



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

CELI MARQUES-SANTOS

**PROTEÍNA C REATIVA NA DEFICIÊNCIA ISOLADA
MONOGÊNICA DO HORMÔNIO DE CRESCIMENTO**

**ARACAJU
2006**

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

Santos, Celi Marques
S237p Proteína C reativa na deficiência isolada monogênica do
hormônio de crescimento / Celi Marques Santos, orientador,
Manuel Hermínio de Aguiar Oliveira. -- Aracaju, 2014.
102 f. : il.

Dissertação (Mestrado em Ciências da Saúde) - Núcleo de
pós-Graduação em Medicina, Pró-Reitoria de Pós-Graduação e
Pesquisa, Universidade Federal de Sergipe, 2014.

1. Proteína C - Reativa. 2. Inflamação. 3. Aterosclerose. 4.
Nanismo hipofisário. 5. Síndrome metabólica. 6. Endocrinologia. 7.
Cardiologia. I. Oliveira, Manuel Hermínio de Aguiar, orient., II.
Título.

CDU 616.13:616.432

CELI MARQUES-SANTOS

**PROTEÍNA C REATIVA NA DEFICIÊNCIA ISOLADA
MONOGÊNICA DO HORMÔNIO DE CRESCIMENTO**

Dissertação de Mestrado apresentada ao
Núcleo de Pós-Graduação em Medicina da
Universidade Federal de Sergipe, para
obtenção do grau de Mestre em Ciências da
Saúde.

Área de Concentração: Estudos Clínicos e
Laboratoriais em Saúde.

ORIENTADOR: Prof. Dr. Manuel Hermínio
Aguiar-Oliveira

CO-ORIENTADOR: Prof. Dr. José
Augusto Soares Barreto-Filho

**ARACAJU
2006**

CELI MARQUES-SANTOS

**PROTEÍNA C REATIVA NA DEFICIÊNCIA ISOLADA
MONOGÊNICA DO HORMÔNIO DE CRESCIMENTO**

Dissertação de Mestrado apresentada ao
Núcleo de Pós-Graduação em Medicina da
Universidade Federal de Sergipe, para
obtenção do grau de Mestre em Ciências da
Saúde.

Área de Concentração: Estudos Clínicos e
Laboratoriais em Saúde

Aprovada em: 12/09/2006

BANCA EXAMINADORA

PROF. DR. MANUEL HERMÍNIO DE AGUIAR-OLIVEIRA
ORIENTADOR

PROF. DR. LUÍS CLÁUDIO LEMOS CORREIA
1º EXAMINADOR

PROF. DR. JOSÉ AUGUSTO SOARES BARRETO-FILHO
2º EXAMINADOR

*Aos grandes e pequenos homens e mulheres de Itabaianinha,
meu muito obrigada.*

*Obrigada pelo incansável desejo de cooperar, a crença na
Ciência e no Homem. Vocês nos fortalecem.*

*“Uma das coisas que aprendi é que se deve viver apesar de.
Apesar de, se deve comer. Apesar de, se deve amar.
Apesar de, se deve morrer. Inclusive muitas vezes é o próprio
apesar de que nos empurra para frente.”*

Clarice Lispector

*Apesar de ser mãe, apesar de ser filha, apesar de ser médica,
quis ser mestra e, aqui estou Senhor, apesar de...*

DEDICATÓRIA

À minha mãe, por ter doado sua vida a nós;

À Mãe Dindinha, por ter feito da vida dela, a nossa;

*Ao meu irmão Celso: meu querido, o bem que lhe quero é tanto
que se confunde com mãe e irmã. Você acredita e torce por
mim. Está sempre comigo, me dando força.*

*Ao meu bondoso papaizinho (in memmorian), meu poeta, meu
seresteiro, herdei dele o violão, o seu coração, a sua visão de
futuro, um sonhador...! Ao partir, me deixou pronta para
enfrentar minha realidade de vida. Algumas estrofes dele:
“quem compreende a vida, esta ingresia, uns dormindo no chão
a Deus orando, outros donos de tudo desejando, trocar
brilhantes por felicidade”.*

DEDICATÓRIA

*À minha filha, minha Júlia, pela sua exigência inocente da
minha presença, pelo apoio às minhas ausências em prol da
Ciência e do trabalho; minha esperança de vida. É por você
que luto para me manter atualizada, para vencer, superar as
adversidades, para me manter viva.*

AGRADECIMENTOS

O sucesso de alguém depende do que se vai somando ao longo da vida. Ninguém se faz sozinho; haverá sempre alguém para nos ajudar, estimular, elogiar. Muitos, ao contrário, irão censurar, criticar, tentar até mesmo prejudicar; mas, certamente os empecilhos serão estímulos e as ajudas, apoios, enquanto estivermos centrados, obstinados em vencer; sempre com sabedoria, paciência, retidão, respeito e muito amor.

Agradeço a todos os amigos por compreenderem as minhas faltas; eles sabem que eu preciso deles para viver e não me abandonam.

Ao Professor José Augusto Soares Barreto, meu mestre, porque não meu “pai profissional”; homem que me mostrou como exercer medicina com amor e dignidade.

Professora Joselina Luzia Menezes Oliveira, eu não estaria aqui, apresentando esta dissertação, se não fosse você a lutar “lobamente” por este espaço.

Ao Professor Manuel Hermínio, mestre, imortal, meu reconhecimento e agradecimento especial. É um mérito conseguir associar bondade, simplicidade e grande valor científico. Graças ao senhor transformei meu sonho em realidade, iniciei-me na pesquisa.

Ao professor José Augusto Barreto-Filho, “Guto”, carinhosamente, o rigor da sua análise, pela ética, pelo acolhimento; a sua determinação, o seu conhecimento científico e, principalmente, o seu entusiasmo me contagiam no dia-a-dia.

Professor Antônio Carlos Sobral Sousa, a sua correção e suas colocações precisas, durante minha qualificação, me nortearam; não tenho como lhe agradecer; continuarei o admirando.

Prof. Ricardo Gurgel, o senhor abre caminhos e conduz na medida certa.

Luís Cláudio Lemos Correia, um *gentleman*. Não há palavra mais perfeita para qualificá-lo, a sua contribuição final foi fundamental.

Professor Thomaz Rodrigues Porto da Cruz, admiro o seu saber e sua facilidade de ensinar; quase me tornei uma endocrinologista.

Maria Quaranta Lobão, como admiro a sua paixão pelo português e pela vida; é contagiante a sua energia, o seu companheirismo, a sua retidão, o seu amor em tudo que faz.

Manoel Botelho Serpa, meu tradutor, amigo de todas as horas.

Professora Karla Freire Rezende, aprecio seu discernimento, solidariedade e amizade.

Profa. Dra. Maria Jésia Vieira, solícita, dedicada, competente, organizada, bem objetiva.

Prof. Dr. Roberto Salvatori Johns Hopkins School of Medicine, Baltimore-EUA, dinâmico, atento a tudo e a todos.

Desembargador Manuel Pascoal Nabuco D'Avila, Dra. Isabel Nabuco D'Avila e Dra. Jaqueline Nabuco D'Avila Céspedes, atentos aos meus anseios, enquanto eu trabalhava no Tribunal de Justiça, facilitando o meu trabalho, ajudando na administração dos meus horários; foi muito bom trabalhar com os senhores.

Dr. Antônio Góis, Toinho, obrigada pelas inúmeras substituições em prol dos meus estudos.

Eryca Vanessa Santos de Jesus, doce Eryca. Sem você, corrigindo-me o tempo todo, exigindo rigor na escrita, formatando as figuras do texto, conferindo a bibliografia, o tempo seria curto; obrigada por tudo. Estarei atenta ao seu sucesso.

Aos colegas do mestrado, saudades da nossa convivência:

Rossana Maria Cahino Pereira.

Ivanilde Santana de Sousa.

Clarisse Miranda Prado.

Carla Raquel Oliveira Simões.

Allan Valadão Oliveira Brito.

Catarine Teles Farias.

Martha Suzana Nunes de Azevedo.

Wendell (Iab Pardini).

Dras. Maristela e Alcení, laboratório do Hospital São Lucas.

Jeane e Prof. Celso Morato, departamento de Biologia da UFS.

Dr. Enaldo Vieira de Melo.

Dra. Andréa Ávila Barbosa Silva.

Dra. Conceição Prudente, ainda lembro o cuidado ao passar seus conhecimentos para mim e o desejo que eu progredisse.

Dra. Cynthia Figueiredo Leite.

Euza representando, minha companheira de trabalho, secretária, amiga, minha irmã, enalteço em você, todas as funcionárias da Santo André.

Rosinha e Neide, quanta dor de cabeça... ao cuidarem com carinho da minha filha, tentando suprir minhas ausências.

Meu grupo solidário - o Núcleo Intensivista São Lucas Cardio:

Dr. Marcos Prado.

Dra. Carlyne Araújo.

Dr. Sérgio Tavares.

Dra. Ana Débora.

Dra. Naira Horta.

Impossível citar todos que, direta ou indiretamente, contribuíram para o meu sucesso.

Quanta gente boa e amiga!

Às Instituições de Apoio:

FAP - Fundação de Apoio a Pesquisa de Sergipe-Funtec 02/2002.

Clínica e Hospital São Lucas.

EndoClínica PIO XII – Sra. Sandra Maria Pereira Oliveira e Hosana.

Aos meus pacientes dedicados e amigos, verdadeiros “pacientes”.
Obrigada pela perseverança e confiança no meu trabalho. A vocês retribuo com o meu saber e com a responsabilidade de me manter sempre atualizada.

RESUMO

Esta pesquisa demonstra de forma original o grau de inflamação relacionado à deficiência isolada monogênica do hormônio de crescimento (DIGH) através da determinação das concentrações plasmáticas da proteína C reativa (PCR), testa a hipótese de a DIGH estar associada à exacerbação do perfil inflamatório, identifica os preditores da elevação da PCR e avalia a associação de inflamação com aterosclerose precoce. O hormônio de crescimento (GH) tem como função principal, o crescimento longitudinal pós-natal; interfere na aposição óssea, crescimento da massa muscular, opõe-se à ação da insulina no metabolismo dos carboidratos e lipídios e, no aparelho cardiovascular, atua no remodelamento miocárdico e vascular. A sua deficiência está associada ao aumento de mortalidade por doenças cardio e cérebro vasculares. O IGF-I, mediador primário do GH, desempenha papel fundamental na regulação do crescimento, diferenciação e apoptose celular. O eixo GH/IGF-I interfere quanto à resistência à insulina e na expressão fenotípica dos fatores de risco cardiovasculares, associados à síndrome metabólica. O IGF-I evita a disfunção endotelial, promove o aumento da sensibilidade à insulina previne a dislipidemia pós-prandial, além de possuir atividade anti-inflamatória e anti-apoptótica. A diminuição do IGF-I está associada à aterosclerose prematura e elevado risco cardiovascular. O papel do IGF-I é controverso e o seu aumento está associado ao aparecimento precoce de aterosclerose em carótidas. A inflamação exerce papel fundamental na fisiopatologia da aterosclerose. A PCR, reagente de fase aguda da inflamação é produzida pelo fígado, em decorrência principalmente do estímulo da interleucina-6. Entre os marcadores inflamatórios circulantes, é a mais estável, a mais estudada e a que apresentou relação mais constante com o risco cardiovascular futuro em diversas situações clínicas, incluindo indivíduos assintomáticos; A PCR é considerada preditora e mediadora da aterosclerose. Em Itabaianinha, Sergipe, foi descrita uma população com DIGH, níveis extremamente baixos de IGF-I, LDL e pressão arterial sistólica elevados, obesidade central, portanto, uma população com múltiplos fatores de risco, altamente susceptível à aterosclerose. Este estudo inseriu 18 indivíduos DIGH, oito do sexo masculino e dez do feminino, idade média de 45 anos, e 20 controles (CO) da mesma região. Analisadas as características clínicas e metabólicas, o grupo DIGH apresentou PCR de (4,9 mg/l (4,7) vs controles (CO) 1,4 mg/l (2,2) com importante diferença significativa ($p < 0,0001$); o IGF-I dos DIGH foi extremamente baixo, 1,0 ng/ml (1,0) vs 164,0 ng/ml (135,0) dos CO, $p < 0,0001$. O grupo é que prediz ser a PCR independente das outras variáveis metabólicas ($R^2 = 0,42$) e o IGF-I é o principal responsável pelo aumento da PCR nos DIGH. Não houve nenhuma relação de associação entre a PCR e a espessura média-íntima das carótidas do DIGH. Conclusão: ficou demonstrado que os DIGH apresentam níveis muito elevados de PCR que denota um perfil inflamatório exacerbado; o grupo é que prediz esta variação e, o IGF-I é o principal responsável pela variabilidade da PCR. A PCR elevada na DIGH não está associada à aterosclerose precoce.

PALAVRAS-CHAVE: Proteína C Reativa; Inflamação; Aterosclerose; Deficiência do Hormônio de Crescimento; IGF-I; Síndrome metabólica.

ABSTRACT

The present research has the objective to determinate the seric PCR concentrations in the monogenic isolated deficiency of the growth hormone (DIGH), test the hypothesis that DIGH is associated to the exacerbation of the inflammatory profile, identify the PCR elevation predictors, and evaluate the existence of an association between PCR and premature atherosclerosis. The growth hormone (GH) has as its main function the post-natal longitudinal growth; it interferes in the bone apposition, muscle mass growth, opposes to the action of insulin in the carbohydrates and lipids metabolism, and, in the cardiovascular system, helps the vascular and myocardial remodeling. IGF-I, GH primary mediator, plays a fundamental role in the growth regulation, cellular apoptosis and differentiation. The GH/IGF-I axis acts in the resistance to insulin and phenotypical expression of cardiovascular risk factors, associated to metabolic syndrome. IGF-I avoids the endothelial dysfunction, causes the increase of sensitivity to insulin, and avoids post-prandial dyslipidemia, besides presenting anti-inflammatory and anti-apoptotic activities. The decrease of IGF-I is associated to premature atherosclerosis and high cardiovascular risk. IGF-I role is controversial and its increase is related to the premature atherosclerosis in carotids. The deficiency of GH is associated to the increase of cardiovascular and brain vascular mortality. The inflammation plays an essential role in the atherosclerosis physiopathology from its initial phase up to atherothrombotic events in acute coronary syndromes. C - reactive protein, acute phase reagent of the inflammation, is produced by the liver, due mainly to the interleukin-6 stimulus. As a predictor and a mediator of atherosclerosis, among all circulating inflammatory markers, it is the most stable, the most studied and the one which presented the most constant relationship to future cardiovascular risk in various clinical situations, including asymptomatic individuals. In Itabaininha, Sergipe state we described a population with DIGH, with extremely low levels of IGF-I, high LDL-c and systolic arterial pressure and central obesity, a cluster of risk factors, highly susceptible to atherosclerosis ideal to this research. From this population, eighteen individuals were studied, eight male and ten female, with an average age of 45, compared to a control group composed of twenty individuals of the same region. After the clinical and metabolic characteristics were analyzed, the most relevant results were: PCR showed a meaningful difference between the groups (4,9 mg/l (4,7) vs 1,4 mg/l (2,2)); and IGF-I extremely low (1,0 ng/ml (1,0) vs 164,0 ng/ml (135,0)). The group predicts that PCR is independent from the other metabolic variables ($R^2 = 0,42$), and that IGF-I is the main responsible for the increase of PCR in the DIGH. No association between PCR and the intima-media thickness of the carotids could be observed. Conclusion: it was demonstrated that the DIGH present high levels of PCR when compared to the control group; the variable group predicts this variation and IGF-I is the main responsible for the PCR variability. High PCR is not associated to premature atherosclerosis in this high risk differentiated group.

Key Words: C-reactive protein; Inflammation; Atherosclerosis; Growth hormone deficiency; IGF-I; Metabolic Syndrome

LISTA DE ABREVIATURAS

A	Adenina
ANGII	Angiotensina II
bFGF	Fator de Crescimento Fibroblástico Básico
CE	Células Endoteliais
CMLV	Célula Muscular Lisa Vascular
CO	grupo Controle
CSFs	Fator Estimulante de Colônias
DAC	Doença Arterial Coronariana
DCV	Doença Cardiovascular
DSC	Doppler Scan das Carótidas
DGH	Deficiência do Hormônio do Crescimento
DGH-A	Deficiência do Hormônio do Crescimento em Adultos
DIGH	Deficiência Isolada do Hormônio do Crescimento
DMGH	Déficits Múltiplos dos Hormônios Hipofisários
ELISA	<i>Enzyme linked immunosorbent assay</i>
EMIC	Espessura Médio-Intimal das Carótidas
F	Sexo Feminino
FDA	<i>Food and Drug Administration</i>
G	Guanina
GH	Hormônio do Crescimento

GHR	Receptor do Hormônio do Crescimento
GHRH	Hormônio Regulador do Hormônio do Crescimento
GHRH-R	Receptor Específico do Hormônio Regulador do Hormônio do Crescimento
HB-EGF	Fator de Crescimento Epidérmico ligado a Heparina
HDL	Lipoproteína de Alta Densidade
HOMA _{IR}	Modelo Homeostático de Resistência à Insulina
ICAM-1	Molécula de Adesão intercelular- 1
IFN _γ	Interferon Gama
IGFs	Fatores de Crescimento Insulina Símile
IGF-I	Fator de Crescimento Insulina Símile-I
IGFBPs	Proteínas Transportadoras do IGF
IGF-IR	Receptor do IGF
IL	Interleucina
IMC	Índice de Massa Corpórea
IVS1	Intron I
LDL	Lipoproteína de Baixa Densidade
Log ₁₀ PCR	Logaritmo Decimal da PCR
M	Sexo Masculino
MCP-1	Proteína-1 Quimiotóxica de Monócitos
MEC	Matriz Extracelular
MMPs	Matriz Metalloproteinases
MUT	Mutação de Itabaianinha
NO	Óxido Nítrico
NCHS	<i>National Center of Health Statistics</i>

oxLDL	Lipoproteína de Baixo Peso Molecular Oxidada
PAI-1	Ativador do Plasminogênio
PCR	Proteína C Reativa
PCR-as	Proteína C Reativa de Alta Sensibilidade
PDGF	Fator de Crescimento Derivado de Plaquetas
R ²	Coeficiente de Determinação
RNA	Ácido Ribonucléico
RNA _m	Ácido Ribonucléico Mensageiro
SM	Somatomedina
SM-C	Forma C da Somatomedina
TGF-β	Fator de Crescimento e Transformação Beta
TNF-α	Fator de Necrose Tumoral Alfa
VIQ	Variação Intervalo Interquartil
VCAM- 1	Molécula de Adesão Vascular- 1
WT	<i>Wild Type</i> -Indivíduo normal

LISTA DE SÍMBOLOS

μ	micro
$\pm$	desvio padrão
$>$	maior do que
$\leq$	menor ou igual do que
β	beta
ng/mg	nanograma/miligramma
mg/dl	miligramma/decilitro
mg/L	miligramma/litro
mm	milímetros
p	probabilidade de significância
Kg/m ²	quilograma/metro quadrado
%	porcentagem
mmHG	milímetros de mercúrio
cm	centímetros
Kg	quilograma

LISTA DE FIGURAS

Figura 1. Esquema representativo da regulação intrínseca do eixo GH-sistema IGF	30
Figura 2. Eletroforese em gel da junção do exon 1-IVS1 do gene do GHRH-R do gene do GHRH-R do DNA genômico dos deficientes GH (MUT) em comparação com os indivíduos normais (WT) de Itabaianinha	34
Figura 3. Macrófagos na Aterosclerose	38
Figura 4. Efeito do LDL ativado. Ativação da inflamação	40
Figura 5. Papel do macrófago na inflamação da artéria	40
Figura 6. Efeito da ativação das células T sobre a inflamação da placa	41
Figura 7. Cascata das citocinas.....	41
Figura 8. Esquema representativo da função biológica da PCR	44
Figura 9. Esquema representativo da função da PCR como mediadora da aterosclerose	46
Figura 10. Mapa evidenciando Itabaianinha, Sergipe, Brasil.....	51
Figura 11. Amostra da população de DIGH de Itabaianinha, Sergipe, Brasil	52
Figura 12. Ecodoppler Vascular de artéria carótida - aferição da EMIC	60
Figura 13. Ecodoppler Vascular de artéria carótida - determinação da EMIC	61
Figura 14. Ecodoppler Vascular de artéria carótida – Placa aterosclerótica.....	61

LISTA DE GRÁFICOS

Gráfico 1. Comparação do IGF-I entre os grupos DIGH e CO	65
Gráfico 2. Comparação da PCRas entre os grupos DIGH e CO	66
Gráfico 3. Regressão Linear Simples do logPCR e IGF-I.....	69
Gráfico 4. Regressão Linear Simples do logPCR e IMC	70
Gráfico 5. Regressão Linear Simples do logPCR e Massa Magra	70
Gráfico 6. Comparação da EMIC entre os grupos DIGH e CO	73

LISTA DE TABELAS

Tabela 1. Comparação das Características Clínicas dos grupos DIGH e CO	64
Tabela 2. Comparação dos Dados Laboratoriais dos grupos DIGH e CO	66
Tabela 3. Comparação da PCRas dos grupos DIGH e CO	67
Tabela 4. Resultado da ANCOVA – Modelo 1 – variável dependente LogPCR e o FATOR fixo GRUPO	68
Tabela 5. Resultados da ANCOVA – Modelo 2 – variável dependente Log PCR e o FATOR fixo GRUPO	68
Tabela 6. Regressão Linear Simples para seleção das variáveis independentes relacionadas com o LogPCR nos grupo DIGH e CO	71
Tabela 7. Regressão Linear Múltipla para analisar as principais variáveis determinantes da variabilidade do LogPCR	72
Tabela 8. Regressão Linear para estimar a contribuição individual do IGF-I da variabilidade do LogPCR	73

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO	23
2 REVISÃO DA LITERATURA	28
2.1 Hormônio do Crescimento (GH)	29
2.2 Somatomedina C (IGF-I)	31
2.3 Deficiência do Hormônio do Crescimento (DGH)	33
2.4 Inflamação e Aterosclerose	36
2.4.1 Duplex scan das artérias carótidas (DSC) – avaliação da aterosclerose	42
2.5 Proteína C Reativa	43
2.6 Características da População com Deficiência Isolada do Hormônio de Crescimento	50
3 CASUÍSTICA E MÉTODOS	53
3.1 Casuística.....	54
3.1.1 População estudada.....	48
3.1.1.1 Grupo DIGH	55
3.1.1.2 Grupo CO	56
3.2 Métodos.....	56
3.2.1 Dados antropométricos	56
3.2.2 Exames laboratoriais	57
3.2.3 Duplex scan das artérias carótidas.....	59
3.3 Análise Estatística	62
4 RESULTADOS.....	63
4.1 Características Clínicas das Populações Estudadas.....	64
4.2 Comparação da PCRas entre os grupos DIGH e CO.....	65
4.3 Dados Laboratoriais entre os grupos DIGH e CO	66
4.4 Análise de Covariância – ANCOVA.....	67
4.5 Análise de Regressão Linear	69
4.6 Duplex Scan das Artérias Carótidas.....	72
5 DISCUSSÃO	74
6 CONCLUSÕES	80

REFERÊNCIAS.....	82
ANEXOS	93
Anexo 1 – Classificação das recomendações e níveis de evidências segundo a American College of Cardiology/ American Heart Association	94
Anexo 2 – Termo de Consentimento Livre e Esclarecido.....	95
Anexo 3 – Dados Antropométricos.....	97
Anexo 4 – Referências Normais de Exames Laboratoriais	99
Anexo 5 – Dados Laboratoriais e EMIC	101
Anexo 6 – Artigo Publicado: Lack of Evidence of Premature Atherosclerosis in Untreated Severe Isolated Growth Hormone (GH) Deficiency due to a GH-Releasing Hormone Receptor Mutation	103

1 INTRODUÇÃO

Esta dissertação versa sobre a expressão da proteína c reativa, marcador bem estabelecido de inflamação, na deficiência isolada monogênica do hormônio de crescimento e o envolvimento desta entidade com o processo da aterosclerose nesta população.

