



UNIVERSIDADE ESTADUAL DE CAMPINAS  
FACULDADE DE CIÊNCIAS MÉDICAS

ALEJANDRO ROSELL CASTILLO

Hipopituitarismo sem reposição de hormônio de crescimento em pacientes adultos: Avaliação da sensibilidade à insulina e da composição corporal

CAMPINAS  
2019

ALEJANDRO ROSELL CASTILLO

Hipopituitarismo sem reposição de hormônio de crescimento em pacientes adultos:  
Avaliação da sensibilidade à insulina e da composição corporal

Tese apresentada à Faculdade de Ciências Médicas da Universidade Estadual de Campinas  
como parte dos requisitos exigidos para a obtenção do título de Doutor em Ciências na área de  
concentração Clínica Médica.

ORIENTADOR: Prof. Dr. Heraldo Mendes Garmes

CO-ORIENTADOR (AS): Profa. Dra. Denise Engelbrecht Zantut Wittmann

ESTE EXEMPLAR CORRESPONDE À VERSÃO  
FINAL DA TESE DEFENDIDA PELO  
ALUNO ALEJANDRO ROSELL CASTILLO, E ORIENTADO PELO  
PROF. DR. HERALDO MENDES GARMES.

CAMPINAS  
2019

**Agência(s) de fomento e nº(s) de processo(s):** CNPq, 140829/2015-6  
**ORCID:** <https://orcid.org/0000-0002-4035-6445>

Ficha catalográfica  
Universidade Estadual de Campinas  
Biblioteca da Faculdade de Ciências Médicas  
Maristella Soares dos Santos - CRB 8/8402

R722h Rosell Castillo, Alejandro, 1977-  
Hipopituitarismo sem reposição de hormônio de crescimento em pacientes adultos : avaliação da sensibilidade à insulina e da composição corporal / Alejandro Rosell Castillo. – Campinas, SP : [s.n.], 2019.

Orientador: Heraldo Mendes Garmes.  
Coorientador: Denise Engelbrecht Zantut Wittmann.  
Tese (doutorado) – Universidade Estadual de Campinas, Faculdade de Ciências Médicas.

1. Hipopituitarismo. 2. Resistência à insulina. 3. Composição corporal. I. Garmes, Heraldo Mendes. II. Zantut-Wittmann, Denise Engelbrecht, 1959-. III. Universidade Estadual de Campinas. Faculdade de Ciências Médicas. IV. Título.

Informações para Biblioteca Digital

**Título em outro idioma:** Hypopituitarism without growth hormone replacement in the adult patients : evaluation of insulin sensitivity and body composition

**Palavras-chave em inglês:**

Hypopituitarism  
Insulin resistance  
Body composition

**Área de concentração:** Clínica Médica

**Titulação:** Doutor em Ciências

**Banca examinadora:**

Heraldo Mendes Garmes [Orientador]  
Marcos Antonio Tambascia  
Ligia Vera Montali da Assumpção  
Manoel Ricardo Alves Martins  
Cesar Luis Boguszewski

**Data de defesa:** 22-02-2019

**Programa de Pós-Graduação:** Clínica Médica

## **COMISSÃO EXAMINADORA DA DEFESA DE DOUTORADO**

**NOME DO ALUNO – ALEJANDRO ROSELL CASTILLO**

---

**ORIENTADOR: PROF. DR HERALDO MENDES GARMES**

**COORIENTADOR: PROF. DRA DENISE ENGELBRECHT ZANTUT WITTMANN**

---

### **MEMBROS:**

- 1. PROF. DR. HERALDO MENDES GARMES**
  - 2. PROF. DR. CESAR LUIS BOGUSZEWSKI**
  - 3. PROF. DR. MARCOS ANTONIO TAMBASCIA**
  - 4. PROF. DRA. LIGIA VERA MONTALI DA ASSUMPÇÃO**
  - 5. PROF. DR. MANOEL RICARDO ALVES MARTINS**
- 

Programa de Pós-Graduação em Clínica Médica da Faculdade de Ciências Médicas da Universidade Estadual de Campinas.

A ata de defesa com as respectivas assinaturas dos membros encontra-se no SIGA/Sistema de Fluxo de Dissertação/Tese e na Secretaria do Programa da FCM.

**Data de Defesa: 22/02/2019**



## **Dedico este trabalho**

.....ao meu filho Fidel Alejandro,  
pelas palavras poderosas de otimismo  
e esperança ( pai você consegue).  
.....à minha mãe querida, cujo exemplo e  
e incentivo sempre impulsionaram minha  
caminhada pela vida.  
.....à minha noiva amada, pelas imensas  
amostras de amor e paciência.  
.....ao meu irmão Lino e à minha cunhada  
Mariza, pelo apoio, pela inspiração de luta e  
por todo o amor e carinho que me dão.  
.....à minha princesinha Valentina, pelo  
carinho expresso nas ações mais sutis.

## **Agradecimentos**

À Universidade Estadual de Campinas – UNICAMP, que com toda sua excelência, abriu um cantinho para me abrigar há 6 anos. Universidade à qual minha gratidão será eterna.

A Faepex e Cnpq pelo o financiamento da pesquisa, sem seu apoio este estudo não houvesse sido possível.

Aos meus professores Dr. Heraldo Mendes Garmes e Dra. Denise Engelbrecht Zantut Wittmann, que com determinação, competência, e profissionalismo orientaram minhas idéias durante a elaboração desta pesquisa. Para mim são, e sempre serão um modelo como pessoas, professores e profissionais.

À Profa. Dra. Sarah Monte Alegre, pelos ensinamentos e paciência, e porque com coragem e muito amor apoiou essa linha de pesquisa e co-orientou o estudo.

Ao Prof. Dr. Aglecio Luiz de Souza, pelo valioso e competente trabalho na realização do clamp e pelas valiosas orientações técnicas e científicas.

A todos os professores da Disciplina da Endocrinologia, pelo apoio, confiança, e por me acolher como um membro mais.

Aos residentes da Disciplina da Endocrinologia, pela ajuda e apoio incondicional desde o começo dessa pesquisa.

A todos os pacientes e voluntários que gentilmente aceitaram colaborar com este trabalho.

A minha família, pelo incentivo, apoio, compreensão e amor incondicional nesta fase da minha vida.

## RESUMO

*Introdução:* Hipopituitarismo sem reposição de GH (HP-SRGH) no paciente adulto é frequentemente associado a alterações da composição corporal (CC) como o aumento da massa gorda (MG) e diminuição da massa magra (MM) assim como à diminuição da sensibilidade à insulina (SI). Em relação a este último aspecto, existem estudos com resultados conflitantes na literatura. *Objetivos:* Avaliar as características clínicas, demográficas, da SI e de CC em uma população de pacientes adultos com HP-SRGH e comparar a indivíduos de um grupo de controle (GC) pareados por idade, sexo e índice de massa corporal (IMC), *Metodologia:* Estudo transversal onde avaliamos 15 pacientes adultos com diagnóstico prévio de HP-SRGH, em tratamento de reposição hormonal convencional e 15 indivíduos de um GC com função hipofisária normal pareados por idade, sexo e IMC. Avaliaram-se as características clínicas, demográficas, de SI por intermédio do *clamp* euglicêmico hiperinsulinêmico, além da glicemia de jejum (GJ) e insulina de jejum (IJ) para o cálculo do HOMA-IR. Adicionalmente foi avaliada a CC por intermédio da bioimpedanciometria elétrica determinando-se o peso da massa gorda (PMG), peso da massa magra (PMM), porcentagem de massa gorda (POMG), porcentagem de massa magra (POMM) e a taxa metabólica basal (TMB). *Resultados:* Quando comparados os pacientes com HP-SRGH e os indivíduos do GC, observamos que a SI foi semelhante nos dois grupos ( $p=0.0890$ ). Por outro lado encontramos nos pacientes menores valores de IGF-1 ( $p<0.0001$ ), GJ ( $p=0.0128$ ), IJ ( $p=0.0007$ ), HOMA-IR ( $p=0.009$ ), PMM ( $p=0.0421$ ), POMM ( $p=0.0381$ ) e TMB ( $p=0.0421$ ), além de maiores valores de POMG ( $p=0.0381$ ). No grupo de pacientes uma melhor SI correlacionou-se com menores valores de IMC, PMM, PMG, POMG e menores níveis de GJ, e com maiores valores de POMM. Além disso a melhor SI associou-se com o PH de início na infância (HP-SRGH-II). Na comparação de acordo com a presença de obesidade e de início do HP na etapa adulta (HP-SRGH-IEA), só foi significativo a presença de menores valores de IGF-1 no grupo HP-SRGH em cada caso. Já de acordo com a ausência de obesidade observamos que os pacientes apresentaram uma melhor SI ( $p=0.0452$ ), menores valores de IGF-1, GJ, IJ, HOMA-IR, PMM, POMM, e TMB, além de maiores valores de PMG e de POMG. Além disso na comparação dos pacientes com HP-II com seus indivíduos do GC pareados observamos que, os HP-II além de apresentar menores valores de IGF-1, GJ, IJ, HOMA-IR, PMM, POMM, TMB, e maiores valores de PMG e de POMG, os mesmos apresentaram melhor SI. *Conclusões:* Este estudo evidenciou que não houve diminuição da SI

nos pacientes com HP-SRGH apesar de apresentar maior quantidade de MG e menor quantidade de MM. Demonstramos no grupo de pacientes que a SI tem uma correlação negativa com o IMC, PMM, PMG, POMG e a GJ e positiva com a POMM e o HP-II. Verificamos também que os pacientes com HP-SRGH não obesos e os HP-SRGH-II apresentaram melhor SI do que seus controles pareados apesar de apresentar quantidade maior de MG e menor de MM.

