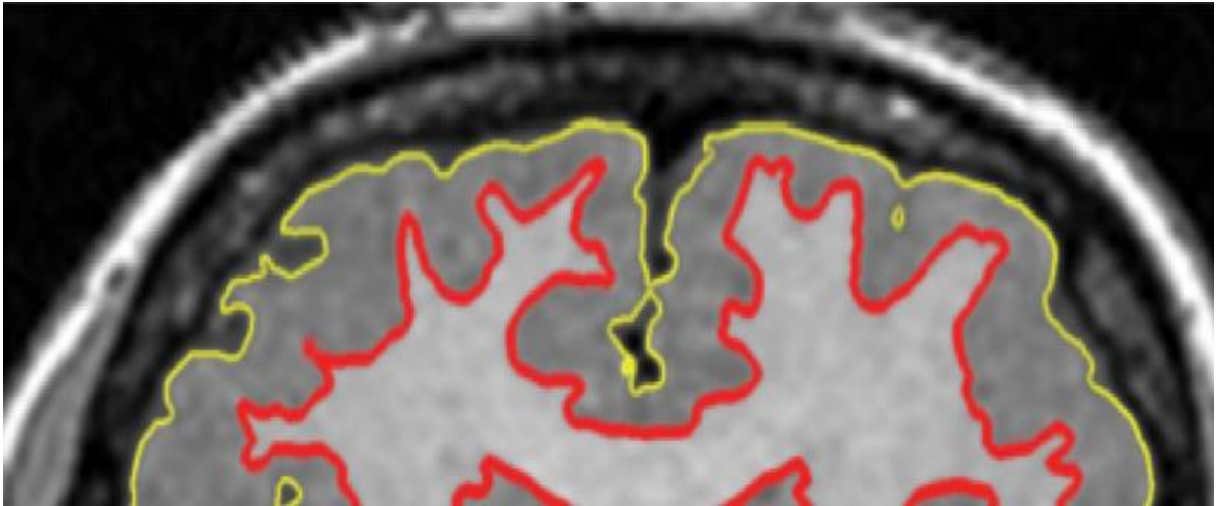
Mais internamente ao córtex cerebral está a substância branca (figuras 1 e 2), constituída principalmente por prolongamentos recobertos de mielina (axônios) e atua na transmissão de sinais entre diferentes partes do cérebro. Seu nome origina-se da presença de grande quantidade de um material esbranquiçado, a mielina, que envolve os prolongamentos dos axônios. Existem dois tipos de axônios: os axônios de projeção, que comunicam o córtex cerebral a estruturas subcorticais, e os axônios de associação, que comunicam as áreas do córtex cerebral (intra e inter hemisférios cerebrais).

Figura1. Visão macroscópica do encéfalo



Fonte: Figura extraída de MENESES, 2015

Figura 2. Fronteiras entre substância branca, substância cinzenta e fluido cérebro espinhal demonstradas por meio de ressonância nuclear magnética. A linha amarela indica a fronteira entre o fluido cérebro espinhal e a substância cinzenta; e a linha vermelha representa a fronteira entre a substância cinzenta e a substância branca.



Fonte: Figura obtida da dissertação CUNHA, 2014

Os hemisférios cerebrais são compostos por córtex cerebral, substância branca, núcleos da base e ventrículos.

O córtex cerebral é dividido em lobos frontal, parietal, temporal, occipital e insular. O lobo frontal é responsável principalmente pelo controle motor, pela fala expressiva, pela personalidade e pelo impulso; o lobo parietal, pelos estímulos e integridade sensitiva e pela fala receptiva; o lobo temporal, pelos estímulos auditivos e pela integração com a memória; o lobo occipital, pelos estímulos e pelo processamento visual; o lobo insular, pelas emoções, pela dor e pelo comportamento social.

O sistema somatotrófico é fundamental para o desenvolvimento do córtex cerebral dos mamíferos. Ele regula a proliferação, a diferenciação e a maturação de neurônios. Ainda está em discussão a forma como o GH alcança o SNC. Autópsia em ratos que receberam injeção intraperitoneal de GH marcado com iodo radioativo mostrou que o GH marcado foi detectado em todas as áreas cerebrais avaliadas, sugerindo que o GH pode atravessar a barreira hematoencefálica (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 por meio da barreira hematoencefálica (JOHANSSON; LARSON; ANDERSSON et al., 1995).

Em ratos, a prolactina também atravessa a barreira hematoencefálica por meio de um mecanismo mediado por receptores de prolactina localizados no plexo coroide (WALSH; SLABY; POSNER, 1987). Supõe-se que o transporte do GH por meio da barreira hematoencefálica ocorra de forma semelhante, dado que naquela região há uma grande concentração de receptores de GH (LAI; ROOS; ZHAI et al., 1991). Além disso, há fortes evidências de que ocorre síntese local de GH no cérebro. Em estudo utilizando técnica de hibridização *in situ*, o RNAm 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 receptor de IGF1 é encontrado em altas concentrações no hipocampo, na amígdala e no giro parahipocampal; em níveis moderados nos 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 barreira hematoencefálica (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).

Estudos avaliando a função cognitiva e a estrutura cerebral em seres humanos com sinalização deficiente do GH apresentam resultados conflitantes. Há estudos com relatos de estrutura cerebral e inteligência normais (KINNEY-FORSHEE; KINNEY; STEGER et al., 2004; NASHIRO; GUEVARA-AGUIRRE; BRASKIE et al., 2017; SHARMA; HASELTON; RAKOCZY et al., 2010), enquanto outros estudos demonstraram vários graus de perda do parênquima cerebral e inteligência abaixo da média (SHEVAH; KORNREICH; GALATZER et al., 2005). Esses resultados conflitantes podem ser explicados, parcialmente, pelos diferentes tipos de mutações no receptor do GH com resultados diferentes sobre a função do receptor do GH.

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 por meio do aumento da incidência de micro hemorragias e de lesões da substância branca (TOMEK; URBANOVÁ; HORT, 2014). Na coorte de Itabaianinha a vasorreatividade cerebral foi normal (MARINHO; MELO; SALVATORI et al., 2020).

Batista et al. (BATISTA; KELLNER; SALVATORI et al., 2023) demonstraram que o envelhecimento dos indivíduos na DIGH de Itabaianinha está associado a desempenho cognitivo total semelhante, com melhor atenção e função executiva do que controles, quando avaliados por uma bateria de testes psicológicos, a Avaliação Cognitiva Independente de Alfabetização (LICA).

2.4 Ressonância nuclear magnética

O envelhecimento cerebral é um processo complexo e heterogêneo que está associado a muita variabilidade interindividual. A taxa de redução cerebral acelera com a idade e é mais acentuada depois dos 50 anos (RAZ; RODRIGUE, 2006). Por meio de imagens de RNM é possível caracterizar as alterações cerebrais que ocorrem com o avançar da idade (GUNNING-DIXON; BRICKMAN; CHENG et al, 2009).

A RNM é uma técnica avançada de aquisição de imagem que se fundamenta na propriedade que alguns núcleos atômicos apresentam de manifestar o fenômeno de ressonância e, conseqüentemente, emitir sinais de radiofrequência quando expostos em campos magnéticos adequados. Essa propriedade é evidente sobretudo nos átomos de hidrogênio que compõem as moléculas de água, permitindo distinguir tecidos com base em seu teor de água. É particularmente útil para avaliar tecidos moles, como o cérebro, os músculos, os órgãos internos e as articulações. Demonstra maior resolução para a visualização das estruturas cerebrais, permitindo clara distinção entre a substância branca e a substância cinzenta encefálica, além de não utilizar radiação ionizante. Apresenta, porém, desvantagens: custo, tempo de realização do exame, contraindicações como a presença de implantes metálicos e o ambiente dentro do *scanner* de RNM pode causar desconforto e sensação de confinamento.

Um estudo de RNM cerebral compreende várias técnicas diferentes de ponderação para exibir variados aspectos do tecido cerebral que podem não ser visualizados por algum método isoladamente. As imagens de RNM ponderadas em T1 (figura 3) são particularmente úteis para visualizar estruturas cerebrais, com clara distinção entre líquido cefalorraquidiano (sinal de

ressonância escuro), substância branca (sinal de ressonância branco) e córtex cerebral (sinal de ressonância cinza). As imagens ponderadas em T2 (figura 4) tem maior sensibilidade para demonstrar áreas com patologias; o líquido cefalorraquidiano aparece branco, a substância branca aparece mais escura e o córtex cerebral aparece mais claro que a substância branca. As imagens com ponderação T2 FLAIR são idênticas às imagens em T2 porém com a supressão do sinal branco do líquido cefalorraquidiano. T2SWI são baseadas em técnicas gradiente 3D e priorizam a identificação de anomalias venosas, hemorragias e calcificações cerebrais.

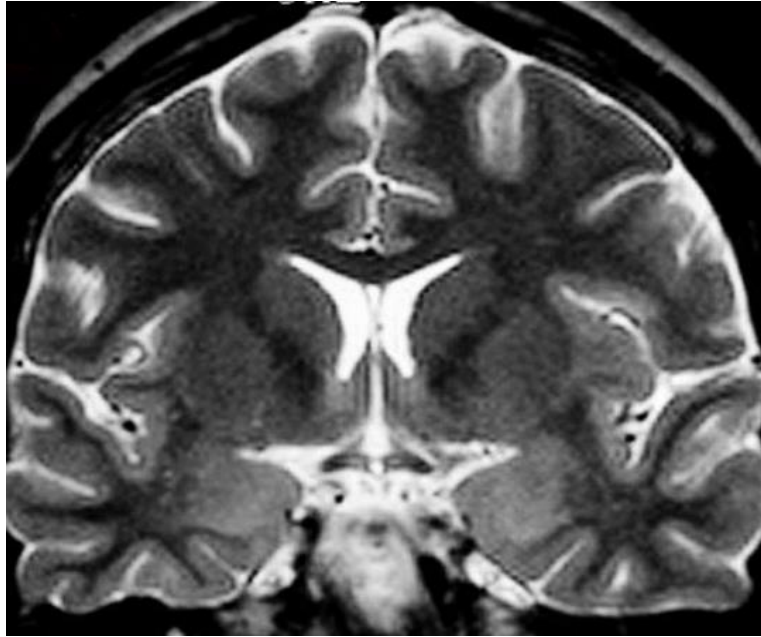
A localização precisa de estruturas cerebrais em humanos é importante para a interpretação de dados morfofuncionais, mas requer conhecimentos anatômicos e consome tempo devido à complexidade geométrica do cérebro. A medida do volume de regiões de interesse, há alguns anos, era realizada por método de segmentação manual, técnica examinador dependente, que exigia muito tempo para ser realizada (JUOTTONEN.; LAAKSO; PARTANEN et al., 1999).

Figura 3. Ressonância nuclear magnética cerebral, corte sagital, ponderada em T1. Substância cinzenta e os núcleos da base – sinal de ressonância cinza; substância branca – sinal de ressonância branco; líquido – sinal de ressonância escuro



Fonte: Própria

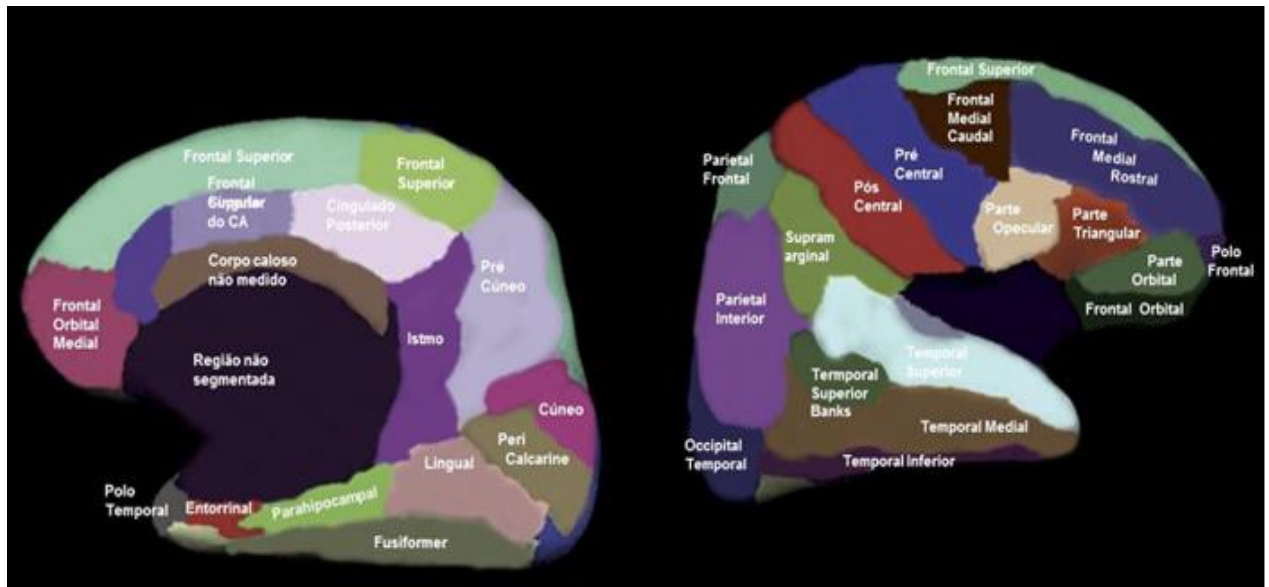
Figura 4. Ressonância nuclear magnética cerebral, corte coronal, ponderada em T2. Substância cinzenta e os núcleos da base – sinal de ressonância mais claro que a substância branca; substância branca – sinal de ressonância escuro; líquido – sinal de ressonância branco



Fonte: Própria

A maioria dos volumes cerebrais são atualmente realizados por segmentação automática por meio da elaboração de um programa específico de *software*, apresentando técnicas que fornecem reconstruções de forma rápida, examinador independente e topologicamente corretas (HSU; SCHUFF; DU et al., 2002). O FreeSurfer é um conjunto de ferramentas projetado para análise de dados de neuroimagem por meio de RNM que fornece uma série de algorítmicos para quantificar as propriedades funcionais, conexivas e estruturais do cérebro. Ele gera automaticamente modelos da maioria das estruturas macroscópicas cerebrais (figura 5), dada qualquer imagem de entrada ponderada em T1. Está disponível gratuitamente em uma ampla variedade de plataforma de *software* e a segmentação cerebral é realizada de acordo com o atlas cerebral definido a depender das áreas de interesse a serem analisadas. Pode-se calcular a espessura do córtex cerebral e os volumes do córtex cerebral, da substância branca, de estruturas subcorticais e do fluido cérebro espinhal.

Figura 5. Segmentação cerebral por meio do FreeSurfer



Fonte: Figura traduzida de DESIKAN; SÉGONNE; FISCHL et al., 2006

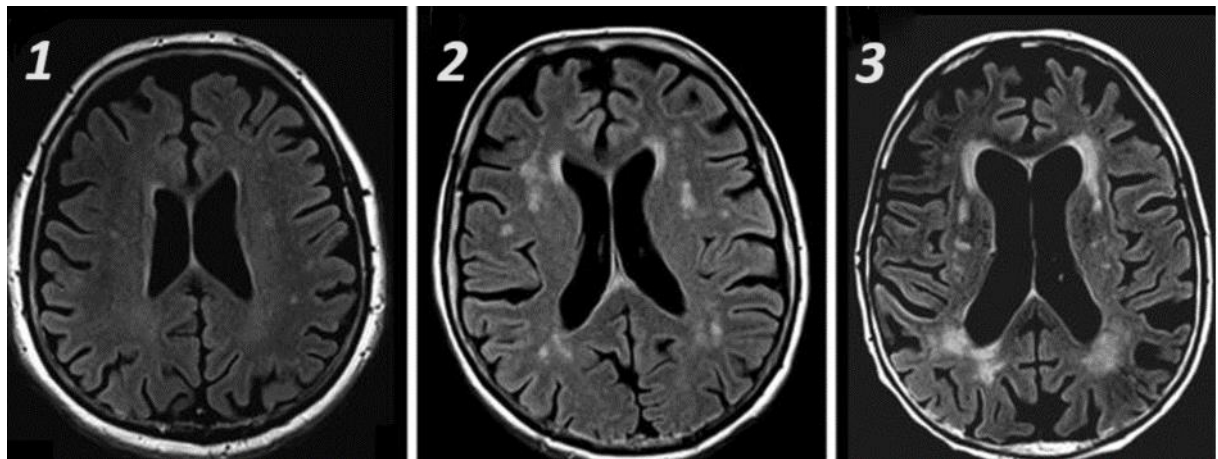
Muitos estudos de RNM sobre a distribuição regional de redução volumétrica da substância cinzenta relacionada à idade mostraram maiores efeitos no lobo frontal (ALLEN; BRUSS; BROWN et al., 2005; RAZ; RODRIGUE; HEAD et al., 2004; RESNICK; PHAM; KRAUT et al., 2003; TISSERAND; PRUESSNER; ARIGITA et al., 2002), seguido pelos lobos temporais (COWELL; TURETSKY; GUR et al., 1994; SULLIVAN; MARSH; MATHALON et al., 1995), com preservação dos lobos occipitais (BARTZOKIS; BECKSON; LU et al., 2001; GOOD; JOHNSRUDE; ASHBURNER et al., 2001; RAZ; LINDENBERGER; RODRIGUE et al., 2005).

Lesões de substância branca e atrofia cerebral podem ser detectadas por meio de imagem por RNM quantificadas através de escalas.

A escala Fazekas (FAZEKAS, CHAWLUK, ALAVI et al., 1987) fornece uma impressão semiquantitativa geral da presença de lesão na substância branca em todo o cérebro através de pontuações: Fazekas 0 – ausente; Fazekas 1 – lesões isoladas < 10mm e/ou lesões agrupadas < 20mm em qualquer diâmetro; Fazekas 2 – confluência inicial: lesões isoladas entre 10 e 20mm ou lesões agrupadas > 20mm em qualquer diâmetro; Fazekas 3 – confluência severa: amplas áreas de confluência, com lesões > 20mm em qualquer diâmetro (figura 6). Fazekas 1 é considerado normal em idosos; Fazekas 2 e 3 são patológicos, mas podem ser observados em

indivíduos com funcionamento normal; porém apresentam um risco maior de declínio funcional global.

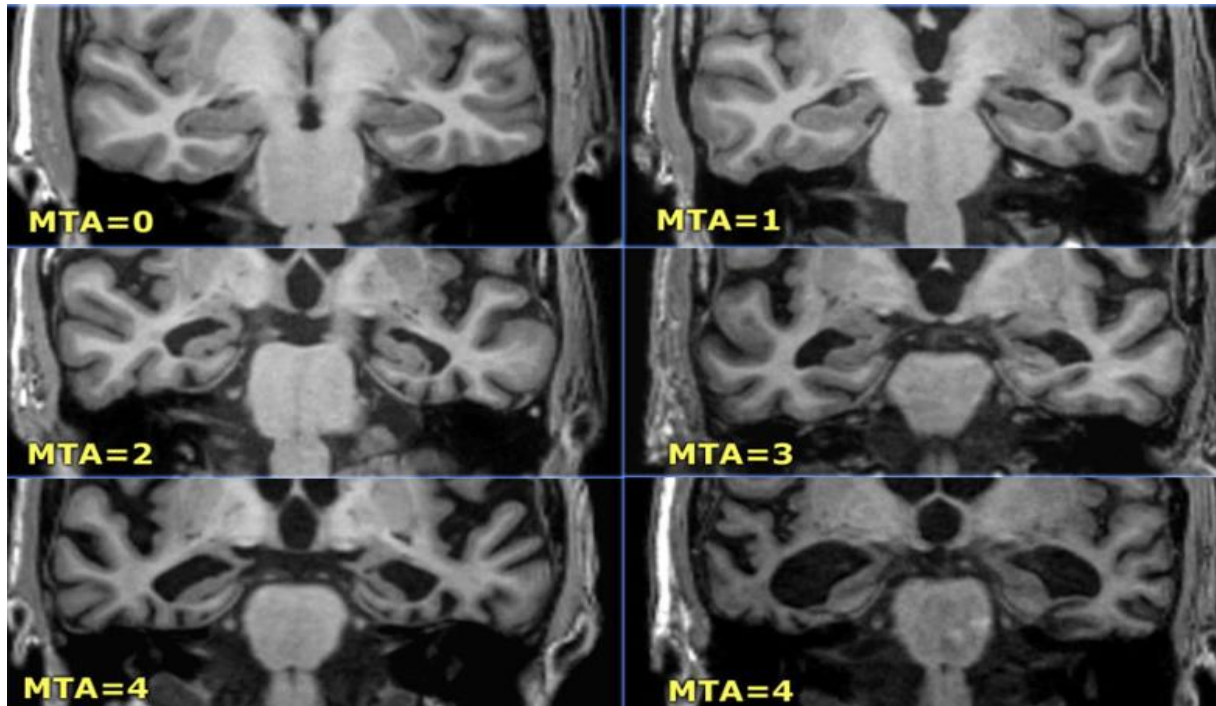
Figura 6. Escala de Fazekas - escore de lesão de substância branca cerebral. Fazekas 1: lesões puntiformes; Fazekas 2: confluência inicial; Fazekas 3: confluência severa das lesões



Fonte: Figura extraída de SCHMIDT; GRAZER; ENZINGER et al., 2011

A escala de Scheltens ou escore de atrofia mesial temporal (MTA) (SCHELTENS; LAUNER; BARKHOF et al., 1995) é baseado em uma classificação visual realizada por meio cortes coronais em T1, que avalia a espessura da fissura coroide e do corno temporal e a altura do hipocampo. MTA 0: sem atrofia; MTA 1: apenas alargamento da fissura coroide; MTA 2: alargamento da fissura coroide e do corno temporal do ventrículo lateral; MTA 3: perda moderada do volume hipocampal; MTA 4: perda severa do volume hipocampal (figura 7). Para indivíduos abaixo de 75 anos, um $MTA \geq 2$ é considerado anormal; já para os indivíduos acima de 75 anos, um $MTA \geq 3$ é considerado anormal.