O hormônio do crescimento (GH-*growth hormone*) e seu mediador a somatomedina-C ou fator de crescimento insulina símile-I (IGF-I), estão correlacionados com vários processos metabólicos, incluindo aumento da massa gorda, sensibilidade à insulina, alterações no metabolismo lipídico e regulação da pressão arterial, assim como variabilidade da massa ventricular associada à hipertensão arterial.

Do ponto de vista cardiovascular, atribui-se o aumento da morbi e mortalidade à alta prevalência dos fatores de risco para aterosclerose (hipertensão arterial, dislipidemia, aumento da resistência à insulina e outros). Estas observações suportam o uso do GH na população adulta a despeito de resultados encontrados em várias coortes de indivíduos adultos com deficiência do GH de várias etiologias, inclusive sob tratamentos repositores hormonais para o pan-hipopituitarismo que, muitas vezes, incidem em algumas alterações metabólicas e cardiovasculares, tornando incerto se a deficiência do GH *per si* é a causa mediadora destes efeitos metabólicos ou o seu tratamento.

Em Itabaianinha, região Centro-Sul do estado de Sergipe, foi identificada uma população de 105 indivíduos afetados pela deficiência autossômica recessiva isolada de GH, levando a uma deficiência isolada decorrente de uma mutação homozigótica, tipo “splice”, no início do íntron I no sítio doador de emendas, onde a

Guanina (G) foi substituída pela Adenina (A), (IVS1+1 G→A), e essa mutação impede a síntese de ácido ribonucleico mensageiro (RNAm) do GHRH-R, resultando em um receptor de GHRH completamente truncado, o que conduz a uma deficiência severa de GH (SALVATORI; HAYASHIDA; AGUIAR-OLIVEIRA *et al.*, 1999; SALVATORI *et al.*, 2001; SOUZA *et al.*, 2004)

À luz do conhecimento atual, a aterosclerose, além de ser um processo proliferativo, tem sua fisiopatologia explicada como um processo inflamatório caracterizado pela presença de monócitos/macrófagos, linfócitos T, plaquetas e células musculares lisas (CMLV)

A disfunção endotelial, fatores de crescimento e citocinas são mediadores envolvidos com proliferação e quimiotaxia de células em órgãos e tecidos, imunidade, inflamação e estão envolvidos na formação da placa aterosclerótica.

As várias moléculas reguladoras de crescimento, potencialmente importantes na proliferação celular, do tipo fator de crescimento derivado das plaquetas (PDGF), fator de crescimento fibroblástico básico (bFGF), inclui-se o fator 1 de crescimento insulina-símile (IGF-I), podem induzir múltiplos efeitos, dos quais, alguns, aparentemente divergentes: estimulam a proliferação celular, mas, em alguns casos, podem inibi-los; vários fatores que são proliferantes atuam como quimiotáticos (ROSS, 1993).

A quimiotaxia é um evento fundamental no desenvolvimento da aterosclerose e na re-estenose pós-intervenção cirúrgica e angioplastia. O PDGF e IGF-1 induzem a quimiotaxia das células musculares lisas.

O reconhecimento da inflamação, como contribuinte central no processo da aterosclerose, é incontestável e a proteína C reativa (PCR) é, reconhecidamente,

um marcador inflamatório e de risco, assim como um possível agente causal no desenvolvimento da aterosclerose.

Entre os inúmeros fatores de risco das doenças cardiovasculares, ressalta-se a deficiência do hormônio de crescimento (DGH). Essas evidências foram encontradas em pacientes heterogêneos, com deficiência de GH de várias etiologias, não raro, portadores de pan-hipopituitarismo.

Em Itabaianinha SE, existe um grupo de indivíduos adultos, geneticamente homogêneos, com DGH isolada (DIGH), nunca submetidos ao tratamento com GH. Demonstrou-se, previamente nesta população, obesidade central, dislipidemia e pressão arterial sistólica mais elevada do que controles da mesma região, sem incidência de doença coronariana maior do que a da população não afetada da mesma região.

Para evidenciar o grau de comprometimento pela aterosclerose da população em estudo e sua correlação com os níveis da PCR, foi escolhido o *Scan Duplex* das carótidas, método de imagem que detecta, precocemente, o processo aterosclerótico nas artérias.

Dessa forma, os objetivos propostos para a presente pesquisa foram:

- Determinar as concentrações plasmáticas da proteína C reativa de alta sensibilidade (PCR-as), em indivíduos com deficiência isolada do hormônio de crescimento (DIGH);
- Testar a hipótese de que a DIGH está associada à exacerbação do perfil inflamatório;
- Identificar os determinantes do perfil inflamatório na amostra estudada;
- Avaliar se existe associação da PCR com aterosclerose precoce nos indivíduos DIGH.

Justifica-se a presente pesquisa pela necessidade de testar, na população em estudo, portadora da deficiência isolada monogênica do hormônio de crescimento, a sua associação com inflamação, e se a PCR ultrasensível, marcador escolhido, estaria associado com aterosclerose precoce.

Essa dissertação está dividida em seis sessões, incluindo-se essa introdução. A segunda sessão ou capítulo aborda o contexto teórico a partir do qual o presente trabalho buscou subsídios para sua execução. A terceira apresenta os procedimentos, materiais e métodos utilizados para o atingimento dos resultados. Na quarta sessão, os resultados são apresentados e, em seguida, na quinta, apresentam-se a discussão e os principais achados. Na sexta, são expostas as conclusões obtidas a partir dos achados do estudo. Na sequência, as referências bibliográficas e os anexos.

2 REVISÃO DA LITERATURA

Entre os inúmeros fatores de risco das doenças cardiovasculares, ressalta-se a deficiência do hormônio de crescimento (DGH). Essas evidências foram encontradas em pacientes heterogêneos, com deficiência de GH de várias etiologias, não raro, portadores de pan-hipopituitarismo.

O reconhecimento da inflamação como contribuinte central no processo da aterosclerose é incontestável e a proteína C reativa (PCR) é reconhecidamente um marcador de risco, assim como um possível agente causal no desenvolvimento da aterosclerose.

2.1 Hormônio do Crescimento (GH)

O hormônio do crescimento (GH-*growth hormone*) é um polipeptídeo de 191 aminoácidos sintetizado pelos somatotrofos da hipófise anterior e liberado diariamente na corrente sanguínea.

A secreção do GH é determinada, principalmente, pelo equilíbrio entre dois peptídeos hipotalâmicos: o hormônio liberador do GH (GHRH-*growth hormone release hormone*), estimulador da secreção, e a somatostatina, que exerce ação inibitória (RAMOS-DIAS; LENGYEL, 2004).

A liberação do GH também é estimulada pela Grelina, peptídeo de 28 aminoácidos encontrado nas células do estômago e hipotálamo, constituindo a terceira via de regulação do hormônio (KOJIMA, *et al.*, 1999; ROSICKA *et al.*, 2002). (Figura 1).

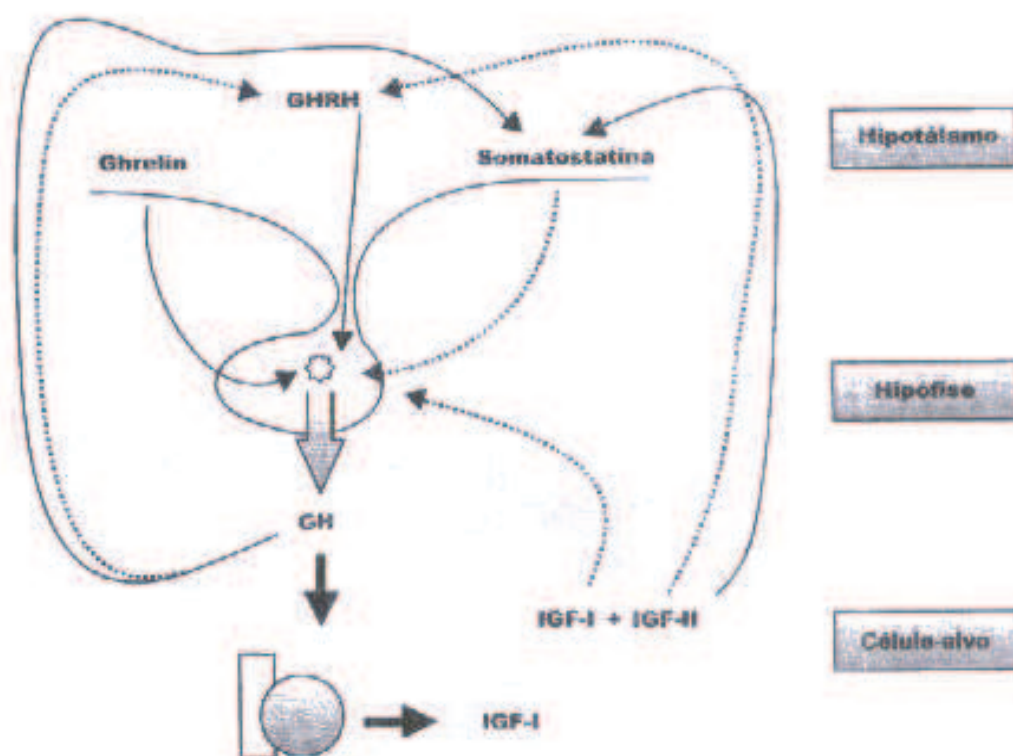


Figura 1. Esquema representativo da regulação intrínseca do eixo GH-IGF.

Nota: Setas contínuas representam ação estimuladora; setas pontilhadas, ações inibidoras dos hormônios representados.

Fonte: Souza *et al.* (2004)

O GHRH estimula a síntese e a liberação do GH via receptor específico: o receptor do hormônio regulador do hormônio do crescimento (GHRH-R), pertencente à família dos receptores que acoplam a proteína G, cuja transcrição é regulada por glicocorticoides e estrógenos. O GHRH-R é essencial para a ação estimuladora do GHRH na secreção do GH via transcrição gênica. Diversos neurotransmissores, neuropeptídeos, hormônios e sinais metabólicos periféricos também interferem na dinâmica da secreção do GH (GIUSTINA; VELDHUIS, 1998).

A principal função do GH é promover o crescimento longitudinal pós-natal, entretanto, desempenha papel fundamental na regulação da aposição óssea, do crescimento de massa muscular e, como hormônio contrarregulador, se opõe à ação da insulina sobre o metabolismo dos carboidratos e lipídios. O GH não tem um papel

importante apenas na modulação dos efeitos metabólicos, mas atua também no remodelamento miocárdico e vascular (SCOTT *et al.*, 2002).

Muito dos efeitos anabólicos do GH são mediados pela somatomedina-C ou fator de crescimento insulina símile-I (IGF-I), peptídeo hormonal sintetizado primariamente no fígado e em muitos outros tecidos periféricos, tais como osso e cartilagem (LE ROITH, 1997).

2.2 Somatomedina C (IGF-I)

O IGF-I pertence à família das IGF, composta por três peptídeos hormonais: Insulina, IGF-I e IGF-II. Estes peptídeos ou fatores de crescimento participam no crescimento e função de vários órgãos e guardam, entre si, grande semelhança estrutural, possuindo em comum pelo menos 50% dos seus aminoácidos. Tal semelhança permite aos IGF I e II ligarem-se aos seus receptores específicos (receptores tipo I e tipo II) e aos receptores da insulina (JONES; CLEMMONS, 1995; LE ROITH, 1997).

O IGF-I circula em concentrações nano moleculares aderido a uma das seis proteínas transportadoras (proteínas transportadoras de IGF-IGFBPs, *IGF-Binding Proteins*), as quais modulam a atividade do IGF de maneira endócrina, autócrina ou parácrina. A expressão do IGF-I, assim como do seu sistema composto pelas IGFBPs e os receptores de IGF (IGF-IRs), é regulada pelos fatores de crescimento, citocinas e lipoproteínas (DELAFONTAINE; SONG; LI, 2004).

Vários fatores estão envolvidos na regulação da síntese de IGF-I. O GH é um dos principais promotores da sua produção, mas esta síntese também é estimulada pelos hormônios tireoideanos, esteroides sexuais e insulina, e sofre

influência da idade (baixa ao nascer, aumenta substancialmente na adolescência e puberdade e começa a declinar a partir da terceira década), do sexo e do estado nutricional (LE ROITH, 1997; MARTINELLI-JÚNIOR *et al.*, 2002).

O IGF-I, mediador primário dos efeitos do GH, é um importante regulador do crescimento, diferenciação, apoptose e necrose celular. Por intermédio do eixo GH/IGF-I auxilia na regulação de inúmeras funções intimamente relacionadas com: (a) resistência insulínica; (b) expressão fenotípica dos fatores de risco cardiovasculares associados à síndrome metabólica; e (c) fisiopatologia dos fenômenos tróficos e marcadores inflamatórios, que caracterizam as principais lesões cardiovasculares associadas à síndrome metabólica, quais sejam, aterotrombose e hipertrofia ventricular (BARRETO-FILHO *et al.*, 2005; GOLA *et al.*, 2005; KAUSHAL *et al.*, 2004).

O IGF-I evita a disfunção endotelial ao interagir com locais de alta afinidade ao óxido nítrico (NO), aumentando sua produção; promove aumento da sensibilidade à insulina; ativa canais de potássio dependentes de ATP; previne a dislipidemia pós-prandial, além de possuir atividade anti-inflamatória e anti-apoptótica (CONTI *et al.*, 2004).

Em indivíduos com tolerância à glicose normal, hipertensão arterial essencial não tratada e hipertrofia ventricular associada, sabe-se que o IGF-I é determinante, independente da massa ventricular esquerda e da geometria cardíaca (VERDECCHIA *et al.*, 1999).

Foi sugerido que a deficiência GH/IGF-I está associada com aterosclerose prematura e elevado risco de mortalidade cardiovascular (JUUL *et al.*, 2002; KAPLAN *et al.*, 2005). A diminuição do IGF-I, assim como das suas proteínas transportadoras, em especial a IGFBP-1, estão relacionadas com o desenvolvimento

de doenças cardiovasculares, aumento do risco de doença coronariana aguda fatal, principalmente em homens e mulheres idosas (LAUGHLIN *et al.*, 2004). Entretanto, o papel do eixo GH/IGF-I é controverso, e há referência na literatura de que o aumento de IGF-I e IGFBP-3 estaria associado ao aparecimento precoce de aterosclerose em carótidas (KAWACHI *et al.*, 2005).

2.3 Deficiência do Hormônio do Crescimento (DGH)

A deficiência do hormônio de crescimento (DGH) pode ser esporádica (congenita, adquirida, variante e idiopática) ou familiar. Na forma familiar, se expressa associada a múltiplos déficits de hormônios hipofisários, deficiência múltipla de hormônio de crescimento (DMGH) ou como deficiência isolada do hormônio de crescimento (DIGH) (SALVATORI; HAYASHIDA; AGUIAR-OLIVEIRA *et al.*, 1999; SALVATORI *et al.*, 2001; 2002).

A incidência da deficiência isolada do hormônio do crescimento (DIGH) é estimada ser de 1/3480 a 1/10000 nascidos vivos (AGUIAR-OLIVEIRA *et al.*, 1999; SALVATORI; HAYASHIDA; AGUIAR-OLIVEIRA *et al.*, 1999). A primeira mutação no gene do GHRH-R levando a DIGH foi descrita em três famílias do subcontinente indiano, das quais a mais conhecida é a dos “Anões de Sindh” (MAHESHWARI *et al.*, 1998).

O segundo tipo de mutação do GHRH-R levando a DIGH foi descrita em 105 indivíduos da região de Carretéis e arredores, Itabaianinha-SE, Brasil. Trata-se de uma mutação homozigótica, tipo “splice” no início do íntron I no sítio doador de emendas, onde a Guanina (G) foi substituída pela Adenina (A), (IVS1+1 G→A).

Essa mutação impede a síntese de ácido ribonucleico mensageiro (RNAm) do GHRH-R, resultando em um receptor de GHRH completamente truncado, o que conduz a uma deficiência severa de GH (SALVATORI; HAYASHIDA; AGUIAR-OLIVEIRA *et al.*, 1999; SALVATORI *et al.*, 2001; SOUZA *et al.*, 2004) (Figura 2).

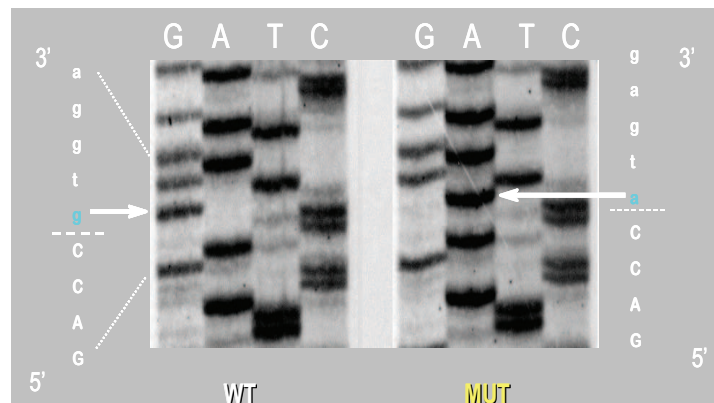


Figura 2. Eletroforese em gel da junção do exon 1-IVS1 do gene do GHRH-R do DNA genômico dos deficientes GH (MUT) em comparação com os indivíduos normais (WT) de Itabaianinha. Fonte: Salvatori, Hayashida e Aguiar-Oliveira *et al.* (1999)

A DGH, tanto em crianças como em adultos, caracteriza-se clinicamente por:

- 1) alterações na composição corporal, com redução da massa magra, da água corporal total, da densidade mineral óssea e aumento dos níveis de leptina e da massa gorda (obesidade central), contribuindo para a resistência insulínica (AMATO *et al.*, 1993; BOER *et al.*, 1995; BARRETTO *et al.*, 1999; ROSÉN *et al.*, 1993);
- 2) alterações no perfil lipídico, traduzidas por aumento de colesterol total, triglicérides, lipoproteína de baixo peso molecular (LDL), apolipoproteína B e redução da lipoproteína de alto peso molecular (HDL) (DAVIDSON, 1987; GLEESON *et al.*, 2002);
- 3) elevação da pressão arterial sistólica (BARRETO-FILHO *et al.*, 2002);

4) diminuição da atividade fibrinolítica. (COLAO *et al.*, 2002; GOLA *et al.*, 2005)

Tem sido proposto que a DGH, em pacientes com pan-hipopituitarismo, aumenta o risco de mortalidade cardio e cerebrovascular (BULOW *et al.*, 1997; 2000; ROSEN; BENGTSSON, 1990; TOMLINSON *et al.*, 2001). Isto se deve provavelmente ao aumento dos fatores de risco para aterosclerose (COLAO *et al.*, 2001; SESMILO *et al.*, 2001). Entretanto, Bates *et al.*, em 1999, não demonstraram aumento em mortalidade, associado com o hipopituitarismo.

Em pesquisa realizada com indivíduos portadores de DIGH, não foram encontradas alterações na espessura da camada íntima-média das carótidas, tampouco aterosclerose prematura (OLIVEIRA; MARQUES-SANTOS *et al.*, 2006). Portanto, é incerto se a morbidade e mortalidade cardiovascular estão associadas à deficiência isolada do GH ou ao pan-hipopituitarismo e/ou ao seu tratamento (BATES *et al.*, 1999).

Portadores de DGH apresentam disfunção vasodilatadora dependente do endotélio, dislipidemia, alteração da reatividade vascular, aumento da agregação plaquetária, aumento da PCR, elevação do PAI-1, elevação do fibrinogênio, aumento da espessura íntima-média e maior prevalência de placas ateroscleróticas. Há evidências de que muitas destas alterações são revertidas ou amenizadas com a terapia da reposição do GH (CAPALDO *et al.*, 2001; GLEESON *et al.*, 2002; PFEIFER *et al.*, 1999; SESMILO *et al.*, 2000).

A deficiência de GH se expressa clinicamente na forma de deficiência do eixo GH/IGF-I e, na sua condição severa, não apenas reduz a quantidade do fator de crescimento insulina símile-I (IGF-I) e da proteína transportadora de IGF- 3 (IGFBP-

3), como modifica a distribuição da IGF aderida a cada IGFBP (AGUIAR-OLIVEIRA *et al.*, 1999).

2.4 Inflamação e Aterosclerose

Aterosclerose é uma doença crônica progressiva, de etiologia complexa, que conecta fatores ambientais, genéticos e interações moleculares com alterações metabólicas e celulares, podendo converter-se num evento clínico agudo de ruptura de placas e trombose.