**Palavras chave:** Hipopituitarismo, resistência à insulina, composição corporal.

## ABSTRACT

**Introduction:** Hypopituitarism without GH replacement (HP-WGHR) in adults is often associated with alterations in body composition (BC) such as the increment in the fat mass (FM) and decrease in the lean mass (LM) as well as a decrease in insulin sensitivity (IS). Regarding the last aspect, there are contradictory studies in the literature about these topics. **Objective:** To evaluate the clinical, demographic, IS and BC characteristics in adult patients with HP-WGHR and compared to a control group (CG) paired by age, sex and body mass index (BMI). **METHODOLOGY:** A cross-sectional study was carried out to 15 adult patients with a previous diagnosis of HP-WGHR, in a conventional hormone replacement treatment, and 15 individuals of a CG with normal pituitary function were matched by age, sex and BMI. The clinical, demographic and IS characteristics were evaluated through the euglycemic hyperinsulinemic clamp. In addition, fasting glycemia (FG) and fasting insulin (FI) were considered for calculating HOMA-IR. On the other hand, the CC was evaluated by means of the electrical bioimpedanciometry determining the fat mass weight (FMW), lean mass weight (LMW), percentage of fat mass (PFM), percentage of lean mass (PLM) and basal metabolic rate (BMR). **Results:** When comparing patients with HP-WGHR and individuals in the CG, it was observed that IS was similar in both groups ( $p=0.0890$ ). On the other hand, we found the lowest values of IGF-1 ( $p<0.0001$ ), FG ( $p=0.0128$ ), FI ( $p=0.0007$ ), HOMA-IR ( $p=0.009$ ), LMW ( $p=0.0381$ ) and BMR ( $p=0.0421$ ), and higher values of PFM ( $p=0.0381$ ). In the patients group a better IS was correlated with lower values of BMI, LMW, FMW, PFM and lower values of FG, and higher values of PLM. The highest IS was associated with early childhood HP (HP-ECHIL). In the comparison, according to the presence of obesity and onset of HP in the adult stage (HP-AS), only the presence of lower values of IGF-1 in the HP-WGHR group in each case was significant. According to the absence of obesity, it was observed that the patients had a better IS ( $p=0.0452$ ), lower values of IGF-1, FG, FI, HOMA-IR, LMW, PLM and BMR, and higher values of FMW and PFM. While comparing patients with HP-ECHIL with their paired CG, it was observed that HP-ECHIL apart from presenting lower values of IGF-1, FG, FI, HOMA-IR, LMW, PLM, BMR and higher values of FMW and PFM, they presented better sensibility to IS. **Conclusions:** This study demonstrated that there was no decrease in IS in adult patients with HP-WGHR, despite of the fact that there is more fat mass and less lean mass. It was revealed in the patients group that the IS had a negative correlation with BMI, LMW, FMW, PFM and FG and positive with PLM and HP-

ECHIL. It was also verified that non-obese patients and HP-ECHIL presented better IS than their matched controls despite of an increase in the fat mass and a decrease in the lean mass.

**Key words:** Hypopituitarism, insulin sensitivity, body composition.

## LISTA DE FIGURAS

Figura 1: Curvas da insulina e glicemia dos pacientes adultos com HP-SRGH e dos indivíduos do grupo de controle.....	52
Figura 2: Curva da GIR durante o <i>clamp</i> e GIR por períodos dos pacientes adultos com HP-SRGH e dos indivíduos do grupo de controle.....	53
Figura 3: Correlação da sensibilidade à insulina com as características clínicas, laboratoriais e de composição corporal nos pacientes adultos com HP-SRGH.....	54
Figura 4: Correlação da sensibilidade à insulina com as características clínicas, laboratoriais e de composição corporal nos indivíduos do grupo de controle.....	55
Figura 5: Curvas da insulina e glicemia dos pacientes adultos com HP-SRGH e dos indivíduos do grupo de controle de acordo com a presença de obesidade.....	57
Figura 6: Curva da GIR durante o <i>clamp</i> e GIR por períodos dos pacientes adultos com HP-SRGH e dos indivíduos do grupo de controle de acordo com a presença de obesidade.....	58
Figura 7: Curvas de insulina, glicemia e do GIR dos pacientes adultos com HP-SRGH e dos indivíduos do grupo de controle de acordo com a ausência de obesidade.....	60
Figura 8: Curva da GIR durante o <i>clamp</i> e GIR por períodos dos pacientes adultos com HP-SRGH e dos indivíduos do grupo de controle de acordo com a ausência de obesidade.....	61
Figura 9: Curvas de insulina, glicemia e do GIR dos pacientes adultos com HP-SRGH com início da doença na etapa adulta e dos seus indivíduos pareados do grupo de controle.....	63
Figura 10: Curva da GIR durante o <i>clamp</i> e GIR por períodos dos pacientes adultos com HP-SRGH de início na etapa adulta e dos seus indivíduos pareados do grupo de controle.....	64
Figura 11: Curvas da insulina, glicemia e do GIR dos pacientes adultos com HP-SRGH com início da doença na infância e dos seus indivíduos pareados do grupo de controle.....	66
Figura 12: Curva da GIR durante o <i>clamp</i> e GIR por períodos dos pacientes adultos com HP-SRGH de início na infância e dos seus indivíduos pareados do grupo de controle.....	67

## LISTA DE TABELAS

Tabela 1: Características clínicas e demográficas dos pacientes adultos com HP-SRGH e dos indivíduos do grupo de controle.....	50
Tabela 2: Análise comparativa das características laboratoriais, de sensibilidade à insulina e composição corporal dos pacientes adultos com HP-SRGH e dos indivíduos do grupo de controle.....	51
Tabela 3: Análise comparativa das características clínicas, laboratoriais, de sensibilidade à insulina e composição corporal dos pacientes adultos com HP-SRGH e dos indivíduos do grupo de controle de acordo com a presença de obesidade.....	56
Tabela 4: Análise comparativa das características clínicas, laboratoriais, de sensibilidade à insulina e composição corporal dos pacientes adultos com HP-SRGH e dos indivíduos do grupo de controle de acordo com a ausência de obesidade.....	59
Tabela 5: Análise comparativa das características clínicas, laboratoriais, de sensibilidade à insulina e composição corporal dos pacientes com HP-SRGH com o início da doença na etapa adulta e dos seus indivíduos pareados do grupo de controle.....	62
Tabela 6: Análise comparativa das características clínicas, laboratoriais, de sensibilidade à insulina e composição corporal dos pacientes adultos com HP-SRGH com o início da doença na infância e dos seus indivíduos pareados do grupo de controle.....	65



## **LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS**

ACTH: hormônio adrenocorticotrófico

ADH: hormônio antidiurético ou vasopresina

AGHD: deficiência de GH no adulto

AGL: ácidos graxos livres

Akt: proteína cinase B

CEH: clamp euglicêmico hiperinsulinêmico

DGH: deficiência de hormônio de crescimento

DGHA: deficiência de hormônio de crescimento no adulto

DI: Diabetes insipidus

DDAVP: desmopresina

DM2: Diabetes Mellitus tipo 2

eNOS: óxido nítrico endotelial

FFM: massa livre de gordura

FMW: peso da massa gorda

FSH: hormônio folículo-estimulante

FSIVGTT: teste de tolerância à glicose intravenosa com amostras frequentes com modelo matemático mínimo.

GH: hormônio de crescimento

GIR: taxa média de infusão de glicose

GLUT4: transportador de glicose 4

GnRH: hormônio liberador de gonadotrofina

HIV: *human immunodeficiency virus*

HOMA-IR: *homeostasis model assesment- insulin resistance index*

HP: hipopituitarismo

HP-SRGH: hipopituitarismo sem reposição de hormônio de crescimento

HP-SRGH-IEA: hipopituitarismo sem reposição de hormônio de crescimento início na etapa adulta

HP-SRGH-II: hipopituitarismo sem reposição de hormônio de crescimento início na infância

IRS 1/2/3/4: substratos dos receptores de insulina

IGF1: Fator de crescimento semelhante à insulina tipo 1

ITT: teste de tolerância à insulina

IMC: índice de massa corporal

LH: hormônio luteinizante

MAPK: proteína quinase ativadora de mitose

MTT: *mixed meal tolerance test*

NO: óxido nítrico

NYHA: *New York Heart Association*

PDK1: proteína cinase 1 dependente de fosfoinosítídeo

PEG: produção endógena de glicose

PET scan: tomografia por emissão de pósitrons

PH: panhipopituitarismo

PMG: peso da massa gorda

PMM: peso da massa magra

POMM: porcentagem de massa magra

POMG: porcentagem de massa gorda

PRL: prolactina

QUICKI: *quantitative insulin sensitivity check index*

RI: resistência à insulina

SI: sensibilidade à insulina

SSPI: *steady-state plasma insulin*

SSPG: *steady-state plasma glucose*

TTOG: teste de tolerância oral da glicose

TCLE: termo de consentimento esclarecido

TMB: taxa metabólica basal

TSH: hormônio estimulante da tireoide

TTG: teste de tolerância á glicose

VCAM: vascular cell adhesion molecule

## SUMÁRIO

<b>A-Introdução</b> .....	18
1. Hipopituitarismo.....	18
1.1 Definição.....	18
1.2 Epidemiologia do hipopituitarismo.....	18
1.3 Etiologia do hipopituitarismo.....	19
1.3.1 Causas genéticas.....	19
1.3.1.1 Síndromes genéticas hereditárias.....	19
1.3.1.2 Disfunção hipofisária congênita.....	20
1.3.1.3 Disgenesia da haste hipofisária.....	22
1.3.2 Causas adquiridas.....	22
1.3.2.1 Adenomas hipofisários.....	22
1.3.2.2 Outras neoplasias e lesões paraselares.....	23
1.3.2.3 Cirurgia e radioterapia hipofisária.....	24
1.3.2.4 Causas traumáticas.....	24
1.3.2.5 Sela túrcica vazia.....	25
1.3.2.6 Doenças inflamatórias ou infecções hipofisárias.....	25
1.3.2.7 Doenças infiltrativas da hipófise.....	25
1.3.2.8 Apoplexia hipofisária.....	26
1.3.3 Causas idiopáticas.....	26
1.4 Manifestações clínicas e tratamento do hipopituitarismo.....	26
1.4.1 Diabetes insípido (Falência de ADH/Vasopressina).....	27
1.4.2 Deficiência de prolactina (PRL).....	27
1.4.3 Deficiência de ACTH.....	27
1.4.4 Deficiência de TSH.....	28
1.4.5 Deficiência de Gonadotrofinas (FSH/LH).....	28
1.4.6 Deficiência de GH.....	29
2. Sensibilidade à insulina.....	30
2.1 Avaliação da sensibilidade à insulina.....	31
2.1.1 Métodos diretos.....	32
2.1.1.1 Clamp euglicêmico hiperinsulinêmico.....	32
2.1.1.2 Clamp hiperglicêmico.....	34