Figura 7. Escore de atrofia mesial temporal (MTA)



Fonte: Figura extraída de SCHILLING; BALTHAZAR; RADANOVIC et al., 2022

Atrofia cerebral, alterações de pequenos vasos, micro hemorragias, hiperintensidade e alterações da substância branca ocorrem comumente em adultos mais velhos (PRINS; SCHELTENS, 2015; RAMIREZ; BEREZUK; MCNEELY et al., 2016; SHIM; YANG; ROE et al., 2015). A atrofia do lobo temporal medial é uma mudança marcante para a doença de Alzheimer (MCKHANN; KNOPMAN; CHERTKOW et al., 2011) e a redução das regiões corticais e o aumento dos ventrículos são particularmente preditivos da progressão da demência (PACHECO; GOH; KRAUT et al., 2015).

As imagens de RNM cerebrais também podem ser utilizadas para prever a idade cerebral, que é a idade aparente dos indivíduos ao comparar os seus dados com um conjunto de dados populacionais abrangendo uma gama de idades. A diferença entre a idade predita do cérebro por meio de RNM e a idade cronológica (o delta) é frequentemente calculada, fornecendo uma medida que sugere se o cérebro de um indivíduo parece ter envelhecido mais ou menos do que a média da população para a sua idade cronológica real. Isto, portanto, pode refletir envelhecimento acelerado (delta positivo) ou resiliência ao envelhecimento (delta negativo) e foi considerado um correlato útil com fatores com doenças e declínio cognitivo (COLE; FRANKE, 2017; COLE; POUDEL; TSAGKRASOULIS et al., 2017; FRANKE; ZIEGLER; KLÖPPEL et al., 2010; SMITH; VIDAURRE; ALFARO-ALMAGRO et al., 2019).

3 OBJETIVOS

3.1 Objetivo geral

- Avaliar a morfometria encefálica por meio de RNM, em indivíduos acima de 50 anos, com deficiência genética, isolada e não tratada do hormônio do crescimento.

3.2 Objetivos específicos

- Analisar as medidas da espessura cortical cerebral em indivíduos com DIGH.
- Mensurar o volume absoluto de regiões cerebrais: córtex cerebral, substância branca e região subcortical em indivíduos com DIGH.
- Comparar o volume normalizado de regiões cerebrais: córtex cerebral, substância branca e região subcortical entre indivíduos com DIGH e controles.
- Comparar a escala de Fazekas e o escore de atrofia mesial temporal (MTA) entre indivíduos com DIGH e controles.
- Avaliar a relação entre a idade cerebral estimada por RNM e a idade cronológica dos indivíduos com DIGH e os controles.

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 (SALVATORI; HAYSHIDA; AGUIAR-OLIVEIRA et al., 1999)

4.2 Duração

A coleta de dados foi realizada durante o período compreendido entre abril e novembro de 2022.

4.3 Local

As ressonâncias nucleares magnéticas foram realizadas no Centro de Medicina Integrada de Sergipe (CEMISE) e os exames laboratoriais foram coletados e analisados no laboratório do Hospital Universitário da Universidade Federal de Sergipe, em Aracaju.

4.4 Critérios de inclusão

Os critérios de inclusão para DIGH foram 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.

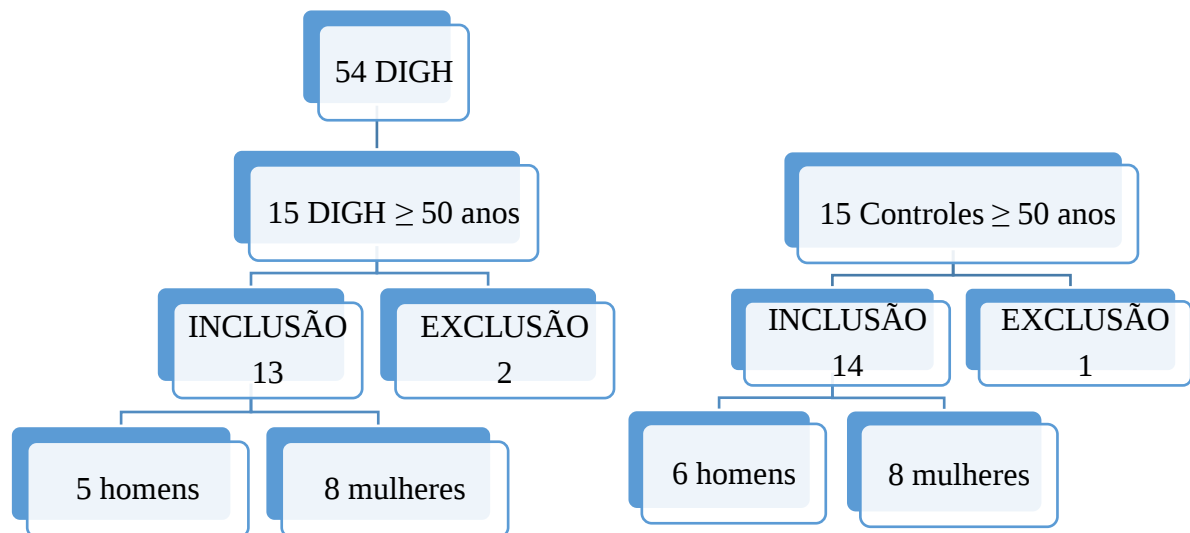
4.5 Critério de exclusão

Os critérios de exclusão foram idade abaixo de 50 anos, tratamento prévio de reposição de GH, histórico de traumatismo cranioencefálico ou acidente vascular cerebral, doenças hepáticas ou renais, hipotireoidismo ou tireotoxicose, sorologia positiva para HIV e sífilis e níveis séricos reduzidos de folato ou vitamina B12.

4.6 Participantes

Atualmente, existem 54 indivíduos homozigotos para DIGH na coorte de Itabaianinha (AGUIAR-OLIVEIRA; SALVATORI, 2021), dos quais 15 têm mais de 50 anos. Todos os 15 indivíduos foram recrutados por telefone pelo autor sênior (M.H.A.O.) e concordaram em participar sem qualquer remuneração. De nosso banco de dados de indivíduos homozigotos normais genotipados (SALVATORI; HAYASHIDA; AGUIAR-OLIVEIRA et al., 1999), selecionamos 15 indivíduos nos mesmos domicílios ou bairros e faixa etária. Foram excluídos dois indivíduos do grupo DIGH (uma mulher cuja RNM demonstrou infarto lacunar e um homem com histórico de traumatismo cranioencefálico) e um indivíduo do grupo controle (uma mulher cuja RNM demonstrou acidente vascular cerebral prévio). Portanto, os grupos incluíram 13 indivíduos com DIGH (8 mulheres, faixa de 54 a 85 anos) e 14 controles (8 mulheres, faixa de 56 a 79 anos) conforme demonstrado em figura 8.

Figura 8. Fluxograma da seleção de participantes



4.7 Métodos

4.7.1 Anamnese e exame físico

Anamnese clínica foi realizada para registrar data de nascimento, sexo, escolaridade, tabagismo, uso de álcool, drogas e de medicamentos, histórico de cirurgias, patologias atuais e pregressas.

A estatura (m) foi medida por meio de um estadiômetro de parede (estadiômetro digital modelo HM210D, produtos médicos de medidas Charder). Os indivíduos estavam descalços, com roupas leves de forma a visualizar a posição do corpo e sem nenhum adereço na cabeça. Permaneceram em posição anatômica, com face voltada para frente e suporte posicionado sobre a cabeça pressionando apenas o cabelo.

O peso corporal (kg) foi aferido utilizando uma balança portátil calibrada (modelo MS2510, balança de plataforma Charder, Taiwan), em jejum, descalços e utilizando o mínimo de acessórios e roupas possíveis, com o peso distribuído igualmente em ambos os pés. O índice de massa corporal (IMC) foi calculado pela fórmula $\text{peso (kg)} / \text{altura}^2 (\text{m}^2)$.

A medida do perímetro cefálico (cm) foi realizada considerando o perímetro fronto-occipital. A fita começou da esquerda para direita e cruzou na frente do observador. Passou acima da saliência supraorbital e pela proeminência occipital máxima, com pressão suficiente para comprimir apenas os cabelos. A fita era confeccionada em material inextensível e tinha sensibilidade de 0,1cm e capacidade de 100cm.

A pressão arterial (mmHg) foi aferida com esfigmomanômetro aneróide, no braço esquerdo, com manguito adequado ao paciente, após repouso de 3 a 5 minutos em ambiente calmo, sentado, com pernas descruzadas, pés apoiados no chão, dorso encostado na cadeira e relaxado; braço na altura do coração, apoiado, com a palma da mão externa para cima. Foram realizadas três aferições, com intervalo em torno de um minuto, e calculada a média das três medidas.

4.7.2 Exames laboratoriais

A coleta das amostras de sangue foi realizada no Hospital Universitário de Sergipe. Por meio de um acesso venoso em veia periférica, foram coletados 8 mililitros (mL) de sangue e envasados em tubos de 3,5mL 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).

Figura 9. Coleta de exames laboratoriais no Hospital Universitário de Sergipe



Fonte: Própria / Foto autorizada pelos participantes

4.7.3 Aquisição e processamento de imagens

A ressonância nuclear magnética foi realizada em Aracaju, capital do Estado de Sergipe, no mesmo dia da coleta de dados clínicos e sanguíneos; em grupos de três ou quatro indivíduos por sessão, entre abril e novembro de 2022 (figura 10).

Figura 10. Realização da ressonância nuclear magnética



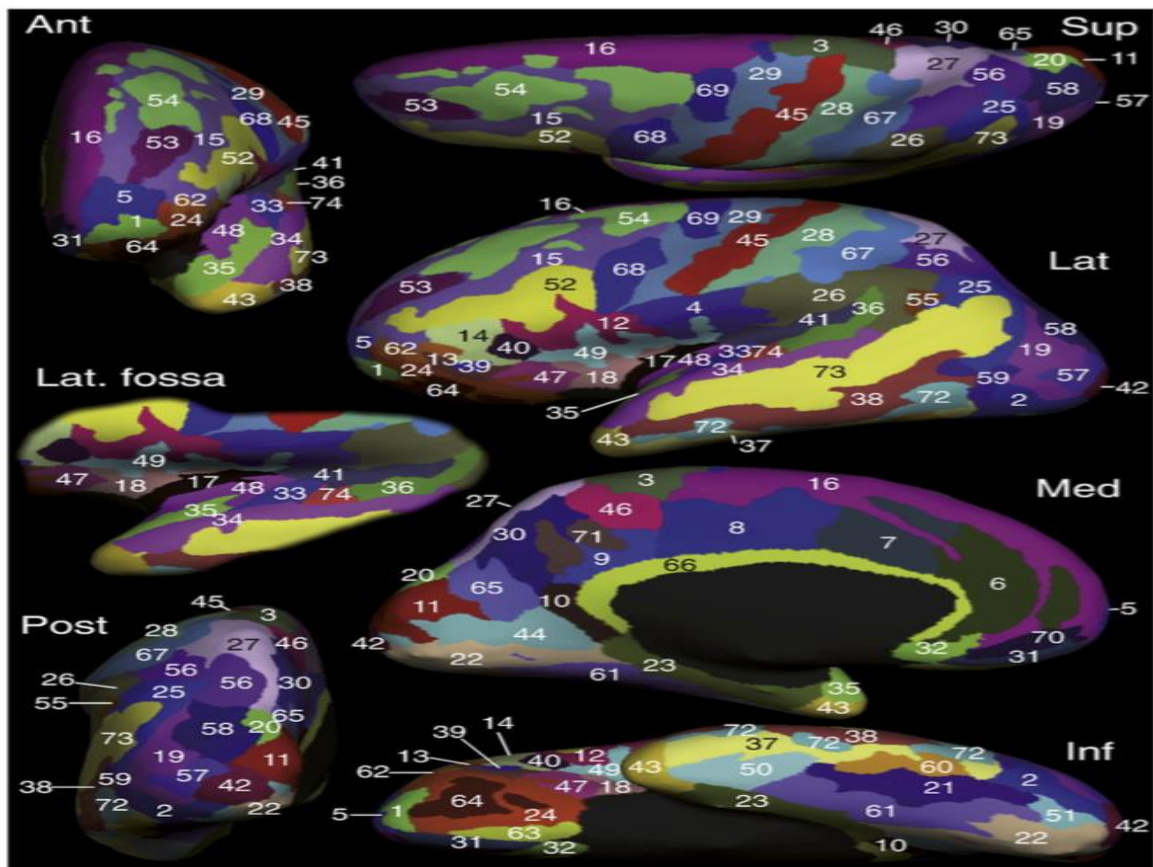
Fonte: Própria / Foto autorizada pelos participantes

Todas as imagens foram adquiridas utilizando um aparelho de ressonância nuclear magnética 3T GE 750w (Waukesha, WI, EUA), com bobina receptora de cabeça de 32 canais, sem agente de contraste. Imagens de ressonância nuclear magnética estrutural 3D ponderadas em T1 foram adquiridas usando uma sequência sagital FSPGR BRAVO T1: TR = 7,0ms, TE = 2,5ms, ângulo de inversão = 8°, FOV = 260 x 260 mm², cortes = 180 e espessura de corte = 1mm. O tempo para aquisição da imagem estrutural foi de 6 minutos e 31 segundos.

Após inspeção visual detalhada para detectar artefatos de movimento ou alterações morfológicas cerebrais na RNM, uma mulher do grupo DIGH foi excluída por apresentar infartos lacunares.

A segmentação cerebral foi realizada automaticamente utilizando um conjunto de análise de imagens de *software* FreeSurfer® versão 7.2, disponível gratuitamente para download (<http://surfer.nmr.mgh.harvard.edu/fswiki>). O atlas cerebral de Destrieux (figura 11) (DESTRIEUX; FISCHL; DALE et al., 2010) foi definido como o atlas de referência para estimar os dados quantitativos de volumetria (córtex cerebral, substância branca e estruturas subcorticais) e de espessura do córtex cerebral de 174 sub-regiões cerebrais (tabela 1).

Figura 11. Atlas de subdivisão cerebral Destrieux



Fonte: Figura extraída DESTRIEUX; FISCHL; DALE et al., 2010

Tabela 1. Regiões cerebrais de interesse

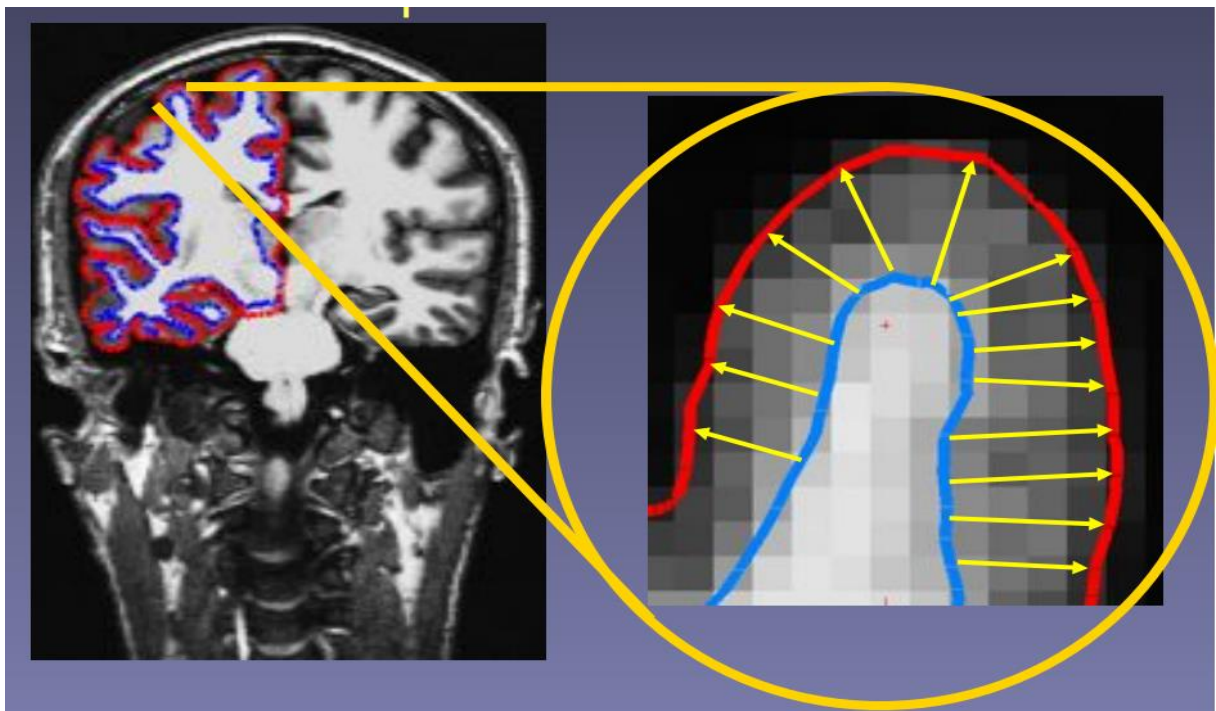
Frontal	Fronto-parietal
Caudal médio frontal	Lóbulo paracentral
Órbita fronto lateral	Occipital
Órbita fronto medial	Cuneus
Opercular	Occipital lateral
Orbital	Giro lingual
Triangular	Cingulado
Giro precentral	Cingulado anterior caudal
Frontal médio rostral	Istmo do cingulado
Frontal superior	Cingulado anterior rostral
Polo frontal	Cingulado posterior
Parietal	Ínsula
Parietal inferior	Subcorticais
Pericalcarino	Tálamo
Giro pós central	Caudado
Precuneus	Putâmen
Parietal superior	Pálido
Giro supra marginal	Hipocampo
Temporal	Amígdala
Sulco temporal superior	Área accubens
Entorrinal	Diencefalo ventral
Fusiforme	Quiasma óptico
Temporal inferior	Corpo caloso posterior
Giro temporal médio	Corpo caloso médio posterior
Giro para hipocampal	Corpo caloso central
Temporal superior	Corpo caloso médio anterior
Polo temporal	Corpo caloso anterior
Giro temporal transversal	

O processamento de imagens incluiu extração de imagens de todo o cérebro, classificação de tecidos (segmentação), quantificação da espessura do córtex cerebral, quantificação do volume absoluto e do volume normalizado pelo volume intracraniano individual do córtex cerebral, da substância branca e das estruturas subcorticais. Os hemisférios direito e esquerdo foram examinados separadamente. A qualidade da segmentação, o parcelamento dos volumes cerebrais e suas medidas foram realizadas por um único examinador experiente (C.E.G.S.).

Para quantificar a espessura cortical, utilizou-se o método descrito por Fischl et al. (FISCHL; VAN DER KOUWE; DESTRIEUX et al., 2004), baseado em uma superfície acoplada que define uma quantidade de pontos na superfície interior cortical levados até a

fronteira da superfície exterior cortical (figura 12). A espessura cortical é calculada como a média dessas distâncias.

Figura 12. Quantificação da espessura cortical. A linha vermelha indica a fronteira entre o fluido cérebro espinhal e a substância cinzenta; e a linha azul representa a fronteira entre a substância cinzenta e a branca. A seta amarela representa os pontos na superfície interior cortical levados até a fronteira da superfície exterior cortical



Fonte: <https://gate.nmr.mgh.harvard.edu/wiki/whynhow/images/4/4c/Whynhow-10-17-13.pdf>

Os valores de volumetria foram normalizados pelo valor individual do volume intracraniano, dividindo o volume de cada sub-região pelo volume intracraniano (VCI) multiplicado por 100. A normalização busca minimizar a variação entre as interferências das diferenças individuais nos tamanhos e regiões do cérebro (BUCKNER; HEAD; PARKER et al., 2004). Por outro lado, o volume intracraniano (VIC) não foi ajustado na avaliação da espessura cortical, que é considerada independente do tamanho da cabeça (BARNES; RIDGWAY; BARTLETT et al., 2010).

A escala Fazekas (FAZEKAS, CHAWLUK, ALAVI et al., 1987) foi utilizada para avaliação semiquantitativa da presença de lesão na substância branca em todo o cérebro. Fazekas 0 – ausente; Fazekas 1 – lesões isoladas < 10mm e/ou lesões agrupadas < 20mm em qualquer diâmetro; Fazekas 2 – confluência inicial: lesões isoladas entre 10 e 20mm ou lesões agrupadas > 20mm em qualquer diâmetro; Fazekas 3 – confluência severa: amplas áreas de confluência, com lesões > 20mm em qualquer diâmetro (figura 6). Fazekas 1 é considerado normal em idosos; Fazekas 2 e 3 são patológicos, mas podem ser observados em indivíduos com funcionamento normal; porém eles apresentam um risco maior de declínio funcional global.

A escala de Scheltens ou escore de atrofia mesial temporal (MTA) (SCHELTENS; LAUNER; BARKHOF et al., 1995) foi utilizado para avaliar o grau de atrofia cerebral. O escore é baseado em uma classificação visual realizada através cortes coronais em T1, que avalia a espessura da fissura coroide e do corno temporal e a altura do hipocampo. MTA 0: sem atrofia; MTA 1: apenas alargamento da fissura coroide; MTA 2: alargamento da fissura coroide e do corno temporal do ventrículo lateral; MTA 3: perda moderada do volume hipocampal; MTA 4: perda severa do volume hipocampal (figura 7). Para indivíduos abaixo de 75 anos, um MTA ≥ 2 é considerado anormal; já para os indivíduos acima de 75 anos, um MTA ≥ 3 é considerado anormal.