Pensava-se ser o processo de aterosclerose um desenvolvimento inevitável ao envelhecimento, outrora resultado da deposição de gordura na parede arterial. Atualmente, dados epidemiológicos e fisiopatológicos sustentam que, além de ser um processo proliferativo (deposição de lipídeos), a aterosclerose é um processo inflamatório, caracterizado pela presença de monócitos/macrófagos, linfócitos T, plaquetas e células musculares lisas (CMLV) (Da LUZ; LAURINDO, 2005; ROSS, 1976; 1986; 1999). As lesões que precedem o ateroma, as estrias gordurosas, consistem em acumulações subendoteliais de células espumosas (macrófagos que fagocitam moléculas de LDL-colesterol) e linfócitos T (HANSSON, 2005), que, em humanos, podem ser encontradas na aorta, desde a primeira década de vida; nas coronárias, na segunda década e, nas artérias cerebrais, na terceira e quarta década (LUSIS, 2000).

Fases fundamentais na formação da placa aterosclerótica são caracterizadas por: disfunção endotelial; penetração de LDL, linfócitos e monócitos para a região subendotelial; oxidação de LDL; formação de células espumosas; migração e proliferação de CMLV, e síntese de matriz extracelular (MEC); e lesão

estrutural do endotélio, com deposição de plaquetas e formação de trombos. A hipótese de que a injúria do endotélio precipita o processo de aterosclerose, enfatizada por Ross desde 1976, inclui a diminuição da produção de óxido nítrico (NO) que favorece a adesão leucocitária ao endotélio, a proliferação das CMLV e a agregação plaquetária, desaparecendo a sua ação de proteção contra lesão vascular, inflamação e trombose.

Fatores de crescimento e citocinas são mediadores envolvidos com proliferação e quimiotaxia de células em órgãos e tecidos, imunidade e inflamação, respectivamente. Várias são as moléculas reguladoras de crescimento potencialmente importantes na proliferação celular: fator de crescimento derivado das plaquetas (PDGF), fator de crescimento fibroblástico básico (bFGF), fator de crescimento epidérmico ligado a heparina (HB-EGF), fator 1 de crescimento insulina-símile (IGF-I), interleucina-1(IL-1), fator de necrose tumoral α (TNF α), fator β de crescimento transformante (TGF β).

As moléculas reguladoras do crescimento podem induzir múltiplos efeitos, alguns, aparentemente divergentes: estimulam a proliferação celular, mas, em alguns casos, podem inibi-los; vários fatores que são proliferantes atuam como quimiotáticos (ROSS, 1993).

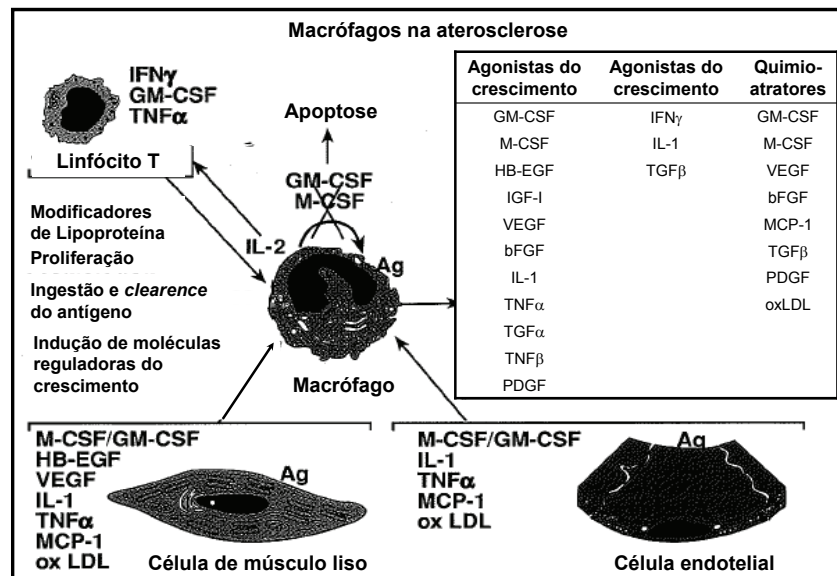


Figura 3 Macrófagos na Aterosclerose
Fonte: Ross (1993)

A quimiotaxia é um evento fundamental no desenvolvimento da aterosclerose e na re-estenose pós-intervenção cirúrgica e angioplastia. A quimiotaxia atrai leucócitos para dentro da parede do vaso, assim como células musculares lisas, da média para a íntima das artérias. Fator estimulante de colônia (CSFs), proteína quimiotática de monócito-1 (MCP-1), lipoproteína de baixa densidade oxidada (oxLDL) e TGF β podem induzir quimiotaxia de monócitos e transmigração endotelial, enquanto PDGF e IGF-1 induzem a quimiotaxia das células musculares lisas. FGF básico, presente no citosol plasmático da maioria das células e na membrana basal, é um potente fator mitogênico e quimio-atraente do endotélio e mitogênico do músculo liso.

As citocinas, IL-1, TNF α , interferon γ (IFN γ) e IL-2, juntas com o CSFs, são moduladoras da resposta inflamatória do endotélio, quando este sofre ação de agentes agressores.

A lesão endotelial conduz a uma série de interações celulares que culminam em lesões ateroscleróticas. O endotélio desempenha inúmeros papéis fisiológicos que incluem:

- 1) Superfície anti trombogênica;
- 2) Permeabilidade seletiva;
- 3) Manutenção do tônus vascular através da vasodilatação (via NO e prostaciclina) e vasoconstrição (endotelina);
- 4) Formação e secreção de moléculas reguladoras do crescimento e citocinas;
- 5) Manutenção da membrana de colágeno da membrana basal e proteoglicanos;
- 6) Provisão de superfície não aderente de leucócitos;
- 7) Habilidade de oxidar lipoproteínas à medida que são transportadas pela parede arterial.

Evidências acumuladas sugerem que a oxLDL é o evento desencadeador da injúria endotelial, aumentando a aderência e migração de monócitos e linfócitos T para o espaço subendotelial, assim como induzindo a formação de moléculas de adesão tipo: molécula de adesão vascular-1 (VCAM-1). A infiltração e retenção de LDL na íntima do vaso arterial iniciam o processo inflamatório.

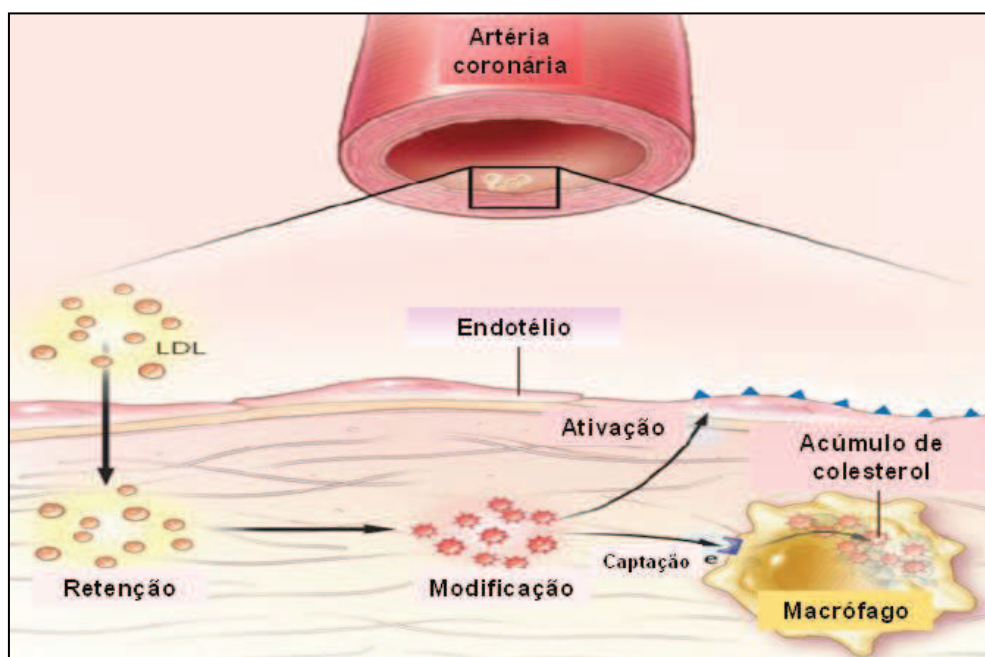


Figura 4. Efeito do LDL ativado. Ativação da inflamação
Fonte: Hansson (2005)

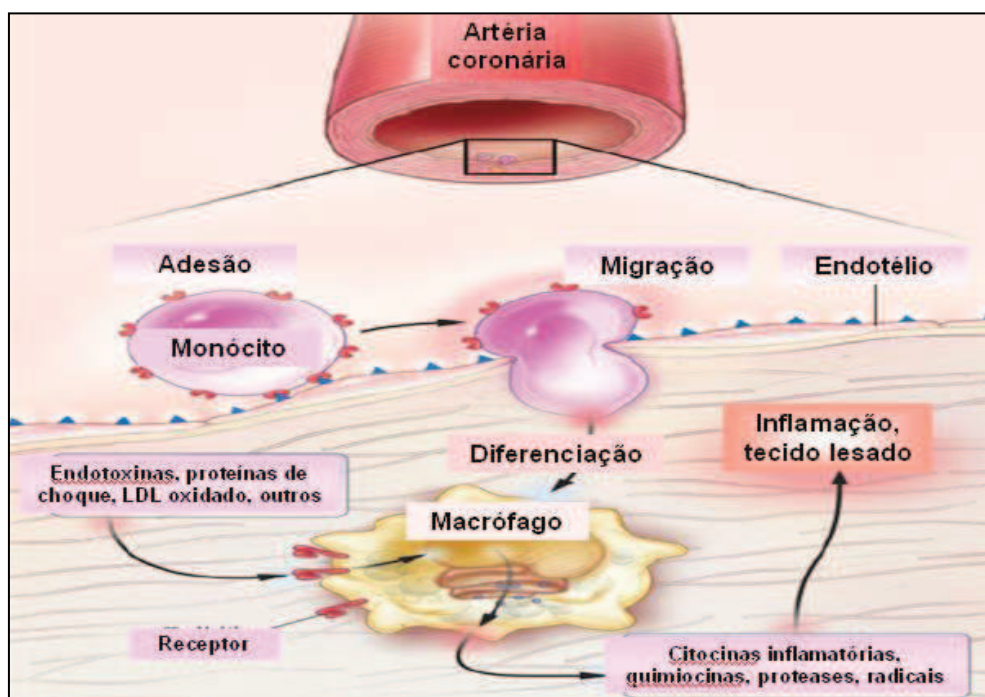


Figura 5. Papel do macrófago na inflamação da artéria.
Fonte: Hansson (2005)

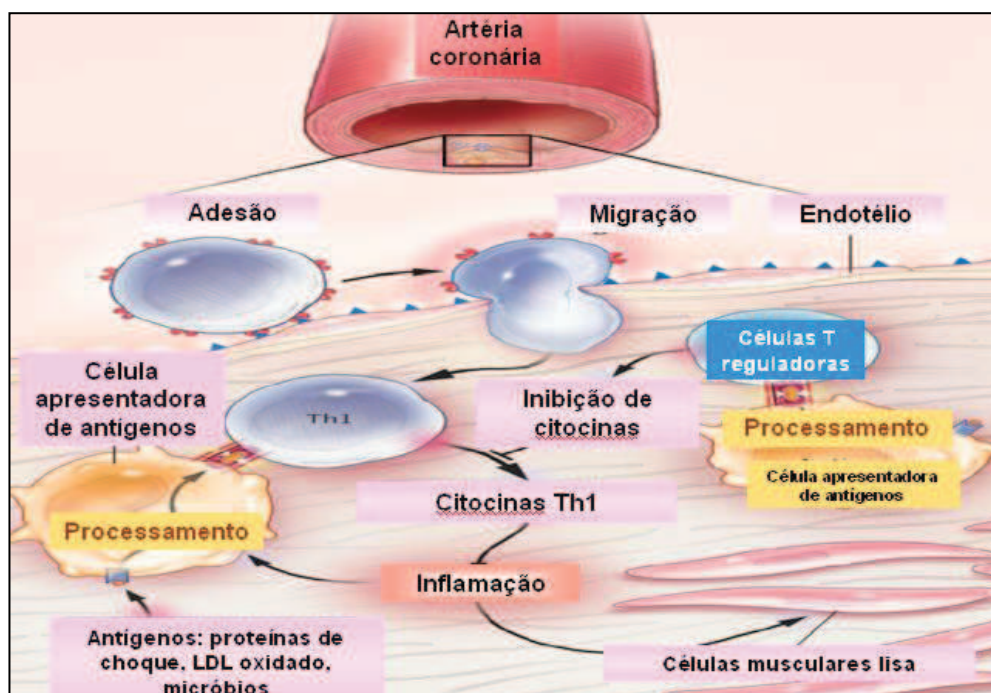


Figura 6. Efeito da ativação das células T sobre a inflamação da placa.

Fonte: Hansson (2005)

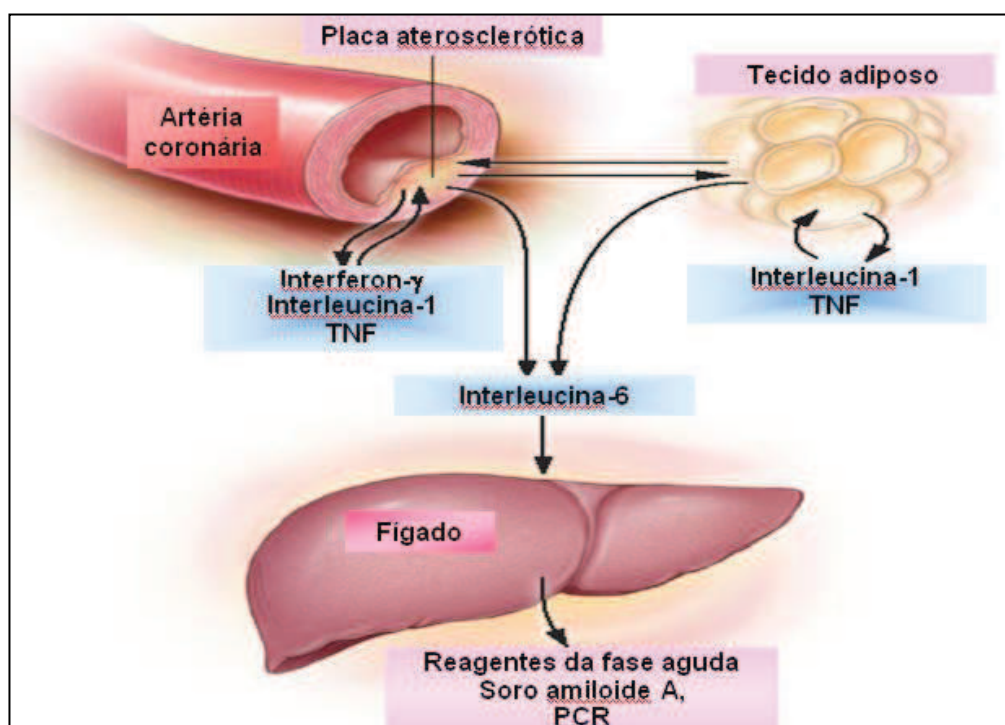


Figura 7. Cascata das citocinas.

Fonte: Hansson (2005)

2.4.1 Duplex scan das artérias carótidas (DSC) - avaliação da aterosclerose

O Duplex Scan das Artérias Carótidas (DSC) é, atualmente, o método não invasivo de escolha para avaliação da aterosclerose das artérias (RICCI *et al.*, 1998; TEGELER *et al.*, 1991). Permite a medida da espessura das camadas médio-intimal das carótidas (EMIC) e a identificação de placas ateroscleróticas, sendo considerado o melhor marcador ultrassonográfico para lesões vasculares ateroscleróticas recentes, refletindo aterosclerose generalizada (EBRAHIM *et al.*, 1999).

Está bem estabelecida, tanto em jovens quanto em adultos, a correlação entre os fatores de risco cardiovascular, tais como: idade, tabagismo, obesidade central, IMC elevado, dislipidemias, hipertensão arterial sistólica e diabetes *mellitus* e o aumento da EMIC. Há relato de que o aumento da EMIC e elevação da PCR, estarem associadas à aterosclerose precoce de carótidas (MAGYAR *et al.*, 2003). Vários autores, portanto, sugerem que a EMIC possa ser usada para o diagnóstico precoce de doença arterial coronariana assintomática (ALAN *et al.*, 2003; DAVIS *et al.*, 2001; WIEGMAN *et al.*, 2004).

A placa aterosclerótica é visualizada como um espessamento focal da parede vascular, com protrusão para a luz da carótida, composto por depósitos calcificados ou não, de diferentes ecogenicidades (BOTS *et al.*, 1997).

Em pacientes portadores de pan-hipopituitarismo, há evidência de aumento da EMIC. Não se sabe precisamente se isto ocorre devido ao agrupamento dos inúmeros fatores de risco ou à disfunção endotelial advinda da diminuição do IGF-I. Borson-Chazot *et al.* (1999) encontraram redução significativa e estável da EMIC em pacientes com DGH por hipopituitarismo, após um ano de terapia de

reposição com GH recombinante, sugerindo que o aumento da EMIC seja mediado pela redução do IGF-1.

2.5 Proteína C Reativa

Em 1930, pesquisadores da Universidade de Rockefeller, ao analisarem amostras de sangue de pacientes com pneumonia pneumocócica, identificaram uma proteína que reagia com o polissacarídeo-C da parede celular do pneumococo, denominando-a proteína C reativa (PCR) (CERMAK *et al.*, 1993; DU CLOS, 2000).

A PCR é uma proteína pentamérica, da família das pentraxinas, reativa de fase aguda, sintetizada pelo fígado em resposta a várias condições clínicas, como: infecção, trauma e inflamação (Figura 7). Seu papel biológico não está totalmente esclarecido, entretanto sabe-se que faz parte do sistema imunológico inato (DU CLOS, 2000; RIDKER, 2003).

Diferente dos anticorpos, a proteína C aparece nos estágios iniciais da infecção e diminui, substancialmente, com a resolução da doença. Ativa o sistema de complemento ao se ligar ao C1q, primeiro componente da cascata de complemento, desenvolvendo atividade fagocitária, através da deposição de C3b e iC3b. A PCR é capaz de ser transportada ativamente para o núcleo de células lesadas, onde se liga a antígenos nucleares. Os complexos ligantes ativam a via clássica de complemento e aderem aos receptores Fc dos leucócitos polimorfonucleares e monócitos. Esta interação estimula a produção de citocinas inflamatórias e mobiliza respostas imunológicas adaptativas (Figura 8) (DU CLOS, 2000).



Figura 8. Esquema representativo da função biológica da PCR. PCR, proteína C reativa; IL, interleucina; TNF, fator de necrose tumoral.
Fonte: Du Clos (2000)

O maior estímulo para secreção da proteína C é a citocina pró-inflamatória interleucina-6, glicoproteína de membrana, importante na iniciação da coagulação e associada ao recrutamento de macrófagos e monócitos dentro das placas ateroscleróticas, induzindo os últimos a expressar fator tissular (FT), potente pró-coagulante (CERMAK *et al.*, 1993).

Marcador biológico da inflamação, a PCR, tradicionalmente, é utilizada para o diagnóstico e monitorização das doenças infecciosas e autoimunes, por métodos de quantificação automatizados, com limites de 3-8mg/L (ROBERTS *et al.*, 2001).

À medida que a inflamação foi inserida na fisiopatologia da aterosclerose (ROSS, 1976; 1986; 1999; LIBBY; RIDKER, 1999; LIBBY, 2000; LIBBY; RIDKER; MASERI, 2002) e surgiram métodos de detecção de alta sensibilidade capazes de detectar pequenas quantidades séricas de proteína, a PCR emerge como

proeminente participante da disfunção endotelial e do processo de aterosclerose, sendo considerada preditor independente de doença cardiovascular e provável mediador de doença aterosclerótica (MAIA *et al.*, 2002; VERMA; SZMITKO; YEH, 2004; WANG *et al.*, 2003; YEH, 2004).

O MRFIT foi um dos primeiros estudos que mostrou relação entre a PCR e mortalidade por cardiopatia isquêmica em homens saudáveis (KULLER *et al.*, 1996), seguido, em 1998, pelo primeiro estudo sobre valor preditivo da PCR em mulheres; os autores observaram que a PCR era significativamente mais elevada nas mulheres com eventos cardiovasculares (RIDKER *et al.*, 1998). Quando a PCR é comparada com outros marcadores inflamatórios, a mesma detém o maior valor preditivo de eventos cardiovasculares (RIDKER *et al.*, 2000).

No infarto e na angina instável, De Beer *et al.* (1982) e Berk, Weintraub e Alexandre (1990) foram os primeiros a documentar a elevação dos níveis de PCR. Outros autores tanto corroboram com a evidência, como agregam valor prognóstico à PCR, quando associam a elevação da PCR ou persistência da elevação durante o evento agudo, a episódios mais frequentes de isquemia em pacientes com angina instável ou infarto (De BEER *et al.*, 1982; LIUZZO *et al.*, 1994). A PCR também seleciona paciente de maior ou menor risco que se submetem a angioplastia (KINJO *et al.*, 2003; PALMERINI *et al.*, 2005)

Medidas da PCR acrescentam informações prognósticas a respeito da síndrome metabólica e qual o grau de severidade da síndrome (RIDKER *et al.*, 2003); também identifica indivíduos com risco de doença cardiovascular sem hiperlipidemia importante (RIDKER, 2003; TORRES *et al.*, 2003).

A ação mediadora da aterotrombose exercida pela PCR parece estar associada à sua capacidade em ativar células endoteliais a expressar molécula de

adesão intercelular-1 (ICAM-1) de maneira comparável à observada com estimulação da interleucina 1 β . A PCR pode também induzir a produção de molécula de adesão vascular-1 (VCAM-1), E-selectina, assim como ativar a produção de proteína quimiotática de monócito-1 (MCP-1) (YEH, 2004). Este processo foi evidenciado em culturas de células de cordão umbilical e células endoteliais de artéria coronária humana e estaria ligado à perda da estrutura pentamérica da proteína C, resultando na formação de uma molécula modificada, monomérica, a PCR-monomérica (PCRm), pré-requisito para a ativação das células endoteliais (KHREISS *et al.*, 2004).