2.1.1.3 Teste de tolerância à insulina (ITT).....	34
2.1.1.4 Teste de supressão de insulina.....	35
2.1.2 Métodos indiretos.....	35
2.1.2.1 Insulinemia de jejum.....	35
2.1.2.2 Teste de Tolerância Oral à Glicose (TTOG).....	36
2.1.2.3 Teste de tolerância à glicose intravenosa com amostras frequentes com modelo matemático mínimo (FSIVGTT).....	36
2.1.2.4 HOMA-IR ( <i>Homeostasis Model Assessment – Insulin Resistance index</i> ).....	37
2.1.2.5 QUICKI – Quantitative insulin sensitivity check index.....	38
3. Relação entre o hipopituitarismo e a diminuição da sensibilidade à Insulina.....	39
<b>B-Objetivos.....</b>	<b>41</b>
1. Geral.....	41
2. Específicos.....	41
<b>C-Metodologia.....</b>	<b>42</b>
1. Desenho do estudo.....	42
2. Critérios de inclusão e amostragem.....	42
3. Critérios de exclusão:.....	43
4. Grupo de controle.....	43
5. Avaliação da composição Corporal.....	44
6 Avaliação da sensibilidade à insulina.....	44
7. Análise estatística.....	45
<b>D-Resultados.....</b>	<b>46</b>
1. Características do Hipopituitarismo.....	46
2. Análise das características clínicas e demográficas dos pacientes adultos com HP-SRGH e dos indivíduos do grupo de controle.....	46
3. Análise comparativa das características laboratoriais, de sensibilidade à insulina e composição corporal dos pacientes adultos com HP-SRGH e dos indivíduos do grupo de controle.....	46
4. Análise da relação da sensibilidade à insulina com as características clínicas, laboratoriais e da composição corporal nos pacientes adultos com HP-SRGH.....	47
5. Análise da relação da sensibilidade à insulina com as características clínicas, laboratoriais e da composição corporal nos indivíduos do grupo de controle.....	47

6. Análise comparativa das características clínicas, laboratoriais, de sensibilidade à insulina e composição corporal dos pacientes adultos com HP-SRGH e dos indivíduos do grupo de controle de acordo com a presença de obesidade.....	47
7. Análise comparativa das características clínicas, laboratoriais, de sensibilidade à insulina e composição corporal dos pacientes adultos com HP-SRGH e dos indivíduos do grupo de controle de acordo com a ausência de obesidade.....	47
8. Análise comparativa das características clínicas, laboratoriais, de sensibilidade à insulina e composição corporal dos pacientes adultos com HP-SRGH com o início da doença na fase adulta e dos seus indivíduos pareados do grupo de controle.....	48
9. Análise comparativa das características clínicas, laboratoriais, de sensibilidade à insulina e composição corporal dos pacientes adultos com HP-SRGH com o início da doença na infância e dos seus indivíduos pareados do grupo de controle.....	48
<b>E-Discussão.....</b>	<b>68</b>
<b>F-Conclusões.....</b>	<b>75</b>
<b>G-Perspectivas futuras.....</b>	<b>76</b>
<b>H-Referências.....</b>	<b>77</b>
<b>Anexo 1.....</b>	<b>100</b>
<b>Anexo 2.....</b>	<b>107</b>
<b>Anexo 3.....</b>	<b>109</b>
<b>Anexo 4.....</b>	<b>113</b>

## **A-INTRODUÇÃO**

### **1. Hipopituitarismo**

#### **1.1 Definição**

O hipopituitarismo (HP) é uma doença que resulta da deficiência parcial ou total da produção dos hormônios hipofisários e inclui insuficiência adrenal, hipotireoidismo, hipogonadismo hipogonadotrófico, deficiência de hormônio de crescimento (DGH) e mais raramente diabetes insípido (DI) (1). Nem todos os distúrbios que afetam a função da pituitária anterior podem causar DI e o DI pode ocorrer sem disfunção pituitária anterior. (1). Quando a deficiência dos hormônios hipofisários é completa, é denominado panhipopituitarismo (PH).

#### **1.2 Epidemiologia do hipopituitarismo**

Os primeiros estudos epidemiológicos de HP vêm da década de 1990, eles foram projetados para avaliar a expectativa de vida e mortalidade atribuível às deficiências hormonais e, portanto, excluíram os pacientes com tumores hipofisários secretores como a acromegalia e a doença de Cushing. Com esse critério de seleção, relatou-se uma incidência de hipopituitarismo de 8,3 e 10,7 casos por milhão de habitantes por ano (2,3).

No ano de 2001 foi publicado o primeiro estudo epidemiológico populacional de qualquer causa de hipopituitarismo em adultos (4). A prevalência relatada foi de 45,5 casos por cem mil habitantes e a incidência foi de 4,21 casos por 100.000 habitantes por ano, sendo constante ao longo dos 7 anos que durou o estudo (4). A prevalência de cada um das deficiências hormonais da hipófise anterior em adultos não é bem conhecida mas existem alguns estudos que mostram alguns dados da prevalência de cada uma das deficiências hormonais hipofisárias (5-15).

Um estudo epidemiológico dirigido a avaliar a incidência do déficit do TSH de qualquer origem numa população geral mostrou uma incidência anual de 2,9 casos por 100.000 habitantes (5) No caso da insuficiência adrenal (IA) central a prevalência é de 150 a 280 por milhão de habitantes (6); quase um terço dos pacientes com insuficiência hipofisária pode ter IA. A deficiência de hormônio de crescimento no adulto (DGHA) pode estar presente desde a infância ou pode ocorrer durante a fase adulta como uma condição adquirida. Aproximadamente 6000 casos de DGHA são relatados a cada ano nos Estados Unidos, sendo que cerca de 50.000 adultos apresentam este diagnóstico (7). Em relatórios europeus, a DGHA tem uma incidência de 12-19 casos por milhão (8,9). Já a prevalência de DI central é de 7 a 10 pacientes por 100 000 habitantes (10). Por outro lado, em relação a prevalência e/ou incidência da deficiência de gonadotrofinas nos pacientes com hipopituitarismo existem poucos dados, mas é conhecido que aproximadamente 50% dos pacientes com hipopituitarismo com 3 ou

mais deficiências hormonais hipofisárias apresentam deficiência de gonadotrofinas. Além disso, a prevalência de deficiência de gonadotrofinas pode chegar até 95% em pacientes com tumores selares após cirurgia ou radioterapia (1), sendo também elevada nos casos de irradiação devido a lesões não-selares (11-15).

O hipopituitarismo é associado com o aumento da morbidade e mortalidade em relação ao registrado em uma população saudável da mesma idade e sexo. Assim, a taxa de mortalidade em pacientes com hipopituitarismo parece ser de fato alta (2,3,16-19). Devemos considerar como fato importante, que os pacientes com hipopituitarismo geralmente são um grupo heterogêneo e existem fatores clínicos que podem influenciar o prognóstico desses pacientes, cujo peso na taxa final de morte ainda não foi avaliado de maneira específica. Estudo publicado recentemente indica que os déficits hormonais hipofisários quando gerenciados e tratados de acordo com os protocolos de tratamento vigentes não aumentam a taxa de mortalidade nestes pacientes (20). Pacientes com hipopituitarismo sem reposição de hormônio de crescimento apresentam com maior frequência incapacidade laboral, mais dias doentes e um maior custo para tratamento (21,22). Os pacientes com DGH passam menos tempo trabalhando e apresentam licença médica com maior frequência. Mesmo recebendo reposição com GH a longo prazo, a capacidade de trabalho permanece abaixo da população geral (23).

### **1.3 Etiologia do hipopituitarismo**

O hipopituitarismo é consequência de doenças que comprometem a anatomia e a função secretora da hipófise ou interferem com a secreção hipotalâmica dos hormônios de liberação dos hormônios hipofisários. Podendo ser consequência de fatores genéticos, hereditários ou lesões adquiridas, como tumores, processos inflamatórios e lesões vasculares. No hipopituitarismo pediátrico, as causas mais frequentes são as de origem genética. Por outro lado, na idade adulta as causas mais frequentes são as adquiridas. Os tumores hipofisários e o respectivo tratamento cirúrgico e/ou a radioterápico, são responsáveis por até 60% dos casos de hipopituitarismo no adulto (3,18). Mais recentemente, outras causas de hipopituitarismo adquiriram maior importância no adulto, tais como o traumatismo crânio-encefálico, hemorragia subaracnóidea e a hipofisitis relacionada à imunoterapia (1,24).

#### **1.3.1 Causas genéticas**

Geralmente as causas genéticas são menos frequentes que as adquiridas e podem afetar as distintas etapas do desenvolvimento hipotálamo-hipofisário.