Também estimamos a idade cerebral individual a partir de imagens estruturais utilizando uma rede neuronal treinada, conforme descrito recentemente por Leonardsen et al. (LEONARSEN; PENG; KAUFMANN et al., 2022). A idade cerebral foi estimada por meio de imagem cerebral ponderada em T1 em RNM a partir de mapas *voxelwise* de estimativas de volume de substância cinzenta dentro de múltiplas regiões cerebrais distintas de interesse. Todo o conjunto de dados de características de múltiplos indivíduos e suas verdadeiras idades são inseridos em um algoritmo de aprendizagem supervisionado que prevê as idades dos indivíduos a partir de suas características de imagem cerebral. Dessa forma, foi possível obter a diferença entre a idade cerebral prevista por meio de RNM e a idade cronológica (denominado delta). Um delta positivo pode refletir um envelhecimento acelerado; um delta negativo sugere resiliência ao envelhecimento cerebral (SMITH; VIDAURRE; ALFARO-ALMAGRO et al., 2019).

4.7.4 Análise estatística

As variáveis contínuas foram expressas como média (desvio padrão) e comparadas pelo teste t de Student. O teste exato de Fisher foi utilizado para avaliar a existência de uma associação significativa entre as variáveis categóricas. Para avaliar o tamanho do efeito foi utilizado o d de Cohen que avalia a diferença entre duas médias e a expressa em unidades de desvio padrão. Em outras palavras, expressa quantos desvios padrão existem entre as duas médias; $d = 0,2$ é pequeno, $d = 0,5$ é médio e $d \geq 0,8$ é um tamanho de efeito grande. Foi utilizado o software estatístico SPSS/PC 20.0 (SPSS, Inc., Chicago, IL). Seguindo tendências recentes de melhoria da reprodutibilidade dos estudos científicos, neste trabalho consideramos valores significativos de $p < 0,005$, sendo $0,005 < p < 0,05$ uma evidência sugestiva. Para sermos rigorosos, discutiremos apenas diferenças com valor $p < 0,005$ (BENJAMIN; BERGER; JOHANNESSON et al., 2018; CHAWLA, 2017), reduzindo a possibilidade de associações fortuitas entre as múltiplas variáveis estudadas.

4.7.5 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 (Anexo). Também faz parte de um grande projeto de pesquisa de duas décadas intitulado “*Consequências da deficiência isolada e vitalícia do GH*”. O termo de consentimento livre e esclarecido está disponível no Apêndice B.

5 RESULTADOS

Os grupos incluíram 13 DIGH (8 mulheres, média de idade de $66,9 \pm 8,5$ anos, faixa etária de 54 a 85 anos, com estatura média de $1,21 \pm 0,07$ m e peso de $46,7 \pm 16,3$ kg); e 14 controles (8 mulheres, com idade média de $67,3 \pm 6,7$ anos, faixa etária de 56 a 79 anos, com altura média de $1,56 \pm 0,06$ m e peso de $66,9 \pm 10,4$ kg).

A comparação entre dados antropométricos, bioquímicos, de pressão arterial e de volume intracraniano está demonstrada na tabela 2. Peso, altura, perímetro cefálico e volume intracraniano foram menores no grupo DIGH ($p < 0,005$). Não foram encontradas diferenças em relação à idade, ao sexo, às pressões arteriais sistólica (PAS) e diastólica (PAD), bem como em níveis de ácido fólico, vitamina B12, TSH e T4 Livre. Todos os indivíduos apresentaram resultados negativos nos testes de sorologia para HIV e sífilis. Não houve diferença em relação ao tabagismo (2 DIGH e 2 controles) entre os dois grupos.

A tabela 3 apresenta os valores de espessura cortical para cada grupo. Apenas o sulco temporal superior esquerdo apresentou redução significativa da espessura cortical no grupo DIGH ($p = 0,002$).

Apenas oito volumes corticais absolutos (de 174 sub-regiões definidas pelo atlas cerebral de Destrieux) foram reduzidos no grupo DIGH, conforme demonstrado na tabela 4: parietal inferior esquerdo ($p = 0,001$), pericalcarino direito ($p = 0,001$), precuneus esquerdo ($p = 0,002$), temporal inferior esquerdo ($p = 0,002$), giro temporal médio esquerdo ($p = 0,003$), giro temporal médio direito ($p = 0,002$), giro lingual direito ($p = 0,004$) e istmo cingulado direito ($p = 0,0006$).

A tabela 5 demonstra os volumes absolutos da substância branca e da região subcortical. Apenas quatro volumes absolutos da substância branca foram reduzidos na DIGH: pericalcarino direito ($p = 0,001$), giro para hipocampal direito ($p = 0,002$), occipital lateral esquerdo ($p = 0,002$) e cingulado anterior caudal direito ($p = 0,001$). Não houve diferença nos volumes absolutos nas estruturas subcorticais, no cerebelo e no tronco encefálico entre os grupos.

Tabela 2. Dados demográficos, antropométricos, bioquímicos, pressão arterial (PA) e volume intracraniano (VIC) avaliados por RNM; valores de $p < 0,005$ em negrito

Parâmetros	DIGH	Controles	P
Idade (anos)	66,9 (8,5)	67,3 (6,7)	0,883
Sexo, feminino (n %)	8 (61,5)	8 (57,2)	1
Peso (kg)	46,7 (16,3)	66,9 (10,4)	0,001
Altura (m)	1,21 (0,07)	1,56 (0,06)	<0,0001
IMC (kg/m ²)	31,4 (8,9)	27,2 (2,9)	0,107
Perímetro cefálico (cm)	50,84 (2,9)	54,8 (2,1)	<0,0001
Fumantes (n%)	2 (15,4)	2 (14,3)	1
Analfabetos (n%)	4 (30,7)	4 (28,6)	1
Anos de estudo	6,00 (5,4)	4,4 (3,0)	0,368
Domínio motor, direita (n%)	11 (84,6)	13 (92,8)	0,596
PA Sistólica (mmHg)	127,03 (20,2)	138,33 (14,7)	0,131
PA Diastólica (mmHg)	78,67 (13,4)	82,5 (6,21)	0,380
Vitamina B12 (pg/mL)	501,69 (185,7)	501,8 (293,1)	0,999
Ácido fólico (ng/mL)	14,89 (3,8)	12,5 (3,2)	0,085
TSH (μUI/mL)	3,22 (2,8)	1,9 (1,0)	0,130
T4 Livre (ng/mL)	1,02 (0,2)	0,9 (0,7)	0,019
Volume intracraniano (cm ³)	1219,0 (151,7)	1419,1 (151,3)	0,001

DIGH: Deficiência isolada do hormônio do crescimento; IMC: Índice de Massa Corporal; PA: Pressão arterial; RNM: Ressonância Nuclear Magnética; TSH: Hormônio tireoestimulante

Tabela 3. Espessuras corticais esquerda e direita (mm) expressos em média (desvio padrão) e comparados pelo teste t de Student; valores de $p < 0,005$ em negrito

Parâmetros	ESQUERDA			DIREITA		
	DIGH	Controles	<i>p</i>	DIGH	Controles	<i>p</i>
Córtex frontal						
Caudal médio frontal	2,4 (0,1)	2,4 (0,2)	0,636	2,4 (0,1)	2,4 (0,3)	0,826
Órbita fronto lateral	2,7 (0,2)	2,7 (0,2)	0,279	2,8 (0,2)	2,7 (0,3)	0,306
Órbita fronto medial	2,5 (0,2)	2,4 (0,2)	0,166	2,4 (0,2)	2,5 (0,2)	0,592
Opercular	2,4 (0,1)	2,4 (0,2)	0,817	2,4 (0,1)	2,4 (0,2)	0,847
Orbital	2,7 (0,2)	2,6 (0,2)	0,728	2,7 (0,2)	2,7 (0,3)	0,814
Triangular	2,4 (0,1)	2,3 (0,2)	0,415	2,3 (0,1)	2,4 (0,3)	0,497
Giro precentral	2,3 (0,1)	2,4 (0,3)	0,471	2,3 (0,1)	2,3 (0,3)	0,825
Frontal médio rostral	2,4 (0,1)	2,3 (0,2)	0,673	2,4 (0,1)	2,4 (0,2)	0,644
Frontal superior	2,6 (0,1)	2,6 (0,2)	0,853	2,6 (0,1)	2,6 (0,3)	0,945
Polo frontal	3,0 (0,3)	2,9 (0,3)	0,592	3,0 (0,2)	3,0 (0,3)	0,481
Córtex parietal						
Parietal inferior	2,2 (0,1)	2,3 (0,2)	0,069	2,2 (0,1)	2,3 (0,3)	0,461
Pericalcarino	1,7 (0,1)	1,7 (0,2)	0,323	1,6 (0,2)	1,6 (0,2)	0,330
Giro pós central	2,0 (0,1)	2,0 (0,2)	0,144	2,0 (0,1)	2,0 (0,2)	0,339
Precuneus	2,2 (0,1)	2,3 (0,1)	0,071	2,3 (0,1)	2,3 (0,2)	0,604
Parietal superior	2,0 (0,1)	2,1 (0,2)	0,091	2,1 (0,1)	2,1 (0,2)	0,430
Giro supra marginal	2,3 (0,1)	2,4 (0,2)	0,039	2,3 (0,1)	2,3 (0,2)	0,321
Córtex fronto-parietal						
Lóbulo paracentral	2,2 (0,1)	2,3 (0,3)	0,155	2,1 (0,1)	2,3 (0,2)	0,053
Córtex temporal						
Sulco temporal superior	2,2 (0,2)	2,4 (0,1)	0,002	2,3 (0,1)	2,3 (0,2)	0,420
Entorrinal	3,3 (0,3)	3,0 (0,4)	0,037	3,3 (0,3)	3,1 (0,4)	0,167
Fusiforme	2,6 (0,1)	2,7 (0,2)	0,668	2,6 (0,1)	2,6 (0,2)	0,745
Temporal inferior	2,7 (0,1)	2,8 (0,2)	0,202	2,8 (0,1)	2,8 (0,2)	0,855
Giro temporal médio	2,6 (0,2)	2,7 (0,2)	0,221	2,6 (0,2)	2,7 (0,2)	0,721
Giro para hipocampal	2,7 (0,2)	2,6 (0,4)	0,667	2,6 (0,2)	2,6 (0,2)	0,530
Temporal superior	2,5 (0,2)	2,5 (0,2)	0,620	2,4 (0,2)	2,5 (0,2)	0,509
Polo temporal	3,5 (0,3)	3,4 (0,4)	0,265	3,4 (0,4)	3,4 (0,3)	0,778
Giro temporal transversal	2,1 (0,2)	2,2 (0,2)	0,508	2,2 (0,2)	2,2 (0,3)	0,993
Córtex occipital						
Cuneus	1,9 (0,2)	1,9 (0,2)	0,902	1,8 (0,1)	1,8 (0,2)	0,642
Occipital lateral	2,1 (0,1)	2,1 (0,2)	0,425	2,2 (0,1)	2,1 (0,3)	0,148
Giro lingual	1,9 (0,1)	2,0 (0,1)	0,097	1,9 (0,1)	1,9 (0,1)	0,579
Córtex cingulado						
Cingulado anterior caudal	2,3 (0,3)	2,4 (0,2)	0,287	2,2 (0,2)	2,3 (0,1)	0,335
Istmo cingulado	2,2 (0,2)	2,3 (0,2)	0,307	2,2 (0,2)	2,2 (0,1)	0,217
Cingulado anterior rostral	2,7 (0,2)	2,6 (0,3)	0,353	2,6 (0,2)	2,7 (0,3)	0,327
Cingulado posterior	2,2 (0,1)	2,3 (0,1)	0,211	2,2 (0,1)	2,3 (0,1)	0,065
Ínsula	2,9 (0,2)	2,9 (0,1)	0,938	2,9 (0,2)	2,8 (0,2)	0,454

DIGH: Deficiência isolada do hormônio do crescimento

Tabela 4. Volumes absolutos corticais esquerdo e direito (cm³) expressos em média (desvio padrão) e comparados pelo teste t de Student; valores de $p < 0,005$ em negrito

Parâmetros	ESQUERDO			DIREITO		
	DIGH	Controles	p	DIGH	Controles	p
Córtex frontal						
Caudal médio frontal	5,3 (1,3)	5,9 (0,8)	0,095	4,5 (0,8)	5,3 (0,8)	0,011
Órbita fronto lateral	6,3 (1,2)	6,9 (0,6)	0,085	6,3 (1,3)	6,9 (0,6)	0,064
Órbita fronto medial	4,9 (0,9)	5,1 (0,5)	0,244	5,0 (1,0)	5,6 (0,8)	0,052
Opercular	3,8 (0,7)	4,0 (0,6)	0,170	3,1 (0,5)	3,4 (0,6)	0,110
Orbital	2,0 (0,4)	2,1 (0,3)	0,101	2,5 (0,6)	2,7 (0,4)	0,213
Triangular	3,1 (0,5)	3,2 (0,6)	0,293	3,5 (0,8)	3,6 (0,7)	0,372
Giro precentral	11,4 (1,9)	12,4 (1,6)	0,085	11,4 (1,7)	11,9 (1,5)	0,252
Frontal médio rostral	12,3 (2,1)	13,5 (1,3)	0,051	12,3 (2,1)	14,0 (1,5)	0,010
Frontal superior	18,5 (2,4)	19,6 (2,5)	0,125	17,7 (3,0)	18,6 (2,4)	0,208
Polo frontal	1,1 (0,3)	1,1 (0,2)	0,338	1,3 (0,2)	1,4 (0,2)	0,126
Córtex parietal						
Parietal inferior	8,6 (1,5)	10,4 (1,3)	0,001	11,2 (1,7)	12,7 (2,1)	0,025
Pericalcarino	1,6 (0,5)	2,1 (0,5)	0,007	1,7 (0,4)	2,3 (0,5)	0,001
Giro pós central	8,1 (1,4)	9,1 (1,0)	0,022	8,1 (1,9)	8,6 (1,2)	0,209
Precuneus	7,0 (1,0)	8,3 (1,1)	0,002	7,4 (1,0)	8,4 (1,1)	0,009
Parietal superior	10,0 (1,7)	11,6 (1,6)	0,008	9,9 (1,1)	11,1 (1,8)	0,029
Giro supra marginal	9,2 (1,9)	9,9 (1,6)	0,165	8,1 (1,6)	9,0 (1,5)	0,068
Córtex fronto-parietal						
Lóbulo paracentral	2,8 (0,6)	3,0 (0,4)	0,232	3,0 (0,6)	3,4 (0,4)	0,025
Córtex temporal						
Sulco temp. superior	1,8 (0,4)	2,0 (0,3)	0,006	1,7 (0,3)	1,9 (0,3)	0,014
Entorrinal	1,6 (0,3)	1,6 (0,4)	0,377	1,6 (0,4)	1,6 (0,3)	0,429
Fusiforme	7,6 (1,6)	8,5 (0,9)	0,034	7,4 (1,2)	7,9 (1,0)	0,113
Temporal inferior	9,0 (1,9)	10,8 (1,3)	0,002	8,3 (1,8)	9,9 (1,4)	0,011
Giro temporal médio	8,1 (1,6)	9,7 (1,1)	0,003	8,7 (1,1)	10,1 (1,1)	0,002
Giro para hipocampal	1,6 (0,2)	1,7 (0,4)	0,234	1,6 (0,2)	1,8 (0,3)	0,010
Temporal superior	9,6 (1,6)	10,6 (1,6)	0,047	8,8 (1,0)	9,9 (1,4)	0,012
Polo temporal	2,5 (0,4)	2,4 (0,5)	0,266	2,5 (0,5)	2,6 (0,4)	0,430
Giro temp. transversal	0,9 (0,1)	1,0 (0,2)	0,067	0,7 (0,1)	0,8 (0,2)	0,108
Córtex occipital						
Cuneus	2,5 (0,4)	2,9 (0,5)	0,015	2,7 (0,6)	2,9 (0,6)	0,218
Occipital lateral	9,6 (1,8)	11,0 (1,7)	0,026	10,0 (2,0)	10,5 (2,0)	0,250
Giro lingual	5,4 (0,8)	6,3 (0,9)	0,006	5,7 (1,0)	6,7 (0,8)	0,004
Córtex cingulado						
Cingulado ant. caudal	1,3 (0,2)	1,6 (0,4)	0,033	1,6 (0,5)	1,9 (0,3)	0,010
Istmo cingulado	2,0 (0,3)	2,4 (0,3)	0,009	1,8 (0,3)	2,2 (0,3)	0,0006
Cingulado ant. rostral	1,9 (0,4)	2,3 (0,5)	0,016	1,4 (0,3)	1,7 (0,4)	0,012
Cingulado posterior	2,4 (0,4)	2,7 (0,4)	0,065	2,2 (0,6)	2,7 (0,4)	0,005
Ínsula	6,2 (1,0)	6,7 (0,9)	0,117	6,0 (1,1)	6,2 (0,8)	0,345

DIGH: Deficiência isolada do hormônio do crescimento

Tabela 5. Volumes absolutos da substância branca e da região subcortical (cm³), esquerdo e direito, expressos em média (desvio padrão) e comparados pelo teste t de Student; valores de $p < 0,005$ em negrito

Parâmetros	ESQUERDO			DIREITO		
	DIGH	Controles	p	DIGH	Controles	p
Substância branca						
Caudal médio frontal	5,2 (1,0)	6,2 (1,2)	0,014	4,4 (0,6)	5,1 (0,9)	0,008
Órbita fronto lateral	5,3 (1,1)	5,9 (0,9)	0,087	5,6 (1,2)	6,4 (1,0)	0,031
Órbita fronto medial	3,4 (0,5)	3,5 (0,6)	0,232	3,5 (0,6)	3,9 (0,5)	0,067
Opercular	2,9 (0,5)	3,1 (0,6)	0,214	2,5 (0,4)	2,8 (0,6)	0,085
Orbital	0,8 (0,2)	0,8 (0,1)	0,391	1,1 (0,3)	1,1 (0,2)	0,481
Triangular	2,6 (0,4)	2,8 (0,4)	0,159	2,8 (0,5)	2,8 (0,6)	0,336
Giro precentral	12,0 (1,6)	14,1 (3,1)	0,019	11,6 (1,6)	13,8 (3,6)	0,030
Frontal médio rostral	9,6 (1,7)	11,0 (2,5)	0,052	9,5 (1,8)	11,3 (2,1)	0,013
Frontal superior	14,7 (1,9)	16,7 (3,9)	0,059	14,0 (2,5)	15,2 (3,7)	0,158
Polo frontal	0,3 (0,06)	0,3 (0,03)	0,105	0,4 (0,08)	0,3 (0,06)	0,182
Parietal inferior	7,7 (1,2)	8,7 (1,3)	0,030	9,1 (1,4)	11,1 (3,9)	0,038
Pericalcarino	2,7 (0,7)	3,2 (0,5)	0,023	2,8 (0,7)	3,5 (0,5)	0,001
Giro pós central	6,4 (1,1)	7,2 (1,3)	0,060	6,0 (1,1)	6,9 (1,6)	0,058
Precuneus	7,0 (0,8)	8,1 (1,5)	0,012	7,5 (0,9)	8,4 (2,0)	0,082
Parietal superior	9,6 (1,5)	11,5 (2,6)	0,014	8,7 (1,2)	10,8 (2,7)	0,009
Giro supra marginal	8,0 (1,7)	8,3 (2,0)	0,307	7,2 (1,1)	8,3 (2,1)	0,055
Lóbulo paracentral	3,2 (0,6)	3,6 (0,7)	0,072	4,1 (0,7)	4,6 (1,3)	0,093
Sulco temporal superior	2,3 (0,5)	2,6 (0,6)	0,104	2,1 (0,5)	2,6 (0,4)	0,006
Entorrinal	0,6 (0,1)	0,8 (0,2)	0,021	0,7 (0,2)	0,8 (0,2)	0,042
Fusiforme	5,0 (0,9)	5,6 (1,0)	0,063	4,9 (1,0)	5,5 (1,0)	0,058
Temporal inferior	5,1 (1,0)	6,0 (1,0)	0,016	4,6 (0,8)	5,5 (1,2)	0,021
Giro temporal médio	4,3 (0,8)	5,0 (1,0)	0,026	4,6 (0,8)	5,6 (1,6)	0,030
Giro para hipocampal	1,2 (0,2)	1,4 (0,3)	0,067	1,2 (0,2)	1,4 (0,2)	0,002
Temporal superior	6,9 (1,1)	7,3 (1,6)	0,188	5,5 (0,6)	6,5 (1,6)	0,024
Polo temporal	0,6 (0,1)	0,7 (0,2)	0,333	0,7 (0,1)	0,7 (0,1)	0,208
Giro temp. transversal	0,8 (0,1)	0,8 (0,1)	0,270	0,6 (0,1)	0,6 (0,1)	0,128
Cuneus	2,0 (0,4)	2,4 (0,5)	0,012	2,2 (0,5)	2,4 (0,5)	0,137
Occipital lateral	7,4 (1,1)	9,9 (2,8)	0,002	7,7 (1,5)	9,5 (3,2)	0,041
Giro lingual	4,6 (1,1)	5,1 (0,6)	0,087	5,0 (1,2)	6,0 (0,9)	0,009
Cingulado ant. caudal	2,1 (0,5)	2,6 (0,5)	0,014	2,1 (0,5)	2,8 (0,5)	0,001
Istmo cingulado	3,2 (0,5)	3,6 (0,6)	0,039	2,8 (0,4)	3,2 (0,5)	0,013
Cingulado ant. rostral	2,0 (0,6)	2,5 (0,5)	0,018	1,5 (0,5)	1,8 (0,3)	0,015
Cingulado posterior	3,6 (0,6)	4,2 (0,6)	0,018	3,3 (0,6)	3,9 (0,5)	0,010
Ínsula	9,0 (1,1)	9,3 (1,1)	0,266	8,6 (1,2)	8,8 (1,2)	0,374
Subcortical						
Tálamo	6,7 (1,0)	7,0 (0,8)	0,199	6,4 (1,0)	6,8 (0,7)	0,141
Caudado	3,3 (0,6)	3,4 (0,5)	0,273	3,2 (0,6)	3,4 (0,5)	0,187
Putâmen	4,2 (0,8)	4,5 (0,6)	0,180	4,4 (0,7)	4,5 (0,5)	0,366
Pálido	1,7 (0,3)	1,8 (0,3)	0,054	1,7 (0,3)	1,8 (0,3)	0,089
Hipocampo	3,4 (0,5)	3,7 (0,5)	0,032	3,5 (0,6)	3,9 (0,4)	0,019
Amígdala	1,2 (0,2)	1,3 (0,2)	0,090	1,5 (0,2)	1,6 (0,2)	0,094
Área accubens	0,3 (0,1)	0,3 (0,1)	0,456	0,4 (0,1)	0,4 (0,1)	0,206
Diencefalo ventral	3,3 (0,4)	3,5 (0,3)	0,069	3,2 (0,4)	3,4 (0,2)	0,022

DIGH: Deficiência isolada do hormônio do crescimento

Os volumes cerebrais normalizados (porcentagem do volume de cada região em relação ao volume intracraniano) estão representados na tabela 6 (região cortical), na tabela 7 (substância branca) e na tabela 8 (região subcortical). Os volumes cerebrais normalizados foram significativamente maiores no grupo DIGH em 6 regiões (tabela 9): substância branca do polo frontal direito ($p = 0,001$), substância branca do polo frontal esquerdo ($p = 0,0001$), substância branca ínsula direita ($p = 0,0002$), substância branca ínsula esquerda ($p = 0,0003$), córtex ínsula direita ($p = 0,002$) e caudado esquerdo ($p = 0,002$). Os tamanhos de efeito d de Cohen foram superiores a 0,8, demonstrando um grande tamanho de efeito que se traduz em maior volume normalizado nessas sub-regiões no grupo DIGH.