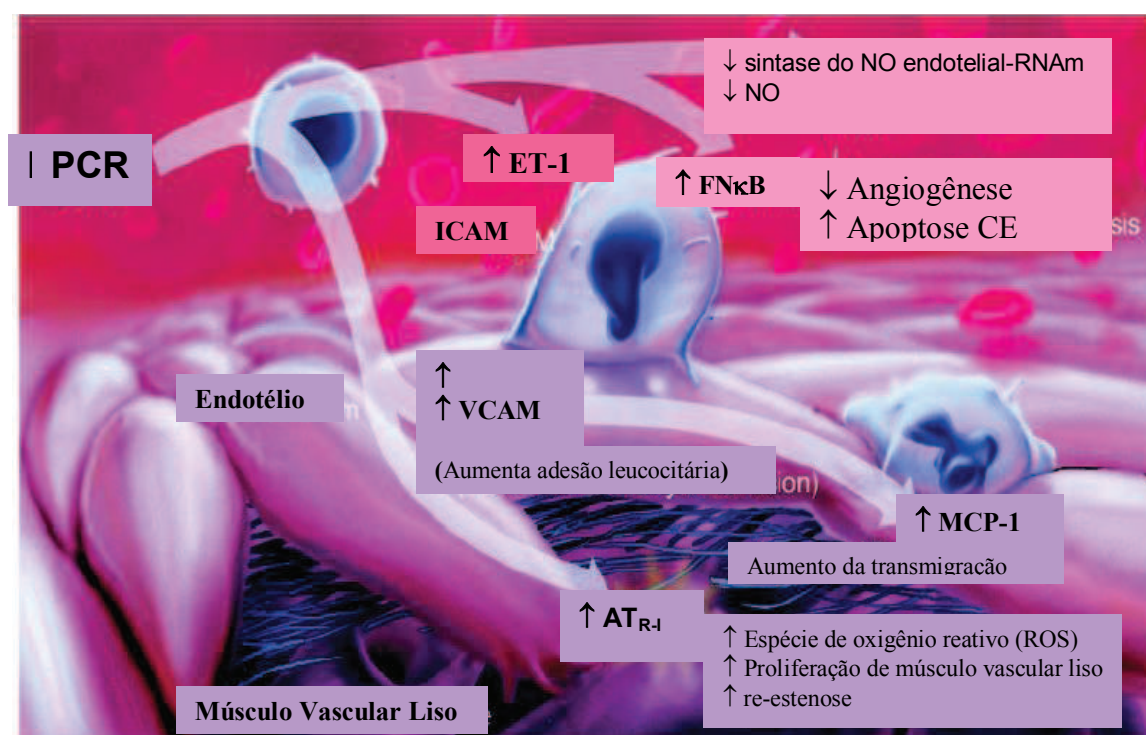


Figura 9. Esquema representativo da função da PCR como mediadora da aterosclerose. PCR-proteína C reativa; NO-óxido nítrico; RNAm- ácido ribonucleico mensageiro; FN κ B – fator nuclear kapa B; CE - células endoteliais; ET-I – endotelina I; ICAM- molécula de adesão intercelular; VCAM- molécula de adesão celular vascular; MCP-1- molécula quimioatrativa de monócitos-1; AT $_{R-1}$ – receptor I da angiotensina. Fonte: Szmitko *et al.* (2003).

Os estudos epidemiológicos iniciais utilizavam três métodos para quantificação de proteína C de alta sensibilidade (PCR-as): o ELISA (Enzyme Linked Immunosorbent Assay), o nefelométrico e o turbidimétrico. (RIDKER *et al.*, 1997; 2002; RIFAI; TRACY; RIDKER, 1999).

O método ELISA, por sua complexidade técnica, ficou restrito à pesquisa. Na prática clínica, utilizam-se métodos automatizados de imunoluminometria, quimiluminescência, imunoturbidimetria ou nefelometria (LIMA *et al.*, 2005; ROBERTS *et al.*, 2001). A imunoturbidimetria e nefelometria e seus analisadores Kamiya e Dade Behring, respectivamente, foram aprovados pelo *Food Drug Administration* (FDA) (RIFAI; TRACY; RIDKER, 1999; ROBERTS *et al.*, 2000). A nefelometria foi o primeiro método automatizado de alta sensibilidade disponível para utilização clínica e foi usado no maior estudo de coorte prospectiva, desenhado para avaliar o valor da medida de PCR-as como marcador de risco cardiovascular (RIDKER *et al.*, 2002). Medidas da PCR obtidas pelo método turbidimétrico em pacientes com síndromes coronariana agudas possuem forte correlação com o método nefelométrico (CORREIA *et al.*, 2003).

A distribuição das concentrações da PCR-as sofre influência da etnia, do gênero, idade, distribuição geográfica, dieta (HEALD *et al.*, 2003; KING; EGAN; GEESEY, 2003; CESARI *et al.*, 2003; ANAND *et al.*, 2004), consumo de álcool e peso (ALBERT; GLYNN; RIDKER, 2003).

Alterações de PCR são também encontradas em indivíduos fumantes com múltiplos fatores de risco (BERNUDEZ *et al.*, 2002a; 2002b), hipertensos (BLAKE *et al.*, 2003), apneia do sono (LARKIN *et al.*, 2005) e em indivíduos aparentemente saudáveis, independente da concentração plasmática do colesterol e

da presença de outros fatores de risco para doença aterosclerótica (RIDKER *et al.*, 1997; 2002).

Mulheres de raça negra têm níveis mais elevados de PCR-as do que mulheres de raça branca (KHERA *et al.*, 2005), salvaguardando que, na população estudada, havia predomínio de sobrepeso e obesidade, ambos associados à elevação das taxas da PCR-as.

Entre crianças e adultos jovens nos Estados Unidos da América, na faixa de 3 a 19 anos, a PCR variou de 0,1 – 90.8mg/L, em média 1,6mg/L, mediana de 0,4mg/L; as concentrações aumentaram com a idade, e jovens do sexo feminino apresentaram taxas mais elevadas em relação aos jovens do sexo masculino (FORD *et al.*, 2003).

Estudos epidemiológicos têm demonstrado que elevadas concentrações de PCR estão associadas a maior risco de doenças cardiovasculares, tais como: isquemia ou infarto do miocárdio (CUSHMAN *et al.*, 2005; De BEER *et al.*, 1982; PAL *et al.*, 2004), angina instável com angina recorrente, inclusive em fase precoce (BERK; WEINTRAUB; ALEXANDRE, 1990; CORREIA *et al.*, 2006; LIUZZO *et al.*, 1994), angina pectoris e pacientes submetidos a *stents*.

A proteína C reativa sérica de alta sensibilidade (PCR-as) é um marcador inflamatório validado como preditor de risco cardiovascular em indivíduos aparentemente saudáveis (RIDKER, 2004). O Centro de Controle de Doenças e Prevenção (CDC-Centers for Disease Control and Prevention) e a American Heart Association (AHA) consideram, em relação à categoria de risco relativo, os seguintes níveis de PCR-as: baixo risco: <1mg/L; médio risco: 1- ≤3mg/L e alto risco: >3mg/L.

Os valores de referência da PCR são provenientes de estudos com populações europeias ou europeias americanas; a literatura aponta diferenças de

valores entre raças, sexo e idade (ANAND *et al.*, 2004; ICHIHARA *et al.*, 2004; KHERA *et al.*, 2005). Ainda são necessárias mais pesquisas para confirmar o valor da PCR na estimativa de risco absoluto para doença cardiovascular.

O CDC/AHA preconiza como grau de recomendação Classe IIa, nível de evidência B: (Anexo 1)

- 1) usar a PCR-as como parte da rotina de avaliação global de risco cardiovascular em prevenção primária (RIDKER, 2003a; 2003b), na avaliação de pacientes com risco intermediário, de 10-20% da escala de Framingham, embora os benefícios desta estratégia, até o momento, sejam incertos, exceto em sua utilização na prevenção primária em mulheres de um modo geral, com risco de Framingham intermediário, para aumentar ou diminuir a estimativa de risco (RIDKER *et al.*, 2002) e em mulheres durante a menopausa, situação na qual a elevação da PCR identificaria aquelas de maior risco (RIDKER *et al.*, 2000).
- 2) repetir o exame com intervalo de duas semanas e avaliar possibilidade de doença associada de origem não cardiovascular, quando as PCR-as se mantiverem persistentemente elevadas, acima de 10mg/l;
- 3) dosar PCR-as em pacientes com doença coronária estável, síndrome coronariana aguda, desde que esta medida possa ser útil como marcador independente para acessar a possibilidade de eventos recorrentes, incluindo morte, infarto do miocárdio ou re-estenose após intervenção percutânea.

Para indivíduos com risco maior do que 20% e doença aterosclerótica estabelecida, a PCR-as não deve ser utilizada para guiar intervenções secundárias

preventivas e monitorização de tratamento (recomendação III, nível de evidência A); estes pacientes devem ser tratados intensamente, a despeito de níveis de PCR-as (PEARSON et al, 2003).

Ressalta-se que dois estudos importantes, o PROVE IT/TIMI 22 e o REVERSAL, demonstram que pacientes em uso de estatina que atingiram baixos níveis de PCR em todos os níveis de LDL tiveram melhores desfechos clínicos provando que o ideal para o tratamento de pacientes de alto risco é as metas serem atingidas juntas, LDL abaixo de 70 mg/dl e PRC abaixo de 2mg/l (RIDKER,2005a, NISSEN et al, 2005). Atingir estas cifras se torna altamente variável, muito individual e foge à observação puramente clínica, portanto, para se montar estratégias otimizadas e efetivas de prescrição de estatina com intenção reduzir risco se faça necessário medir e monitorizar a PCR da mesma maneira como se utiliza o LDL (RIDKER,2001,2005a ,2005b).

Como grau de recomendação IIb, nível de evidência C se utiliza a medida da PCR-as para motivar o paciente a aderir às mudanças do estilo de vida. A PCR não deve ser utilizada na população adulta geral para avaliar risco cardiovascular (Classe III, nível de evidência C) (PEARSON et al., 2003).

2.6 Características da População com Deficiência Isolada do Hormônio de Crescimento

O Município de Itabaianinha, zona oeste do Centro-Sul do Estado de Sergipe, Nordeste do Brasil, distante 154 km da capital, Aracaju (Figura 9), tem uma população de 35 mil habitantes, área territorial de 478 km² e, atualmente, mora nesta região uma população de cerca de 60 indivíduos com DIGH.

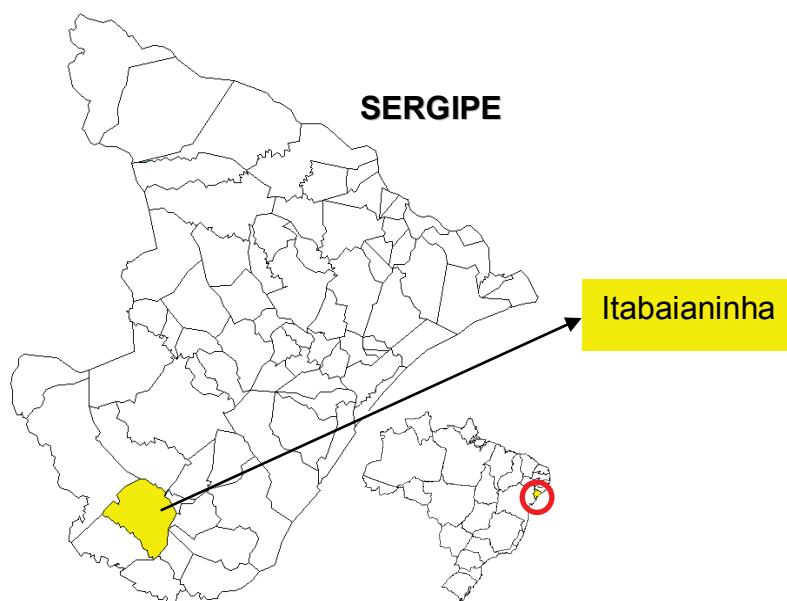


Figura 10. Mapa evidenciando Itabaianinha, Sergipe, Brasil.

A agricultura e as olarias artesanais são as atividades de sustento das famílias. Embora oriundos do meio rural, a maior parte dos anões está em fase de urbanização.

A DIGH dessa região é uma doença autossômica recessiva com alto grau de consanguinidade (SALVATORI; HAYASHIDA; AGUIAR-OLIVEIRA *et al.*, 1999; SOUZA *et al.*, 2004). A frequência fenotípica da DIGH em Itabaianinha é bastante elevada, chegando a 1:279, e torna-se ainda maior se considerarmos Carretéis, um aglomerado rural a 14 km ao norte da sede do município, berço dos anões, onde chega a 1:32 (SOUZA, 1997).

A coorte de indivíduos com DIGH de Itabaianinha é o maior agrupamento familiar já descrito (AGUIAR-OLIVEIRA *et al.*, 1999; SALVATORI; HAYASHIDA;

AGUIAR-OLIVEIRA *et al.*, 1999), constituindo-se uma população ideal para definir, com precisão, as consequências metabólicas e cardiovasculares da DIGH não tratada em adultos (Figura 10).



Figura 11. Amostra da população de DIGH de Itabaianinha, Sergipe, Brasil.

Vários estudos foram publicados envolvendo: genética, diagnóstico, história natural, consequências metabólicas, cardiovasculares e resposta de GH a estímulos com secretagogos e morfologia da hipófise (BARRETO-FILHO *et al.*, 2002; GONDO *et al.*, 2001; OLIVEIRA *et al.*, 2003; SALVATORI *et al.*, 2001; 2002).

3 CASUÍSTICA E MÉTODO

3.1 Casuística

3.1.1 População estudada

Foram recrutados, aleatoriamente, quarenta e quatro indivíduos, habitantes da mesma região rural de Itabaianinha-SE, com e sem deficiência do hormônio de crescimento, aparentemente saudáveis, com condição socioeconômicas, atividades laborativas e hábitos de vida semelhantes; o fato de três indivíduos do grupo controle (CO) fumarem em pequena quantidade, não apresentou diferença significativa entre os grupos (OLIVEIRA; MARQUES-SANTOS *et al.*, 2006).

O grupo foi subdividido em dois: Deficiência Isolada do Hormônio de Crescimento (DIGH) e Controle (CO).

Todos foram submetidos a anamnese e exame físico. A avaliação clínica teve como objetivo afastar doença infecciosa, viral ou inflamatória, ter conhecimento dos hábitos de vida (tabagismo ou etilismo), assim como identificar medicamentos que pudessem interferir nos resultados laboratoriais.

Na seleção foram excluídos do protocolo:

- a. Indivíduos com PCRs maior do que 10mg;
- b. Indivíduos com idade inferior a 25 anos;
- c. Indivíduos em uso de estatina;
- d. Indivíduos em uso de analgésico ou anti-inflamatório nos últimos trinta dias;
- e. Mulheres em reposição hormonal;

- f. Indivíduos com qualquer manifestação viral nos últimos trinta dias;
- g. Indivíduos com ingestão de bebida alcoólica nas últimas doze horas;
- h. Indivíduos que referiam tratamento prévio com GH;
- i. Portadores de insuficiência coronariana;
- j. Portadores de doença de Chagas;
- k. Portadores de doenças crônicas degenerativas sistêmicas.

Os indivíduos foram recrutados por intermédio da Associação dos Deficientes do Crescimento de Itabaianinha e previamente abordados quanto ao objetivo da pesquisa. Todos assinaram termo de consentimento livre e esclarecido, dispondo-se a participar e realizar todos os exames necessários.

O estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em pesquisa da Universidade Federal de Sergipe, processo nº029/2002, revisado em 24 de agosto de 2004 (Anexos 2A e 2B). Os exames laboratoriais foram colhidos em Aracaju, entre maio de 2003 e março de 2005.

Todos foram submetidos ao cálculo de risco para DAC em dez anos pelo escore de Framingham, estabelecido com base nos seguintes parâmetros: sexo, idade, colesterol total, HDL colesterol, pressão arterial sistêmica, diabetes *mellitus* e tabagismo (WILSON *et al.*, 1998).

3.1.1.1 Grupo DIGH

Foram recrutados 22 indivíduos adultos, portadores da DIGH diagnosticada pelas suas características fenotípicas e comprovação genotípica (SALVATORI; HAYASHIDA; AGUIAR-OLIVEIRA *et al.*, 1999). Quatro indivíduos com proteína C reativa com valores acima de 10mg/L foram excluídos do estudo,

permanecendo 18 DIGH. A idade variou entre 29 e 72 anos, sendo a mediana de 44,7 anos e a variação interquartil (VIQ) de 15,8 anos. Em relação à distribuição por sexo, oito eram do sexo feminino e dez do sexo masculino.

Esses indivíduos, homozigotos para a mutação do GHRH-R, apresentam as seguintes características fenotípicas: baixa estatura severa, fronte ampla, órbitas rasas, fácies de boneco ou “anjo querubim” (desproporção entre calvarium e os ossos da face), pele precocemente enrugada, voz com timbre alto e agudo e obesidade truncal (SOUZA, 1997).

3.1.1.2 Grupo CO

Foram recrutados 22 indivíduos sem DIGH da mesma região. Dois indivíduos com proteína C reativa com valores acima de 10mg/L foram excluídos do estudo, permanecendo 20 controles. A idade variou entre 28 e 75 anos, sendo a mediana de 43,2 anos e a variação interquartil (VIQ) de 11,3 anos. Em relação à distribuição por sexo, nove eram do sexo feminino e onze do sexo masculino.

3.2 Métodos

3.2.1 Dados antropométricos (Anexo 2)

Os indivíduos, após a coleta de sangue, foram submetidos às medidas de peso, altura, pressão arterial sistêmica e realização da quantificação do percentual de massa gorda e massa magra por intermédio do Futrex-5000NIR (BRODIE *apud*

BARRETTO *et al.*, 1999; BARRETO-FILHO *et al.*, 2002), técnica que tem, como princípio básico, a colocação de um transdutor de fibra ótica tangencial ao bíceps do indivíduo para medir a energia refletida na região em duas diferentes frequências.

O peso (kg) foi obtido utilizando-se de balança biométrica e a altura (cm) pelo antropômetro vertical fixo. Aplicou-se o índice de massa corpórea ($IMC = \text{Peso} / (\text{Altura})^2 \text{ kg/m}^2$) nos dois grupos.

3.2.2 Exames laboratoriais

Após jejum de 12 horas, foram colhidas amostra de sangue dos indivíduos do grupo DIGH e CO para dosagem de (Anexo 3):

- a. Colesterol total – método colorimétrico enzimático;
- b. Triglicérides - método colorimétrico enzimático;
- c. HDL- colesterol – lipoproteína de alta densidade molecular - separado através do método do ácido fosfotungstênio/magnésio;
- d. LDL- colesterol – lipoproteína de baixa densidade molecular - calculada indiretamente pela fórmula de Friedwald ($\text{LDL - colesterol} = \text{colesterol total} - \text{HDL- colesterol} - \text{triglicérides} / 3$) (BETTERIDGE; MORREL, 1998)
(Nenhum triglicéride se encontrou acima ou igual a 400mg/dl).
- e. Glicemia – glicose oxidase
- f. Insulina – dosado por quimiluminescência - pelo RIA 1600 (*Diagnostics Systems Laboratories, Inc., Webster, TX*);
- g. Resistência à insulina - HOMAir – (*Homeostasis model assesment of insulin resistance*) -modelo homeostático de resistência à insulina;

$HOMA_{IR} = \text{insulina de jejum (microU/mL)} \times \text{glicemia de jejum (mMol/L)} / 22,5;$

Conversão da glicemia: mMol/L = 0,05551 x mg/dl (LANSANG; WILLIAMS; CARROL, 2001).

- h. IGF-I – Somatomedina C - medido por teste radio-imunométrico DSL-5600 ACTIVE com dupla extração e um teste de sensibilidade de 0,8ng/ml. (*Diagnostics Systems Laboratories, Inc.*).
- i. PCRs - Proteína C reativa de alta sensibilidade - dosagem por meio da técnica de nefelometria; utilizado nefelômetro modelo BN da Dade Behring com kit CardioPhase hsCRP da Dade Behring, método clinicamente validado (ROBERTS *et al.*, 2000; 2001). Princípio do método: as partículas de poliestireno, revestidas com um anticorpo monoclonal específico contra a PCR humana, formam aglutinados que dispersam a luz irradiada. A intensidade de luz dispersa depende da concentração da respectiva proteína na amostra. A avaliação é feita em comparação com padrões de concentração conhecida, definindo-se assim uma curva de referência de pontos múltiplos. O teste apresenta como limitação do procedimento a presença de partículas dispersas, lipemia e hemólise acentuadas. Desempenho da determinação: sensibilidade de 0,175mg/l em amostras diluídas 1:20. Especificidade: não se conhecem reações cruzadas do anticorpo utilizado. Os coeficientes de variações (CV %) médios intra e inter ensaio foram: 3,5% e 3,4%, respectivamente, com concentrações de PCR entre 0,5 a 62mg/L. Usou-se, para a determinação, 2147 indivíduos saudáveis

entre 5 e 71 anos de origem europeia (CHENILOT *et al.*, 2000; SIEST *et al.*, 1998).

Valores de Referência para Risco Cardiovascular:

- Risco Baixo: menor do que 1,0 mg/l
- Risco Médio: 1,0 mg/l a $\leq$ 3,0 mg/l
- Risco Alto: maior do que 3,0 mg/l

3.2.3 Duplex scan das artérias carótidas

Foi realizado o Duplex Scan das Carótidas (DSC) nos indivíduos em ambos os grupos, visando medir a espessura da camada médio-intimal (EMIC) das paredes das artérias carótidas comuns e avaliar quanto à presença de placas ateroscleróticas. Utilizou-se aparelho ultrassonográfico (ATL 3500 HDI) em modo bidimensional de alta resolução, com transdutor linear com frequência de 5-7,5 Mhz e capacidade de discriminação entre dois pontos de 0,01mm. As imagens foram captadas e arquivadas no HD do aparelho.