##### **1.3.1.1 Síndromes genéticas hereditárias**

A Síndrome de Kallmann é caracterizada pela agenesia ou a hipoplasia do nervo olfativo com

anosmia e/ou hiposmia, e pode estar associada a outras manifestações como atrofia óptica e cegueira, surdez, agenesia renal e transtornos na movimentação. Do ponto de vista hormonal, está associada a um distúrbio na síntese do hormônio de liberação de gonadotrofinas (GnRH), resultando em hipogonadismo hipogonadotrófico permanente (25,26), exceto na variante Bauman, onde a secreção dos hormônios folículo estimulante (FSH) e luteinizante (LH) pode ser restabelecida (27,28). A Síndrome Prader-Willi é devido a uma mutação no cromossomo 15 e caracteriza-se por hiperfagia, obesidade, retardo mental, hipotonia muscular e diabetes mellitus (29). Pode estar associada ao hipogonadismo hipogonadotrófico devido a uma diminuição na secreção de GnRH (30). A Síndrome de Laurence-Moon-Biedl caracteriza-se por hipogonadismo, geralmente de origem central, retardo mental, obesidade, retinite pigmentosa e sindactilia (31). É um distúrbio heterogêneo clínico e genético.

### **1.3.1.2 Disfunção hipofisária congênita**

Os defeitos do desenvolvimento craniofacial e da linha média podem dar origem a graves malformações como anencefalia, a holoprosencefalia, a encefalocele basal congênita, ou outras anormalidades menos graves, que incluem os defeitos do desenvolvimento da região selar. Em alguns casos, os defeitos no desenvolvimento anátomo-funcional da região hipotálamo-hipofisária podem ser devidos à presença de mutações de genes que codificam os fatores de transcrição, necessários para o desenvolvimento da hipófise. Essas mutações que afetam os fatores de transcrição que têm expressão mais precoce no desenvolvimento da hipófise, como *Lhx3*, *Lhx4* e *Hesx1*, associam-se com alterações anatômicas hipofisárias, e com frequência, em outros níveis do sistema nervoso central (32,33), além de deficiências hormonais. Por outro lado, as mutações nos genes que codificam os fatores de transcrição que se expressam mais tardiamente como *PROP-1*, *Pit-1*, *T-Pit*, envolvidos na diferenciação celular, associam-se com o hipopituitarismo, mas sem alteração anatômica significativa. Em outros casos, o hipopituitarismo pode ser consequência de mutações em genes que codificam receptores e/ou hormônios da hipófise.

### **Mutações nos genes que codificam os fatores de transcrição do desenvolvimento da hipófise.**

Em geral, o hipopituitarismo congênito é pouco freqüente. Varias mutações responsáveis pelo hipopituitarismo são conhecidas:

**PROP-1:** Tem sido descrita na literatura mais de 20 mutações do *PROP-1* associadas ao déficit múltiplo dos hormônios hipofisários. A mais comum, é responsável por mais de 50% dos casos descritos, é a exclusão de dois pares de bases na posição 296 do exon 2. Esta mutação origina



um códon de terminação que leva a um produto protéico final não funcionante (34). As mutações no PROP-1 estão associadas a uma morfologia hipofisária muito variável. Na maioria dos casos a hipófise é de tamanho normal ou tem hipoplasia, com a neuro-hipófise e infundíbulo dentro de limites normais. No entanto foram descritos alguns casos com o aumento do tamanho da hipófise anterior (35-38). Funcionalmente, os defeitos na expressão do fator de transcrição codificado pelo PROP-1 caracterizam alterações nas linhas celulares dependentes de Pit-1 (39), e de GATA-2, o que se manifesta com déficit do hormônio de crescimento (GH), prolactina (PRL), hormônio tireoestimulante (TSH), FSH/LH e com déficit tardio do hormônio adrenocorticotrófico (ACTH) (39,40).

**Pit-1:** As mutações do Pit-1 são menos frequentes do que na PROP-1. Foram descritas mais de 25 diferentes mutações, embora o fenótipo clínico seja semelhante em todos eles. São caracterizados por ter uma hipófise com tamanho normal ou diminuída, sem outras anormalidades extra hipofisárias. Tendem a ser diagnosticados precocemente, sendo característico o déficit de GH, TSH e prolactina (40).

**Hesx-1:** As mutações no Hesx-1 são caracterizadas por um déficit variável dos hormônios. Os defeitos no Hesx-1 produzem a displasia septo-óptica, que é uma condição clínica caracterizada por hipoplasia do nervo óptico, defeitos na linha média, como agenesia do corpo caloso ou ausência do septo pelúcido e vários graus de hipopituitarismo (41-43), desde a falência isolada de GH até o hipopituitarismo múltiplo. Além disso, foram descritos casos de ausência ou interrupção da haste hipofisária, aplasia da hipófise anterior e ocasionalmente neuro-hipófise ectópica (44).

**Lhx-3:** Mutações no Lhx3 são muito raras, representando menos de 2% dos casos de hipopituitarismo congênito (45). Geralmente estão associadas com hipoplasia da adeno-hipófise, mas também com alterações da haste hipofisária e na neuro-hipófise (46). Quanto ao fenótipo, as mutações no Lhx3 dão origem à síndrome clínica caracterizada por rigidez de nuca com limitação da rotação do pescoço, defeitos de audição e retardo mental (45), associado a hipopituitarismo múltiplo (déficit de GH, TSH, FSH/LH e prolactina), mas com o eixo corticotrofo preservado (45).

**Lhx-4:** Mutações no Lhx4 apresentam uma grande variabilidade na morfologia da região hipotálamo-hipofisária, podendo apresentar hipoplasia hipofisária com ou sem neuro-hipófise ectópica, alterações da linha média e malformação de Chiari (47-49). Estão associados também, à deficiência de múltiplos hormônios hipofisários, como GH, TSH, e ACTH (49).

**OTX2:** O gene OTX2 tem um papel fundamental no desenvolvimento do nervo óptico (50) e

tem relação com o desenvolvimento anátomo-funcional da glândula pituitária por um mecanismo não muito conhecido, que provavelmente inclui o regulamento da atividade do promotor do *Hesx1* (51). As mutações do *OTX2* em pacientes homozigotos produzem anoftalmia ou microftalmia com malformações variáveis da área selar com hipoplasia da adeno-hipófise ou neuro-hipófise ectópica (52) junto com diferentes graus de hipopituitarismo. Mutações heterozigotas não causam alterações anatômicas, mas podem causar deficiências hipofisárias variadas.

**Pitx2:** Mutações no *Pitx2* estão relacionadas com a síndrome de Rieger (53), que tem alterações no desenvolvimento da região anterior do olho, dos dentes e do umbigo, junto com diferentes graus de hipopituitarismo, respeitando o eixo corticotrófico (54).

**T-Pit:** As mutações no *T-Pit* associam-se a hipoplasia da adeno-hipófise e hipocortisolismo precoce, pelo bloqueio da diferenciação das células corticotropas (55,56).

**Gli2 y SOX3:** Estas mutações produzem malformações cerebrais com fenótipo clínico variável. Isoladamente podem causar neuro-hipófise ectópica e diferentes graus de hipopituitarismo.

### **1.3.1.3 Disgenesia da haste hipofisária**

Os mecanismos etiopatogênicos envolvidos no desenvolvimento da disgenesia da haste hipofisária não são bem conhecidos, tendo sido propostas duas hipóteses, congênicas e traumáticas.

As manifestações clínicas dependem do déficit hormonal e da idade em que se estabelece (57). Podendo ser um déficit hormonal isolado, múltiplo, ou mesmo um panhipopituitarismo. A intensidade do déficit hormonal tem sido associada com a visibilidade ou não da haste pituitária nos estudos de imagem (58-61). Na maioria dos casos, o quadro clínico começa na infância. Como a falência de GH é a mais freqüente e se manifesta precocemente, o retrado do crescimento é geralmente o motivo de consulta. Os casos que começam no período neonatal apresentam hipoglicemias, associadas ou não a convulsões e hiperbilirrubinemia prolongada. No entanto, foram descritos casos em que o déficit GH apresentou-se apenas na idade adulta, uma vez finalizado o crescimento longitudinal normal, de acordo com o tamanho alvo familiar (62,63).

### **1.3.2 Causas adquiridas**

As causas adquiridas, sejam temporárias ou permanentes, são mais frequentes que as genéticas nos pacientes com hipopituitarismo, principalmente em adultos.

#### **1.3.2.1 Adenomas hipofisários**

Os adenomas hipofisários representam 15% do total das neoplasias intracranianas. Sua

prevalência na população geral varia entre 68 e 94 casos por 100.000 habitantes (64-66), e tem aumentado nos últimos anos (67), provavelmente devido a melhores técnicas diagnósticas, à qualidade do tratamento, e ao aumento da expectativa de vida em geral, em vez de um aumento real na incidência. Em revisões sistemáticas de autópsia e estudos radiológicos (68), a prevalência média de adenomas hipofisários é claramente superior (16,7%), o que sugere que há uma elevada proporção de adenomas da hipófise com pouco significado clínico. A maioria dos tumores hipofisários são adenomas, embora eles possam ter um caráter agressivo com compressão local e invasão das estruturas vizinhas (69). O impacto clínico depende do tamanho (macro ou microadenomas) e da capacidade de secreção de hormônios (tumores funcionantes ou não funcionantes).

60% dos casos de hipopituitarismo na idade adulta são o resultado de um adenoma hipofisário, na maioria dos casos não funcionante (3,5). Os mecanismos pelos quais os adenomas da hipófise podem causar hipopituitarismo incluem: compressão mecânica, perda da estrutura e/ou destruição das células hipofisárias pela massa tumoral; compressão mecânica da vascularização hipofisária com necrose isquêmica da hipófise ou aumento da pressão intraselar com comprometimento do fluxo sanguíneo portal e alteração da regulação do hipotálamo sobre a hipófise (70).