Quatro estruturas subcorticais apresentaram evidências sugestivas de que os volumes cerebrais normalizados eram maiores na DIGH (tabela 8): o tálamo esquerdo 0,55 (0,06) versus 0,49 (0,03), $p = 0,006$; o tálamo direito 0,52 (0,05) versus 0,47 (0,04), $p = 0,025$; o caudado direito 0,26 (0,03) versus 0,24 (0,01), $p = 0,046$; o putâmen direito 0,36 (0,05) versus 0,31 (0,03), $p = 0,013$.

Dez indivíduos no grupo DIGH (77%) e 10 controles (71%) apresentaram escala de Fazekas dentro da normalidade ($\text{Fazekas} \leq 1$) (tabela 10) e nenhum desses indivíduos apresentou anormalidade no escore de MTA (tabela 11). Não houve diferença entre os grupos em ambas as escalas.

Também não houve diferença no delta do envelhecimento cerebral em comparação com dados cronológicos: 10,5 (4,8) versus 9,6 (5,8) anos, comparando DIGH versus controles, respectivamente. O número de indivíduos com resiliência ao envelhecimento cerebral (delta negativo) foi semelhante nos dois grupos. Apenas um controle apresentou envelhecimento acelerado (delta positivo), indicando que a rede neural treinada subestimou a idade cerebral prevista em ambos os grupos (figura 13).

Tabela 6. Volumes corticais normalizados esquerdo e direito, média (desvio padrão), expressos em porcentagem do volume intracraniano para cada grupo, comparados pelo teste t de Student; valores de $p < 0,005$ em negrito

Parâmetros	ESQUERDO			DIREITO		
	DIGH	Controles	<i>p</i>	DIGH	Controles	<i>p</i>
Córtex frontal						
Caudal médio frontal	0,43 (0,06)	0,41 (0,04)	0.423	0,37 (0,03)	0,37 (0,06)	0.815
Órbita fronto lateral	0,52 (0,06)	0,48 (0,05)	0.200	0,51 (0,05)	0,48 (0,05)	0.295
Órbita fronto medial	0,40 (0,04)	0,36 (0,04)	0.028	0,40 (0,05)	0,39 (0,05)	0.455
Opercular	0,31 (0,06)	0,28 (0,04)	0.212	0,25 (0,02)	0,24 (0,04)	0.297
Orbital	0,15 (0,02)	0,15 (0,03)	0.561	0,20 (0,03)	0,19 (0,04)	0.321
Triangular	0,25 (0,03)	0,22 (0,04)	0.098	0,29 (0,03)	0,25 (0,04)	0.044
Giro precentral	0,93 (0,07)	0,87 (0,10)	0.117	0,94 (0,08)	0,84 (0,11)	0.020
Frontal médio rostral	1,01 (0,12)	0,95 (0,10)	0.227	1,00 (0,09)	0,99 (0,11)	0.865
Frontal superior	1,52 (0,10)	1,38 (0,14)	0.010	1,45 (0,14)	1,31 (0,12)	0.013
Polo frontal	0,09 (0,01)	0,07 (0,01)	0.032	0,10 (0,01)	0,10 (0,02)	0.399
Córtex parietal						
Parietal inferior	0,70 (0,08)	0,74 (0,12)	0.415	0,92 (0,11)	0,90 (0,15)	0.719
Pericalcarino	0,13 (0,03)	0,15 (0,03)	0.193	0,14 (0,02)	0,16 (0,03)	0.059
Giro pós central	0,66 (0,07)	0,64 (0,07)	0.521	0,66 (0,11)	0,60 (0,07)	0.159
Precuneus	0,57 (0,05)	0,58 (0,05)	0.628	0,60 (0,05)	0,59 (0,06)	0.604
Parietal superior	0,81 (0,08)	0,81 (0,08)	0.946	0,81 (0,06)	0,78 (0,11)	0.377
Giro supra marginal	0,75 (0,11)	0,69 (0,07)	0.124	0,65 (0,08)	0,63 (0,08)	0.440
Córtex fronto-parietal						
Lóbulo paracentral	0,23 (0,03)	0,21 (0,02)	0.090	0,24 (0,04)	0,24 (0,02)	0.717
Córtex temporal						
Sulco temp. superior	0,15 (0,03)	0,14 (0,01)	0.580	0,13 (0,02)	0,13 (0,02)	0.871
Entorrinal	0,13 (0,02)	0,11 (0,02)	0.024	0,13 (0,02)	0,11 (0,02)	0.108
Fusiforme	0,61 (0,07)	0,60 (0,08)	0.661	0,60 (0,07)	0,56 (0,07)	0.140
Temporal inferior	0,73 (0,10)	0,76 (0,08)	0.370	0,68 (0,10)	0,70 (0,11)	0.643
Giro temporal médio	0,66 (0,09)	0,68 (0,06)	0.573	0,71 (0,08)	0,71 (0,07)	0.907
Giro para hipocampal	0,13 (0,01)	0,12 (0,03)	0.201	0,12 (0,02)	0,12 (0,01)	0.807
Temporal superior	0,78 (0,08)	0,74 (0,07)	0.262	0,72 (0,06)	0,69 (0,07)	0.384
Polo temporal	0,21 (0,03)	0,17 (0,04)	0.019	0,21 (0,04)	0,18 (0,04)	0.142
Giro temp. transversal	0,07 (0,01)	0,07 (0,01)	0.626	0,06 (0,01)	0,05 (0,01)	0.430
Córtex occipital						
Cuneus	0,20 (0,03)	0,20 (0,03)	0.759	0,22 (0,03)	0,20 (0,03)	0.205
Occipital lateral	0,78 (0,07)	0,77 (0,10)	0.738	0,81 (0,10)	0,74 (0,11)	0.093
Giro lingual	0,44 (0,05)	0,44 (0,06)	0.880	0,46 (0,04)	0,47 (0,06)	0.673
Córtex cingulado						
Cing. anterior caudal	0,11 (0,02)	0,11 (0,02)	0.871	0,12 (0,03)	0,13 (0,02)	0.371
Istmo cingulado	0,16 (0,01)	0,16 (0,01)	0.945	0,14 (0,01)	0,15 (0,01)	0.046
Cing. anterior rostral	0,15 (0,02)	0,16 (0,02)	0.607	0,11 (0,02)	0,12 (0,03)	0.363
Cingulado posterior	0,20 (0,02)	0,18 (0,02)	0.195	0,18 (0,04)	0,19 (0,01)	0.367
Ínsula	0,51 (0,04)	0,47 (0,04)	0.033	0,49 (0,04)	0,43 (0,04)	0.002

DIGH: Deficiência isolada do hormônio do crescimento

Tabela 7. Volumes da substância branca normalizados esquerdo e direito, média (desvio padrão), expressos em porcentagem do volume intracraniano para cada grupo, comparados pelo teste t de Student; valores de $p < 0,005$ em negrito

Parâmetros	ESQUERDO			DIREITO		
	DIGH	Controles	<i>p</i>	DIGH	Controles	<i>p</i>
Frontal						
Caudal médio frontal	0,42 (0,04)	0,43 (0,06)	0.698	0,35 (0,03)	0,36 (0,04)	0.913
Órbita fronto lat.	0,43 (0,05)	0,41 (0,05)	0.282	0,45 (0,06)	0,45 (0,05)	0.847
Órbita fronto med	0,27 (0,03)	0,24 (0,02)	0.021	0,29 (0,03)	0,27 (0,02)	0.158
Opercular	0,24 (0,04)	0,21 (0,03)	0.118	0,20 (0,03)	0,19 (0,03)	0.369
Orbital	0,06 (0,01)	0,05 (0,01)	0.091	0,08 (0,01)	0,07 (0,01)	0.049
Triangular	0,21 (0,03)	0,19 (0,02)	0.146	0,22 (0,02)	0,20 (0,03)	0.048
Giro precentral	0,98 (0,06)	0,98 (0,16)	0.925	0,95 (0,10)	0,96 (0,02)	0.870
Frontal médio rostral	0,78 (0,10)	0,77 (0,13)	0.734	0,77 (0,08)	0,79 (0,10)	0.667
Frontal superior	1,21 (0,11)	1,17 (0,21)	0.516	1,14 (0,13)	1,06 (0,19)	0.237
Polo frontal	0,02 (0,01)	0,01 (0,01)	0.00009	0,03 (0,01)	0,02 (0,01)	0.001
Parietal						
Parietal inferior	0,63 (0,06)	0,61 (0,08)	0.442	0,74 (0,10)	0,78 (0,23)	0.604
Pericalcarino	0,22 (0,04)	0,22 (0,03)	0.763	0,22 (0,04)	0,24 (0,03)	0.152
Giro pós central	0,52 (0,04)	0,50 (0,06)	0.368	0,49 (0,04)	0,48 (0,08)	0.785
Precuneus	0,57 (0,05)	0,57 (0,06)	0.763	0,61 (0,08)	0,58 (0,10)	0.385
Parietal superior	0,78 (0,08)	0,80 (0,14)	0.638	0,72 (0,09)	0,75 (0,15)	0.483
Giro sup marginal	0,64 (0,09)	0,58 (0,10)	0.089	0,59 (0,05)	0,58 (0,11)	0.761
Fronto parietal						
Lób. paracentral	0,26 (0,03)	0,25 (0,04)	0.516	0,33 (0,04)	0,32 (0,07)	0.618
Temporal						
Sulco temp. sup.	0,18 (0,04)	0,18 (0,04)	0.776	0,17 (0,04)	0,18 (0,03)	0.615
Entorrinal	0,05 (0,01)	0,05 (0,01)	0.447	0,05 (0,01)	0,05 (0,01)	0.645
Fusiforme	0,41 (0,05)	0,39 (0,04)	0.307	0,40 (0,07)	0,38 (0,04)	0.557
Temporal inferior	0,41 (0,06)	0,42 (0,04)	0.869	0,38 (0,06)	0,38 (0,06)	0.914
Giro temp. médio	0,35 (0,05)	0,35 (0,04)	0.955	0,38 (0,06)	0,39 (0,08)	0.757
Giro para hipocampal	0,10 (0,01)	0,09 (0,01)	0.348	0,10 (0,01)	0,10 (0,01)	0.999
Temp. superior	0,56 (0,06)	0,51 (0,07)	0.054	0,45 (0,05)	0,45 (0,08)	0.995
Polo temporal	0,05 (0,01)	0,04 (0,01)	0.126	0,05 (0,01)	0,05 (0,01)	0.038
Giro temp. transv.	0,06 (0,01)	0,05 (0,01)	0.074	0,04 (0,01)	0,04 (0,01)	0.178
Occipital						
Cuneus	0,16 (0,03)	0,17 (0,02)	0.585	0,18 (0,02)	0,16 (0,02)	0.285
Occipital lateral	0,60 (0,06)	0,69 (0,15)	0.073	0,63 (0,11)	0,66 (0,18)	0.652
Giro lingual	0,38 (0,06)	0,36 (0,03)	0.331	0,41 (0,08)	0,42 (0,05)	0.528
Cingulado						
Cing. ant. caudal	0,17 (0,04)	0,18 (0,02)	0.761	0,17 (0,03)	0,19 (0,02)	0.058
Istmo cingulado	0,26 (0,02)	0,25 (0,02)	0.261	0,23 (0,01)	0,22 (0,02)	0.571
Cing. ant. rostral	0,16 (0,03)	0,17 (0,03)	0.378	0,12 (0,02)	0,13 (0,02)	0.262
Cing. posterior	0,30 (0,04)	0,29 (0,02)	0.607	0,27 (0,03)	0,27 (0,01)	0.894
Ínsula	0,74 (0,06)	0,65 (0,04)	0.00027	0,70 (0,05)	0,61 (0,05)	0.0002

DIGH: Deficiência isolada do hormônio do crescimento

Tabela 8. Volumes da região subcortical normalizados esquerdo e direito, média (desvio padrão), expressos em porcentagem do volume intracraniano para cada grupo, comparados pelo teste t de Student; valores de $p < 0,005$ em negrito

Parâmetros	ESQUERDO			DIREITO		
	DIGH	Controles	<i>p</i>	DIGH	Controles	<i>p</i>
Tálamo	0,55 (0,06)	0,49 (0,03)	0,006	0,52 (0,05)	0,47 (0,04)	0,025
Caudado	0,27 (0,02)	0,24 (0,02)	0,002	0,26 (0,03)	0,24 (0,01)	0,046
Putâmen	0,34 (0,05)	0,31 (0,04)	0,111	0,36 (0,05)	0,31 (0,03)	0,013
Pálido	0,13 (0,02)	0,13 (0,01)	0,419	0,13 (0,01)	0,13 (0,01)	0,164
Hipocampo	0,27 (0,01)	0,26 (0,03)	0,231	0,28 (0,04)	0,27 (0,02)	0,426
Amígdala	0,10 (0,01)	0,09 (0,01)	0,336	0,12 (0,01)	0,11 (0,01)	0,205
Área accubens	0,02 (0,01)	0,02 (0,01)	0,206	0,03 (0,01)	0,03 (0,01)	0,523
Diencefalo ventral	0,27 (0,01)	0,25 (0,02)	0,005	0,26 (0,01)	0,24 (0,01)	0,024

DIGH: Deficiência isolada do hormônio do crescimento

Tabela 9. Comparação dos volumes cerebrais normalizados, expressos em média (desvio padrão), do percentual de cada região (%) em relação ao volume intracraniano de cada grupo, com valores de $p < 0,005$. O tamanho do efeito d (d) de Cohen também é mostrado; d = 0,2 é pequeno, d = 0,5 é médio e d $\geq 0,8$ é grande

Parâmetros	DIGH	Controles	IC 95%	<i>p</i>	d
Substância branca					
Polo frontal direito	0,03 (0,01)	0,02 (0,01)	0,03 a 0,09	0,001	1,47
Polo frontal esquerdo	0,02 (0,01)	0,01 (0,01)	0,02 a 0,07	0,0001	1,98
Ínsula direita	0,70 (0,05)	0,61 (0,05)	0,48 a 1,34	0,0002	1,70
Ínsula esquerda	0,74 (0,06)	0,65 (0,04)	0,44 a 1,30	0,0003	1,64
Substância cinzenta					
Ínsula direita	0,49 (0,04)	0,43 (0,04)	0,22 a 0,90	0,002	1,29
Caudado esquerdo	0,27 (0,02)	0,24 (0,02)	0,11 a 0,45	0,002	1,32

DIGH: Deficiência isolada do hormônio do crescimento; IC: intervalo de confiança

Tabela 10. Classificação da escala de FAZEKAS. O valor de p pelo teste exato de Fisher não foi significativo ($p = 0,507$)

FAZEKAS	DIGH	Controles
0	3	1
1	7	9
2	3	4
3	0	0

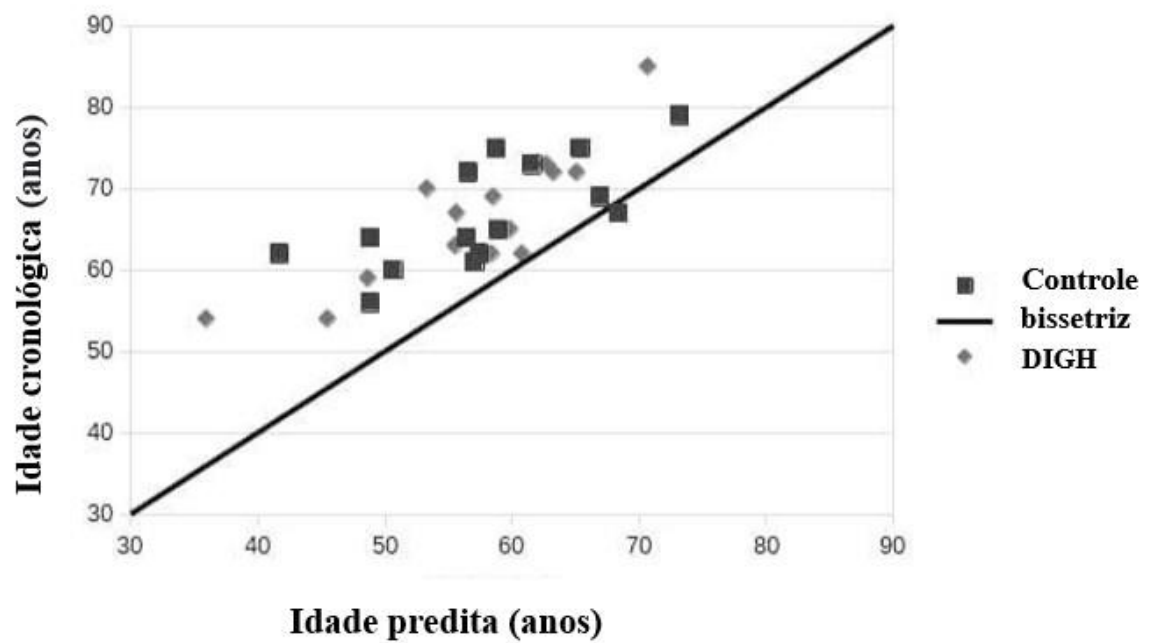
DIGH: Deficiência isolada do hormônio do crescimento

Tabela 11. Classificação do escore de MTA. O valor de p pelo teste exato de Fisher não foi significativo ($p = 1$)

MTA	DIGH	Controles
0	4	4
1	9	10
2	0	0
3	0	0
4	0	0

DIGH: Deficiência isolada do hormônio do crescimento; MTA: atrofia mesial temporal

Figura 13. Relação entre a idade cerebral predita pela rede neuronal treinada e a idade cronológica, em anos, em indivíduos com deficiência isolada do hormônio do crescimento (DIGH) e controles. Apenas um controle ficou abaixo da bissetriz, com delta positivo, indicando que a rede neuronal treinada subestimou a idade dos indivíduos de ambos os grupos



6 DISCUSSÃO

Neste estudo transversal, verificamos que a grande maioria dos valores absolutos de espessura cortical e de volumes cerebrais regionais foram semelhantes em indivíduos com DIGH não tratada ao longo da vida, com mais de 50 anos de idade, em comparação com indivíduos recrutados nos mesmos domicílios ou bairros e faixa etária. Quando corrigidos pelo VIC, seis regiões apresentaram maior volume normalizado e grande tamanho de efeito (d de Cohen maior que 0,8 e valor de $p < 0,005$): substância branca polo frontal direito e esquerdo, substância branca ínsula direita e esquerda, córtex ínsula direita e caudado esquerdo, resultando em maiores volumes normalizados no grupo DIGH. Estes dados são particularmente relevantes pois foram obtidos em grupos pareados em idade, gênero, percentual de analfabetos, escolaridade, tabagismo, pressão arterial, escalas Fazekas e MTA.

Sabe-se que a ínsula estabelece redes com o córtex pré-frontal e o estriado (composto pelo núcleo caudado e pelo núcleo lentiforme), especializado em formar e ordenar representações interoceptivas que apoiam o controle de órgãos viscerais e processos fisiológicos, servindo uma ampla variedade de funções em humanos, desde o processamento sensorial e afetivo até a cognição de alto nível (FERMIN; FRISTON; YAMAWAKI, 2022; UDDIN; NOMI; HÉBERT-SEROPIAN et al., 2017). Especular uma relação entre os dados deste trabalho e a funcionalidade da ínsula, do córtex pré-frontal e do estriado é tentador, mas vai além do propósito deste trabalho, cuja ênfase é dada aos dados morfométricos. Por outro lado, os presentes dados sugerem que o desenvolvimento ou a manutenção dessas regiões é menos dependente da função do eixo somatotrópico (ou seja, GHRH, GH hipofisário e IGF1 circulante), que é gravemente diminuído nesses indivíduos com DIGH ao longo da vida. Estas seis regiões específicas do cérebro, corrigidas por VIC, expandem a lista de estruturas que têm volume relativamente preservado nesta condição grave de DIGH não tratada, como ovários, próstata, comprimento axial ocular e largura das vias aéreas faríngeas semelhante aos controles e o aumento dos volumes normalizados do fígado, rins e pâncreas (OLIVEIRA; SALVATORI, NÓBREGA et al., 2008). Dados atuais indicam que o nanismo proporcional nesta DIGH se refere à proporção entre tronco e membros, com crescimento desigual de diferentes estruturas, refletindo a importância dos circuitos extra-hipofisários para o crescimento e função de tecidos, com relevância fisiológica hierárquica como o cérebro, para os quais insulina (CHEN; QIU; YU et al., 2021; FRAZIER; BETTCHER; DUTT et al., 2015), IGF2 (PARDO; CHENG; SITBON et al., 2019), GH cerebral (GOSSARD; DIHL; PELLETIER et al., 1987) e IGF1 e

IGF2 cerebrais (ROTWEIN; BURGESS; MILBRANDT et al., 1988; NYBERG, 2000) parecem especialmente importantes.