Com o paciente em posição supina e hiperextensão do pescoço, realizou-se cortes nas mesmas posições em todos os participantes. O protocolo se constituiu da obtenção de cortes longitudinais na parede posterior de cada artéria carótida comum, nos lados direito e esquerdo, a 1,0 cm abaixo da sua bifurcação em artérias carótidas interna e externa (OLIVEIRA; MARQUE-SANTOS *et al.*, 2006) (Figura 12). A parede arterial é visualizada longitudinalmente e suas camadas são representadas por linhas ecogênicas paralelas, separadas por um espaço anecóico (dupla linha). A distância entre o início da primeira linha ecogênica e o fim da segunda linha ecogênica é considerada a EMIC, ou seja: o limite interno da EMIC é a transição, luz vascular-íntima e o limite externo, a transição, média-adventícia (Figura 13).

O exame tem a duração de 30 a 35 minutos e foi realizado por um único observador experiente, no Setor de Diagnóstico por Imagem do Hospital São Lucas, Aracaju, SE.

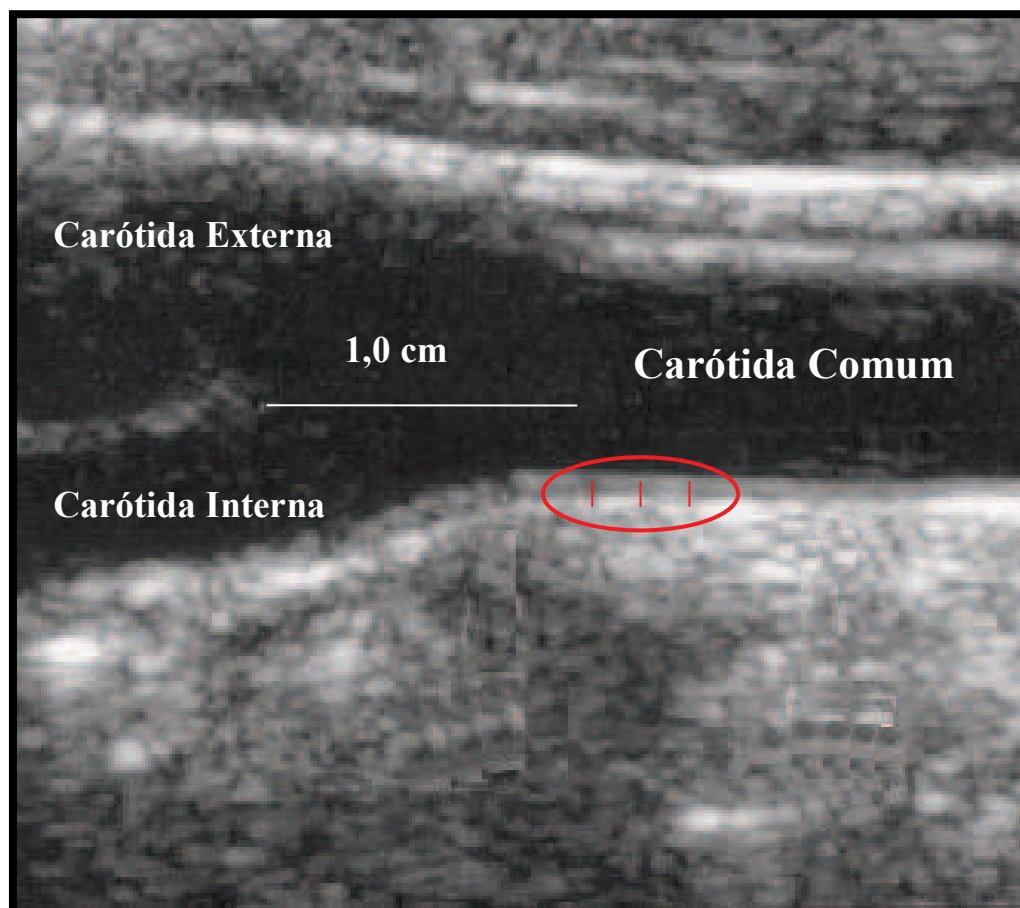


Figura 12. Ecodopler Vascular de artéria carótida – aferição da EMIC
Nota: (destaques em vermelho) 1,0 cm abaixo da sua bifurcação em Artérias Carótidas Interna e Externa.
Fonte: Oliveira (2006)

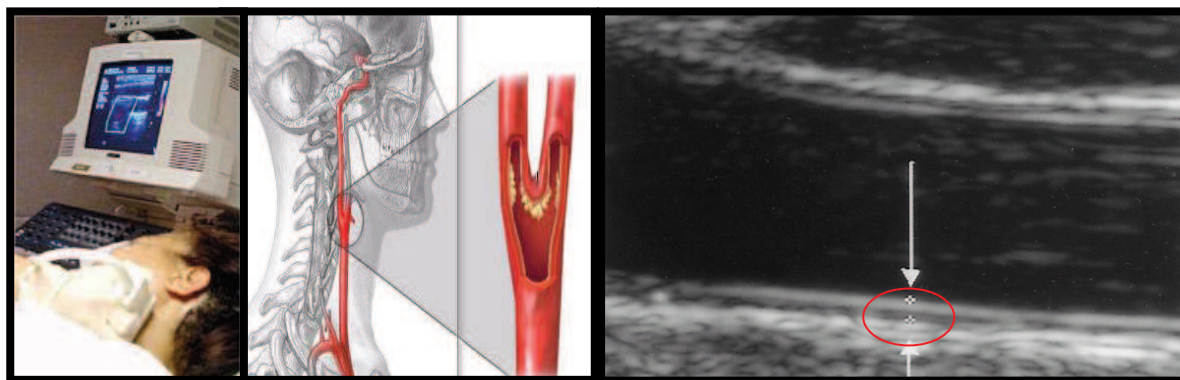


Figura 13. Ecodoppler Vascular de artéria carótida - determinação da EMIC.

Nota: Destaque em vermelho na parede posterior, EMIC; Limite Interno – transição luz vascular-íntima; Limite Externo – transição média-adventícia (setas e cursores).

Fonte: Oliveira (2006)

A espessura médio-intimal das carótidas (EMIC) foi calculada em cada indivíduo após se obter a média de seis medidas (três do lado esquerdo e três do lado direito) na parede posterior de cada artéria carótida comum, a 1,0 cm abaixo da sua bifurcação em artérias carótidas interna e externa. O valor patológico da EMIC tem variado de 1,0 a 1,8mm. A presença de placa foi definida como um espessamento isolado focal na íntima-média $\geq 1.3\text{mm}$ na artéria carótida comum, carótida interna ou bulbo carotídeo (Figura 14) (Anexo 4).

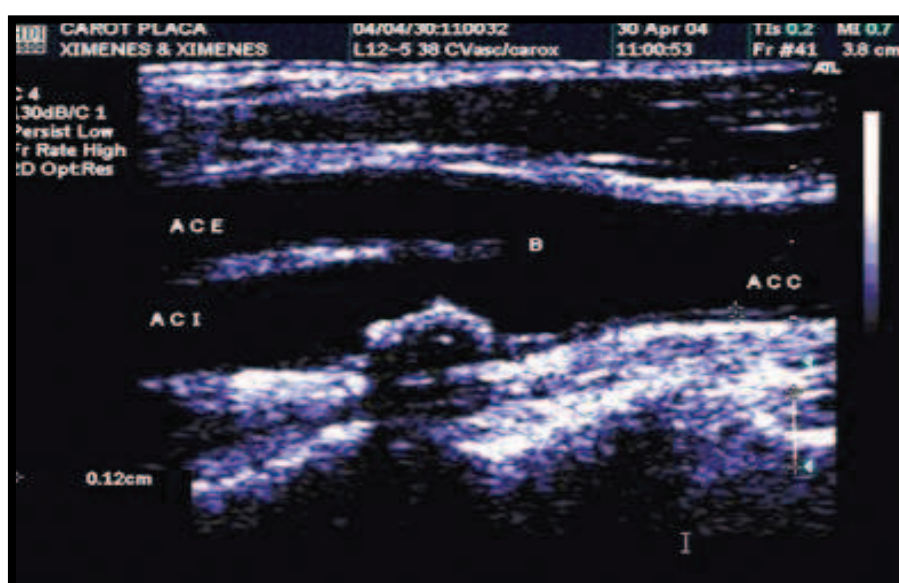


Figura 14. Ecodoppler Vascular de artéria carótida – Placa aterosclerótica.

Fonte: Oliveira (2006)

3.3 Análise Estatística

Foi utilizado, para análise estatística, o programa SPSS (versão 13.0, SPSS Inc., Chicago). As variáveis contínuas foram registradas como médias, com seus respectivos desvios padrão (média desvio) ou medianas, com suas respectivas variações interquartis (VIQ). Todas as variáveis quantitativas foram submetidas ao teste de normalidade Shapiro-Wilk. Utilizou-se o teste t (de Student) na comparação entre os grupos para variáveis de distribuição normal (paramétricas) e Mann-Whitney para variáveis não paramétricas (PCR, IGF-I, triglicérides, idade, altura, percentual de massa gorda, massa magra, pressão arterial sistólica e pressão arterial diastólica).

A diferença entre os dois grupos, para cada variável, foi considerada estatisticamente significativa quando $p < 0,05$.

Análise de regressão linear simples foi aplicada com o objetivo de selecionar as variáveis independentes que tinham relação com a PCR. As variáveis que apresentaram um valor de $p < 0,05$ foram incluídas no modelo de regressão linear múltipla e analisadas pelo método de seleção *backward*, com o propósito de se verificar o comportamento de cada variável em relação à PCR, nos mesmos níveis das outras variáveis.

Utilizou-se ANCOVA para avaliar os determinantes da PCR mais elevada no grupo de Casos, ajustando para variáveis intermediárias. Foram incluídas, no modelo inicial, as variáveis metabólicas que apresentaram o valor de $p < 0,25$ na comparação entre os grupos. Adotou-se nível de significância de $p = 0,05$ para as variáveis selecionadas pelo modelo.

Como a PCRas, não tem distribuição normal, transformaram-se os valores desta variável em logaritmo decimal antes de proceder a regressão linear.

RESULTADOS

4 RESULTADOS

4.1 Características Clínicas das Populações Estudadas

A análise comparativa das características clínicas mostrou diferença significativa entre os grupos em relação às variáveis: peso ($36,1 \pm 7,0$ e $59,4 \pm 10,5$; $p < 0,0001$); altura ($121,1(8,2)$ e $156,0(17,0)$; $p < 0,0001$); percentual de massa gorda ($32,5(15,7)$ e $21,5(17,4)$; $p=0,03$) e massa magra ($23,7(5,3)$ e $43,9(15,8)$; $p < 0,0001$). Os grupos não diferiram significativamente em relação à idade ($44,7(15,8)$ e $43,2(11,3)$; $p=0,86$), massa gorda ($9,5 \pm 5,7$ e $13,3 \pm 6,7$; $p=0,72$), pressão arterial sistólica ($115,0(13)$ e $116,0(16)$ $p=0,82$), pressão arterial diastólica ($80,0(10)$ e $80(10)$; $p=0,55$) e ao índice de massa corpórea (IMC) ($24,5 \pm 4,3$ e $24,4 \pm 3,8$; $p=0,92$). Quanto ao sexo, não houve diferença significativa entre os grupos (08 masculino(M)/10 feminino(F) e 09M/11F; $p=0,97$) (Tabela 1).

Tabela 1. Comparação das Características Clínicas dos grupos DIGH e CO.

CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS	GRUPO		p
	DIGH	CO	
	(n=18)	(n=20)	
Idade (anos) ²	44,7(15,8)	43,2(11,3)	0,86
Sexo ¹	08M/10F	09M/11F	0,97
Peso (Kg)	36,1 $\pm$ 7,0	59,4 $\pm$ 10,6	<0,0001**
Altura (cm) ²	121,1(8,2)	156,0(17,0)	<0,0001*
Massa Gorda (Kg)	9,5 $\pm$ 5,7	13,3 $\pm$ 6,7	0,72
Massa Gorda (%) ²	32,5(15,7)	21,5(17,4)	0,03*
Massa Magra (Kg) ²	23,7(5,3)	43,9(15,8)	<0,0001**
Pressão Arterial Sistólica ² (mmHg)	115,0(13)	116,0(16)	0,82
Pressão Arterial Diastólica ² (mmHg)	80,0(10)	80,0(10)	0,55
IMC (Kg/m ²)	24,5 $\pm$ 4,3	24,4 $\pm$ 3,8	0,92

Nota: IMC= Índice da massa corpórea (Kg/m²); DIGH: deficiência isolada do hormônio de crescimento; CO: controle; p= nível descritivo de probabilidade;

* p < 0,05; ** p < 0,01; média $\pm$ desvio padrão; 1-Teste Qui-quadrado; 2- Teste de Mann-Whitney expresso em medianas e suas correspondentes variações interquartis.

4.2 Comparação da PCRAS entre os Grupos DIGH e CO

A comparação da PCRas entre os grupos DIGH e CO mostrou importante diferença significativa: PCRas (4,9mg/l (4,7) e 1,4mg/l (2,2); $p < 0,0001$) (Gráfico1),

TABELA 2. Comparação da PCRas dos grupos DIGH e CO.

	GRUPO		p
	DIGH	CO	
	(n=18)	(n=20)	
PCR-as (mg/l)	4,9(4,7)	1,4(2,2) ²	< 0,0001

DIGH: Deficiência isolada do hormônio de crescimento; CO: controle; 2=Teste de Mann-Whitney expresso em medianas e suas correspondentes variações interquartis; p= nível descritivo de probabilidade; $p < 0,01$;

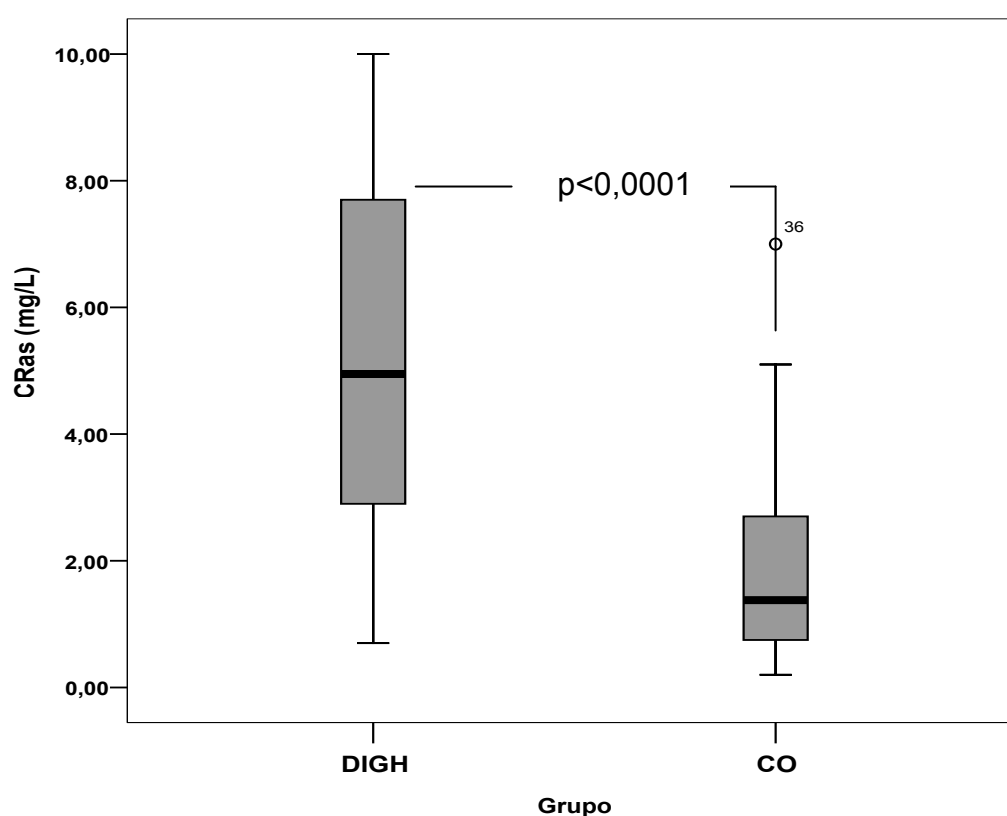


Gráfico 1. Comparação da PCRas entre os grupos DIGH e CO

4.3 Dados Laboratoriais entre os Grupos DIGH e CO

Entre os dois grupos, a análise comparativa das características laboratoriais mostrou diferença significativa em relação às variáveis ao IGF-I 1,0 ng/ml (1,0) e 164,0 ng/ml (135,0); $p < 0,0001$) (Gráfico 2).

Os grupos não diferiram significativamente em relação ao colesterol total (215,0 mg/dl $\pm$ 52,1 e 188,1 mg/dl $\pm$ 43,0; $p=0,86$), triglicérides 132,0 mg/dl (122,0) e 127,5 mg/dl (64,0); $p=0,77$), HDL-colesterol (43,0 mg/dl $\pm$ 7,1 e 41,2 mg/dl $\pm$ 11,7; $p=0,57$), LDL colesterol (139,0 mg/dl $\pm$ 45,9 e 117,6 mg/dl $\pm$ 41,4; $p=0,14$), glicemia (95,9 mg/dl $\pm$ 14,9 e 89,5 mg/dl $\pm$ 8,0; $p=0,12$), insulina (3,8 μ U/ml $\pm$ 2,6 e 5,7 μ U/ml $\pm$ 3,2; $p=0,05$) e HOMA_{ir} (0,9 mmol/l $\pm$ 0,7 e 1,3 mmol/l $\pm$ 0,7; $p=0,14$) (Tabela 3).

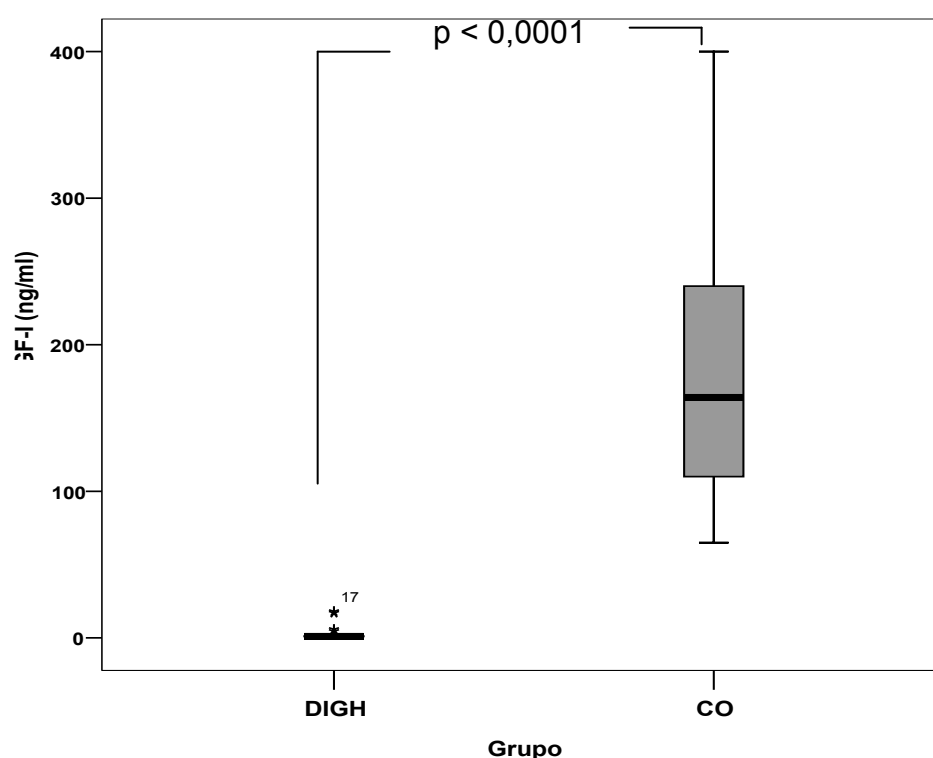


Gráfico 2. Comparação do IGF-I entre os grupos DIGH e CO

TABELA 3. Comparação dos Dados Laboratoriais dos grupos DIGH e CO.

DADOS LABORATORIAIS	GRUPO		p
	DIGH	CO	
	(n=18)	(n=20)	
IGF-I(ng/ml) ¹	1,0(1,0)	164,0 (135,0) ²	< 0,0001**
Colesterol total (mg/dl)	215,0±52,1	188,1±43,0	0,08
Triglicérides (mg/dl) ¹	132,0(122,0)	127,5(64,0)	0,77
HDL-c (mg/dl)	43,0±7,1	41,2±11,7	0,57
LDL-c (mg/dl)	139,0±45,9	117,6±41,4	0,14
Glicemia (mg/dl)	95,9±14,9	89,5±8,0	0,12
Insulina (μU/ml)	3,8±2,6	5,7±3,2	0,05
HOMAIR mMol/l	0,9±0,7	1,3±0,7	0,14

Nota: p= nível descritivo de probabilidade; * * p <0,01; média ± desvio padrão; LDL-c, lipoproteína de alta densidade; HDL-c, lipoproteína de alta densidade; HOMAIR: modelo homeostático de resistência a Insulina; IGF-I: Fator de Crescimento Insulina Símile-I; DIGH: Deficiência isolada do hormônio de crescimento; CO: controle; 1- Teste de Mann-Whitney expresso em medianas e suas correspondentes variações interquartis;

4.4 Análise de Covariância – ANCOVA

ANCOVA, realizada para avaliar se o GRUPO prediz PCR independente das variáveis metabólicas e identificar qual é a variável responsável pela PCR elevada nos anões, revelou:

No modelo 1: tendo o grupo como fator e as variáveis independentes: LDL-c, glicemia e insulina. Houve diferença significativa: Grupo, $p < 0,0001$ e Insulina, $p = 0,02$; $R^2 = 0,42$; com isto se conclui que 42% da variabilidade do logPCR se deve ao GRUPO e a Insulina (Tabela 4).

TABELA 4. Resultado da ANCOVA – Modelo 1 – variável dependente LogPCR e o FATOR fixo GRUPO

		p	COVARIÁVEIS DETERMINANTES	R ²
COVARIÁVEIS	LDL-c (mg/dl)	0,85		
	Glicemia (mg/dl)	0,25	Insulina (μU/ml)	
	Insulina (μU/ml)	0,02 *	GRUPO	0,42
FATOR	GRUPO	< 0,0001 *		

Nota: LDL-c=lipoproteína de baixa densidade; p= nível descritivo de probabilidade;

* p <0,05

No modelo 2: mantendo o fator grupo e acrescentando as variáveis independentes: insulina e IGF-I, a insulina, p= 0,15 e o grupo, p= 0,75, passam a não apresentar diferença significativa e o IGF-I, p <0,01, explica 55% da variabilidade do logPCR (Tabela 5), sugerindo que o IGF-I é o principal responsável pelo aumento da PCR nos DIGH.