Os microadenomas hipofisários tendem a não produzir manifestações clínicas locais ou hipopituitarismo (71). Por outro lado, os macroadenomas tendem a produzir sintomas pela compressão tumoral, principalmente distúrbios visuais, e estão associados ao déficit hormonal em 30% dos casos (72). Os eixos hormonais mais frequentemente afetados são o somatotrofo, o gonadotrofo, o tireotrofo e finalmente o corticotrofo.

Juntamente com os sintomas que são dependentes do tamanho do adenoma, os casos que apresentam hipersecreção de hormônio têm sinais e sintomas correspondentes. Nestes casos pode haver déficits hormonais funcionais causados pelo hormônio secretado em excesso. Este é o caso do hipogonadismo hipogonadotrófico que acompanha a hiperprolactinemia (73) ou o déficit de GH na síndrome de Cushing (74,75).

#### **1.3.2.2 Outras neoplasias e lesões paraselares**

Outras lesões da região sellar e paraselar podem comprometer a função da hipófise. Entre as lesões o mais comum é o cisto da bolsa Rathke decorrentes da obliteração incompleta dela. Representa 30% das lesões paraselares (76). Pode ser assintomática ou produzir sintomas locais até em 80% dos casos, tais como cefaleia ou alterações visuais e hipopituitarismo ou diabetes insípido (77).

Dentre as neoplasias paraselares, o craniofaringioma é o mais frequente, representando cerca de 3% das neoplasias intracranianas e 10% nas crianças. Derivado de resíduos escamosos da bolsa de Rathke, a maioria dos craniofaringiomas são extraselares, grandes e invasivos, produzindo sintomas de compressão local no momento do diagnóstico (78,79). Em 90% dos casos existe pelo menos déficit de um hormônio hipofisário, sendo mais frequente e precoce a deficiência do hormônio antidiurético (ADH). Dentre os hormônios adeno-hipofisários, a deficiência de GH é mais frequente seguido do déficit de FSH/LH. Outras lesões paraselares comuns que podem causar hipopituitarismo são cistos aracnóides, tumores de células granulosas, cordomas, meningiomas e os gliomas hipofisários.

#### **1.3.2.3 Cirurgia e radioterapia hipofisária**

Os tratamentos dos adenomas hipofisários podem causar hipopituitarismo. A cirurgia hipofisária pode agravar ou melhorar a funcionalidade da hipófise, dependendo do tamanho do tumor, do tempo de evolução da lesão e da habilidade do neurocirurgião (70,80,81).

Em um estudo com 444 pacientes após a adenomectomia transesfenoidal, aproximadamente 5% dos pacientes desenvolveram hipopituitarismo, sendo mais frequente em tumores maiores que 20 mm, descrevendo-se algum tipo de recuperação da função hipofisária em até 50% dos casos, sendo mais frequentemente nos pacientes mais jovens e em ausência de complicações intra-operatórias (82). A prevalência de diabetes insípido pós-cirúrgica permanente varia entre 8,6% e 32% e a prevalência de hipopituitarismo anterior entre 3,5% e 12% (83,84).

A radioterapia craniana pode produzir hipopituitarismo precocemente por dano hipotalâmico por ser este mais sensível à radiação. Também pode causar alterações a longo prazo, especialmente em crianças e adolescentes (85), por dano hipofisário direto e atrofia glandular (86,87). O risco de desenvolver hipopituitarismo está intimamente relacionado com a dose de radiação e com o tempo após a radioterapia. Uma dose de 50Gy causa algum grau de hipopituitarismo em até 65% dos pacientes, na maioria dos casos (>75%) nos primeiros 10 anos após a radioterapia (88-91). No entanto, podem aparecer déficits hormonais até 25 anos após a radioterapia, indicando necessidade de acompanhamento prolongado.

#### **1.3.2.4 Causas traumáticas**

Há um interesse crescente nos últimos anos na relação entre os traumatismos cranioencefálicos (TCE) e a probabilidade de desenvolver insuficiência hipofisária. A prevalência de hipopituitarismo depois de TCE é muito variável nos estudos publicados, variando entre 15 e 90 % (92-95). Uma meta-análise mais recente, que incluía mais de 1.000 pacientes com TCE prévia, mostrou que a prevalência de insuficiência adeno-hipofisária foi de 27,5% em média

(24). Esta variabilidade pode ser explicada pela heterogenicidade na metodologia dos estudos publicados, variações do intervalo de tempo entre o trauma e avaliação hipofisária, da gravidade do trauma e dos testes utilizados para o diagnóstico (96,97).

Os mecanismos pelos quais o traumatismo craniano causa hipopituitarismo não são bem conhecidos. Têm sido propostas três teorias patogênicas: dano vascular, tanto por hipoperfusão como por secção da haste hipofisária (98); dano direto com necrose ou destruição da hipófise, da haste hipofisária ou dos núcleos hipotalâmicos (99,100) dano causado por autoimunidade devido à existência de anticorpos anti-hipofisários até três anos após o evento traumático (101,102).

#### **1.3.2.5 Sela túrcica vazia**

A sela túrcica vazia ou aracnoidocele intrasellar ocorre como resultado de uma hérnia intrasellar do espaço subaracnóideo por uma falha do diafragma sellar. Classicamente, é uma constatação radiológica sem grande impacto clínico. É usual a presença de tecido da hipófise compactado no solo da sela túrcica, bem como um desvio lateral da haste hipofisária. Pode ser de origem primária por uma debilidade congênita do diafragma sellar sem outra causa aparente, como também secundária a um infarto ou necrose assintomática de tumor hipofisário previamente não diagnosticado (103).

#### **1.3.2.6 Doenças inflamatórias ou infecções hipofisárias**

As hipofisites são desordens inflamatórias de origem auto-imune, que afetam a hipófise anterior e posterior. São caracterizados por infiltrados hipofisários de linfócitos (hipofisite linfocítica) (104), de histiócitos e células gigantes multinucleadas (hipofisite granulomatosa) (105) ou bem de macrófagos (hipofisite xantomatosa) (106). Mais da metade dos pacientes apresenta hipopituitarismo, sendo mais frequente o hipoadrenalismo, seguido por hipotireoidismo, déficit de gonadotrofinas, e finalmente déficit de GH e prolactina, diferentemente do que normalmente acontece nos tumores hipofisários (104). 20% dos casos tem diabetes insípido, por infiltração da neuro-hipófise ou da haste da hipófise (107). As inflamações crônicas, como a tuberculose (108) ou a sífilis terciária (109), podem produzir diferentes graus de hipopituitarismo e diabetes insípido.

#### **1.3.2.7 Doenças infiltrativas da hipófise**

Algumas doenças infiltrativas sistêmicas podem afetar a glândula hipofisária e produzir hipopituitarismo. Exemplo disso é a sarcoidose (110), histiocitose das células de Langerhans ou histiocitose X (93,111) ou metástases hipofisárias (112). A sarcoidose é associada com vários graus de insuficiência hipofisária, incluindo o diabetes insípido (110). A histiocitose das

células de Langerhans apresenta-se em idade jovem e diabetes insípido é manifestação precoce (111). A metástase tumoral na hipófise (112) é incomum e geralmente secundária ao carcinoma de pulmão, mama e colón, sendo mais frequentes na neuro-hipófise devido à sua vascularização sistêmica, induzindo geralmente diabetes insípido, mesmo em casos isolados de infiltração da haste hipofisária, quando pode coexistir deficiência dos hormônios adeno-hipofisários.

#### **1.3.2.8 Apoplexia hipofisária**

Os episódios vasculares intra-hipofisários agudos podem ocorrer espontaneamente devido a um adenoma preexistente, em período pós-parto (Síndrome de Sheehan), hipertensão ou algumas doenças hematológicas (113).

A apoplexia hipofisária é uma urgência endocrinológica e clinicamente caracterizada por cefaleia intensa, defeitos visuais com oftalmoplegia, e diminuição do nível de consciência, que em casos graves pode exigir tratamento cirúrgico urgente (114,115).

O hipopituitarismo secundário à apoplexia hipofisária é muito comum. A prevalência de cada déficit varia entre as séries estudadas, sendo a prevalência relatada de déficit de ACTH entre 40% e 82% de TSH entre 54%-89%, de FSH/LH entre 64%-79%, de ADH entre 8%-11% (96,97) e de GH em 84% dos casos (116).

#### **1.3.3 Causas idiopáticas**

O desenvolvimento e uso de estudos de imagem mais sensíveis e a identificação por técnicas de biologia molecular de novas mutações associadas com disfunção na hipófise diminuíram os casos de hipopituitarismo considerados idiopáticos. Mesmo assim, entre 10% e 16% dos casos de hipopituitarismo (3,4), sejam com déficit isolado ou múltiplo de hormônios, continuam sendo identificados como idiopáticos.

### **1.4 Manifestações clínicas e tratamento do hipopituitarismo**

A clínica do hipopituitarismo depende de sua causa, a rapidez de instalação, a magnitude do déficit hormonal e a idade de início do mesmo, sendo geralmente mais grave quando começa em idades mais precoces. Os sintomas geralmente desenvolvem-se de forma insidiosa, até vários anos antes do diagnóstico. Os sintomas são geralmente inespecíficos, fraqueza, sensação de cansaço, letargia, sensação de frio, desconforto, perda de apetite e peso, e outros que variam em função dos hormônios deficitários. Nas causas adquiridas pela destruição do tecido hipofisário, existe uma sensibilidade variável dos diferentes hormônios hipofisários anteriores aos danos patológicos. O padrão sequencial usual das deficiências hormonais é a perda do GH seguida de gonadotrofinas, TSH e ACTH, mas há várias exceções a esta ordem como acontece por exemplo na hipofisite (1). A maioria dos pacientes com hipopituitarismo têm múltiplas

deficiências hormonais hipofisárias, geralmente apresentam 2 ou 3 eixos afetados, sendo um desafio atribuir certos sinais e sintomas específicas a uma única deficiência hormonal. Hipopituitarismo tem uma dinâmica variável ao longo do seu desenvolvimento e seguimento. Pode ser permanente e progressivo com perdas sequenciais de produção hormonais ou transitório com possível recuperação anos depois do evento inicial (1,117).