Nossos dados parecem concordar com a descrição de Nashiro et al. (NASHIRO; GUEVARA-AGUIRRE; BRASKIE et al., 2017) em indivíduos equatorianos com Síndrome de Laron, modelo de resistência ao GH, com altos níveis de GH e baixos de IGF1. Esses indivíduos resistentes ao GH têm maiores áreas de superfície corrigidas pelo VIC em várias regiões frontais e cinguladas e mostram tendências para maiores giros dentados e regiões CA1 do hipocampo associados a melhor desempenho cognitivo sugerindo que indivíduos com resistência ao GH têm estrutura e função cerebral favoráveis.

Foi demonstrado que o envelhecimento na DIGH de Itabaianinha está associado a desempenho cognitivo total semelhante, com melhor atenção e função executiva que controles, quando avaliada por uma bateria de testes psicológicos, a Avaliação Cognitiva Independente de Alfabetização (LICA) (BATISTA; KELLNER; SALVATORI et al., 2023). A função executiva é essencial para o controle cognitivo do comportamento, da saúde física e mental e do desempenho acadêmico e profissional e é regulada pelo polo frontal (DOYLE, 2006; HU; ZHANG, ZHANG et al., 2019), que se encontrou aumentado no volume normalizado em indivíduos com DIGH. Por outro lado, o hipotálamo e as regiões frontal e estriatal são particularmente sensíveis à insulina. As regiões da memória, do hipocampo e do cérebro visual também são moduladas pela insulina (KULLMANN; HENI; HALLSCHMID et al., 2016). O aumento da sensibilidade à insulina de ambas as coortes, dos indivíduos equatorianos resistentes ao GH (NASHIRO; GUEVARA-AGUIRRE; BRASKIE et al., 2017) e dos indivíduos brasileiros com DIGH (OLIVEIRA; SALVATORI, BARRETO-FILHO et al., 2012), pode ter implicado aumento dos volumes normalizados destas regiões.

Outra descoberta do nosso trabalho foi a ausência de diferença entre grupos no delta do envelhecimento cerebral. Ambos os grupos apresentaram o mesmo número de indivíduos com resiliência ao envelhecimento cerebral (valores de delta negativos), indicando que a rede neural treinada subestimou a idade cerebral prevista. É possível que ambos os grupos possam ter se beneficiado, em termos cerebrais, por viverem em um ambiente rural com hábitos de vida e alimentação saudáveis. Sabe-se que uma alimentação de melhor qualidade está associada a um desempenho superior em diversos testes de medição psicológica (WRIGHT; WALDSTEIN; KUCZMARSKI et al, 2017). Estes achados concordam com a normalidade da escala de Fazekas na maior parte dos indivíduos e em todos os indivíduos no escore de MTA em ambos os grupos. Os dados atuais concordam com a pontuação total semelhante demonstrada no LICA

em ambos os grupos (BATISTA; KELLNER; SALVATORI et al., 2023) e com a excelente qualidade de vida ao longo dos anos dos indivíduos DIGH (BARBOSA; SALVATORI; OLIVEIRA et al., 2009).

Este estudo tem como pontos fortes a singularidade da coorte de indivíduos adultos com DIGH congênita, não tratada, estudada e acompanhada por 30 anos, não disponível em outros lugares do mundo, a quantificação da morfometria cerebral e a previsão da idade cerebral por meio de rede neural treinada pelo mesmo examinador experiente (FILHO; BARBOSA; RONDINONI et al., 2017; VIEIRA; RONDINONI; GARRIDO-SALMON, 2020; DIZAJI; VIEIRA; KHODAEI et al., 2021).

O número relativamente baixo de indivíduos envolvidos é uma limitação neste trabalho. Esclarecemos, entretanto, que estudamos todos os indivíduos com DIGH acima de 50 anos e um grupo controle pareado por sexo, idade, alfabetização, anos de estudo e condições socioeconômicas. O tamanho da amostra, conforme observado anteriormente, não é tão crítico na notificação de condições raras como é para doenças comuns (MILLER; ZOHAR; STALLARD et al., 2018). A análise atual expande as características descritas de uma síndrome rara nesta coorte de DIGH, com uma redução natural no número desses indivíduos ao longo dos anos devido à redução do isolamento geográfico, de uniões consanguíneas e à disponibilidade de terapia de GH na infância (AGUIAR-OLIVEIRA; SALVATORI, 2021). Nesta situação, é importante coletar o máximo de informação possível sobre assuntos não abordados, como o envelhecimento cerebral. Mesmo assim, para sermos rigorosos, analisamos apenas comparações com valor de $p < 0,005$ (BENJAMIN; BERGER; JOHANNESSON et al., 2018; CHAWLA, 2017). Por esse motivo, outras estruturas subcorticais com evidências sugestivas ($0,005 < p < 0,05$) de que os volumes cerebrais normalizados eram maiores na DIGH do que nos controles não foram discutidas. Também não analisamos os dados por sexo, o que reduziria ainda mais o tamanho da amostra. No entanto, a relevância do tamanho cerebral utilizado nas comparações dos volumes cerebrais normalizados supera a importância do sexo na explicação das diferenças interindividuais nos volumes compartmentais (JÄNCKE; MÉRILLAT; LIEM et al, 2015).

7 CONCLUSÃO

- A DIGH congênita e não tratada ao longo da vida devido a uma mutação do GHRHR está associada à maioria das medições cerebrais absolutas semelhantes a dos controles.
- Os valores de espessura cortical são similares entre DIGH e controles, exceto o sulco temporal superior esquerdo que apresentou redução estatística da espessura cortical no grupo DIGH.
- Apenas oito volumes absolutos corticais foram reduzidos no grupo DIGH: pericalcarino direito, giro lingual direito, istmo cingulado direito, giro temporal médio direito e esquerdo, parietal inferior esquerdo, precuneus esquerdo e temporal inferior esquerdo. Apenas quatro volumes absolutos da substância branca foram reduzidos na DIGH: pericalcarino direito, giro para hipocampal direito, cingulado anterior caudal direito e occipital lateral esquerdo. Não houve diferença nos volumes absolutos nas estruturas subcorticais, cerebelo e tronco encefálico entre os grupos.
- Os volumes cerebrais normalizados da substância branca do polo frontal e da ínsula bilateralmente, do córtex da ínsula direita e do caudado esquerdo foram maiores em indivíduos com DIGH, com evidências sugestivas de que o tálamo e o putâmen também podem ser maiores em DIGH que os controles.
- Não houve diferença entre os grupos na classificação da escala de Fazekas e no escore MTA.
- A DIGH não parece interferir a resiliência ao envelhecimento cerebral.

8. PERSPECTIVAS DE NOVOS ESTUDOS

A possibilidade de estudar as funções corticais do indivíduo vivo, sem anestesia ou qualquer procedimento invasivo, proporcionada por técnicas de neuroimagem funcional, causou uma revolução na neuroanatomia funcional, especialmente relacionada ao córtex cerebral, revelando novas funções para áreas já conhecidas ou pouco conhecidas.

Com a evolução dos equipamentos, novas técnicas de RNM funcional surgiram e permitiram avançar no diagnóstico histológico das lesões, obter informações sobre a microcirculação cerebral (perfusão cerebral), os movimentos de moléculas de água nos tecidos cerebrais (DWI – difusão isotrópica), a capacidade de reserva de autorregulação cerebrovascular (BOLD-apneia ou vasorreatividade cerebral), o perfil metabólico das lesões (espectroscopia por RNM) e a visualização de tratos e conexões de substância branca (DTI – difusão tensional - e tractografia).

Foram realizadas, nesta mesma população, a aquisição de imagem de RNM Sagital CUBE FLAIR, Sagital CUBE T2, Sagital FSPGR BRAVO T1, Axial Difusão, Axial 3D SWAN e DTI (Tractografia) para a realização de estudos funcionais descritos acima, aos cuidados do Dr Antônio Carlos Santos, professor titular da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo que coordena a seção de ressonância magnética e o setor de neurorradiologia.

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.; BARTKE, A. Growth Hormone Deficiency: Health and Longevity. **Endocr Rev**, v. 40, n.2, p. 575-601, abr. 2019.
- 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.; 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.
- AGUIAR-OLIVEIRA, M.H.; SALVATORI, R. Lifetime growth hormone deficiency: Impact on growth, metabolism, body composition, and survival capacity. **In book: Handbook of growth and growth monitoring in health and disease**, p. 2699– 2710, out. 2012.
- AGUIAR-OLIVEIRA, M.H.; SALVATORI R. The state of Sergipe contribution to GH research: from Souza Leite to Itabaianinha syndrome. **Arch Endocrinol Metab**, v. 66, n. 6, p. 919-928, nov. 2022.
- 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.
- 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. 860-864, mar. 2006.
- ALLEN, J.S.; BRUSS, J.; BROWN, C.K. et al. Normal neuroanatomical variation due to age: The major lobes and a parcellation of the temporal region. **Neurobiol Aging**, v. 26, n. 9, p. 1245–1260, out. 2005.
- 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.
- BARBOSA, J.A.R.; SALVATORI, R.; OLIVEIRA C.R.P. et al. Quality of life in congenital, untreated, lifetime isolated growth hormone deficiency. **Psychoneuroendocrinology**, v. 34, n. 6, p. 894–900, jul. 2009.

- BARNES, J.; RIDGWAY, G.R.; BARTLETT, J. et al. Head size, age and gender adjustment in MRI studies: a necessary nuisance? **Neuroimage**, v. 53, n. 4, p. 1244-1255, dez. 2010.
- BARRETO-FILHO, J.A.; ALCANTARA, M.R.; SALVATORI, R. et al. Familial isolated growth hormone deficiency is associated with increased systolic blood pressure, central obesity, and dyslipidemia. **J Clin Endocrinol Metab**, v. 87, n. 5, p. 2018–2023, maio 2002.
- BARTZOKIS, G.; BECKSON, M.; LU, P.H. et al. Age-related changes in frontal and temporal lobe volumes in men: a magnetic resonance imaging study. **Arch Gen Psychiatry**, v. 58, n. 5, p. 461–465, maio 2001.
- BATISTA, V.O.; KELLNER, M.; SALVATORI, R. et al. Cognitive performance during senescence in untreated congenital isolated GH deficiency. **Endocr Connect**, v. 13, nov.2023.
- BENJAMIN, D.J.; BERGER, J.O.; JOHANNESSON, M. et al. Redefine statistical significance. **Nat Hum Behav**, v. 2, n. 1, p 6-10, jan. 2018.
- BONIFAZI, M.; BELA, E.; LUPO, C.; MARTELLI, G. et al. Influence of training on the response to exercise of adrenocorticotropin and growth hormone plasma concentrations in human swimmers. **Eur J Appl Physiol**, v. 78, n. 5, p. 394-397, out. 1998.
- BUCKNER, R.L.; HEAD, D.; PARKER J. et al. A unified approach for morphometric and functional data analysis in young, old, and demented adults using automated atlas-based head size normalization: reliability and validation against manual measurement of total intracranial volume. **Neuroimage**, v. 23, n.2, p. 724-738, out. 2004.
- CHAWLA, D.S. Big names in statistics want to shake up much-maligned P value. **Nature**, v. 548, p. 16-17, jul. 2017.
- 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.
- COLE, J.H.; FRANKE, K. Predicting age using neuroimaging: innovative brain ageing biomarkers. **Trends Neurosci**, v. 40, n. 12, p. 681–690, dez. 2017.
- COLE, J.H.; POUDEL, R.P.K.; TSAGKRASOULIS, D. et al. Predicting brain age with deep learning from raw imaging data results in a reliable and heritable biomarker. **Neuroimage**, v. 163, p. 115-124, dez. 2017.
- COSTA, U.M.; OLIVEIRA, C.R.; SALVATORI, R. et al. Brazilian adult individuals with untreated isolated GH deficiency do not have accelerated subclinical atherosclerosis. **Endocr Connect**, v. 5, n. 1, p. 41–46, jan.2016.
- COWELL, P.E.; TURETSKY, B.I.; GUR, R.C. et al. Sex differences in aging of the human frontal and temporal lobes. **J Neurosci**, v. 14, n. 8, p. 4748–4755, ago. 1994.

CUNHA, H.H. Desenvolvimento de um software para geração de redes complexas formadas a partir de estimativas de conectividade cerebral : Um estudo da espessura cortical no cérebro de indivíduos saudáveis e pacientes com epilepsia. Universidade de São Paulo, 2014

DESIKAN, R.S.; SÉGONNE F.; FISCHL B. et al. An automated labeling system for subdividing the human cerebral cortex on MRI scans into gyral based regions of interest. **Neuroimage**, v. 31, n. 3, p. 968-980, jul 2006.

DESTRIEUX, C. ; FISCHL, B.; DALE A. et al. Automatic parcellation of human. cortical gyri and sulci using standard anatomical nomenclature. **Neuroimage**, v. 53, n. 1, p. 1-15, out. 2010.

DIZAJI, A.S.; VIEIRA, B.H.; KHODAEI, M.R. et al. Linking Brain Biology to Intellectual Endowment: A Review on the Associations of Human Intelligence With Neuroimaging Data. **Basic Clin Neurosci**, v. 12, n. 1, p. 1-28, fev. 2021.

DOYLE, A.E. Executive functions in attention-deficit/hyperactivity disorder. **J Clin Psychiatry**, v. 67, n. 8, p. 21-26, jul. 2006.

FARO, A.C.N.; PEREIRA-GURGEL, V.M.; SALVATORI, R. et al. Ocular findings in adult subjects with an inactivating mutation in GH releasing hormone receptor gene. **Growth Horm IGF Res**, v. 34, p. 8-12, jun. 2017.

FAZEKAS, F.; CHAWLUK, J.B.; ALAVI, A. et al. MR signal abnormalities at 1.5 T in Alzheimer's dementia and normal aging. **Am J Roentgenol**, v. 149, n. 2, p. 351-356, ago. 1987.

FERMIN, A.S.R.; FRISTON K.; YAMAWAKI, S. An insula hierarchical network architecture for active interoceptive inference. **R Soc Open Sci**, v. 9, n. 6, jun. 2022.

FILHO, S.R.B.S.; BARBOSA, J.H.O.; RONDINONI, C. et al. Neuro-degeneration profile of Alzheimer's patients: A brain morphometry study. **Neuroimage Clin**, v. 15, p. 15-24, abr. 2017.

FISCHL, B.; KOUWE A.; DESTRIEUX, C. et al. Automatically parcellating the human cerebral cortex. **Cerebral Cortex**, v. 14, n. 1, p. 11-22, jan. 2004.

FRANKE, K.; ZIEGLER, G.; KLÖPPEL, S. et al. Estimating the age of healthy subjects from T1-weighted MRI scans using kernel methods: exploring the influence of various parameters. **Neuroimage**, v. 50, n. 3, p. 883-892, abr. 2010.

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.

GLEESON, H.K.; SOUZA, A.H.; GILL M.S. et al. Lipid profiles in untreated severe congenital isolated growth hormone deficiency through the lifespan. **Clin Endocrinol**, v. 57, n. 1, p. 89–95, jul. 2002.

- GOMES, M.R.; PIRES, I.; CASTRO, I.A. et al. Effect of moderate physical exercise on plasma and tissue levels of insulin-like growth factor-1 (IGF-1) in adult rats. **Nutr. Res**, v. 24, n. 7, p. 555-564, jul. 2004.
- GOOD, C.D.; JOHNSRUDE, I.S.; ASHBURNER, J. et al. A voxel-based morphometric study of ageing in 465 normal adult human brains. **Neuroimage**, v. 14, n. 1, p. 21–36, jul. 2001.
- 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.
- GUNNING-DIXON, F.M.; BRICKMAN, A.M.; CHENG, J.C. et al. Aging of cerebral white matter: a review of MRI findings. **Int J Geriatr Psychiatry**, v. 24, n. 2, p. 109–117, fev. 2009.
- HSU, Y.-Y.; SCHUFF, N.; DU, A.-T. et al. Comparison of automated and manual MRI volumetry of hippocampus in normal aging and dementia. **J Magn Reson Imaging**, v. 16, n. 3, p. 305–310, set. 2002.
- HU, Z.; ZHANG, J.; ZHANG, L. et al. Linking brain activation to topological organization in the frontal lobe as a synergistic indicator to characterize the difference between various cognitive processes of executive functions. **Neurophotonics**, v. 6, n. 2, p. 25008, abr. 2019.
- JÄNCKE, L.; MÉRILLAT, S.; LIEM, F. et al. Brain size, sex, and the aging brain. **Hum Brain Mapp**, v. 36 n. 1, p. 150-169, jan. 2015.
- 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.
- JUOTTONEN, K.; LAAKSO, M.P.; PARTANEN, K. et al. Comparative MR analysis of the entorhinal cortex and hippocampus in diagnosing Alzheimer disease. **AJNR Am J Neurorad**, v. 20, n. 1, p. 139–144, jan. 1999.
- KINNEY-FORSHEE, B.A.; KINNEY, N.E.; STEGER, R.W. et al. Could a deficiency in growth hormone signaling be beneficial to the aging brain? **Physiol Behav**, v. 80, n. 5, p. 589–594, fev. 2004.
- 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, abr. 1991.
- LARON, Z.; GINSBERG, S.; LILOS, P. et al. Body composition in untreated adult patients with Laron syndrome (primary GH insensitivity). **Clin Endocrinol**. v. 65, n. 1, p. 114–117, jul. 2006.

LEONARDBSEN, E.H.; PENG, H.; KAUFMANN, T. et al. Deep neural networks learn general and clinically relevant representations of the ageing brain. **Neuroimage**, v. 256, p. 119210, ago. 2022.

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**, v. 70, n. 2, p. 388-395, nov. 2020.

MCKHANN, G.M.; KNOPMAN, D.S.; CHERTKOW H. et al. The diagnosis of dementia due to Alzheimer's disease: recommendations from the National Institute on Aging-Alzheimer's Association workgroups on diagnostic guidelines for Alzheimer's disease. **Alzheimers Dement**, v. 7, n. 3, p. 263–269, maio 2011.

MENESES, M.S. *Neuroanatomia Aplicada*. 3. Ed. Rio de Janeiro: editora Guanabara Koogan, 2015.

MENEZES, M.; SALVATORI, R.; MELO, L.D. et al. Prolactin and sex steroids levels in congenital lifetime isolated GH deficiency. **Endocrine**, v. 44, n. 1, p. 207–211, ago. 2013.

MENEZES-OLIVEIRA, J.L.; MARQUES-SANTOS, C.; BARRETO-FILHO, J.A. et al. Lack of evidence of premature atherosclerosis in untreated severe isolated growth hormone (GH) deficiency due to a GH-releasing hormone receptor mutation. **J ClinEndocrinolMetab**, v. 91, n. 6, p. 2093–2099, jun. 2006.

MILLER, F.; ZOHAR, S.; STALLARD, N. et al. Approaches to sample size calculation for clinical trials in rare diseases. **Pharm Stat**, v. 17, n.3, p 214-230, maio 2018.

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.

NELLHAUS, G. Head circumference from birth to eighteen years. Practical composite international and interracial graphs. **Pediatrics**, v. 41, n. 1, p. 106-114, jan. 1986.

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.

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, C.R.P.; SALVATORI, R.; NOBREGA, L.M.A. et al. Sizes of abdominal organs in adults with severe short stature due to severe, untreated, congenital GH deficiency caused by a homozygous mutation in the GHRH receptor gene. **Clin Endocrinol**, v. 69, n. 1, p. 153-158, jun. 2008.

OLIVEIRA, F.T.; SALVATORI, R.; MARCONDES, J. et al. Altered sleep patterns in patients with non-functional GHRH receptor. **Eur J Endocrinol**, v. 177, n. 1, p. 51-57, jul. 2017.

OLIVEIRA-NETO, L.A.; NASCIMENTO, J.; SALVATORI, R. et al. Growth of teeth and bones in adult subjects with congenital untreated isolated growth hormone deficiency. **Growth Horm IGF Res**, v. 65, ago. 2022.

PACHECO, J.; GOH, J.O.; KRAUT, M.A. et al. Greater cortical thinning in normal older adults predicts later cognitive impairment. **Neurobiol Aging**, v. 36, n. 2, p. 903–908, fev. 2015.

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.

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.

PARK, J.H.; SEO, S.W.; KIM, C. et al. Pathogenesis of cerebral microbleeds: in vivo imaging of amyloid and subcortical ischemic small vessel disease in 226 individuals with cognitive impairment. **Ann Neurol**, v.73, n. 5, p. 584–593, maio 2013.

PRINS, N.D.; SCHELTENS, P. White matter hyperintensities, cognitive impairment and dementia: an update. **Nat Rev Neurol**, v. 11, n. 3, p. 157–165, mar. 2015.

RAMIREZ, J.; BEREZUK, C.; MCNEELY, A.A. et al. Imaging the perivascular space as a potential biomarker of neurovascular and neurodegenerative diseases. **Cell Mol Neurobiol**, v. 36, n. 2, p. 289–299, mar. 2016

RAZ, N.; LINDENBERGER, U.; RODRIGUE, K.M. et al. Regional brain changes in aging healthy adults: general trends, individual differences and modifiers. **Cereb Cortex**, v. 15, n. 11, p. 1676–1689, nov. 2005.

RAZ, N.; RODRIGUE, K.M. Differential aging of the brain: patterns, cognitive correlates and modifiers. **Neurosci Biobehav Rev**, v. 30, n. 6, p. 730–748, ago. 2006.