TABELA 5. Resultados da ANCOVA – Modelo 2 – variável dependente LogPCR e o FATOR fixo GRUPO

		p	COVARIÁVEL DETERMINANTE	R ²
COVARIÁVEL	Insulina (μU/ml)	0,15		
	IGF-I	<0,01	IGF-I	0,55
FATOR	GRUPO	0,75		

Nota: IGF-I= fator de crescimento insulina símile-I; p= nível descritivo de probabilidade; * p <0,05; Constata-se claramente que o Grupo não perdeu significância após ajuste para as variáveis metabólicas e perde ao ajustar-se para IGF I, evidenciando que o IGF-I é o determinante da PCR, independente das variáveis metabólicas analisadas.

4.5 Análise de Regressão Linear

Análise de regressão linear simples foi realizada para seleção das variáveis independentes relacionadas com o logPCR. Houve associação significativa com as variáveis: IGF-I, $p < 0,0001$ (Gráfico 3); altura, $p=0,001$; índice de massa corporal, $p=0,03$ (Gráfico 4) e massa magra, $p=0,02$ (Gráfico 5). (Tabela 6).

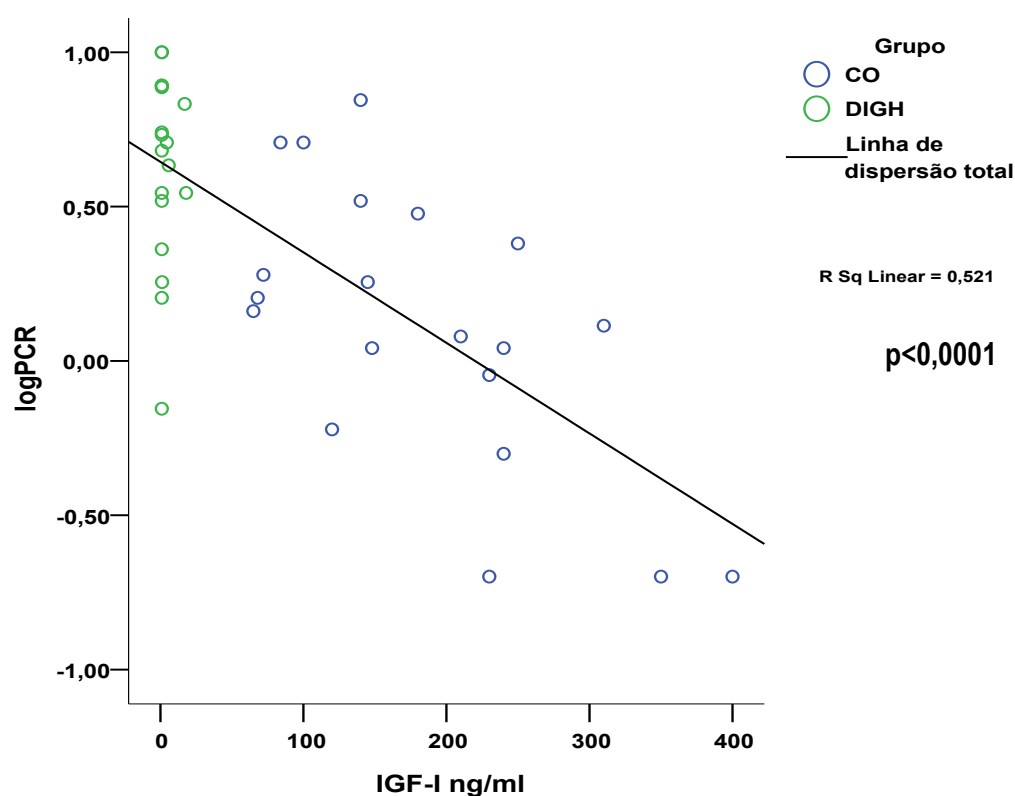


Gráfico 3. Regressão Linear Simples do logPCR e IGF-I

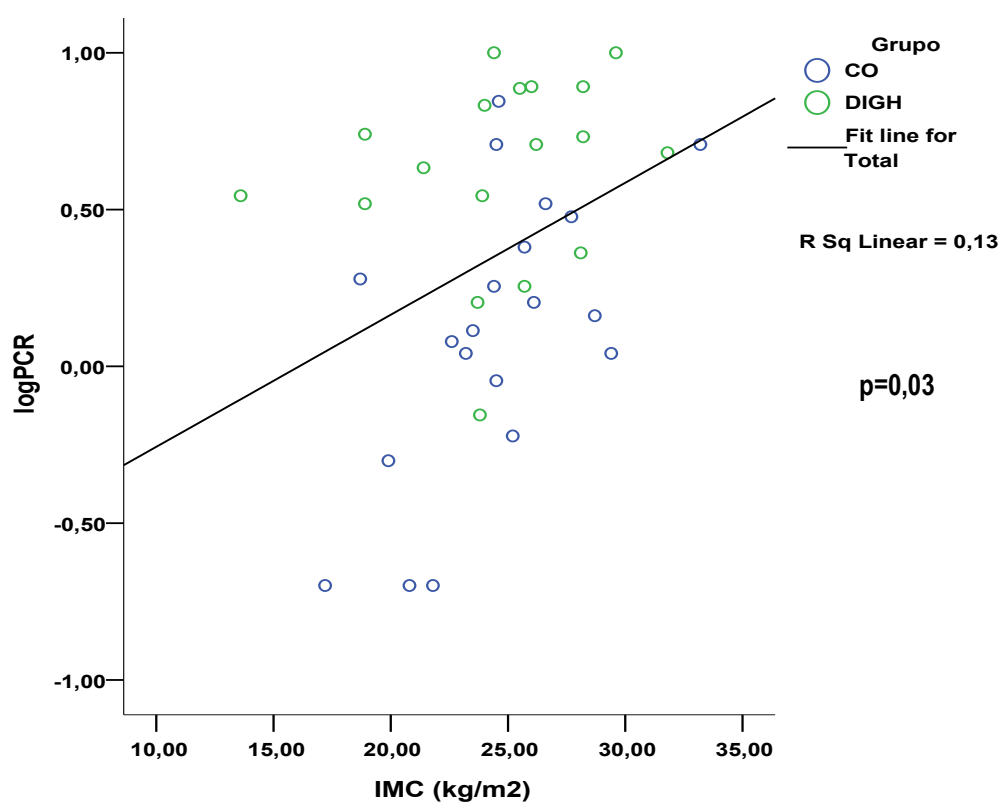


Gráfico 4. Regressão Linear Simples do logPCR e IMC

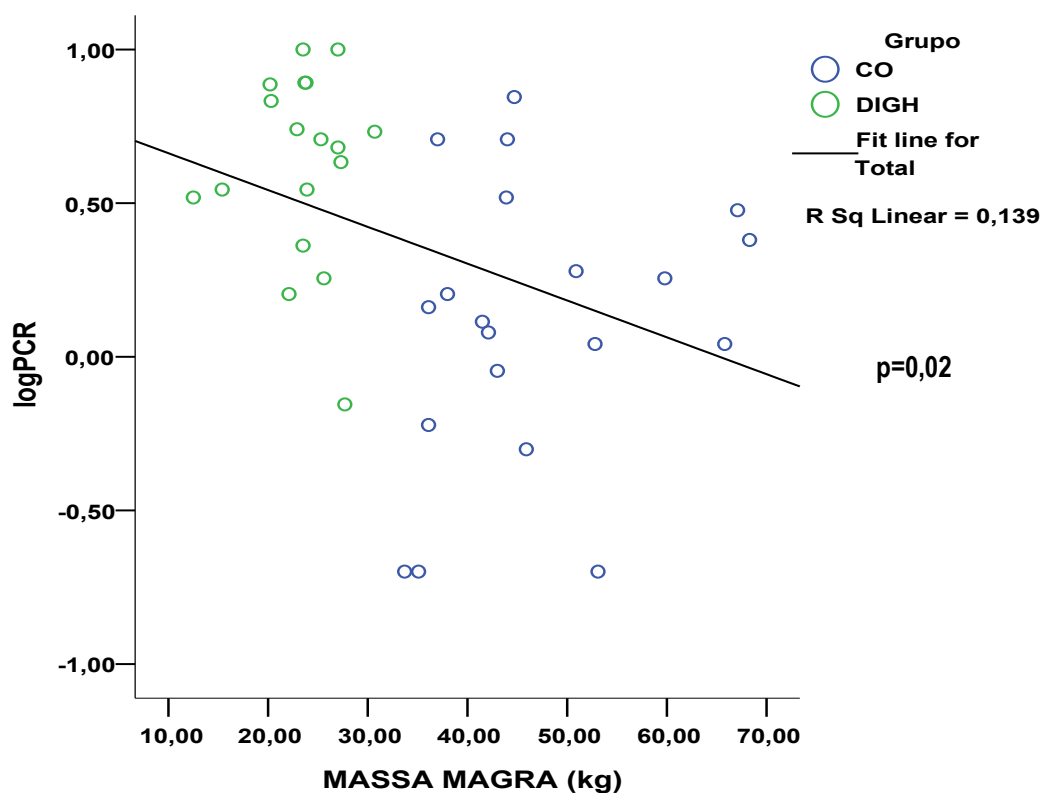


Gráfico 5. Regressão Linear Simples do logPCR e Massa Magra

TABELA 6. Regressão Linear Simples para seleção das variáveis independentes relacionadas com o LogPCR nos grupo DIGH e CO.

Variáveis Independentes	Coefficientes	P*	R²
HDL-c (mg/dl)	-<0,01	0,36	0,02
LDL-c (mg/dl)	< 0,01	0,45	0,02
Triglicérides (mg/dl)	< 0,01	0,35	0,02
Colesterol total (mg/dl)	< 0,01	0,43	0,02
IGF-I (ng/ml)	-< 0,01	0,0001*	0,52
Glicemia (mg/dl)	< 0,01	0,66	<0,01
Insulina (μ U/ml)	0,01	0,59	<0,01
HOMA _{ir} (mmol/l)	0,07	0,52	0,01
Idade (anos)	0,01	0,07	0,09
Pressão Arterial Sistólica (mmHG)	0,007	0,17	0,05
Pressão Arterial Diastólica (mmHg)	- 0,004	0,61	<0,01
Peso (kg)	0,008	0,14	0,06
Altura (cm)	0,012	0,001*	0,27
IMC (kg/m ²)	0,04	0,03*	0,13
Massa Gorda (%)	< 0,01	0,14	0,06
Massa Gorda(kg)	- < 0,01	0,81	0,01
Massa Magra(kg)	- 0,01	0,02*	0,14

Nota: IMC= índice de massa corpórea; IGF-I= fator de crescimento insulina símile-I;
p = nível descritivo de probabilidade; * p < 0,05 = significância estatística;

A análise de regressão linear múltipla foi aplicada para avaliar os principais determinantes dos níveis de PCRs. No modelo, quando o LogPCR foi considerado a variável dependente e as variáveis: IGF-I, IMC e massa magra como variáveis independentes, 57% da variabilidade da LogPCR foi explicada pelo IGF-I e IMC (Tabela 7), sendo que o IGF-I explica 52% desta variabilidade, mantendo a sua significância, $p < 0,0001$ (Tabela 8).

TABELA 7. Regressão Linear Múltipla para analisar as principais variáveis determinantes da variabilidade do LogPCR.

Variável Dependente	Variáveis Independentes	Variáveis determinantes	p	Coefficiente	R ²	p
LogPCR	IGI-I					
	IMC	IGF-I	<0,0001	- 0,003	0,57	<0,0001
	MM	IMC	0,05	0,027		

Nota: Log₁₀PCR – logaritmo decimal da PCR; R² – coeficiente de determinação; IGF- I: Fator de Crescimento Insulina símile-I; IMC: Índice de Massa Corpórea; MM: massa magra; p = nível descritivo de probabilidade; p < 0,05.

TABELA 8. Regressão Linear para estimar a contribuição individual do IGF-I na variabilidade do LogPCR.

Variável Dependente	Variável Determinante	Coefficiente	R ²	p
LogPCR	IGF-I	- 0,003	0,52	<0,0001

Nota: Log₁₀PCR – logaritmo decimal da PCR; R² – coeficiente de determinação; IGF- I: Fator de Crescimento Insulina símile-I; p = nível descritivo de probabilidade; p < 0,05.

4.6 Duplex Scan das Artérias Carótidas

A análise comparativa da espessura médio-intimal das carótidas avaliada pelo DSC (Duplex Scan das Carótidas) entre as populações dos grupos DIGH e CONTROLE não demonstrou diferença significativa (0,56 mm ± 0,10 e 0,61 mm ± 0,10; p = 0,27) (Gráfico 6). Foi encontrada apenas um indivíduo, DIGH, com placa aterosclerótica.

Na análise de Regressão Linear Simples não houve associação entre a PCR e EMIC; p = 0.06.

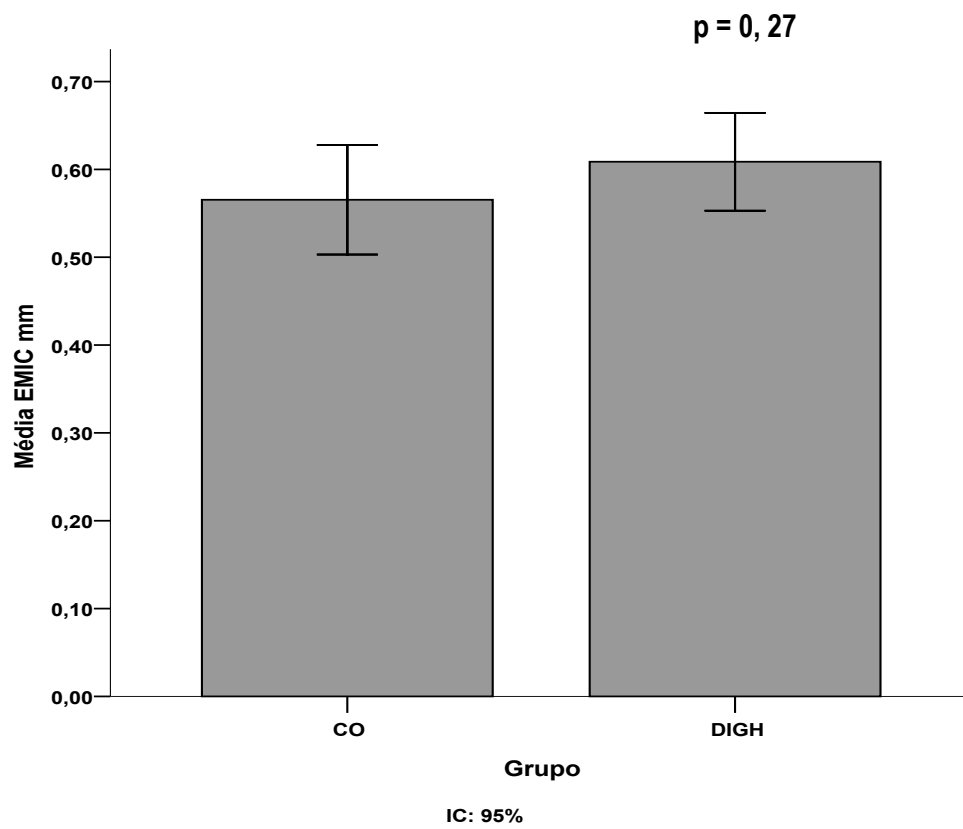


Gráfico 6. Comparação da EMIC entre os grupos DIGH e controle

5 DISCUSSÃO

Os resultados do presente estudo mostram que a PCRas de indivíduos adultos, com severa deficiência isolada do GH (DIGH), nunca tratados com hormônio do crescimento, está muito elevada quando comparados com a dos indivíduos do grupo controle, sem deficiência de GH, aceitando a hipótese de que a DIGH está associada à exacerbação do perfil inflamatório.

Estudos epidemiológicos têm demonstrado prevalência de mortalidade cardiovascular em indivíduos com hipopituitarismo que não fazem reposição do hormônio do crescimento, particularmente decorrentes de mortes secundárias a eventos aterotrombóticos (ROSÉN; BENGTSSON, 1990).

Pacientes adultos com deficiência de GH, quer múltipla ou isolada, acumulam uma série de fatores de risco cardiovasculares, tais como: aumento da massa gorda, particularmente na cintura abdominal, aumento do colesterol total, do LDL-c, diminuição do HDL-c, aumento da resistência à insulina, alterações no perfil inflamatório e aumento da resistência vascular periférica (BARRETO-FILHO *et al.*, 2002; CAPALDO *et al.*, 2001; GLEESON, 2002; GOLLA *et al.*, 2005; SESMILO *et al.*, 2001; SCOTT *et al.*, 2002).

Praticamente todas as publicações referentes à DGH e diminuição da expectativa de vida decorrente de doenças cardiovasculares ou por outras causas, estão associadas ao pan-hipopituitarismo (BATES *et al.*, 1996, 1999; BULOW *et al.*, 1997; COLAO *et al.*, 1999; ROSÉN *et al.*, 1993; TOMLISSON *et al.*, 2001). Embora estes estudos não tenham demonstrado a DGH propriamente dita, tem-se observado que a maioria dos pacientes com hipopituitarismo é deficiente de GH

(HARTMAN *et al.*, 2002), pressupondo-se, então, que a DGH seja a causa do aumento da mortalidade.

Não está esclarecido se esta prevalência está ligada ao aumento dos fatores de risco de doenças ateroscleróticas, conduzindo a doenças cardiovasculares (COLAO *et al.*, 2002; ROSEN; BENGSTSSON, 1990), à presença de outros déficits hormonais associados, se atrelada aos tratamentos instituídos para o controle do hipopituitarismo ou ao déficit isolado de GH.

Previamente, nosso grupo demonstrou que crianças e adultos com DIGH de Itabaianinha são portadores de várias alterações metabólicas, tais como: aumento da massa gorda, relação cintura quadril, colesterol total, LDL-c e aumento da pressão arterial sistólica (AGUIAR-OLIVEIRA *et al.*, 1999; BARRETO-FILHO *et al.*, 2002). Apesar destas alterações, não houve evidências de aterosclerose prematura quando avaliados pelo ecodoppler das carótidas e de isquemia miocárdica à ecocardiografia sob estresse pelo exercício físico (OLIVEIRA; MARQUES-SANTOS *et al.*, 2006).

Estudos epidemiológicos têm sugerido que níveis reduzidos de IGF-I estão associados ao aumento de risco de mortalidade por doença cardiovascular e doença isquêmica do coração na população geral (JULL *et al.*, 2002; LAUGHLIN *et al.*, 2004). Contrário a este estudo, Kawachi *et al.* (2005) sugerem que o aumento do IGF-I e da IGFBP-3 estariam associados à aterosclerose precoce.

IGF-I é um peptídeo que expressa periféricamente a ação do GH; produzido principalmente pelo fígado, desempenha importante ação na fisiologia vascular, modulando múltiplas funções da vasculatura, incluindo proliferação e migração das células musculares lisas vasculares (CMLV), aumento da sobrevivência celular após um evento isquêmico agudo, inibição dos monócitos e da apoptose das

CMLV (CONTI *et al.*, 2004; DELAFONTAINE; SONG; LI, 2004). Pesquisa tem sugerido que o IGF possui dupla ação na fisiopatologia da aterosclerose: ação promotora da aterogênese, quando promove o aumento da migração e proliferação das CMLV ou protetora, ao gerar aumento da produção do óxido nítrico, melhora da complacência vascular e da sensibilidade à insulina.

Os DIGH de Itabaianinha possuem níveis extremamente baixos de IGF-I desde o nascimento, sem evidência de aterosclerose precoce; isto pode refletir a ação protetora deste peptídeo a despeito dos níveis aumentados da PCRas.

De todos os marcadores inflamatórios circulantes, a PCR é a mais estável, a mais estudada e a que apresentou a relação mais constante com o risco cardiovascular futuro em diversas situações clínicas, incluindo indivíduos assintomáticos (PEARSON *et al.*, 2003; TORRES *et al.*, 2003).

A nossa pesquisa mostrou que, apesar da diferença bastante significativa da PCRas, denotando que a DIGH está associada à exacerbação do perfil inflamatório, não houve diferença significativa entre os grupos quanto aos parâmetros metabólicos e à espessura média-íntima das carótidas (EMIC); portanto, a elevação da PCR independe das outras variáveis metabólicas analisadas.

Foi surpreendente a ausência do aumento da EMIC e da inexistência de associação desta com o aumento da PCRas, até porque a literatura evidencia, na DGH e na população geral com marcadores inflamatórios elevados, alteração da reatividade vascular, aumento da EMIC e presença de placas ateromatosas, tanto nas carótidas como nas artérias femurais (CAPALDO *et al.*, 2001; MAGYAR *et al.*, 2003; PFEIFER *et al.*, 1999). Esta evidência fica fortalecida por relatos de que, ao tratar a DGH com reposição do GH, ocorre normalização dos parâmetros metabólicos, diminuição da adiposidade visceral, diminuição da PRC, da EMIC,

assim como aumento do índice de massa do ventrículo esquerdo (AMATO *et al.*, 1993; BORSON-CHAZOT *et al.*, 1999; COLAO *et al.*, 2001; 2002; HOFFMAN *et al.*, 2005; OLIVEIRA; MARQUES-SANTOS *et al.*, 2006; PFEIFER *et al.*, 1999; ROSÉN *et al.*, 1993; SALVATORI *et al.*, 2006; SESMILO *et al.*, 2000).

Está estabelecido que a PCR seja preditora de risco das doenças cardiovasculares e se pressupõe que, além da ação preditora de risco, ela desenvolva ação mediadora da aterotrombose (RIDKER *et al.*, 2003; SZMITKO *et al.*, 2003).

Recentes estudos têm demonstrado que, para a PCR atuar como mediadora dos efeitos proateroscleróticos, requer dissociação da sua forma original, pentamérica, para a forma monomérica (KHREISS *et al.*, 2004).