Ocasionalmente, além dos sintomas decorrentes da falência hormonal específica do hipopituitarismo, existem sintomas relacionados à causa subjacente. Este é o caso dos tumores da hipófise que podem produzir alterações visuais, como defeitos campimétricos pela compressão do quiasma, ou diplopia pela invasão do seio cavernoso e o comprometimento dos pares cranianos, ou ainda cefaleia, rinuliquorreia e nos casos mais graves até crises uncinadas pelo envolvimento do lóbulo temporal. Além disso, no caso dos tumores da hipófise funcionantes, podem coexistir sintomas resultantes de hiperfunção hormonal, que podem variar dependendo do hormônio que é produzido em excesso (118).

#### **1.4.1 Diabetes insípido (Falência de ADH/Vasopressina)**

A principal função do ADH é manter a osmolaridade do plasma, através da liberação do hormônio e a estimulação da sede. A alteração na liberação de ADH produz mudanças no equilíbrio de fluidos e na concentração do sódio. A falência de ADH é caracterizada por polidipsia e poliúria superior a três litros/dia e noctúria. A urina é hipotônica, a osmolaridade do plasma e os valores do sódio estão aumentados (118). O tratamento para o DI é desmopresina (DDAVP) que pode ser administrado pela via subcutânea, oral, intranasal ou sublingual. Em todas as formas, os médicos devem cuidadosamente monitorizar o tratamento para prevenir a overdose que pode resultar em hiponatremia potencialmente perigosa (119).

#### **1.4.2 Deficiência de prolactina (PRL)**

A deficiência adquirida de PRL tem sido sugerida como um marcador de dano hipofisário que sugere um grau mais grave de hipofunção hipofisária. Esta deficiência é incomum, caracterizada pela incapacidade para a lactação e não apresenta tratamento clínico (118).

#### **1.4.3 Deficiência de ACTH**

Os sintomas e sinais do hipocortisolismo secundário à deficiência de ACTH podem ser graves e ameaçar a vida do paciente. Nos casos de insuficiência aguda, os pacientes podem ter náuseas, vômitos, dor abdominal, cefaléia, fraqueza intensa, hipotensão ortostática, hipoglicemia, hiponatremia e choque hipovolêmico. Por outro lado, quando o déficit é gradual, as manifestações clínicas aparecem de forma mais lenta, incluindo perda de peso, fraqueza, debilidade muscular, náusea e hiponatremia. Nos casos de insuficiência adrenal central não

ocorre a hiperpigmentação, típica da insuficiência adrenal primária nem a hipocalcemia, já que a regulação do eixo renina-angiotensina-aldosterona está intacto (118). O tratamento ideal para o insuficiência adrenal central é a hidrocortisona via oral em dose que variam de 15 a 20 mg/dia. O tratamento em geral é realizado em doses divididas, sendo que os pacientes devem tomar a dose mais alta pela manhã no despertar e a segunda dose no horário da tarde (regime de duas doses) ou a segunda e terceira doses no almoço e no final da tarde, respectivamente (regime de três doses). Outra forma de tratamento é com prednisona ou prednisolona em doses de 2,5 a 7,5 mg/dia sendo mais utilizado o regime de uma vez ao dia (120). Novos tratamentos estão sendo utilizados em alguns países, como é o caso da hidrocortisona de liberação lenta ou modificada, prescrita uma vez ao dia e que apresenta como característica liberação imediata e prolongada que é capaz de atingir um perfil de cortisol mais parecido ao fisiológico (121-123).

#### **1.4.4 Deficiência de TSH**

Tendo em conta a longa meia-vida do hormônio da tireoide, os sintomas não são evidentes até várias semanas após estabelecido o déficit de TSH. A gravidade do quadro clínico é variável, e geralmente tem fraqueza, debilidade muscular, intolerância ao frio, ganho de peso, constipação e pele seca. Em crianças o hipotireoidismo central não diagnosticado pode estar associado com retardo no crescimento, retardo mental e da maturação óssea. No exame físico pode-se detectar bradicardia, hiporeflexia e edema palpebral nos casos mais evoluídos. Também podem apresentar hiponatremia e anemia normocítica-normocrômica (118). Para o tratamento do hipotireoidismo central são recomendadas doses levotiroxina suficientes para atingir níveis séricos de T4 livre na média do valor de referência. As doses podem ser de 1,5 a 1,8 mcg/kg/dia sendo a mais recomendada de 1,6 mcg/kg/dia, tendo como premissa que os ajustes das doses devem ser baseados no contexto clínico, idade e níveis de T4 livre (1).

#### **1.4.5 Deficiência de Gonadotrofinas (FSH/LH)**

Na infância e na adolescência o déficit de FSH/LH é caracterizado pela ausência de desenvolvimento puberal ou uma alteração na progressão normal do mesmo. Entre os adultos, no caso das mulheres em idade fértil a deficiência de gonadotrofinas causa distúrbios menstruais e ondas de calor devido ao hipoestrogenismo, já nos homens, produz diminuição da libido e impotência, diminuição dos pêlos no corpo e ginecomastia. Em ambos os sexos, o déficit de FSH/LH pode produzir infertilidade (118).

Com relação ao tratamento do hipogonadismo central é recomendada a reposição de hormônios sexuais em mulheres pre-menopáusicas e em homens sempre que não apresentem contraindicações. No caso das mulheres na pré-menopausa o tratamento difere se a paciente foi



submetida a histerectomia ou se apresenta útero intacto. No primeiro caso a reposição recomendada seria de estrogênios e no segundo caso seria combinações de estrogênio-progesterona, pois esta combinação preveniria a hiperplasia endometrial neste grupo de pacientes. Nos homens o tratamento de reposição com testosterona está direcionado para prevenir a anemia relacionada à deficiência de testosterona, reduzir a massa gorda, melhorar a densidade mineral óssea, a libido, a função sexual, a sensação de bem-estar, e a massa e força muscular. A escolha das formulações de testosterona vai depender de vários fatores como, a conveniência e a preferência do paciente, o custo e o risco de efeitos adversos específicos (1).

#### **1.4.6 Deficiência de GH**

No período pós-natal, o déficit de GH geralmente produz hipoglicemias graves nas primeiras horas de vida, às vezes associadas a convulsões, hiperbilirrubinemia prolongada e hipotermia. A estatura ao nascimento é geralmente normal. Após os 12 meses de idade, a clínica de apresentação habitual é baixa estatura, diminuição da velocidade de crescimento e retardo na dentição. Os casos mais graves têm um fenótipo característico, com testa larga, faces arredondadas e acúmulo de gordura abdominal. O déficit de GH em adultos não é associado a um único sintoma ou sinal patognomônico, geralmente os adultos apresentam sintomas inespecíficos como fraqueza, isolamento social e dificuldade para a concentração. É frequente a presença de diminuição da capacidade física com debilidade muscular e fraqueza, bem como comprometimento da qualidade de vida com declínio do bem-estar psicológico, falta de concentração, perda de memória, maior labilidade emocional e deterioração das relações físicas, sociais e sexuais comparado à população geral (124,125). As alterações mais específicas e marcantes são as da composição corporal com o aumento da massa gorda (7%-10% superior ao esperado para a idade, sexo e altura); diminuição da massa muscular (126), da água corporal total, e da densidade mineral óssea (127). Tudo isso associado a alterações metabólicas, como aumento do colesterol total, do LDL colesterol, da apoproteína b, além da presença de tolerância à glicose alterada e de diminuição da sensibilidade à insulina (128,129). O tratamento para esta deficiência é a reposição do hormônio do crescimento com somatotropina recombinante humana que está indicada para todos os pacientes com deficiência comprovada de hormônio de crescimento. As doses iniciais recomendadas são de 0,2 a 0,4 mg/dia para pacientes com menos de 60 anos e de 0,1 a 0,2 mg/dia para pacientes com mais de 60 anos. As doses de GH devem ser ajustadas de acordo com os níveis do fator semelhante à insulina tipo 1 (IGF-1) mantendo os mesmos abaixo do limite superior da normalidade e acima do valor médio (1). A maioria dos estudos mostra que o tratamento com GH consegue melhorar

o perfil lipídico, a composição corporal, a força muscular, a capacidade física e a qualidade de vida (130,131). Por outro lado, com relação ao metabolismo glicídico, alguns estudos tem mostrado uma piora da glicemia em jejum e da sensibilidade à insulina em algumas etapas do tratamento com GH, muitas vezes associadas às doses utilizadas.

## **2. Sensibilidade à insulina**

A insulina é produzida e secretada pelas células Beta do pâncreas em resposta ao aumento de glicemia, aminoácidos e ácidos graxos, e estimula o uso de glicose de diferentes formas em vários tecidos: no tecido músculo-esquelético e adiposo, estimula a captação de glicose através da translocação do transportador de glicose 4 (GLUT4) para a superfície; nos tecidos músculo-esquelético e hepático, estimula a síntese de glicogênio a partir da glicose e inibe a glicogenólise; no fígado também inibe a gliconeogênese hepática, evitando um maior fluxo de glicose para a corrente sanguínea; e no tecido adiposo, inibe a lipólise e estimula a captação de glicose. A insulina apresenta outros efeitos metabólicos, como regulação da expressão de genes, crescimento, desenvolvimento e sobrevivência celular. Mas, sem dúvida nenhuma, os efeitos mais importantes da insulina são o aumento da captação de glicose pelos tecidos dependentes da insulina, a redução dos níveis de glicose circulantes e a conversão da glicose em glicogênio (132).