RAZ, N.; RODRIGUE, K.M.; HEAD, D. et al. Differential aging of the medial temporal lobe: a study of a five-year change. **Neurology**, v. 62, n. 3, p. 433–438, fev. 2004.

REINHEIMER, D.M.; ANDRADE, B.M.R.; NASCIMENTO, J.K.F. et al. Formant Frequencies, Cephalometric Measures, and Pharyngeal Airway Width in Adults With Congenital, Isolated, and Untreated Growth Hormone Deficiency. **J Voice**, v. 35, n. 1, p. 61-68, jan. 2021.

RESNICK, S.M.; PHAM, D.L.; KRAUT, M.A. et al. Longitudinal magnetic resonance imaging studies of older adults: a shrinking brain. **J Neurosci**, v. 23, n. 8. p. 3295–3301, abr. 2003.

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.

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 Clin Endocrinol Metab**, v. 84, n. 3, p. 917-923, mar. 1999.

SALVATORI, R.; SERPA, M.G.; PARMIGIANI, G. et al. GH response to hypoglycemia and clonidine in the GH-releasing hormone resistance syndrome. **J Endocrinol Invest**, v. 29, n. 9, p. 805–808, out. 2006.

SANTOS, H.T.; SILVA-ALBUQUERQUE, V.M.; SALVATORI, R. et al. Function and form of the shoulder in congenital and untreated growth hormone deficiency. **Endocrine**, v. 81, n. 3, p. 547-554, set. 2023.

SCHELTENS, P.; LAUNER, L.J.; BARKHOF, F. et al. **J Neurol**, v. 242, n. 9, p. 557-560, set. 1995.

SCHILLING, L.P.; BALTHAZAR, M.L.F.; RADANOVIC, M. et al. Diagnóstico da doença de Alzheimer: recomendações do Departamento Científico de Neurologia Cognitiva e do Envelhecimento da Academia Brasileira de Neurologia. **Dement Neuropsychol**, v. 16, n. 3, p. 25-39, set 2022.

SCHMIDT, R.; GRAZER, A.; ENZINGER, C. et al. MRI-detected white matter lesions: do they really matter?. **J Neural Transm**, v. 118, n. 5, p. 673-681, may 2011.

SHARMA, S.; HASELTON, J.; RAKOCZY, S. et al. Spatial memory is enhanced in long-living Ames dwarf mice and maintained following kainic acid induced neurodegeneration. **Mech Ageing Dev**, v. 131, n. 6, p. 422–435, jun. 2010.

SHEVAH, O.; KORNREICH, L.; GALATZER, A. et al. The intellectual capacity of patients with Laron syndrome (LS) differs with various molecular defects of the growth hormone receptor gene: correlation with CNS abnormalities. **Horm Metab Res**, v. 37, n. 12, p. 757–760, dez. 2005.

SHIM, Y.S.; YANG, D.W.; ROE, C.M. et al. Pathological correlates of white matter hyperintensities on magnetic resonance imaging. **Dement Geriatr Cogn Disord**, v. 39, n. 1–2, p. 92–104, jan. 2015.

SMITH, S.M.; VIDAURRE, D.; ALFARO-ALMAGRO, F. et al. Estimation of brain age delta from brain imaging. **Neuroimage**, v. 200, p. 528-539, out. 2019.

SOUZA, A.H.; FARIAS, M.I.; SALVATORI, R. et al. Lifetime, untreated isolated GH deficiency due to a GH-releasing hormone receptor mutation has beneficial consequences on bone status in older individuals, and does not influence their abdominal aorta calcification. **Endocrine**, v. 47, n. 1, p. 191–197, set. 2014.

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 Endocrinol Metabol**, v. 48, n. 3, p. 406-413, jun. 2004.

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.

SULLIVAN, E.V.; MARSH, L.; MATHALON, D.H. et al. Age-related decline in MRI volumes of temporal lobe gray matter but not hippocampus. **Neurobiol Aging**, v. 16, n. 4, p. 591-606, ago. 1995.

TISSERAND, D.J.; PRUESSNER, J.C.; ARIGITA, E.J.S. et al. Regional frontal cortical volumes decrease differentially in aging: an MRI study to compare volumetric approaches and voxel-based morphometry. **Neuroimage**, v. 17, n. 2, p. 657-669, out. 2002.

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, out. 2014.

UDDIN, L.Q.; NOMI, J.S.; HÉBERT-SEROPIAN, B. et al. Structure and Function of the Human Insula. **J Clin Neurophysiol**, v. 34, n. 4, p. 300-306, jul. 2017.

VAN CAUTER, E.; COPINSCHI, G.; Interrelationship between growth hormone and sleep. **Growth Horm IGF Res**, v.10, n. 2, p. S57-S62, abr. 2000.

VIEIRA, B.H.; RONDINONI, C.; RONDINONI, C. et al. Evidence of regional associations between age-related inter-individual differences in resting-state functional connectivity and cortical thinning revealed through a multi-level analysis. **Neuroimage**, v. 211, maio 2020.

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.

WRIGHT, R.S.; WALDSTEIN, S.R.; KUCZMARSKI, M.F. et al. Diet quality and cognitive function in an urban sample: findings from the Healthy Aging in Neighborhoods of Diversity across the Life Span (HANDLS) study. **Public Health Nutr**, v. 20, n. 1, p. 92-101, jan. 2017.

Apêndice A - Artigo, submetido a revista Journal of Endocrinological Investigation com fator de impacto 5.467

Brain morphometry and estimation of aging brain in subjects with congenital untreated isolated GH deficiency

Keila R Villar-Gouy¹, Carlos Ernesto Garrido Salmon^{2,3}, Roberto Salvatori⁴, Michael Kellner⁵, Miriam P O Krauss⁶, Tâmara O Rocha⁶, Erick Almeida de Souza², Vanderlan O Batista⁷, Ângela C Leal¹, Lucas B Santos¹, Enaldo V Melo⁸, Alécia A Oliveira-Santos¹, Carla R P Oliveira¹, Viviane C Campos¹, Elenilde G Santos¹, Nathalie O Santana¹, Francisco A Pereira¹, Rivia S Amorim⁹, José Donato-Junior¹⁰, José Augusto Soares Barreto Filho¹¹, Antonio Carlos Santos³, Manuel H. Aguiar-Oliveira¹

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

2- Faculty of Philosophy, Sciences and Letters of Ribeirao Preto, University of Sao Paulo Ribeirao Preto, SP, Brazil

3- Department of Medical Imaging, Hematology and Clinical Oncology of the Faculty of Medicine of Ribeirao Preto, University of Sao Paulo, Ribeirao Preto, SP, Brazil

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

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

6- Centro de Medicina Integrada de Sergipe (CEMISE), 49020-365 Aracaju, SE Brazil

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

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

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

10- Department of Physiology and Biophysics, Institute of Biomedical Sciences University of Sao Paulo 05508-900, Sao Paulo, Brazil

11- Division of Cardiology, Health Sciences Graduate Program, Federal University of Sergipe 49060–100, Aracaju, Sergipe, Brazil

Antonio C Santos and Manuel H Aguiar-Oliveira are contributed equally to this paper

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 structure in IGHD

Key words: GH; GHRH receptor; brain; aging, magnetic resonance imaging

Abstract

Purpose: Individuals with isolated GH deficiency (IGHD) due to a mutation in the GHRH receptor gene have a normal life expectancy and above 50 years of age, similar total cognitive performance, with better attention and executive function than controls. Our objectives were to evaluate their brain morphometry and brain aging using MRI.

Methods: Thirteen IGHD and 14 controls matched by age, sex, and education, were enrolled. Quantitative volumetric data and cortical thickness were obtained by automatic segmentation using Freesurfer software. The volume of each brain region was normalized by the intracranial volume. The difference between the predicted brain age estimated by MRI using a trained neuronal network, and the chronological age, was obtained. $p < 0.005$ was considered significant and $0.005 < p < 0.05$ as suggestive evidence of difference.

Results: In IGHD, most absolute values of cortical thickness and regional brain volumes were similar to controls, but normalized volumes were greater in the white matter in the frontal pole and in the insula bilaterally, and in the gray matter, in the right insula and in left Caudate ($p < 0.005$ for all comparisons) We also noticed suggestive evidence of a larger volume in IGHD in left thalamus ($p = 0.006$), right thalamus ($p = 0.025$), right caudate ($p = 0.046$) and right putamen ($p = 0.013$). Predicted brain ages were similar between groups.

Conclusion: IGHD is primarily associated with similar absolute brain measurements, and a set of larger normalized volumes, and does not appear to alter the process of brain aging.

Introduction

Prevertebrates grow using a variety of extra pituitary circuits, like insulin and insulin-like growth factors (IGFs). However, vertebrates have developed the somatotrophic axis with the pituitary growth hormone (GH) and circulating IGF type1 (IGF1), coupling their body growth with the increased ability to obtain food and to reproduce (1). The somatotrophic system (the somatotrophic axis and extrapituitary circuits), extraordinarily complex and sometimes redundant, supports proper growth and function of bones, muscles, joints as well teeth, skull, and brain development (2). Brain function seems to depend more on extra-pituitary circuits, namely insulin (3, 4), IGF2 (5), brain GH (6) and brain IGF1 and IGF2 (7, 8) than on the classical somatotrophic axis (pituitary GH and circulating IGF1) (1, 9).

We have previously described in the Brazilian city of Itabaianinha a large cohort of individuals with severe isolated GH deficiency (IGHD) caused by a homozygous mutation (c.57+1G→A) in the GHRH receptor (GHRHR) gene (*GHRHR* OMIM n.618157) (10). Most affected adults have not received GH replacement and exhibit normal lifespan (11), with an extended healthspan (1). Very recently we showed that aging in these IGHD subjects is associated with similar total cognitive performance, but better attention and executive function than local controls, measured by the Literacy Independent Cognitive Assessment (LICA) (12). The impact of this severe, lifetime congenital IGHD on the morphometry of the brain especially during aging is still unknown.

These individuals with IGHD present an unequal reduction in bone, non-bone, and dental measurements (2,13,14). For example, the reduction in tooth and head growth is of a smaller magnitude than the reduction in height (2). While the mean stature of IGHD individuals is 78% of controls, their head circumference is 92% of the normal local controls (15). The brain has 83.6% of its growth completed within the first year of life, with essentially full volumetric growth achieved during the first 3 years of life (16). Consequently, brain growth follows

different patterns of temporal regulation than body growth, suggesting other regulatory mechanisms beyond the somatotrophic axis that may impact brain structure in aging. We hypothesized that the dimensions of brain regions may be unequally affected by this IGHD. Furthermore, as the total cognitive performance of these IGHD individuals assessed by LICA is similar to that of one of the controls (12), we also hypothesize that the brain age predicted by MRI may also be similar. Our objectives were to assess the brain morphometry and the brain aging of these individuals, using MRI.

Subjects and Methods

Subjects

A cross-sectional study was carried out in individuals with IGHD living in Itabaianinha and recruited by telephone by the senior author (M.H.A.O). Inclusion criteria for IGHD were homozygosity for the c.57+1G→A *GHRHR* mutation, while homozygosity for the wild-type *GHRHR* allele was required for the control group. Exclusion criteria were age less than 50 years, previous GH replacement therapy, and history of traumatic brain injury (TBI) or liver and kidney diseases, hypothyroidism or thyrotoxicosis, positivity to HIV and syphilis serology, and reduced serum levels of folate or vitamin B12. Presently there are 54 identified homozygous IGHD subjects in the Itabaianinha cohort (17), of which 15 individuals are aged 50 or over. All the 15 agreed to participate, without any compensation. From our database of genotyped homozygous normal individuals (10), we selected 15 individuals, in the same age range, in the same households or neighborhoods. Two participants from the IGHD group (one with lacunar infarcts and the other with TBI), and one from the control group (previous stroke) were excluded. Therefore, the groups included 13 individuals with IGHD (5 men, range 54 to 85 years) and 14 controls (6 men, range 56 to 79 years). The Institutional Review Board of the Federal University of Sergipe approved these studies, and all subjects gave informed consent.

Study protocol

Clinical data

Clinical history was collected to record date of birth, sex, education, smoking, alcohol or recreational use, drug use, medication use, surgery history, current and previous pathologies. Height (m) and weight were measured, and body mass index (BMI) was calculated. Head circumference (cm) was measured as fronto-occipital perimeter, using an inextensible tape with a sensitivity of 0.1 cm and a capacity of 100 cm. Blood pressure (mmHg) was recorded as the average of the three measurements, obtained with an aneroid sphygmomanometer with a cuff suitable for IGHD subjects and controls.

Laboratory analyses

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

Image acquisition and processing

MRI was performed in Aracaju, capital of the State of Sergipe, on the same day as clinical and blood data collection, in groups of three or four individuals per session, between April and November 2022. All images were acquired using a 3T GE 750w MRI scanner (Waukesha, WI, USA), with a 32-channels head coil, without contrast agent. T1-weighted 3D structural MRI images were acquired using a sagittal FSPGR BRAVO T1 sequence: TR = 7.0ms, TE = 2.5ms, flip angle = 8°, FOV = 260 x 260 mm², slices = 180 and slice thickness = 1mm. The time for structural image acquisition was 6 min and 31 s. Brain segmentation was performed automatically using FreeSurfer software package, version 7.2, freely available for download in: (<https://surfer.nmr.mgh.harvard.edu/fswiki>). Destrieux brain atlas was used as reference atlas to estimate the volume of 174 anatomical regions (18), including gray (cortical and subcortical) and white matters. The imaging processing included whole-brain image extraction, tissue classification (segmentation), measurement of cortical thickness, absolute and

normalized gray and white matter volume of cortical and subcortical subregions. The right and left hemispheres were examined separately. The quality of the segmentation, the parcellation of brain volumes and their measurements were carried out by a single experienced examiner (C.E.G.S.). To quantify cortical thickness, the method described by Fischl et al., 2004 (19) was used. The volume values were normalized by the individual value of the intracranial volume, dividing the volume of each sub-region by the intracranial volume (IVC) multiplied by 100. Normalization seeks to minimize the variation between the interferences of individual differences in the sizes and regions of the brain (20). On the other hand, the ICV was not adjusted in the assessment of cortical thickness, which is considered independent of head size (21).

We also estimated the individual brain age from structural image using a trained neuronal network as recently described (22). The difference between predicted brain age and actual age (named as delta) was obtained. A positive delta may reflect accelerated aging and a negative delta suggests resilience to aging (23).

Statistical Analysis

Continuous variables were expressed as mean (standard deviation) and compared by Student's t test. Categorical variables were expressed as n (percentage) and compared by the Fisher's exact test. To evaluate the effect size, Cohen's d was used. Cohen's d takes the difference between two averages and expresses it in standard deviation units. In other words, it expresses how many standard deviations there are between the two means ($d = 0.2$ is small, $d = 0.5$ is medium, and $d \geq 0.8$ is a large effect size). The statistical software SPSS/PC 20.0 (SPSS, Inc., Chicago, IL) was used. Following recent trends to improve the reproducibility of scientific studies, in this work we consider values of $p < 0.005$ to be significant, with $0.005 < p < 0.05$ being suggestive evidence. To be rigorous, we will only discuss differences with a p-value <

0.005 (24, 25), reducing the possibility of fortuitous associations between the multiple variables studied.

Results

Table 1 shows the comparison of anthropometric, biochemical, blood pressure and intracranial volume data between the two groups. As expected, height, weight, head circumference and intracranial volume were lower in IGHD group ($p < 0.005$). There was no difference in the illiteracy rate and years of schooling between the groups. Similarly, no differences were observed in the distribution of professions between IGHD and controls (Table 2).

Table 3 shows the cortical thickness values for each group. Only left banks of the superior temporal sulcus showed a significant reduction in cortical thickness in IGHD ($p = 0.002$).

Table 4 shows the absolute cortical volumes. Only eight absolute volumes (in 174 subregions defined by the Destrieux brain atlas) were reduced in IGHD (left inferior parietal, $p = 0.001$; right pericalcarine cortex, $p = 0.001$; left precuneus, $p = 0.002$; left inferior temporal, $p = 0.002$; left middle temporal gyrus, $p = 0.003$; right middle temporal gyrus, $p = 0.002$; right lingual gyrus, $p = 0.004$; right isthmus of the cingulate, $p = 0.0006$)

Table 5 shows the absolute volumes of the cortical white matter and subcortical regions. Only four absolute volumes were reduced in IGHD (right pericalcarine cortex, $p = 0.001$; right parahippocampal gyrus, $p = 0.002$; left lateral occipital, $p = 0.002$; right caudal anterior cingulate, $p = 0.001$). There was no difference in the absolute volumes of optic chiasm, corpus callosum, cerebellum, and brain stem between the groups.

Normalized regional volumes (%) were greater in patients in the white matter in the frontal pole and in the insula bilaterally, and in the gray matter, in the right insula and in left Caudate, with all comparisons between groups with p values less than 0.005 (Table 6). The

Cohen's d effect sizes were greater than 0.8, showing a large effect size that translates into larger normalized volume in these subregions in the IGHD group. Four subcortical structures had suggestive evidence that normalized regional volumes were larger in IGHD, the left thalamus 0.55 (0.06.) vs. 0.49 (0.03), $p = 0.006$; the right thalamus 0.52.(0.05) vs 0.48 (0.04), $p = 0.025$; the right caudate 0. 27 (0.04) vs. 0.24 (0.02) $p = 0.046$; and the right putamen 0.36 (0.05) vs. 0.32 (0.03), $p = 0.013$.

There was no significant difference in brain aging delta compared to chronological data 10.5 (4.8) vs. 9.6 (5.8) years, comparing IGHD vs. controls, respectively. The number of individuals with resilience to brain aging (with negative delta values) was similar in both groups, 13 in each. Only one control had accelerated aging (positive delta), indicating that the trained neuronal network underestimated the predicted brain age in both groups (figure1).

Discussion

In this cross-sectional study, we have found that the vast majority of absolute values of cortical thickness and regional brain volumes were similar in individuals with lifelong, untreated IGHD over the age of 50 compared to local control subjects. matched by age, number of illiterates, scholarship, and occupations. However, when corrected by ICV, individuals with IGHD presented six regions with greater normalized volume: in the white matter, right and left frontal pole, right and left insula; and in the gray matter, the right insula and the left caudate. It is known that the insula establishes networks with the prefrontal cortex and the striatum (composed of the caudate nucleus and the lentiform nucleus), specialized in forming and ordering interoceptive representations that support habitual, model-based, and exploratory control of visceral organs and physiological processes, serving a wide variety of functions in humans, from sensory and affective processing to high-level cognition (26, 27). Speculating a relationship between the data in this article and the functionality of the insula, prefrontal cortex and striate is tempting, but goes beyond the purpose of this work, whose emphasis is given to

morphometric data. Conversely, the present data suggest that the development or maintenance of these regions is less dependent on the function of the somatotrophic axis (i.e., GHRH, pituitary GH, and circulating IGF1), which is severely blunted in these IGHD subjects throughout life. These six specific regions of the brain, corrected by ICV, expand the list of structures that have relatively preserved volume in this untreated severe IGHD condition, such as ovary and prostate, ocular axial length (28), and pharyngeal airways with similar width to controls (29), and the increased normalized volumes of the liver, kidney, and pancreas (14). Current data indicate that proportional dwarfism in this IGHD refers to the proportion between trunk and limbs, with unequal growth of different structures, reflecting the importance of extrapituitary circuits for the growth and function of tissues, with hierarchical physiological relevance such as the brain, for the which insulin (3, 4), IGF2 (5), brain GH (6) and brain IGF1 and IGF2 (7, 8) seem especially important.

Our data seem to agree with the description by (30) in Ecuadorian individuals with Laron Syndrome, a model of GH resistance, with high levels of GH and low levels of IGF1. These GH-resistant individuals have larger ICV-corrected surface areas in several frontal and cingulate regions and show trends toward greater dentate gyrus and CA1 regions of the hippocampus, associated with better cognitive performance, suggesting that individuals with GH resistance have favorable brain structure and function (30). We emphasize that these IGHD individuals in this cohort have type IB GH deficiency, with autosomal recessive inheritance and very low, but measurable GH secretion. The highest individual value obtained in the stimulatory tests was 1.0 $\mu\text{g/L}$, with a small but significant increase in GH during the insulin tolerance test (31). It is not known whether this minimal however active GH level can cause any subtle difference in the brain compared to patients with Laron Syndrome, in whom no GH action is detected.

Very recently, we showed that aging in the Itabaianinha DIGH is associated with similar total cognitive performance, but better attention and executive function than controls, when assessed by a battery of psychological tests, the Independent Cognitive Assessment of Literacy (LICA), appropriate for evaluate the cognitive function of people with little or no formal education (12). LICA is a 300-point test, composed of 13 subtests that assess memory, visual construction, executive function, attention, language, and calculation; we have translated the English version into Portuguese (12).

Executive function is essential for the cognitive control of behavior, physical and mental health, and academic and professional performance and is regulated by the frontal lobe (32, 33), whose pole has increased normalized volume in individuals with IGHD. On other hand, the hypothalamus, frontal and striatal regions are particularly sensitive to insulin. Memory, hippocampal, and visual brain regions are also modulated by insulin (34). The increased insulin sensitivity of both cohorts, the GH resistant Ecuadorian individuals (30), and the Brazilian IGHD subjects (35), can be implicated in the increased normalized volumes of these regions.

The number of individuals with resilience to brain aging (with negative delta values) was similar in both groups, indicating that the trained neuronal network underestimated brain age in both groups. It is possible that both groups can benefit in brain terms from living in a friendly rural environment, with a healthy lifestyle and eating habits, both associated with better performance on several psychological measurement tests (36). The similar resilience to brain aging between IGHD and controls agrees with the similar total cognitive performance in both groups, recently demonstrated (12), and the excellent quality of life of these individuals with IGHD, even when elderly (37).