Pesquisas na área da genética referem em torno de 40%, a relação de níveis basais de PCR com hereditariedade. Atualmente está bem documentada que existem três polimorfismos nos genes da PCR que estão associados aos seus níveis, inclusive identificando variações genéticas nos genes PCR, promovendo assim genótipos de risco; tais genótipos específicos de categoria de risco podem identificar indivíduos que tenham níveis séricos baixo de PCR e, contudo, manifestam um fenótipo pro-inflamatório aumentado. Talvez os indivíduos de alto risco tenham um polimorfismo que diminua a estabilidade da estrutura pentamérica, promovendo a formação da PCR monomérica ou alternativamente, algo que aumentasse a estabilidade da forma monomérica quanto à adesão ao endotélio, promovendo e aumentando sua ativação (VERMA; SZMITKO; YEH, 2004).

Os portadores de DIGH envolvidos na pesquisa denotam um padrão sérico inflamatório exacerbado, sem, contudo, demonstrarem um fenótipo pró-inflamatório. Este achado permite especular a existência de uma expressão

genotípica que mantivesse a forma pentamérica mais estável ou, ao contrário do que existe na literatura, diminuição da estabilidade da forma monomérica quanto à adesão ao endotélio, diminuindo a sua ativação ou, quem sabe, o IGF-I muito baixo desde o nascimento, sem variações circunstanciais interfira no processo, evitando o desencadeamento da disfunção endotelial.

CONCLUSÕES

6 CONCLUSÕES

Nossos dados mostraram que os indivíduos portadores de severa deficiência isolada do hormônio de crescimento (DIGH), nunca tratados com o GH, apresentaram proteína C reativa de alta sensibilidade (PCRas) elevada, independente dos fatores de risco analisados, incluindo lipídios e a EMIC, fatores de riscos potencialmente promotores e preditores de aterosclerose.

Ficou demonstrado que o grupo é que prediz a variação da PCR, independente das outras variáveis metabólicas, sendo que é o IGF-I que ao manter sua significância estatística que explica a elevação da PCR no modelo estudado.

Novos estudos serão necessários para esclarecer todos os questionamentos em relação à PCR e aterosclerose, principalmente porque, além da sua ação como preditora de risco, emerge sua participação mediadora da aterosclerose, exigindo conhecimentos mais profundos quanto à sua atuação enquanto forma nativa, pentamérica ou monomérica e suas expressões genéticas. Talvez nosso modelo, PCR elevada e IGF-I muito baixo possa servir de base para futuras pesquisas na área da aterosclerose e maiores esclarecimentos quanto a proteína C reativa e sua possível correlação com o IGF-I no que diz respeito à predição de risco e prevenção das doenças cardiovasculares.

REFERÊNCIAS

REFERÊNCIAS

AGUIAR-OLIVEIRA, M. H. *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, p. 4118-4126, 1999.

ALAN, S. *et al.* Relation between coronary artery disease, risk factors and intima-media thickness of carotid artery distensibility, and stiffness index. **Angiology**, v.54, n.3, p.261-267, 2003.

ALBERT, M. A.; GLYNN, R. J.; RIDKER, P. M. Alcohol consumption and plasma concentration of C-reactive protein. **Circulation**, v.107, p.443-447, 2003.

AMATO, G. *et al.* Body composition, Bone metabolism, and Heart Structure and Function in Growth Hormone (GH)-Deficient Adults before and after Gh Replacement Therapy at Low Doses. **J Clin Endocrinol Metab**, v. 77, p. 1671-1676, 1993.

ANAND, S.S. *et al.* C-reactive Protein as a Screening Test for Cardiovascular Risk in a Multiethnic Population. **Arterioscler Thromb Vascular Biol**, v. 24, p. 1509-1515, 2004.

BARRETO-FILHO, J. A. S. *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, 2002.

_____. Papel do eixo GH/IGF-1 na fisiopatologia da síndrome metabólica: resistência insulínica e lesão de órgãos-alvo. **Revista Brasileira de Hipertensão**, v. 12, p. 159-164, 2005.

BARRETTO, E.S.A. *et al.* Serum leptin and body composition in children with familial GH deficiency (GHD) due to a mutation in the growth hormone-releasing hormone (GHRH) receptor. **Clinical Endocrinology**, v. 51, p. 559-564, 1999.

BATES, A.S. *et al.* The Effect of hypopituitarism on life expectancy. **J Clin Endocrinol Metab**, v. 81, p. 1169-1172, 1996.

_____. Life expectancy following surgery for pituitary tumors. **Clin Endocrinol**, v.50, p. 315, 1999.

BERNUDEZ, E. A. *et al.* Relation between markers of systemic vascular inflammation and smoking in women. **Am J Cardiol**, v. 89, p. 1117-1119, 2002a.

BERNUDEZ, E. A. *et al.* Interrelationships among circulating Interleukin-6, C-reactive protein and traditional cardiovascular risk factors in women. **Arterioscler Thromb Vasc Biol**, v. 22, p. 1668-1673, 2002b.

BERK, B.C.; WEINTRAUB, W.S.; ALEXANDRE, R.W. Elevation of C-reactive protein "active" coronary artery disease. **Am J Cardiol**, v. 65, p. 168-172, 1990.

BETTERIDGE, D.J.; MORREL, J.M. **Clinician's guide to lipids and coronary heart disease**. 1. ed. London: Chapman & Hall Medical, 1998.

BLAKE, G.J. *et al.* Blood Pressure, C- reactive protein, and risk of future cardiovascular events. **Circulation**, v. 108, p. 2993-2999, 2003.

BOER, H. The Clinical aspects of growth hormone deficiency in adults. **Endocrine Rev**, v. 16, p. 63-86, 1995.

BORSON-CHAZOT, F. *et al.* Decrease in carotid intima-media thickness after one year growth hormone (GH) treatment in adults with GH deficiency. **J Clin Endocrinol Metab**, v. 84, p. 1329-1333, 1999.

BOTS, M. L. *et al.* Increased common carotid intima-media thickness: Adaptive response or a reflection of atherosclerosis? Findings from the Rotterdam Study. **Stroke**, v.28, p. 2442-2447, 1997.

BULOW, B. *et al.* Increased cerebrovascular mortality in patients with hypopituitarism. **Clinical Endocrinology**, v. 46, p. 75-81, 1997.

_____. Hypopituitary females have a high incidence of cardiovascular morbidity and an increased prevalence of cardiovascular risk factors. **J Clin Endocrinol Metab**, v. 85, p. 574, 2000.

CAPALDO, B. *et al.* Abnormal vascular reactivity in growth hormone deficiency. **Circulation**, v. 103, p. 520-524, 2001.

CERMAK, J. *et al.* C-reactive protein induces human peripheral blood monocytes to synthesize tissue factor. **Blood**, v. 82, p. 513-520, 1993.

CESARI, M. *et al.* Inflammatory markers and cardiovascular disease (The Health, Aging and Body Composition[Health ABC] Study). **Am J Cardiol**, v. 92, p. 522-528, 2003.

CHENILOT, O. *et al.* High Sensitive C - reactive protein: biological variations and Reference Limits. **Clin. Chem. Lab Med**, v. 38, p. 1003-1011, 2000.

COLAO, A. *et al.* Impaired cardiac performance in elderly patients with growth hormone deficiency. **J Clin Endocrinol Metab**, v. 84, p. 3950, 1999.

_____. Improved cardiovascular risk factors and cardiac performance after 12 months of growth hormone (GH) replacement in young adults patients with GH deficiency. **J Clin Endocrinol Metab**, v. 86, p. 1874-1881, 2001.

_____. The Cardiovascular risk of GH-deficient adolescents. **J Clin Endocrinol Metab**, v. 87, p. 3650-3655, 2002.

CONTI, E. *et al.* Insulin-like growth factor-1 as a vascular protective factor. **Circulation**, v. 110, p. 2260-2265, 2004.

CORREIA, L. C. L. Correlação entre medidas de proteína C-reativa pelos métodos de Nefelometria e Turbidimetria em pacientes com Angina Instável ou Infarto Agudo do miocárdio sem supradesnível do segmento ST. **Arq. Bras. Cardiol.**, v. 81, p.129-132, 2003.

CORREIA, L. C. L. *et al.* Does high-sensitivity C-reactive protein add prognostic value to the TIMI-Risk Score in individuals with non-ST elevation acute coronary syndromes? **Clin Chim Acta**, v.29, Juny, 2006. [in print].

CUSHMAN, M. *et al.* C-Reactive protein and 10-year incidence of coronary heart disease in older men and women. **Circulation**, v. 112, p. 25-31, 2005.

DaLUZ, P. L.; LAURINDO, F.R., inflamação e aterosclerose. In: **Tratado de Cardiologia SOCESP**. 1.ed. São Paulo: Editora Manole, 2005. p.369-380.

DAVIDSON, M. B. Effect of growth hormone on carbohydrate and lipid metabolism. **Endocr Rev**, v. 8, p. 115-131, 1987.

DAVIS, P. H. *et al.* Carotid intima-media thickness is related to cardiovascular risk factors measured from childhood through middle age: The Muscatine Study. **Circulation**, v. 104, p.2815-2819, 2001.

De BEER, F.C. *et al.* Measurement of serum C-reactive protein concentration in myocardial ischaemia and infarction. **Br Heart J**, v.47, p.239-243, 1982.

DELAFONTAINE, P.; SONG, Y.; LI, Y. Expression, regulation, and function of IGF-1, IGF-1R, and IGF-1 binding proteins in blood vessels. **Arterioscler Thromb Vasc Biol**, v. 24, p. 435-444, 2004.

DU CLOS, T.W. Function of C-Protein [Trends in Molecular Medicine]. **Ann Med**, v.32, p. 274-278, 2000.

EBRAHIM, S. *et al.* Carotid plaque, intima media thickness, cardiovascular risk factors, and prevalent cardiovascular disease in men and women: the British Regional Heart Study. **Stroke**, v. 30, p. 841-850, 1999.

FORD, E.S *et al.* C-reactive protein concentration distribution among us children and young adults: findings from the national health and nutrition examination survey, 1999-2000. **Clinical Chemistry**, v. 49, n.8, p. 1353-1357, 2003.

GIUSTINA, A.; VELDHUIS, J.D. Pathophysiology of the Neuroregulation of Growth Hormone secretion in experimental animals and the human. **Endocrine Reviews**, v.19, n. 6, p.717-797, 1998.

GLEESON, H.K. *et al.* Lipid profiles in untreated severe congenital isolated growth hormone deficiency throughout the lifespan. **Clin Endocrinol**, v. 57, p. 89, 2002.

GOLA, M. *et al.* Clinical Review: growth hormone and cardiovascular risk factors. **J Clin Endocrinol Metab**, v.90, p. 1864-1870, 2005.

GONDO, R. G. *et al.* Growth hormone releasing peptide-2 stimulates GH secretion in GH-deficient patients with mutated GH-releasing hormone receptor. **J Clin Endocrinol Metab**, v.86, p. 3279-3283, 2001.

HARTMAN, M.L. *et al.* Which patients do not require a GH stimulation for the diagnosis of adult deficiency? **J Clin Endocrinol Metab**, v.87, p. 477-485, 2002.

HANSSON, G.K. Mechanisms of disease inflammation, atherosclerosis, and coronary artery disease. **N Engl J Med**, v.352, p.1685-95, 2005.

HEALD, A.H. *et al.* C-reactive protein and insulin – like growth factor (IGF)-system in relation to risk of cardiovascular disease in different ethnic groups. **Atherosclerosis**, v. 70, p. 79-86, 2003.

HOFFMAN, A. R. *et al.* efficacy of a long-acting growth hormone (gh) preparation in patients with adult gh deficiency. **J Clin Endocrinol Metab**, v.90, p. 6431-6440, 2005.

ICHIHARA, K. *et al.* Diagnostic and epidemiological implications of regional differences in serum concentrations of proteins observed in six Asian cities. **Clin Chem Lab Med**, v. 42, p. 800-809, 2004.

JULL, A. *et al.* Low serum Insulin-Like Growth Factor I is associated with increased risk of ischemic heart disease- a population-based case-control study. **Circulation**, v.106, p. 939-944, 2002.

JONES, J.I.; CLEMMONS, D.R. Insulin-like growth factors and their binding proteins: biological actions. **Endocrine Reviews**, v. 16, p. 3-34, 1995.

KAPLAN, R. C. *et al.* Insulin-like growth factors and coronary heart disease. **Cardiology in review**. v. 13, 35-39, 2005.

KAUSHAL, K. *et al.* The Impact of abnormalities in igf and inflammatory systems on the metabolic syndrome. **Diabetes Care**, v. 27, p. 2682-2688, 2004.

KAWACHI, S. *et al.* Circulating insulin-like growth factor-1 and insulin-like growth factor binding protein-3 are associated with early carotid atherosclerosis. **Arterioscler Thromb Vasc Biol**, v. 25, p. 617-621, 2005.

KHERA, A. *et al.* Race and gender differences in C-reactive protein levels. **J Am Coll Cardiol**, v. 46, p. 464-469, 2005.

KHREISS, T. *et al.* Conformational rearrangement in C-reactive protein is required for proinflammatory actions on human endothelial cells. **Circulation**, v. 109, p. 2016-2022, 2004.

- KING, D. E.; EGAN, B. M.; GEESEY, M. E. Relation of dietary fat and fiber to elevation of C-reactive protein. **Am J Cardiol**, v. 93, p. 1335-1339, 2003.
- KINJO, K. *et al.* Impact of High- sensitivity C-reactive protein on predicting long-term mortality of acute myocardial infarction. **Am J Cardiol**, v. 91, p. 931-935, 2003.
- KOJIMA, M. *et al.* Ghrelin is a growth-hormone-releasing acylated peptide from stomach. **Nature**, v. 402, p.656-660, 1999.
- KULLER, L.H. *et al.* Relation of C-reactive protein and coronary heart disease in the MRFIT nested case-control study. Multiple Risk Factor Intervention Trial. **Am J Epidemiol**, v. 144, p. 537-47, 1996.
- LANSANG, M.C.; WILLIAMS, G.H.; CARROLL, J.S. Correlation between the glucose clamp technique the homeostasis model assessment in hypertension. **Am J Hypertens**, v. 14, p. 51-53, 2001.
- LARKIN, E.K. *et al.* Variation of C-reactive protein levels in Adolescents. Association with sleep-disordered breathing and sleep duration. **Circulation**, v. 111, p. 1978-1984, 2005.
- LAUGHLIN, G. A. *et al.* The prospective of serum insulin-like growth factor I (IGF-1) and IGF-binding protein-1 levels with all cause and cardiovascular disease mortality in older adults: the Rancho Bernardo Study. **J Clin Endocrinol Metab**, v. 89, p. 114-120, 2004.
- LE ROITH, D. Insulin-like growth factors. **N Engl J Med**, v. 336, p. 633-640, 1997.
- LIBBY, P.; RIDKER, P. Novel Inflammatory Markers of Coronary Risk – Theory versus Practice. **Circulation**, v. 100, p. 1148-1150, 1999.
- LIBBY, P. Changing concepts of atherogenesis. **Journal of Internal Medicine**, v.247, p. 349-358, 2000.
- LIBBY, P.; RIDKER, P.; MASERI, A. Inflammation and Atherosclerosis. **Circulation**, v. 105, p. 1135-1143, 2002
- LIMA, J.C.C. *et al.* Validação da medida de proteína C-reativa de alta sensibilidade (PCR-as) por quimiluminescência para estimativa de risco cardiovascular em indivíduos ambulatoriais: análise comparativa com nefelometria. **J Bras Patol Med Lab**, v. 41, p. 15-19, 2005
- LIUZZO, G. *et al.* The Prognostic value of C - reactive protein and serum amyloid a protein in severe unstable angina. **N Engl J Med**, v. 331, p. 417-424, 1994.
- LUSIS, A.J. Atherosclerosis. **Nature**, v.407, p.233-241, 2000.
- MAGYAR, M.T. *et al.* Early-onset carotid atherosclerosis i associated with increased intima-media thickness and elevated serum levels of inflammatory markers. **Stroke**, v. 34, p. 58-63, 2003.

MAHESHWARI, H. G. *et al.* Phenotype and genetic analysis of a syndrome caused by an inactivating mutation in the growth hormone releasing hormone receptor: dwarfism of sindh. **J Clin Endocrin Metab.**,v. 83, p. 4065-4074, 1998.

MAIA, L.N. *et al.* Evidências epidemiológicas da inflamação e emprego dos marcadores inflamatórios da placa vulnerável. **Revista SOCESP-PLACA INSTÁVEL**, v. 12, p. 662-669, 2002.

MARTINELLI-JÚNIOR, C. E. *et al.* Diagnóstico da deficiência de hormônio de crescimento, a rigor de IGF-1. **Arq Bras Endocrinol Metab**, v.46, p. 27-37, 2002.

MORROW, D.A. C-reactive protein is a potent predictor of mortality independently of and in combination with troponin T in acute coronary syndromes: A TIMI 11A Substudy. **J Am Coll Cardiol**, v. 31, p. 1460-1465, 1998.

NISSEN, S.E. *et al.* Statin therapy, LDL cholesterol, C-reactive protein and Coronary Artery Disease. **N Engl J Med**, v. 352, p. 29 - 38, 2005.

OLIVEIRA, J.L.M. **Conseqüências da deficiência isolada e vitalícia do hormônio do crescimento na isquemia miocárdica e aterosclerose carotídea**. 2005. Dissertação (Mestrado em Ciências da Saúde), Universidade Federal de Sergipe, Aracaju, 2005.

OLIVEIRA, J.L.M.; MARQUES-SANTOS, C. *et al.* Lack of evidence of premature atherosclerosis in untreated severe isolated growth deficiency due to a GHRH receptor mutation. **J Clin Endocrin Metab.**,v. 91, p. 2093-2099, 2006.

OLIVEIRA, J.L.M. Effects of 6-month treatment with long acting GH (Nutropin Depot) on fat distribution and cardiac function in adults with isolated growth hormone deficiency. In: The Endocrine Society Annual Meeting, 88th, 2006. **Anais...**, EUA, 2006.

PAL, J. K. *et al.* Inflammatory markers and the risk of coronary heart disease in men and women. **N Engl J Med**, v. 351, p. 2599-2610, 2004.

PALMERINI, T. *et al.* Preprocedural levels of C - reactive protein and leukocyte counts predict 9-month mortality after coronary angioplasty for the treatment of unprotected left main coronary artery stenosis. **Circulation**, v. 112, p.2332-2338, 2005.

PEARSON, T. A. *et al.* markers of inflammation and cardiovascular disease application to clinical and public health practice a statement for healthcare professionals from the Centers for Disease Control and Prevention and the American Heart Association. **Circulation**, v. 107, p.499-511, 2003.

PFEIFER, M. *et al.* Growth Hormone (GH) treatment reverses early atherosclerotic changes in GH- deficient adults. **J Clin Endocrinol Metab**, v.84, p. 453-457, 1999.

RAMOS-DIAS, J. C.; LENGYEL, A-M. J. Regulação da secreção de GH: secretagogos de GH e Ghrelina. In: LIBERMAN, L; CUKIERT, A. **Fisiologia e**

Fisiopatologia do Hormônio de Crescimento. São Paulo: Lemos Editorial, 2004. p. 65-90.

RANDEVA H.S. *et al.* Growth hormone replacement decrease plasma levels of matrix metalloproteinases (2 and 9) and vascular endothelial growth factor in growth hormone-deficient individuals. **Circulation**, v. 109, p. 2404-2410, 2004.

RICCI, M.A. *et al.* The changing role of duplex scan in the management of carotid bifurcation disease and endarterectomy. **Semin Vasc Surg.**, v.11, n.1, p. 3-11, 1998.

RIDKER, P.M. *et al.* Inflammation, aspirin and risk of cardiovascular disease in apparently healthy men. **N Engl J Med**, v. 336, p. 973-979, 1997.

_____. Prospective study of C-reactive protein and risk of future cardiovascular events among apparently health women. **Circulation**, v. 98, p. 731-733, 1998.

_____. C-reactive protein and other markers of inflammation in the prediction of cardiovascular disease in women. **N Engl J Med**, v. 342, p.836–843, 2000.

_____. Measurement of C-reactive protein for the targeting of statin therapy in the primary prevention of acute coronary events. **N Engl J Med**, v. 344, p.1959-65, 2001.

_____. Comparison of C-reactive protein and low-density lipoprotein cholesterol levels in the prediction of first cardiovascular events. **N Engl J Med**, v. 347, p.1557–1565, 2002.

RIDKER, P.M. Clinical application of C-reactive protein for cardiovascular disease detection and prevention. **Circulation**, v. 107, p. 363-369, 2003.

_____. C - reactive protein, the metabolic syndrome, and risk of incident cardiovascular events. An 8-Year Follow – up of 14719 Initially Healthy American Women. **Circulation**, v. 107, p. 391-3397, 2003.

_____. High – sensitivity C-reactive protein and cardiovascular risk: rationale for screening and primary prevention. **Am J Cardiol**, v. 92 (suppl), p. 17K-22K, 2003.

RIDKER, P. M.; COOK, N. Clinical usefulness of very high and very low levels of C-Reactive Protein across the full range of Framingham risk scores. **Circulation**, v.109, p. 1955-1959, 2004.

_____. C-reactive protein, inflammation and cardiovascular disease-clinical update. **Current Issues in Cardiology**, v. 32, p. 384 – 386, 2005a.

_____. C-Reactive Protein levels and outcome after statin therapy. **N Engl J Med**, v. 352 p. 20 - 28, 2005.

RIFAI, N.; TRACY, R.P.; RIDKER, P.M. Clinical efficacy of an automated high-sensitivity C - Reactive Protein Assay. **Clinical Chemistry**, v.45, p. 2136-2141, 1999.

ROBERTS, W.L. *et al.* Evaluation of four Automated High-Sensitivity C-Reactive Protein Methods: Implications for Clinical and Epidemiological Applications. **Clinical Chemistry**, v. 46, p. 461-468, 2000.

_____. Evaluation of nine automated high-sensitivity C - reactive protein methods: implications for clinical and epidemiological applications- Part 2. **Clinical Chemistry**, v. 47, p. 418-425, 2001.

ROSEN, T.; BENGTSSON, B.A. Premature mortality due to cardiovascular disease in hypopituitarism. **The Lancet**, v. 336, p. 285-288, 1990.

ROSÉN, T. *et al.* Cardiovascular risk factors in adult patients with growth hormone deficiency. **Acta Endocrinology**, v. 129, p. 195-200, 1993.

ROSICKA, M. *et al.* Ghrelin-a new endogenous growth hormone secretagogue. **Physiol. Res.**, v. 51, p.435-441, 2002.