O conceito de sensibilidade à insulina foi introduzido por Sir Harold Himsworth, em 1939, ao estudar a resposta de pacientes diabéticos ao estímulo glicêmico e à insulina. Define-se a resistência à insulina (RI) como uma diminuição da sensibilidade dos tecidos periféricos (muscular esquelético, adiposo e hepático) às ações da insulina, ou seja, ela é um estado metabólico no qual as células alvo têm resposta insuficiente às concentrações normais de insulina circulante, sendo um importante preditor do desenvolvimento DM2 (132-135).

A via de sinalização da insulina ocorre quando esta se liga ao seu receptor específico de membrana. Este receptor é uma proteína heterotetramérica com atividade tirosina-quinase, composta por duas subunidades  $\alpha$ , extracelulares, onde se localiza o sítio de ligação da insulina, e duas subunidades  $\beta$ , intracelulares, onde se localiza o sítio catalítico. A ligação da insulina às subunidades  $\alpha$  leva a mudança conformacional da subunidade  $\beta$ , e consequente autofosforilação, o que ativa sua capacidade tirosina-quinase (136). Uma vez ativado, o receptor de insulina fosforila vários substratos protéicos em tirosina incluindo membros da família dos substratos dos receptores de insulina (IRS 1/2/3/4) (137). A fosforilação em tirosina das proteínas IRS promove a ativação de 2 vias paralelas: a da cinase do fosfatidilinositol 3 (PI3K) e a da proteína cinase de ativação mitogênica (MAPK), além da ativação do proto-

oncogene Cbl (138). A primeira leva à ativação da proteína cinase 1 dependente do fosfoinosítídeo (PDK1) e da proteína cinase B (Akt), fundamental para a translocação da molécula transportadora de glicose 4 (GLUT4) para a superfície celular e transporte de glicose para o meio intracelular (139-141). Em resumo estas vias regulam o transporte de glicose, a síntese de glicogênio, lipídeos e proteínas, o crescimento e diferenciação celular, e a expressão gênica específica (142).

Para explicar o que acontece na RI, tem sido propostos e estudados vários modelos experimentais ou mecanismos como o achado de que a autofosforilação do receptor de insulina após a ligação do hormônio está reduzida em diversas situações de resistência à insulina, assim como está reduzida também sua atividade tirosina-quinase. Outro mecanismo molecular importante de resistência à insulina acontece quando o IRS-1 é fosforilado em serina por serinas-quinases intracelulares, o que faz com que ele se torne incapaz de ser fosforilado em tirosina, impedindo assim a ativação da PI3K e a transmissão do sinal insulínico (143,144).

Outra questão importante é que na resistência à insulina das duas vias paralelas, a via PI3K-Akt é que está afetada, ao contrário da MAPK, resultando num desequilíbrio entre as 2 vias, esta inibição da via PI3K-Akt resulta em diminuição da fosforilação e atividade da sintetase do óxido nítrico endotelial (eNOS). Como consequência há uma redução da produção do óxido nítrico endotelial (NO), um potente vasodilatador, ocorrendo assim vasoconstrição e diminuição da chegada de glicose e insulina aos tecidos. A inibição desta via também resulta na redução da translocação de GLUT4, levando à diminuição da captação de glicose pelos tecidos muscular e adiposo. Por outro lado, o fato da via MAPK não ser afetada faz com que haja contínua produção de endotelina 1 (ET-1), levando à vasoconstrição e o aumento de moléculas de adesão celular (VCAM e E-selectina), resultando num maior número de interações entre os leucócitos e o endotélio. Além disso, ocorrem também estímulos mitogênicos contínuos nas células musculares lisas dos vasos sanguíneos. Desta forma, a RI leva à disfunção endotelial que, por sua vez, predispõe para a aterosclerose (132).

## **2.1 Avaliação da sensibilidade à insulina**

Muitos métodos tem sido desenvolvidos para avaliar a sensibilidade à insulina. A sensibilidade à insulina pode ser avaliada utilizando-se testes ou métodos diretos ou marcadores indiretos. A avaliação direta, considerada padrão-ouro, pressupõe a medida da ação da insulina exógena, como no *clamp* euglicêmico hiperinsulinêmico (CEH); ou da insulina endógena liberada a partir de um estímulo: glicose intravenosa, como no teste de tolerância da glicose (TTG) *mínima model* de Bergman e no *clamp* hiperglicêmico (145); ou após estímulos por via oral

com glicose (teste oral de tolerância a glicose, TOTG) ou com alimentos como o *mixed meal tolerance test* (MTT) contendo composição standardizada e predeterminada. O CEH interrompe o mecanismo de *feedback* fisiológico existente entre a glicemia e a secreção de insulina, enquanto, nos demais testes, o *feedback* fisiológico não é interrompido e, outros fatores envolvidos (exemplo, a função beta pancreática), o efeito dos hormônios incretínicos e a produção hepática de glicose devem ser considerados na avaliação final da sensibilidade à insulina. Entretanto, alguns destes métodos não são de uso comum na prática clínica pelo alto custo, pela dificuldade técnica e pelo tempo de execução. Dessa maneira, vários autores buscam marcadores indiretos, laboratoriais ou clínicos que sejam mais acessíveis para a prática clínica (146).

## **2.1.1 Métodos diretos**

### **2.1.1.1 *Clamp* euglicêmico hiperinsulinêmico**

Técnica considerada padrão-ouro e referência para todos os testes (146), foi desenvolvida inicialmente por Andres *et al.* (147) que, em 1966, fizeram uma analogia com o método do *clamp* de voltagem, utilizado em estudos de neurociência. As medidas são altamente reprodutíveis, pois são obtidas em um estado que se aproxima do equilíbrio, havendo um coeficiente de variação intraindividual em torno de 10%. O *clamp* pode ser realizado mesmo em pacientes com grave disfunção da célula beta, porque não depende da secreção hormonal. O CEH é uma técnica de avaliação *in vivo*, que permite avaliar a sensibilidade tecidual à ação da insulina através da mensuração da captação total de glicose em resposta a hiperinsulinemia constante. A determinação da resistência à insulina pelo *clamp* baseia-se no conceito de que em condições glicêmicas e hiperinsulinêmicas constantes, com supressão total da produção endógena de glicose (PEG), a quantidade de glicose consumida pelos tecidos seria igual a quantidade de glicose infundida durante o teste, onde a glicemia é mantida dentro de limites constantes e normais.

Nos casos em que a PEG não é completamente inibida pela infusão de glicose realizada, a captação de glicose será igual a soma da taxa de infusão de glicose e da PEG. Para avaliar adequadamente a PEG, é necessário infundir glicose marcada com isótopos estáveis ou radioativos, o que complica ulteriormente o método. Deve-se ressaltar, porém, que a PEG durante o *clamp* é parcialmente inibida, mesmo em pacientes diabéticos (148) validando o *M value* do *clamp* sem a medida concomitante da PEG. Pode-se realizar qualquer combinação entre glicose e insulina, possibilitando investigar diferentes situações, por exemplo, a secreção de hormônios contrarreguladores da hipoglicemia. O *clamp* pode ser combinado com outros

procedimentos para avaliar ações específicas da insulina: com glicose marcada avalia o efeito na PEG; com ácidos graxos e aminoácidos marcados, analisa a lipólise e a degradação proteica; com a calorimetria indireta, a termogênese e a oxidação de substratos; com a Tomografia por emissão de pósitrons (PET scan) contendo glicose marcada avalia a captação regional de glicose estimulada pela insulina.

Quando consideramos que durante a realização do CEH, a produção endógena de glicose está completamente suprimida pela infusão de glicose realizada, e o estado de equilíbrio dinâmico da glicemia é mantido, isto torna a quantidade de glicose infundida reflexo direto da glicose utilizada pelo organismo. Deste modo, a taxa média da necessidade de infusão da glicose, no repouso, traduz a medida da sensibilidade à insulina e é quantificada em miligramas de glicose por quilo de peso por minuto pelo índice denominado *M-value*, ou simplesmente *M* (149,150,151) desde que ocorra supressão total da produção endógena de glicose. Assim, quanto maior o *M*, maior será a sensibilidade à insulina.

O *M* pode ser expresso como a utilização de glicose por quilo de massa total, ou ainda, pode ser normalizado pela massa magra (PMM) do indivíduo, de modo a ser mais fidedigno uma vez que em indivíduos com sobrepeso ou obesos não teria influência da massa gorda (152,153). Além disso pode ser corrigido pela glicemia quando a diferença dos valores da glicemia entre os grupos é significativa (nova). Considerando que muitos estudos são realizados de forma comparativa, em diferentes populações e com diferentes taxas de infusão insulínica, não há consenso sobre os valores de corte do *M-value* que definam resistência à insulina. Nesse sentido, Bergman (1985) (154) examinando diferentes trabalhos de avaliação de sensibilidade à insulina *in vivo*, encontrou em estudos desenvolvidos com o CEH, com taxa de infusão de 40 mU/m<sup>2</sup>.min, valores médios do *M-value* entre 4,7 a 8,7 mg/kg/minuto; e propôs de forma conservadora, como ponto de corte para diagnóstico de resistência à insulina, em populações não obesas e não idosas, o valor de 4,7mg/kg/min (151,154). Outros estudos, realizados em populações com diferentes níveis de tolerância à glicose, variações de idade e peso consideraram, de forma arbitrária, valores do *M-value* abaixo de 4,0 mg/kg/min como corte para diagnóstico de RI (155). Uma das mais relevantes avaliações da sensibilidade à insulina realizados com o CEH, envolvendo mais 2000 indivíduos não diabéticos, utilizando medidas de sensibilidade e especificidade, encontrou como melhor ponto de corte para RI o *M-value* de 5,0 mg por quilo de massa magra por minuto (156). Como não há consenso sobre o ponto de corte, considerando a prevalência de RI na população não diabética (156,157), alguns autores, têm adotado e sugerido a própria distribuição dos dados do grupo estudado para estabelecer o

parâmetro de corte, utilizando para isso o valor do quartil inferior da distribuição amostral (156, 158-160). Deste modo, valores abaixo do quartil inferior da distribuição do M-value, indicariam a presença de RI. Seguindo este mesmo padrão de análise foi realizado e publicado recentemente um estudo brasileiro que avaliou a sensibilidade à insulina pelo método do CEH numa população de 100 indivíduos não diabéticos, que utilizando o valor do quartil inferior na distribuição amostral dessa população, estabeleceu um ponto de corte no valor de M-value de 4,8 mg/kg de massa magra por minuto (161).