This study has several strengths, such as the uniqueness of the cohort of adult individuals with congenital and untreated IGHD, not available in other parts of the world,

studied and followed for 30 years by this group, and the measurement of brain structure and brain age predicted by the same experienced examiner (38, 39, 40)

Our study has some limitations. The relatively low number of subjects is a limitation of the present study. However, we clarify that we studied all subjects with IGHD over 50 years of age and a control group highly matched by sex, age, literacy, years of study neighborhood, and socioeconomic conditions. As previously noted, the issue of sample size is not as critical in reporting rare conditions as it is for common diseases (41). The current description extends the description of a rare syndrome in this IGHD cohort, with a natural reduction in the number of GH-naïve individuals throughout life, due to the reduction of their geographic isolation and consanguineous unions, and the availability of GH therapy in infancy (17). In this situation, it is highly desirable to collect as much information as possible about unaddressed issues, such as brain aging. Even so, to be rigorous, we only analyzed comparisons with a p value < 0.005 . For this reason, other subcortical structures with suggestive evidence ($0.005 < p$ values < 0.05) that normalized regional volumes were larger in IGHD than in controls were not discussed. We also did not analyze the data by sex, which would further reduce the sample size. However, the brain size we use to compare normalized volumes is more important than sex in explaining interindividual differences in compartmental volumes (42).

The current study focused on untreated individuals with IGHD. Exploring the effects of GH replacement therapy on brain structure could provide additional information; however, as these individuals do not feel sick, but rather “just shrunken”, enthusiasm for GH treatment, after a moment of initial curiosity, has considerably reduced even in pediatric age. This makes the number of GH-treated individuals and the duration of treatment (often short) unsuitable for appropriate conclusions. On the other hand, treatment with depot GH given every 15 days for 6 months to adult IGHD subjects seemed to worsen the progression of atherosclerosis (43), which makes GH replacement studies in this cohort inadvisable.

In conclusion, congenital and life-long untreated IGHD due to a *GHRHR* mutation is associated with most absolute brain measurements like control. The normalized volumes of the insula, frontal cortical pole and caudate are larger in IGHD than controls, with suggestive evidence that the thalamus and putamen may also be larger. Furthermore, IGHD does not appear to impair resilience to brain aging. Longitudinal studies in this cohort can improve understanding of these findings.

Contributions

K.R.V.-G., C.E.G.S, A.C.S., M.H.A.-O: Conceptualization, Methodology, Investigation Project administration, supervision.

K.R.V.-G., V.O.B., A.C.L., L.B.S., A.A.O.-S., C.R.P.O, V.V.C, E.G.S, N.O.S. and M.H.A.-O. Investigation, Data Curation.

M.P.O.K., T.O.R., C.E.G.S., E.V.M. and E.A.deS., Investigation, Formal analysis.

K.R.V.-G, C.E.G.S., R.S., M.K., F.A.P., R.S.A., J.D.-J., A.C.S., J.A.S.B.F. and M.H.A.-O. Writing - Original Draft, Writing - Review & Editing.

Conflicts of interest:

R. Salvatori served in Novordisk and Ascendis advisory board.

Ethics approval and consent to participate

This research protocol and the statement of consent were approved by the Institutional Review Board of the Federal University of Sergipe. All participants were informed about the purpose of this study.

Consent to publish

Written informed consent was obtained from the subjects for anonymous publication of their individual details. The consent form is held by the authors and is available for review as requested.

Consent for publication

All authors have reviewed the contents of the manuscript being submitted, approve of its contents, and validate the accuracy of the data.

Funding

M.H.A-O is recipient of a productivity scholarship from *Conselho Nacional de Pesquisa* (CNPq): 307576/2022-1.

Acknowledgments

The authors thank the *Associação do Crescimento Físico e Humano de Itabaianinha*, *Centro de Medicina Integrada de Sergipe (CEMISE)*, Aracaju, SE Brazil, and Clinics Hospital - Ribeirão Preto Medical School, Ribeirão Preto, SP Brazil, for assistance.

Legend of figure 1: Relationship between predicted age s by the trained neuronal network and chronological age in subjects with isolated GH deficiency (IGHD) and controls. Only one control was below the bisector, with a positive delta, indicating that the trained neuronal network underestimated the age of individuals in both groups.

References

1. Aguiar-Oliveira MH, Bartke A. Growth Hormone Deficiency: Health and Longevity. *Endocr Rev* 2019 **40** 575-601. (<https://doi.org/10.1210/er.2018-00216>)
2. Oliveira-Neto LA, Nascimento JKF, Salvatori R, Oliveira- Santos AA, Girão RS, Silva EV, Santos ALM, Cunha MM, Bittencourt MAV, Rodrigues GT, Andrade BMR, Oliveira AHA, Valença EHO, Aguiar-Oliveira MH. Growth of teeth and bones in adult subjects with congenital untreated isolated growth hormone deficiency. *Growth Horm IGF Res* 2022 **65** 101469. (<https://doi.org/10.1016/j.ghir.2022.101469>)
3. 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* 2022 **43** 275-283.
(<https://doi.org/10.1097/MNM.0000000000001511>)

4. 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** 622-628.
(<https://doi.org/10.1017/S1355617715000624>)

5. 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>)

6. 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** 251-256.
([https://doi.org/10.1016/0304-3940\(87\)90438-1](https://doi.org/10.1016/0304-3940(87)90438-1))

7. Rotwein P, Burgess SK, Milbrandt JD, Krause JE. Differential expression of insulin-like growth factor genes in rat central nervous system. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1988 **85** 265-269. (<https://doi.org/10.1073/pnas.85.1.265>)

8. Nyberg F. Growth hormone in the brain: characteristics of specific brain targets for the hormone and their functional significance. *Front Neuroendocrinol* 2000 **21** 330-348.
(<https://doi.org/10.1006/frne.2000.0200>)

9. Aguiar-Oliveira MH, Souza AHO, Oliveira CRP, Campos VC, Oliveira-Neto LA, Salvatori R. The multiple facets of GHRH/GH/IGF-I. axis: lessons from lifetime, untreated, isolated GH deficiency due to a GHRH receptor gene mutation. *Eur J Endocrinol* 2017 **177** R85-R97. (<https://doi.org/10.1530/EJE-16-1047>)

10. Salvatori R, Hayashida CY, Aguiar-Oliveira MH, Phillips JA, Souza AHO, Gondo RG, Toledo SPA, Conceição MM, Prince M, Maheshwari HG, Baumann G, Levine MA. Familial

Dwarfism due to a novel mutation of the Growth hormone-releasing hormone receptor gene. *J Clin Endocrinol Metab* 1999 **84** 917-923. (<https://doi.org/10.1210/jcem.84.3.5599>)

11. Aguiar-Oliveira MH, Oliveira FT, Pereira RMC, Oliveira CRP, Blackford A, Valença EHO, Santos EG, Gois-Junior MB, Meneguz-Moreno RA, Araújo VP, Oliveira-Neto LA, Almeida RP, Santos MA, Farias NT, Silveira DCR, Cabral GW, Calazans FR, Seabra JD, Lopes TF, Rodrigues EO, Porto LA, Oliveira IP, Melo EV, Martari M, Salvatori R. Longevity in untreated congenital growth hormone deficiency due to a homozygous mutation in the GHRH receptor gene. *J Clin Endocrinol Metab* 2010 **95** 714-721. (<https://doi.org/10.1210/jc.2009-1879>)

12. Batista VO, Kellner M, Salvatori R, Oliveira W, Faro A, Santos LB, Melo EV, Oliveira-Santos AA, Oliveira CRP, Campos VC, Barros-Oliveira CS, Santos EG, Santana NO, Villar-Gouy KR, Leal ÂC, Amorim RS, Simões DAO, Aguiar-Oliveira MH. Cognitive performance during senescence in untreated congenital isolated GH deficiency. *Endocr Connect* 2024 **13** e230401. (<https://doi.org/10.1530/EC-23-0401>)

13. Girão RS, Aguiar-Oliveira MH, Andrade BMR, Bittencourt MAV, Salvatori R, Silva EV, Santos ALM, Cunha MM, Takeshita WM, Oliveira AHA, Valença EHO, Oliveira-Santos AA, Oliveira-Neto LA. Dental arches in inherited severe isolated growth hormone deficiency. *Growth Horm IGF Res* 2022 **62** 101444. (<https://doi.org/10.1016/j.ghir.2022.101444>)

14. Oliveira CRP, Salvatori R, Nóbrega LMA, Carvalho EOM, Menezes M, Farias CT, Britto AVO, Pereira RMC, Aguiar-Oliveira MH., 2008. Sizes of abdominal organs in adults with severe short stature due to severe, untreated, congenital GH deficiency caused by a homozygous mutation in the GHRH receptor gene. *Clin Endocrinol* 69, 153-158. (<https://doi.org/10.1111/j.1365-2265.2007.03148.x>)

15. Aguiar-Oliveira MH, Salvatori R. The state of Sergipe contribution to GH research: from Souza Leite to Itabaianinha syndrome. *Arch Endocrinol Metab* 2022 **66** 919-928. (<https://doi.org/10.20945/2359-3997000000567>)
16. Nellhaus G. Head circumference from birth to eighteen years. Practical composite international and interracial graphs. *Pediatrics* 1968 **41** 106-114. (<https://doi.org/10.1542/peds.41.1.106>)
17. Aguiar-Oliveira MH, Salvatori R. Disruption of the GHRH receptor and its impact on children and adults: The Itabaianinha syndrome. *Rev Endocr Metab Disord* 2021 **22** 81-89. (<https://doi.org/10.1007/s11154-020-09591-4>)
18. Destrieux C, Fischl B, Dale A, Halgren E. Automatic parcellation of human. cortical gyri and sulci using standard anatomical nomenclature. *NeuroImage*. 2010 **53** 1-15. (<https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2010.06.010>)
19. Fischl B, van der Kouwe A, Destrieux C, Halgren E, Ségonne, F, Salat DH, Busa E, Seidman LJ, Goldstein J, Kennedy D, Caviness V, Makris N, Rosen B, Dale AM. Automatically parcellating the human cerebral cortex. *Cereb Cortex* 2004 **14** 11-22. (<https://doi.org/10.1093/cercor/bhg087>)
20. Buckner RL, Head D, Parker J, Fotenos AF, Marcus D, Morris JC, Snyder AZ. A unified approach for morphometric and functional data analysis in young, old, and demented adults using automated atlas-based head size normalization: reliability and validation against manual measurement of total intracranial volume. *Neuroimage* 2004 **23** 724-738. (<https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2004.06.018>)
21. Barnes J, Ridgway GR, Bartlett J, Henley SMD, Lehmann M, Hobbs N, Clarkson MJ, MacManus DG, Ourselin S, Fox NC. Head size, age and gender adjustment in MRI studies: a necessary nuisance? *Neuroimage* 2010 **53** 1244-1255. (<https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2010.06.025>)

22. Leonardsen EH, Peng H, Kaufmann T, Agartz I, Andreassen OA, Celius EG, Espeseth T, Harbo HF, Høgestøl EA, Lange AM, Marquand AF, Vidal-Piñeiro D, Roe JM, Selbaek G, Øystein S, Smith SM, Westlye LT, Wolfers T, Wang Y. Deep neural networks learn general and clinically relevant representations of the ageing brain. *Neuroimage* 2022 **256** 119210. (<https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2022.119210>)
23. Smith SM, Vidaurre D, Alfaro-Almagro F, Nichols TE, Miller KL. Estimation of brain age delta from brain imaging. *Neuroimage* 2019 **200** 528-539. (<https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2019.06.017>)
24. Benjamin DJ, Berger JO, Johannesson M, Nosek BA, Wagenmakers EJ, Berk R, Bollen KA, Brembs B, Brown L, Camerer C, Cesarini D, Chambers CD, Clyde M, Cook TD, De Boeck P, Dienes Z, Dreber A, Easwaran K, Efferson C, Fehr E, Fidler F, Field AP, Forster M, George EI, Gonzalez R, Goodman S, Green E, Green DP, Greenwald AG, Hadfield JD, Hedges LV, Held L, Hua Ho T, Hoijsink H, Hruschka DJ, Imai K, Imbens G, Ioannidis JPA, Jeon M, Jones JH, Kirchler M, Laibson D, List J, Little R, Lupia A, Machery E, Maxwell SE, McCarthy M, Moore DA, Morgan SL, Munafó M, Nakagawa S, Nyhan B, Parker TH, Pericchi L, Perugini M, Rouder J, Rousseau J, Savalei V, Schönbrodt FD, Sellke T, Sinclair B, Tingley D, Van Zandt T, Vazire S, Watts DJ, Winship C, Wolpert RL, Xie Y, Young C, Zinman J, Johnson VE. Redefine statistical significance. *Nat Hum Behav* 2018 **2** 6-10. (<https://doi.org/10.1038/s41562-017-0189-z>)
25. Chawla DS. Big names in statistics want to shake up much-maligned P value. *Nature* 2017 **548** 16-17. (<https://doi.org/10.1038/nature.2017.22375>)
26. Fermin ASR, Friston K, Yamawaki S. An insula hierarchical network architecture for active interoceptive inference. *R Soc Open Sci* 2022 **9** 220226. (<https://doi.org/10.1098/rsos.220226>)

27. Uddin LQ, Nomi JS, Hébert-Seropian B, Ghaziri J, Boucher O. Structure and Function of the Human Insula. *J Clin Neurophysiol* 2017 34 300-306. (<https://doi.org/10.1097/WNP.0000000000000377>)
28. Faro ACN, Pereira-Gurgel VM, Salvatori R, Campos VC, Melo GB, Oliveira FT, Oliveira-Santos AA, Oliveira CRP, Pereira FA, Hellström A, Oliveira-Neto LA, Valença EHO, Aguiar-Oliveira MH. Ocular findings in adult subjects with an inactivating mutation in GH releasing hormone receptor gene. *Growth Horm IGF Res* 2017 34 8-12. (<https://doi.org/10.1016/j.ghir.2017.04.002>)
29. Reinheimer DM, Andrade BMR, Nascimento JKF, Fonte JBM, Araújo IMP, Martins-Filho PRS, Salvatori R, Valença EHO, Oliveira AHA, Aguiar-Oliveira MH, Oliveira-Neto LA. Formant Frequencies, Cephalometric Measures, and Pharyngeal Airway Width in Adults With Congenital, Isolated, and Untreated Growth Hormone Deficiency. *J Voice* 2021 35 61-68. (<https://doi.org/10.1016/j.jvoice.2019.04.014>)
30. Nashiro K, Guevara-Aguirre J, Braskie MN, Hafzalla GW, Velasco R, Balasubramanian P, Wei M, Thompson PM, Mather M, Nelson MD, Guevara AI, Teran E, Longo VD. Brain Structure and Function Associated with Younger Adults in Growth Hormone Receptor-Deficient Humans. *J Neurosci* 2017 37 1696-1707. (<https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.1929-16.2016>)
31. Salvatori R, Serpa MG, Parmigiani G, Britto AV, Oliveira JL, Oliveira CR, Prado CM, Farias CT, Almeida JC, Vicente TA, Aguiar-Oliveira MH. GH response to hypoglycemia and clonidine in the GH-releasing hormone resistance syndrome. *J Endocrinol Invest*. 2006 29(9) 805-8. doi: 10.1007/BF03347374.
32. Doyle AE. “Executive functions in attention-deficit/hyperactivity disorder,” *J. Clin. Psychiatry* 2006 67 (Suppl. 8), 21–26.

33. Hu Z, Zhang J, Zhang L, Xiang YT, Yuan Z. Linking brain activation to topological organization in the frontal lobe as a synergistic indicator to characterize the difference between various cognitive processes of executive functions. *Neurophotonics* 2019 **6** 025008. (<https://doi.org/10.1117/1.NPh.6.2.025008>)
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** 1169-1209. (<https://doi.org/10.1152/physrev.00032.2015>)
35. Oliveira CRP, Salvatori R, Barreto-Filho JAS, Rocha IES, Mari A, Pereira RMC, Campos VC, Menezes M, Gomes E, Meneguz-Moreno RA, Araújo VP, Leite NTF, Nascimento-Júnior AC, Farias MIT, Viscente TAR, Araújo RDC, Melo EV, Aguiar-Oliveira MH. Insulin sensitivity and β -cell function in adults with lifetime, untreated isolated growth hormone deficiency. *J Clin Endocrinol Metab* 2012 **97** 1013-1019. (<https://doi.org/10.1210/jc.2011-2590>)
36. Wright RS, Waldstein SR, Kuczmarski MF, Pohlig RT, Gerassimakis CS, Gaynor B, Evans MK, Zonderman AB. Diet quality and cognitive function in an urban sample: findings from the Healthy Aging in Neighborhoods of Diversity across the Life Span (HANDLS) study. *Public Health Nutr.* 2017 **20(1)**:92-101. doi: 10.1017/S1368980016001361.
37. 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** 894-900. (<https://doi.org/10.1016/j.psyneuen.2009.01.001>)
38. Filho SRBS, Barbosa JHO, Rondinoni C, Santos AC, Salmon CEG, Lima NKC, Ferriolli E, Moriguti JC. Neuro-degeneration profile of Alzheimer's patients: A brain morphometry study. *Neuroimage: Clin* 2017 **15** 15-24. (<https://doi.org/10.1016/j.nicl.2017.04.001>)

39. Vieira BH, Rondinoni C, Salmon CEG. Evidence of regional associations between age-related inter-individual differences in resting-state functional connectivity and cortical thinning revealed through a multi-level analysis. *Neuroimage* 2020 **211** 116662. (<https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2020.116662>)
40. Dizaji AS, Vieira BH, Khodaei MR, Ashrafi M, Parham E, Hosseinzadeh GA, Salmon CEG, Soltanianzadeh H. Linking Brain Biology to Intellectual Endowment: A Review on the Associations of Human Intelligence With Neuroimaging Data. *Basic Clin Neurosci* 2021 **12** 1-28. (<https://doi.org/10.32598/bcn.12.1.574.1>)
41. Miller F, Zohar S, Stallard N, Madan J, Posch M, Hee SW, Pearce M, Vågerö M, Day S. Approaches to sample size calculation for clinical trials in rare diseases. *Pharm Stat* 2018 **17** 214-230. (<https://doi.org/10.1002/pst.1848>)
42. Jäncke L, Mérillat S, Liem F, Hänggi J, Brain size, sex, and the aging brain. *Hum Brain Mapp* 2015 **36** 150-69. (<https://doi.org/10.1002/hbm.22619>)
43. Oliveira JL, Aguiar-Oliveira MH, D'Oliveira A Jr, Pereira RM, Oliveira CR, Farias CT, Barreto-Filho JA, Anjos-Andrade FD, Marques-Santos C, Nascimento-Junior AC, Alves EO, Oliveira FT, Campos VC, Ximenes R, Blackford A, Parmigiani G, Salvatori R. Congenital growth hormone (GH) deficiency and atherosclerosis: effects of GH replacement in GH-naïve adults. *J Clin Endocrinol Metab.* 2007 **92(12)** 4664-70. doi: 10.1210/jc.2007-1636.

Table 1. Demographic, anthropometric, academic, biochemical data, blood pressure (BP) and total intracranial volume (assessed by brain magnetic resonance imaging) of 13 DIGH and 14 controls. *p* values < 0.005 are in bold

Parameters	IGHD	Controls	<i>p</i>
Age (years)	66.9 (8.5)	67.3 (6.7)	0.883
Sex, male (n %)	5 (38.5)	6 (42.8)	1
Weight (kg)	46.7 (16.3)	66.9 (10.4)	0.001
Height (m)	1.21 (0.07)	1.56 (0.06)	<0.0001
BMI (kg/m ²)	31.4 (8.9)	27.2 (2.9)	0.107
Head circumference (cm)	50.84 (2.9)	54.8 (2.1)	<0.0001
Smoker (n%)	2 (15.4)	2 (14.3)	1
Illiteracy (n%)	4 (30.7)	4 (28.6)	1
Education years	6.00 (5.4)	4.4 (3.0)	0.368
Motor domain, right (n%)	11 (84.6)	13 (92.8)	0.596
Systolic BP (mmHg)	127.03 (20.2)	138.33 (14.7)	0.131
Diastolic BP (mmHg)	78.67 (13.4)	82.5 (6.21)	0.380
Vitamin B12 (pg/mL)	501.69 (185.7)	501.8 (293.1)	0.999
Folate (ng/mL)	14.89 (3.8)	12.5 (3.2)	0.085
TSH (μUI/mL)	3.22 (2.8)	1.9 (1.0)	0.130
Free T4 (ng/mL)	1.02 (0.2)	0.9 (0.7)	0.019
Total intracranial volume (cm ³)	1219.0 (151.7)	1419.1 (151.3)	0.001

BMI: Body mass index; MRI; magnetic resonance imaging

Table 2: Distribution of occupations in IGHD and control individuals.

Professions	IGHD	Controls
Office	2	3
Farming	3	3
Domestic	7	8
teacher	1	0

The p value by Fisher's exact test was not significant ($p = 0.746$).

Table 3. Cortical left and right absolute thickness MRI values (mm) expressed as mean (standard deviation) and compared by Student's t test; *p*-values < 0.005 are in bold.