ROSS, R. The Pathogenesis of atherosclerosis (First of Two Parts). **N Engl J Med**, v. 295, n. 7, p.369-377, 1976a.

_____. The Pathogenesis of atherosclerosis (Second of Two Parts). **N Engl J Med**, v. 295, n. 8, p.420 - 425, 1976b.

_____. The pathogenesis of atherosclerosis-an update. **N Engl J Med**, v. 314, p. 488-500, 1986.

_____. The pathogenesis of atherosclerosis: a perspective for 1990s. **Nature**, v.362, p. 801-809, 1993.

_____. Atherosclerosis: an inflammatory disease. **N Engl J Med**, v. 340, p.115-126, 1999.

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

SALVATORI, R. *et al.* Three new mutations in the gene for the growth hormone (GH)-releasing hormone receptor in familial isolated GH deficiency type IB. **J Clin Endocrinol Metab**, v.86, p. 273-279, 2001.

_____. Detection of a recurring mutation in the human growth hormone-releasing hormone receptor gene. **Clinical Endocrinology**, v.57, p. 77-80, 2002.

_____. Effects of 6-month treatment with long acting GH (Nutropin Depot) on glucose, insulin, lipids and cardiovascular risk factors in adults with monogenic isolated growth hormone deficiency. In: The Endocrine Society Annual Meeting, 88th, 2006. **Anais...**, EUA, 2006.

SCOTT, E.M. *et al.* Sympathetic nerve hyperactivity is associated with increased peripheral vascular resistance in hypopituitary patients with growth hormone deficiency. **Clinical Endocrinology**, v. 56, p. 759-763, 2002.

SESMILO, G. *et al.* Effects of growth hormone administration on inflammatory and other cardiovascular risk markers in men with growth hormone deficiency. A randomized, controlled clinical trial. **Ann Int Med**, v. 18, p. 111-122, 2000.

_____. Inflammatory cardiovascular risk markers in women with hypopituitarism. **J Clin Endocrinol Metab**, v. 86, p. 5774-5781, 2001.

SIEST, G. *et al.* Objectives, design and recruitment of a familial and longitudinal cohort for studying gene-environment interactions in the field of cardiovascular risk: the Sanislas cohort. **Clin Chem Lab Med**, v.36, p. 35-42, 1998.

SOUZA, A.H.O. **Estudo das crianças de Carretéis – deficiência familiar isolada do hormônio do crescimento**. 1997. Dissertação (Mestrado em Ciências da Saúde), Universidade Federal de Sergipe, 1997.

SOUZA, A.H.O. *et al.* **Qualidade de vida de portadores da deficiência do hormônio do crescimento em Itabaianinha-SE**. Monografia. Especialização em Endocrinologia Genética, Universidade Federal de Sergipe, Aracaju, 1999.

_____. 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 Metab**, v. 48, n. 3, p.406-413, 2004.

SZMITKO, P.E. *et al.* New markers of inflammation and endothelial cell activation- Part I. **Circulation**, v 108, p. 1917-1923, 2003.

TEGELER, C. H., *et al.* Color velocity imaging: introduction to a new ultrasound technology. **J Neuroimaging**, v. 1, n.2, p. 85-90, 1991.

TOMLINSON, J. W. *et al.* Association between premature mortality and hypopituitarism. Midlands Prospective Hypopituitarism Study Group. **Lancet**, v. 357, p. 425-431, 2001.

TORRES, J.L. *et al.* Clinical use of high sensitivity C-reactive protein for the prediction of adverse cardiovascular events. **Curr Opin Cardiol**, v. 18, p. 471-478, 2003.

VERDECCHIA, P. *et al.* Circulating insulin and insulin growth factor-1 are independent determinants of left ventricular mass and geometry in essential hypertension. **Circulation**, v. 100, p. 1802-1807, 1999.

VERMA, S. SZMITKO, P.E., YEH, E.T.H. C- Reactive Protein-Structure affects function. **Circulation**, v. 109, p. 1914-1917, 2004.

WANG, C-H *et al.* C-reactive protein upregulates angiotensin type 1 receptors in vascular smooth muscle. **Circulation**, v. 107, p. 1783-1790, 2003.

WIEGMAN, A. *et al.* Arterial intima-media thickness in children heterozygous for familial hypercholesterolemia. **The Lancet**, v. 363, p. 369-370, 2004.

WILSON, P.W. *et al.* Prediction of Coronary Heart Disease Using Risk Factor Categories. **Circulation**, v.97, p.1837-1847, 1998.

YEH. E.T.H., CRP as a mediator of disease. **Circulation**, v.109[suppl II], p. II-11-II-14, 2004.

ANEXO 1

Classificação das Recomendações e Níveis de Evidências segundo a *American College of Cardiology/ American Heart Association*

Classificação de Recomendações

Classe I

Condição na qual há evidência ou geral concordância de que o procedimento é benéfico ou efetivo.

Classe II

Condição na qual há evidências conflitantes e/ou divergência de opiniões sobre o benefícios/efetividade do procedimento ou tratamento.

Classe IIa

Peso da evidência/opinião é a favor do benefício/eficácia

Classe IIb

O benefícios/efetividade é pouco estabelecido pelas evidências/opiniões

Classe III

Condições para as quais há evidência e/ ou geral concordância que o procedimento/tratamento não é benéfico/efetivo podendo ser, em alguns casos, prejudicial.

Níveis de Evidência

Nível de evidência A

Dados derivam de múltiplos estudos clínicos randomizados

Nível de evidência B

Dados derivam de um único estudo randomizado ou de estudos não randomizados

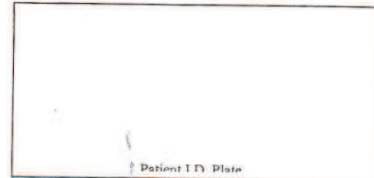
Nível de evidência C

Consenso de opiniões de especialistas

ANEXO 2 – TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

Data/revisão Agosto 24, 2004
Investigador principal: Roberto Salvatori, MD
Aplicação n.:03-07-18-05

Locais de Pesquisa:
Universidade federal de Sergipe,
Aracaju, Brasil,

**TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO**

Título de projeto: Conseqüências de deficiência isolada e vitalícia de hormônio de crescimento

Número de Aplicação: 03-07-18-15

Patrocinador: Institutos nacionais de Saúde dos Estados Unidos de América

Investigador principal: Roberto Salvatori, MD,

Data da Revisão: 24 de agosto 2004

1) O que você deve saber sobre o projeto de pesquisa:

- Estão lhe pedindo que participe de um projeto de pesquisa.
- Este termo de consentimento explica o projeto de pesquisa.
- Por favor, leia cuidadosamente e faça perguntas sobre qualquer coisa que você não entenda.
- Se você não tiver perguntas agora, você pode perguntar depois.
- Se este projeto relaciona-se a um problema de saúde que você tem, nós explicaremos quais outros tratamentos podem ser dados fora desta pesquisa. Você deverá entender essas opções antes de você assinar este termo.

2) Por que esta pesquisa está sendo feita?

Esta pesquisa está sendo feita para determinar as conseqüências que a falta do hormônio de crescimento por muitos anos provoca nas funções de corpo além de causar baixa estatura. Particularmente, nós desejamos estudar o efeito de falta de hormônio de crescimento na força e resistência dos músculos e ossos, no acúmulo de gordura, na função de coração e dos vasos sanguíneos.

Pessoas com baixa estatura devido a deficiência de hormônio de crescimento, seus parentes de estatura normal e as pessoas normais que residem em Itabaianinha e municípios vizinhos podem participar deste estudo. Um total de cerca de 400 serão testadas para ver se qualificam para o projeto, e aproximadamente 240 entrarão no mesmo.

3) O que acontecerá se você participar do projeto?

Se você concordar em participar deste projeto, nós lhe pediremos que faça o seguinte: Primeiro, nós colheremos algumas células dentro de sua boca esfregando um cotonete de algodão suavemente na sua

página 1 de 8

ANEXO 2 – TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO**ANEXO 1- B**Data/revisão Agosto 24, 2004

Investigador principal: Roberto Salvatori, MD

Aplicação n.:03-07-18-05

NÓS LHE DAREMOS UMA CÓPIA DESTA TERMO DE CONSENTIMENTO**Não assine depois da data de vencimento de:** 09/07/2005**PARA OS ADULTOS CAPAZES DE DAR CONSENTIMENTO:**

Assinatura do participante

Data

PARA ADULTOS NÃO CAPAZES DE DAR CONSENTIMENTO:

Assinatura do responsável

Data

Relação do Responsável com Participante:

ASSINATURA(S):

Assinatura de Pessoa que Obtém Consentimento
(Investigador ou pessoa designada pelo CEP)

Data

Testemunha (Opcional a menos que o CEP ou Patrocinador solicite)

Data

**NOTA: UMA CÓPIA DO TERMO DE CONSENTIMENTO ASSINADA DEVE SER MANTIDA PELO INVESTIGADOR PRINCIPAL
E UMA CÓPIA DO TERMO DE CONSENTIMENTO DEVE SER COLOCADA EM O REGISTRO DO PACIENTE****PARA USO DE ESCRITÓRIO SÓ:****ESTUDO APROVADO PARA MATRÍCULA DE: Só Adultos ☒ Adultos e Crianças só Crianças**

ANEXO 3 – DADOS ANTROPOMÉTRICOS

Grupo/NOME	Idade	Sexo	Peso	Altura	IMC	MASSA GORDA%	MASSA MAGRA(kg)	MASSA GORDA (Kg)	LogMM	PAS	PAD
1/JFJ	46,926	F	32	112	25,5	36,8	20,2	11,8	1,31	120	80
1/VMF	52,649	M	38,2	122,5	25,7	33,1	25,6	12,6	1,41	120	80
1/MJN	45,882	F	37,8	124,5	24,4	37,9	23,5	14,3	1,37	120	80
1/JDCS	44,384	M	32,5	117	23,7	32	22,1	10,4	1,34	110	70
01/jan	42,775	M	38,4	134	21,4	28,8	27,3	11,1	1,44	105	60
1/MLN	39,51	F	40,4	122,3	28,1	41,9	23,5	16,9	1,37	140	90
1/MJMA	54,485	F	39,9	119,3	28,2	40,3	23,8	16,1	1,38	160	85
1/JFS	34,441	M	39,7	123,5	26,2	36,3	25,3	14,4	1,4	110	80
1/AEJS	29,198	M	32	130	18,9	28,4	22,9	9,1	1,36	120	80
1/JPN	45,003	M	39,6	129,5	23,8	29,1	27,7	11,3	1,44	120	80
1/JNC	58,085	M	37,4	120	26	35,9	23,7	13,3	1,37	110	70
1/JNC	51,66	F	20,8	105	18,9	39,9	12,5	8,3	1,1	100	45
1/NJS	43,028	M	47	129	28,2	31,2	30,7	13,9	1,49	130	80
1/GDM	30,559	F	19	118	13,6	33,2	15,4	7,6	1,19	108	76
1/GSS	34,707	F	34,5	120	24	0,41	20,3	0,14	1,31	96	62
1/AME	71,778	F	42	115	31,8	0,36	27	0,15	1,43	110	70
1MNN	36,504	F	37,4	125	23,9	0,36	23,9	0,14	1,38	110	80
1/MHC	47,323	F	42,6	120	29,6	0,16	27	0,37	1,43	140	70
Média±DP	-	-	36,1±7,0	-	24,5±4,3	-	-	9,5±5,7	1,4±0,9	-	-
Mediana(VIQ)	44,7(15,8)	-	-	121,1(8,2)	-	32,5(15,7)	23,7(5,3)	-	-	115(13)	80(10)

1: Grupo DIGH; IMC: índice de massa corpórea; Kg: kilograma; PAS: pressão arterial sistólica; PAD: pressão arterial diastólica; LogMM: logaritmo de base 10 da massa magra; DP: desvio padrão; VIQ: variação interquartil

ANEXO 3 – DADOS ANTROPOMÉTRICOS (CONTINUAÇÃO)

Grupo/NOME	Idade	Sexo	Peso	Altura	IMC	MASSA GORDA%	MASSA MAGRA (Kg)	MASSA GORDA (Kg)	LogMM	PAS	PAD
2/CDM	49,71	F	56,5	147	26,1	32,7	38	18,5	1,58	140	90
2/MFFL	43	F	55	153	23,5	24,4	41,5	13,4	1,62	110	80
2/JDM	29,545	F	43	158	17,2	21,7	33,7	9,3	1,53	90	70
2/JDM	28,202	M	56	164	20,8	5,1	53,1	2,9	1,73	100	70
2/JOS	43,131	F	53	139	21,1	28	29,5	11,4	1,62	110	80
2/MSP	74,77	F	53	150	21,9	27,9	35,5	17,4	1,56	142	80
2/MMF	65,683	F	53	153	22,6	21,4	42,1	16	1,57	142	94
2/MRS	37,951	F	47	136	28,7	32,6	36,1	23,9	1,55	120	80
2/AS	36,271	F	82	147	24,5	30,1	37	18,9	1,83	128	80
2/NJS	50,321	F	64	147	21,8	11,3	35,09	4,2	1,78	132	88
2/JMJ	39,943	M	58,1	172	27,7	15,6	67,1	15,1	1,63	110	70
2/MSS	47,611	M	76,9	162	24,4	7,7	59,8	8,6	1,83	110	70
2/MFSB	69,23	F	69,8	154	24,5	26	43	25,8	1,64	120	80
2/CMSP	33,545	M	62,3	173	25,7	11,2	68,3	18,4	1,64	110	70
2/RCS	40,044	F	61,7	145	33,2	37	44	8,9	1,72	112	76
2/DAC	44,68	F	51	153	26,6	29,5	43,9	0,1	1,71	110	70
2/RNS	37,915	M	79	163	23,2	14,4	52,8	13,2	1,82	120	80
2/JRC	44,891	M	63	165	18,7	0,2	50,9	18,3	1,65	100	60
2/JAJ	43,268	M	53,5	164	29,4	16,7	65,8	7,6	1,66	120	80
2/MHJ	47,86	F	50,8	142	25,2	29	36,1	14,7	1,56	120	80
Média□DP	-	-	59,4□10,5	-	24,4□3,8	-	-	13,3□6,7	1,66□0,96	-	-
Mediana(VIQ)	43,2(11,3)	-	-	156,0(17,0)	-	21,5(17,4)	43,9(15,8)	-	-	116(16)	80(10)

2: Grupo CO; IMC: índice de massa corpórea; Kg: kilograma; PAS: pressão arterial sistólica; PAD: pressão arterial diastólica; LogMM: logarítmo de base 10 da massa magra; DP: desvio padrão. VIQ: variação interquartil

ANEXO 4 – REFERÊNCIAS NORMAIS DE EXAMES LABORATORIAIS

IGF-I (IRMA, dupla extração HCL-etanol) com sensibilidade de 0,8 ng/ml

Normal: Homem (M)

18-20 anos = $489,0 \pm 206,7$ ng/ml

20-23 anos = $420,1 \pm 114,7$ ng/ml

23-25 anos = $320,7 \pm 106,3$ ng/ml

25-30 anos = $236,7 \pm 81,2$ ng/ml

30-40 anos = $211,9 \pm 102,5$ ng/ml

Mulher (F)

18-20 anos = $367,9 \pm 106,1$ ng/ml

20-23 anos = $288,9 \pm 109,8$ ng/ml

23-25 anos = $274,9 \pm 93,1$ ng/ml

25-30 anos = $253,5 \pm 106,6$ ng/ml

30-40 anos = $217,7 \pm 76,2$ ng/ml

M + F

30-40 anos = $214 \pm 88,3$ ng/ml

40-50 anos = $180,4 \pm 48,3$ ng/ml

50-70 anos = $153,7 \pm 49,3$ ng/ml

Colesterol Total (Huang Modificado) – Normal: <200 mg/dl

HDL-Colesterol (Huang modificado) – Normal: M >55 mg/dl F >65 mg/dl

LDL-Colesterol (fórmula de Friedwald) – Normal: <150 mg/dl

Triglicérides (Soloni Modificado) – Normal: <150 mg/dl

ANEXO 4 – REFERÊNCIAS NORMAIS DE EXAMES LABORATORIAIS

(CONTINUAÇÃO)

Insulina (Quimioluminescência) – Normal: <29,1 microU/ml

Glicemia (Glicose Oxidase) – Normal: 70-110 mg/dl

Homeostase alterada: ≥ 110 mg/dl e < 126 mg/dl

Diabetes: ≥ 126 mg/dl

Resistência à Insulina (modelo homeostático – $HOMA_{IR}$) – Normal: 0,97 - 1,00

$$\text{Insulina (microU/mL)} \times \text{Glicemia (mMol/L)} / 22,5$$

$$\text{Conversão da Glicemia: mMol/L} = 0,05551 \times \text{mg/dl}$$

Proteína C reativa de alta sensibilidade - PCRA-as (Nefelometria)

Risco baixo: < 1 mg/L

Risco médio: 1mg/L a ≤ 3 mg/L

Risco alto: > 3 mg/L

ANEXO 5 – DADOS LABORATORIAIS e EMIC

Grupo/NOME	Idade	Sexo	Peso	Altura	IMC	MASSA GORDA%	MASSA MAGRA (Kg)	MASSA GORDA (Kg)	LogMM	PAS	PAD
1/JFJ	284	206	35	207	1	86	7,3	1,55	7,7	0,89	0,67
1/VMF	279	280	48	175	1,2	102	0,1	0,03	1,8	0,26	0,48
1/MJN	271	131	49	196	1	93	1,1	0,25	10	1	0,77+P C
1/JDCS	192	101	42	130	1	121	5,1	1,52	1,6	0,2	0,58
01/jan	280	367	46	161	5,8	112	6,8	1,88	4,3	0,63	0,56
1/MLN	232	133	43	162	1	87	3,7	0,79	2,3	36	0,66
1/MJMA	235	103	50	164	1	100	2,4	0,59	7,8	0,89	.
1/JFS	140	116	31	86	4,5	117	4,4	1,27	5,1	0,71	0,63
1/AEJS	171	150	31	110	1	69	4,6	0,78	5,5	0,74	0,65
1/JPN	238	380	31	131	1	111	3,6	0,99	0,7	-0,15	0,73
1/JNC	156	293	36	62	1	113	8,3	2,31	7,8	0,89	0,77
1/JNC	232	78	46	171	1	89	0,1	0,02	2,9	0,52	0,5
1/NJS	211	134	44	140	1	95	5,3	1,24	5,4	0,73	0,45
1/GDM	208	110	51	135	1	74	3,7	0,67	3,5	0,54	0,62
1/GSS	130	111	48	60	17	75	1,7	0,31	6,8	0,83	0,55
1/AME	284	153	43	210	1	94	7,5	1,74	4,8	0,68	.
1/MNN	159	79	49	94	18	94	0,1	0,02	3,5	0,54	.
1/MHC	175	80	51	108	1	94	3,3	0,77	10	1	0,52
1/JFJ	284	206	35	207	1	86	7,3	1,55	7,7	0,89	0,67
1/VMF	279	280	48	175	1,2	102	0,1	0,03	1,8	0,26	0,48
Média±DP	215±52,1	-	43±7,1	139,0±45,9	-	95,9±14,9	3,8±2,6	0,9±0,7	-	0,6±0,3	0,59±10
Mediana(VIQ)		132(122)			1,0(1,0)				4,9(4,7)	-	-

NOTA: 1: Grupo DIGH; VIQ:variação interquartil ; LogPCR: logaritmo de base 10 da PCP; PCRas: proteína C reativa de alta sensibilidade. PC=placa de carótida

ANEXO 5 – DADOS LABORATORIAIS e EMIC (CONTINUAÇÃO)

Grupo/NOME	Idade	Sexo	Peso	Altura	IMC	MASSA GORDA %	MASSA MAGRA (Kg)	MASSA GORDA (Kg)	LogMM	PAS	PAD
2/CDM	180	218	58	79	68	88	5,3	1,15	1,3	0,2	0,68
2/MFFL	153	148	41	82	310	70	3	0,52	20	0,11	0,66
2/JDM	242	109	54	167	350	99	5,6	1,37	0,2	-0,7	0,57
2/JDM	148	123	60	64	400	82	2,9	0,59	1,2	-0,7	0,46
2/JOS	242	163	41	168	210	92	3,7	0,84	1,45	0,08	0,53
2/MSP	205	177	44	125	65	87	11	2,36	5,1	0,16	0,7
2/MMF	153	265	31	69	84	93	3,5	0,8	0,2	0,71	0,68
2/MRS	152	52	42	100	230	88	5,4	1,17	3	-0,7	0,42
2/AS	182	223	34	103	180	84	8,5	1,76	1,8	0,48	0,53
2/NJS	242	123	50	167	145	95	7,5	1,76	0,9	0,26	0,42
2/JMJ	139	58	26	87	230	78	2,4	0,46	2,4	-0,05	.
2/MSS	272	261	28	191	250	94	7,5	1,74	5,1	0,38	.
2/MFSB	240	175	45	160	100	97	7	1,68	3,3	0,71	.
2/CMSP	152	62	51	88	140	94	13,4	3,11	1,1	0,52	.
2/RCS	172	125	34	113	148	98	3,4	0,82	1,9	0,04	.
2/DAC	202	130	14	162	72	79	1,5	0,29	1,1	0,28	.
2/RNS	141	138	49	64	240	103	5,25	1,33	7	0,04	0,67
2/JRC	149	125	30	94	140	92	9,64	2,19	0,5	0,85	.
2/IAJ	161	50	44	107	240	91	2,1	0,47	0,6	-0,3	0,55
2/MHJ	236	125	48	163	120	87	5,7	1,22	1,3	-0,22	0,48
Média±DP	188±43	-	41,20±11,7	117,6±41,4	-	89,5±8	5,7±3,2	1,3±0,7	1,4(2,2)	-	0,60±10
Mediana(VIQ)	-	127,5(64)	-	-	164(135)	-	-	-	-	0,1±0,5	

2: CO;VIQ:variação interquartil; LogPCR: logaritmo de base 10 da PCP; PCRas: proteína C reativa de alta sensibilidade. PC=placa de carótida

Anexo 6 - Artigo Publicado

Lack of Evidence of Premature Atherosclerosis in Untreated Severe Isolated Growth Hormone (GH) Deficiency due to a GH-Releasing Hormone Receptor Mutation