Parameters	LEFT			RIGHT		
	IGHD	Controls	<i>p</i>	IGHD	Controls	<i>p</i>
Frontal cortex						
Caudal middle frontal	2.4 (0.1)	2.4 (0.2)	0.636	2.4 (0.1)	2.4 (0.3)	0.826
Lateral orbitofrontal	2.7 (0.2)	2.7 (0.2)	0.279	2.8 (0.2)	2.7 (0.3)	0.306
Medial orbitofrontal	2.5 (0.2)	2.4 (0.2)	0.166	2.4 (0.2)	2.5 (0.2)	0.592
Pars opercularis	2.4 (0.1)	2.4 (0.2)	0.817	2.4 (0.1)	2.4 (0.2)	0.847
Pars orbitalis	2.7 (0.2)	2.6 (0.2)	0.728	2.7 (0.2)	2.7 (0.3)	0.814
Pars triangularis	2.4 (0.1)	2.3 (0.2)	0.415	2.3 (0.1)	2.4 (0.3)	0.497
Precentral gyrus	2.3 (0.1)	2.4 (0.3)	0.471	2.3 (0.1)	2.3 (0.3)	0.825
Rostral middle frontal	2.4 (0.1)	2.3 (0.2)	0.673	2.4 (0.1)	2.4 (0.2)	0.644
Superior frontal	2.6 (0.1)	2.6 (0.2)	0.853	2.6 (0.1)	2.6 (0.3)	0.945
Frontal pole	3.0 (0.3)	2.9 (0.3)	0.592	3.0 (0.2)	3.0 (0.3)	0.481
Parietal cortex						
Inferior parietal	2.2 (0.1)	2.3 (0.2)	0.069	2.2 (0.1)	2.3 (0.3)	0.461
Pericalcarine cortex	1.7 (0.1)	1.7 (0.2)	0.323	1.6 (0.2)	1.6 (0.2)	0.330
Postcentral gyrus	2.0 (0.1)	2.0 (0.2)	0.144	2.0 (0.1)	2.0 (0.2)	0.339
Precuneus	2.2 (0.1)	2.3 (0.1)	0.071	2.3 (0.1)	2.3 (0.2)	0.604
Superior parietal	2.0 (0.1)	2.1 (0.2)	0.091	2.1 (0.1)	2.1 (0.2)	0.430
Supramarginal gyrus	2.3 (0.1)	2.4 (0.2)	0.039	2.3 (0.1)	2.3 (0.2)	0.321
Frontal/parietal cortex						
Parencentral lobule	2.2 (0.1)	2.3 (0.3)	0.155	2.1 (0.1)	2.3 (0.2)	0.053
Temporal cortex						
Banks of the superior temporal sulcus	2.2 (0.2)	2.4 (0.1)	0.002	2.3 (0.1)	2.3 (0.2)	0.420
Entorhinal	3.3 (0.3)	3.0 (0.4)	0.037	3.3 (0.3)	3.1 (0.4)	0.167
Fusiform	2.6 (0.1)	2.7 (0.2)	0.668	2.6 (0.1)	2.6 (0.2)	0.745
Inferior temporal	2.7 (0.1)	2.8 (0.2)	0.202	2.8 (0.1)	2.8 (0.2)	0.855
Middle temporal gyrus	2.6 (0.2)	2.7 (0.2)	0.221	2.6 (0.2)	2.7 (0.2)	0.721
Parahippocampal gyrus	2.7 (0.2)	2.6 (0.4)	0.667	2.6 (0.2)	2.6 (0.2)	0.530
Superior temporal	2.5 (0.2)	2.5 (0.2)	0.620	2.4 (0.2)	2.5 (0.2)	0.509
Temporal pole	3.5 (0.3)	3.4 (0.4)	0.265	3.4 (0.4)	3.4 (0.3)	0.778
Transverse temporal gyrus	2.1 (0.2)	2.2 (0.2)	0.508	2.2 (0.2)	2.2 (0.3)	0.993
Occipital cortex						
Cuneus	1.9 (0.2)	1.9 (0.2)	0.902	1.8 (0.1)	1.8 (0.2)	0.642
Lateral occipital	2.1 (0.1)	2.1 (0.2)	0.425	2.2 (0.1)	2.1 (0.3)	0.148
Lingual gyrus	1.9 (0.1)	2.0 (0.1)	0.097	1.9 (0.1)	1.9 (0.1)	0.579
Cingulate cortex						
Caudal anterior cingulate	2.3 (0.3)	2.4 (0.2)	0.287	2.2 (0.2)	2.3 (0.1)	0.335
Isthmus of the cingulate	2.2 (0.2)	2.3 (0.2)	0.307	2.2 (0.2)	2.2 (0.1)	0.217
Rostral anterior cingulate	2.7 (0.2)	2.6 (0.3)	0.353	2.6 (0.2)	2.7 (0.3)	0.327
Posterior cingulate	2.2 (0.1)	2.3 (0.1)	0.211	2.2 (0.1)	2.3 (0.1)	0.065
Insular cortex	2.9 (0.2)	2.9 (0.1)	0.938	2.9 (0.2)	2.8 (0.2)	0.454

Table 4. Absolute cortical gray mater volumes (cm³) expressed as mean (standard deviation) of values and compared by Student's t test; *p*-value < 0.005 are in bold.

Parameters	LEFT			RIGHT		
	IGHD	Controls	<i>p</i>	IGHD	Controls	<i>p</i>
Frontal cortex						
Caudal middle frontal	5.3 (1.3)	5.9 (0.8)	0.095	4.5 (0.8)	5.3 (0.8)	0.011
Lateral orbitofrontal	6.3 (1.2)	6.9 (0.6)	0.085	6.3 (1.3)	6.9 (0.6)	0.064
Medial orbitofrontal	4.9 (0.9)	5.1 (0.5)	0.244	5.0 (1.0)	5.6 (0.8)	0.052
Pars opercularis	3.8 (0.7)	4.0 (0.6)	0.170	3.1 (0.5)	3.4 (0.6)	0.110
Pars orbitalis	2.0 (0.4)	2.1 (0.3)	0.101	2.5 (0.6)	2.7 (0.4)	0.213
Pars triangularis	3.1 (0.5)	3.2 (0.6)	0.293	3.5 (0.8)	3.6 (0.7)	0.372
Precentral gyrus	11.4 (1.9)	12.4 (1.6)	0.085	11.4 (1.7)	11.9 (1.5)	0.252
Rostral middle frontal	12.3 (2.1)	13.5 (1.3)	0.051	12.3 (2.1)	14.0 (1.5)	0.010
Superior frontal	18.5 (2.4)	19.6 (2.5)	0.125	17.7 (3.0)	18.6 (2.4)	0.208
Frontal pole	1.1 (0.3)	1.1 (0.2)	0.338	1.3 (0.2)	1.4 (0.2)	0.126
Parietal cortex						
Inferior parietal	8.6 (1.5)	10.4 (1.3)	0.001	11.2 (1.7)	12.7 (2.1)	0.025
Pericalcarine cortex	1.6 (0.5)	2.1 (0.5)	0.007	1.7 (0.4)	2.3 (0.5)	0.001
Postcentral gyrus	8.1 (1.4)	9.1 (1.0)	0.022	8.1 (1.9)	8.6 (1.2)	0.209
Precuneus	7.0 (1.0)	8.3 (1.1)	0.002	7.4 (1.0)	8.4 (1.1)	0.009
Superior parietal	10.0 (1.7)	11.6 (1.6)	0.008	9.9 (1.1)	11.1 (1.8)	0.029
Supramarginal gyrus	9.2 (1.9)	9.9 (1.6)	0.165	8.1 (1.6)	9.0 (1.5)	0.068
Frontal parietal cortex						
Paracentral lobule	2.8 (0.6)	3.0 (0.4)	0.232	3.0 (0.6)	3.4 (0.4)	0.025
Temporal cortex						
Banks of the superior sulcus	1.8 (0.4)	2.0 (0.3)	0.006	1.7 (0.3)	1.9 (0.3)	0.014
Entorhinal	1.6 (0.3)	1.6 (0.4)	0.377	1.6 (0.4)	1.6 (0.3)	0.429
Fusiform	7.6 (1.6)	8.5 (0.9)	0.034	7.4 (1.2)	7.9 (1.0)	0.113
Inferior temporal	9.0 (1.9)	10.8 (1.3)	0.002	8.3 (1.8)	9.9 (1.4)	0.011
Middle temporal gyrus	8.1 (1.6)	9.7 (1.1)	0.003	8.7 (1.1)	10.1 (1.1)	0.002
Parahippocampal gyrus	1.6 (0.2)	1.7 (0.4)	0.234	1.6 (0.2)	1.8 (0.3)	0.010
Superior temporal	9.6 (1.6)	10.6 (1.6)	0.047	8.8 (1.0)	9.9 (1.4)	0.012
Temporal pole	2.5 (0.4)	2.4 (0.5)	0.266	2.5 (0.5)	2.6 (0.4)	0.430
Transverse temp gyrus	0.9 (0.1)	1.0 (0.2)	0.067	0.7 (0.1)	0.8 (0.2)	0.108
Occipital cortex						
Cuneus	2.5 (0.4)	2.9 (0.5)	0.015	2.7 (0.6)	2.9 (0.6)	0.218
Lateral occipital	9.6 (1.8)	11.0 (1.7)	0.026	10.0 (2.0)	10.5 (2.0)	0.250
Lingual gyrus	5.4 (0.8)	6.3 (0.9)	0.006	5.7 (1.0)	6.7 (0.8)	0.004
Cingulate cortex						
Caudal ant cingulate	1.3 (0.2)	1.6 (0.4)	0.033	1.6 (0.5)	1.9 (0.3)	0.010
Isthmus of the cingulate	2.0 (0.3)	2.4 (0.3)	0.009	1.8 (0.3)	2.2 (0.3)	0.0006
Rostral ant cingulate	1.9 (0.4)	2.3 (0.5)	0.016	1.4 (0.3)	1.7 (0.4)	0.012
Posterior cingulate	2.4 (0.4)	2.7 (0.4)	0.065	2.2 (0.6)	2.7 (0.4)	0.005
Insular cortex	6.2 (1.0)	6.7 (0.9)	0.117	6.0 (1.1)	6.2 (0.8)	0.345

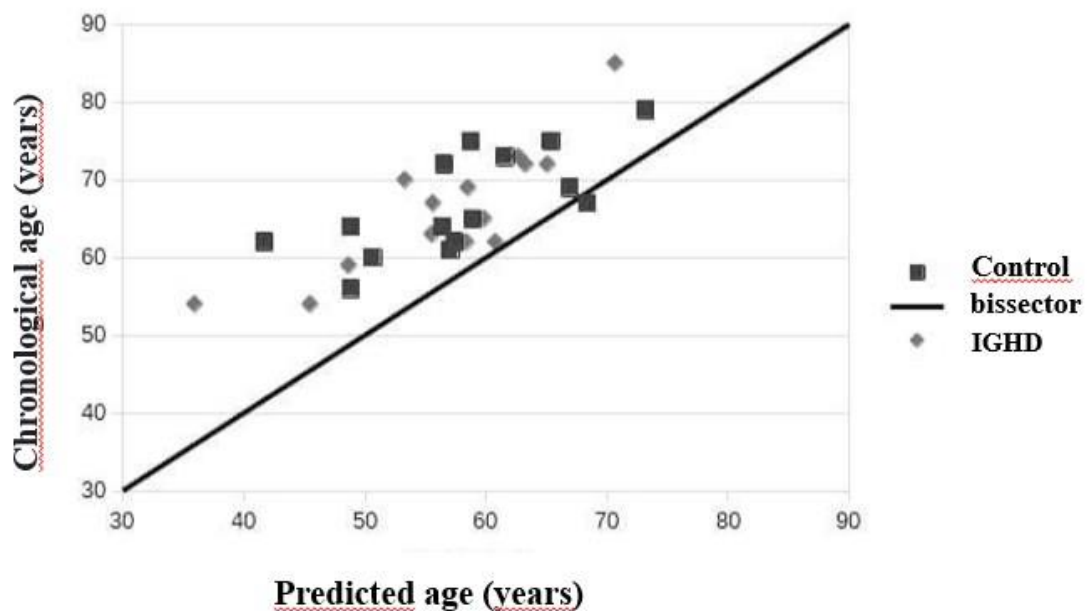
Table 5. Absolute white matter (cortical) and gray matter (subcortical) volumes (cm³) expressed as mean (standard deviation) of values and compared by Student's t test; *p*-value < 0.005 are in bold.

Parameters	LEFT			RIGHT		
	IGHD	Controls	<i>p</i>	IGHD	Controls	<i>p</i>
Cortical						
Caudal middle frontal	5.2 (1.0)	6.2 (1.2)	0.014	4.4 (0.6)	5.1 (0.9)	0.008
Lateral orbitofrontal	5.3 (1.1)	5.9 (0.9)	0.087	5.6 (1.2)	6.4 (1.0)	0.031
Medial orbitofrontal	3.4 (0.5)	3.5 (0.6)	0.232	3.5 (0.6)	3.9 (0.5)	0.067
Pars opercularis	2.9 (0.5)	3.1 (0.6)	0.214	2.5 (0.4)	2.8 (0.6)	0.085
Pars orbitalis	0.8 (0.2)	0.8 (0.1)	0.391	1.1 (0.3)	1.1 (0.2)	0.481
Pars triangularis	2.6 (0.4)	2.8 (0.4)	0.159	2.8 (0.5)	2.8 (0.6)	0.336
Precentral gyrus	12.0 (1.6)	14.1 (3.1)	0.019	11.6 (1.6)	13.8 (3.6)	0.030
Rostral middle frontal	9.6 (1.7)	11.0 (2.5)	0.052	9.5 (1.8)	11.3 (2.1)	0.013
Superior frontal	14.7 (1.9)	16.7 (3.9)	0.059	14.0 (2.5)	15.2 (3.7)	0.158
Frontal pole	0.3 (0.06)	0.3 (0.03)	0.105	0.4 (0.08)	0.3 (0.06)	0.182
Inferior parietal	7.7 (1.2)	8.7 (1.3)	0.030	9.1 (1.4)	11.1 (3.9)	0.038
Pericalcarine cortex	2.7 (0.7)	3.2 (0.5)	0.023	2.8 (0.7)	3.5 (0.5)	0.001
Postcentral gyrus	6.4 (1.1)	7.2 (1.3)	0.060	6.0 (1.1)	6.9 (1.6)	0.058
Precuneus	7.0 (0.8)	8.1 (1.5)	0.012	7.5 (0.9)	8.4 (2.0)	0.082
Superior parietal	9.6 (1.5)	11.5 (2.6)	0.014	8.7 (1.2)	10.8 (2.7)	0.009
Supramarginal gyrus	8.0 (1.7)	8.3 (2.0)	0.307	7.2 (1.1)	8.3 (2.1)	0.055
Parencentral lobule	3.2 (0.6)	3.6 (0.7)	0.072	4.1 (0.7)	4.6 (1.3)	0.093
Banks of superior sulcus	2.3 (0.5)	2.6 (0.6)	0.104	2.1 (0.5)	2.6 (0.4)	0.006
Entorhinal	0.6 (0.1)	0.8 (0.2)	0.021	0.7 (0.2)	0.8 (0.2)	0.042
Fusiform	5.0 (0.9)	5.6 (1.0)	0.063	4.9 (1.0)	5.5 (1.0)	0.058
Inferior temporal	5.1 (1.0)	6.0 (1.0)	0.016	4.6 (0.8)	5.5 (1.2)	0.021
Middle temporal gyrus	4.3 (0.8)	5.0 (1.0)	0.026	4.6 (0.8)	5.6 (1.6)	0.030
Parahippocampal gyrus	1.2 (0.2)	1.4 (0.3)	0.067	1.2 (0.2)	1.4 (0.2)	0.002
Superior temporal	6.9 (1.1)	7.3 (1.6)	0.188	5.5 (0.6)	6.5 (1.6)	0.024
Temporal pole	0.6 (0.1)	0.7 (0.2)	0.333	0.7 (0.1)	0.7 (0.1)	0.208
Transverse temp gyrus	0.8 (0.1)	0.8 (0.1)	0.270	0.6 (0.1)	0.6 (0.1)	0.128
Cuneus	2.0 (0.4)	2.4 (0.5)	0.012	2.2 (0.5)	2.4 (0.5)	0.137
Lateral occipital	7.4 (1.1)	9.9 (2.8)	0.002	7.7 (1.5)	9.5 (3.2)	0.041
Lingual gyrus	4.6 (1.1)	5.1 (0.6)	0.087	5.0 (1.2)	6.0 (0.9)	0.009
Caudal ant cingulate	2.1 (0.5)	2.6 (0.5)	0.014	2.1 (0.5)	2.8 (0.5)	0.001
Isthmus of the cingulate	3.2 (0.5)	3.6 (0.6)	0.039	2.8 (0.4)	3.2 (0.5)	0.013
Rostral anterior cingulate	2.0 (0.6)	2.5 (0.5)	0.018	1.5 (0.5)	1.8 (0.3)	0.015
Posterior cingulate	3.6 (0.6)	4.2 (0.6)	0.018	3.3 (0.6)	3.9 (0.5)	0.010
Subcortical						
Thalamus	6.7 (1.0)	7.0 (0.8)	0.199	6.4 (1.0)	6.8 (0.7)	0.141
Caudate	3.3 (0.6)	3.4 (0.5)	0.273	3.2 (0.6)	3.4 (0.5)	0.187
Putamen	4.2 (0.8)	4.5 (0.6)	0.180	4.4 (0.7)	4.5 (0.5)	0.366
Pallidum	1.7 (0.3)	1.8 (0.3)	0.054	1.7 (0.3)	1.8 (0.3)	0.089
Hippocampus	3.4 (0.5)	3.7 (0.5)	0.032	3.5 (0.6)	3.9 (0.4)	0.019
Amygdala	1.2 (0.2)	1.3 (0.2)	0.090	1.5 (0.2)	1.6 (0.2)	0.094
Accubens area	0.3 (0.1)	0.3 (0.1)	0.456	0.4 (0.1)	0.4 (0.1)	0.206
Ventral diencephalon	3.3 (0.4)	3.5 (0.3)	0.069	3.2 (0.4)	3.4 (0.2)	0.022

Table 6: Comparison of normalized regional volumes, expressed as mean (standard deviation), of the percentage of each region (%) in relation to the intracranial volume of each group, with p values < 0.005 . Cohen's d (d) effect size is also shown; $d = 0.2$ is small, $d = 0.5$ is medium, and $d \geq 0.8$ is large.

Parameters	IGHD	Controls	95% CI	p	d
White matter					
Right frontal pole	3.1 (0.5)	2.5 (0.3)	3.0 to 9.4	0.001	1.47
Left frontal pole	2.3 (0.3)	1.8 (0.2)	2.7 to 7.1	0.0001	1.98
Right insula	70.9 (5.7)	61.7 (5.1)	48.0 to 134.0	0.0002	1.70
Left insula	74.5 (6.0)	65.7 (4.7)	44.9 to 130.1	0.0003	1.64
Gray matter					
Right insula	49.3 (4.6)	43.7 (4.1)	22.1 to 90.8	0.002	1.29
Left caudate	27.0 (2.2)	24.1 (2.2)	11.8 to 45.9	0.002	1.32

Figure 1: Relationship between predicted age in years by the trained neuronal network and chronological age in years, in subjects with isolated GH deficiency (IGHD) and controls. Only one control was below the bisector, with a positive delta, indicating that the trained neuronal network underestimated the age of individuals in both groups.



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

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

UNIVERSIDADE FEDERAL DE SERGIPE

HOSPITAL UNIVERSITÁRIO

Estamos convidando-o a participar como voluntário da pesquisa intitulada **“EMORFOMETRIA CEREBRAL E ESTIMATIVA DO ENVELHECIMENTO CEREBRAL EM INDIVÍDUOS COM DEFICIÊNCIA CONGÊNITA, ISOLADA E NÃO TRATADA DO HORMÔNIO DO CRESCIMENTO”** que faz parte da linha de pesquisa Consequências da Deficiência Isolada e Vitalícia do Hormônio de Crescimento que há 24 anos procura estabelecer as consequências da falta do hormônio de crescimento no organismo dos “anões de Itabaianinha”.

Serão realizados exames não invasivos de Ressonância Nuclear Magnética (RNM) e coleta de sangue.

A RNM não utiliza radiação ionizante, e até o momento não se identificou nenhum efeito colateral ou dano à saúde pela exposição ao campo magnético e às ondas geradas. A maioria das máquinas de RNM são em forma de túnel com abertura em ambas as extremidades. Pessoas com claustrofobia são desaconselhadas a participar já que o exame de RNM será realizado sem sedação e duração aproximada de 30 (trinta) minutos. Durante o exame é necessário que se mantenha imóvel para que as imagens não saiam tremidas ou desfocadas. É um exame indolor, porém barulhento. Fones de proteção serão oferecidos durante o exame.

Os riscos dos exames laboratoriais incluem dor ou surgimento de mancha que geralmente desaparece espontaneamente no local, além de tonturas, ânsia de vômito pelo período longo de jejum.

Será também submetido a exame físico geral, com aferição de peso e estatura.

Todos os resultados serão entregues aos participantes. Assistência integral e imediata será fornecida sem qualquer custo, pelo tempo que for necessário, em caso de qualquer dano no decorrer da pesquisa, bem como a realização de todos os exames adicionais, responsabilizando-nos caso haja qualquer complicação, prestando toda a assistência médica. Tem a garantia de que sua identidade será mantida em sigilo e nenhuma informação será dada a outras pessoas que não façam parte da equipe de pesquisadores, já que o seu nome na pesquisa será substituído

por um número e não serão mostrados os dados que possam identificar o participante.

É importante lembrar que pode desistir da pesquisa a qualquer momento, sem qualquer penalização.

Em caso de dúvidas sobre o estudo, poderá entrar em contato com Keila Ribeiro Villar Gouy por meio de telefone (79) 99977-0852 ou pelo e-mail keilavillar@yahoo.com.br. Também poderá falar com o Comitê de Ética em Pesquisa (CEP), que é o local que protege e defende seus interesses, através do telefone (79) 3194-7208 ou do endereço Rua Cláudio Batista, s/n, bairro Palestina, Aracaju/SE, núcleo de Pós-Graduação, sala da CEP. Receberá uma cópia deste termo para ter sempre todas essas informações quando precisar.

Após ter sido esclarecido sobre a natureza da pesquisa, objetivos, riscos e benefícios, aceito participar,

Aracaju, ____ de _____ de _____

Pesquisador

Participante da pesquisa

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

**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, fácies 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 pulsabilidade (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 mediana intimal 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	Declaracaolimagem.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