De modo geral, considerando os diferentes métodos de avaliação da RI, para qualquer índice, o ponto de corte para a definição de RI é arbitrário; podendo corresponder ao extremo inferior da distribuição normal da sensibilidade à insulina numa população, ou ainda, ao ponto de corte que apresenta o melhor equilíbrio entre especificidade e sensibilidade estatísticas (162). Embora o CEH seja considerado um padrão ouro de avaliação de resistência à insulina, devido a fatores como alto custo, complexidade, treinamento específico de pessoal para realização e duração do teste, além de sua natureza invasiva; não é prático ou aplicável em larga escala, sendo restrito a estudos clínicos realizados em centros altamente capacitados e com um número reduzido de indivíduos.

#### **2.1.1.2 Clamp hiperglicêmico**

O método do *clamp* hiperglicêmico é utilizado principalmente para avaliar a secreção de insulina mas, examina também a sensibilidade à insulina. O mesmo apresenta uma boa correlação de resultados com o CEH. No teste, a glicose é infundida inicialmente em *bolus* e, depois, em velocidade variável para alcançar e manter a hiperglicemia constante, induzindo assim uma fase rápida e uma fase lenta de secreção hormonal. A sensibilidade à insulina pode ser estimada por meio da relação entre a insulinemia alcançada e a taxa de infusão de glicose exógena, relação que é proporcional a ação insulínica (146).

#### **2.1.1.3 Teste de tolerância à insulina (ITT)**

Este teste foi a primeira técnica para avaliar a sensibilidade à insulina e talvez seja a maneira mais simples de avaliar a mesma. O teste avalia a *clearance* da glicose em resposta a um *bolus* de insulina exógena (0,1 UI/kg), a partir de coletas frequentes realizadas durante os primeiros 15 min do teste (variações com coletas a 30 e 60 min foram propostas). Esta queda da glicose é determinada por dois fatores: supressão da produção hepática de glicose e pelo estímulo à captação de glicose pelos tecidos insulino-sensíveis. O ITT assume que a taxa de *clearance* da glicose seja linear e dependente unicamente da infusão da insulina exógena, produzindo uma constante (K). A interpretação do ITT baseia-se em quanto mais rápida e intensa for a queda da

glicose, mais sensível é o indivíduo à insulina. O índice corresponde à queda da glicose expressa em %/minuto. Quanto maior o valor de K, maior a sensibilidade à insulina. A resposta hormonal contrarreguladora pode mascarar os resultados principalmente em indivíduos normoglicêmicos, enquanto a hipoglicemia decorrente pode ser um efeito colateral importante. No entanto, esta resposta contra-regulatória em geral aparece apenas 15 a 20 minutos após a injeção da insulina (163,164). Assim, a queda da glicose observada nos primeiros 15 minutos após o início do teste reflete a captação de glicose pelos tecidos induzida pela insulina, bem como a inibição da liberação de glicose pelo fígado (163). De qualquer forma o ITT apresenta uma fraca correlação com o EHC ( $r = 0,68$ ) (164).

#### **2.1.1.4 Teste de supressão de insulina**

O teste de supressão de insulina pode ser considerado o reverso do CEH, ou seja, a taxa de infusão de glicose exógena durante a infusão de insulina é mantida constante enquanto a concentração plasmática de glicose pode variar, de modo que em estado de equilíbrio, quanto maior a hiperglicemia obtida pior a sensibilidade insulínica. O objetivo deste teste é observar o consumo de glicose injetada a partir de um nível fixo de hiperinsulinemia. Para suprimir a secreção endógena de insulina, utiliza-se a infusão de epinefrina, seu potente inibidor. A epinefrina também estimula a liberação de glicose pelo fígado, tornando necessário seu bloqueio. Assim, é injetado concomitantemente propranolol para bloquear a ação adrenérgica sobre o fígado na tentativa de neutralizar a produção endógena de glicose. Com a infusão de insulina a velocidade fixa, é atingido um nível estável de insulina (*steady-state plasma insulin-SSPI*). Como não há produção endógena de glicose, o nível estável de glicose (*steady-state plasma glucose-SSPG*) fornece uma medida da capacidade da insulina em estimular o consumo de glicose infundida. Durante o teste a glicose é dosada a cada 5 ou 10 minutos visando identificar e caracterizar o SSPG. Assim, quanto maior o SSPG menor sensibilidade à insulina terá o indivíduo (165,166). O teste tem sido fortemente criticado pela imprecisão dos efeitos da epinefrina e propranolol sobre a ação da insulina e supressão da produção hepática de glicose, e pelos efeitos adversos da sobrecarga adrenérgica causada pela epinefrina. Atualmente para evitar estes efeitos adversos o teste vem sendo utilizado numa variante modificada, em que é utilizada a somatostatina em vez da epinefrina (167,168).

#### **2.1.2 Métodos indiretos**

Estes métodos, também chamados de marcadores ou índices simples de sensibilidade à insulina avaliam a ação insulínica pelo efeito da insulina endógena, principalmente nas condições de homeostasia (169).

### **2.1.2.1 Insulinemia de jejum**

A dosagem da insulina de jejum tem sido apontada como um método simples para a avaliação da sensibilidade à insulina. Em indivíduos resistentes à insulina, as concentrações plasmáticas de jejum estão elevadas e se correlacionam com a intensidade da diminuição da sensibilidade à insulina pelo clamp euglicêmico hiperinsulinêmico (170,171), sendo este considerado o “padrão-ouro” para avaliação da sensibilidade à insulina. A desvantagem da dosagem de insulina em jejum é que apresenta correlações fracas com a ação insulínica *in vivo*. Dependendo do ensaio utilizado, pode ter reação cruzada com a pró-insulina. A pró-insulina está tanto, ou mais elevada, quanto menos sensibilidade à insulina presente o indivíduo. Outro aspecto se refere ao momento da dosagem (jejum), nestas condições, a glicose é consumida principalmente por tecidos que para a metabolização não dependem da ação da insulina, tais como cérebro, tecidos neurais e esplâncnicos. Por outro lado, a insulinemia de jejum não reflete a medida da ação da insulina em tecidos importantes, como o músculo mas, fornece uma boa avaliação da sensibilidade hepática à insulina (172).

### **2.1.2.2 Teste de Tolerância Oral à Glicose (TTOG)**

Os primeiros testes para avaliação da sensibilidade à insulina utilizavam a curva glicêmica, expressa no teste de tolerância oral à glicose (TTOG) (173). O TTOG padrão consiste na ingestão oral de 75g de glicose, dissolvidos em 300mL de água, em até 5 cinco minutos, com determinações de glicemia e insulinemia a cada 15 ou 30 minutos durante 2 ou 3 horas. A razão entre a glicemia e a insulinemia é calculada para cada ponto e também para toda a curva. Quanto menor o incremento na glicose por unidade de insulina, mais sensível o indivíduo (174). Além deste cálculo, existem vários outros propostos na obtenção de índices que avaliam a sensibilidade à insulina a partir do TTOG. No entanto varios problemas têm sido relacionados à interpretação destes índices. Estes proplemas estão relacionados à baixa reprodutibilidade do TTOG, a variação da absorção oral de glicose e seu efeito na produção intestinal de peptídeos estimuladores da secreção de insulina e a variação individual da supressão da produção hepática de glicose pela sobrecarga de glicose (169).

### **2.1.2.3 Teste de tolerância à glicose intravenosa com amostras frequentes com modelo matemático mínimo (FSIVGTT)**

O teste de tolerância à glicose intravenosa com amostras frequentes com modelo mínimo conhecido pelas siglas FSIVGTT devido ao seu nome em inglês *frequently sampled intravenous glucose tolerance test* foi desenvolvido por Bergman e cols., em 1979. Este modelo matemático mínimo foi criado para estimar a sensibilidade à insulina a partir da injeção



endovenosa de insulina no minuto 10 (175). O método tem como princípio a infusão aguda intravenosa de glicose (0,3 g/kg de glicose a 50% em 1 min), seguida de múltiplas coletas num período de 3 horas, medindo-se as concentrações de glicose e insulina. A partir dos valores de insulinemia e glicemia, obtém-se o índice de sensibilidade à insulina, que representa o clearance de glicose por unidade de insulinemia plasmática (índice expresso em unidades por minuto por uU/mL). Este índice de sensibilidade à insulina é obtido através de modelo computacional que interpreta o padrão insulinêmico e glicêmico mensurados durante o teste.

Embora este modelo seja eficiente em extrair um índice de sensibilidade à insulina preciso em indivíduos normais, existe uma maior variabilidade de resposta em indivíduos diabéticos (176). As virtudes deste método referem-se ao seu, baixo risco de efeitos colaterais como hipoglicemia, e principalmente por poder estudar a primeira e segunda fase de secreção de insulina. Algumas desvantagens são evidentes, tais quais: o alto custo do teste, o número de amostras, a impossibilidade de utilização em diabéticos tipo 1 ou mesmo em tipo 2 com deficiência intensa na produção de insulina. Além disso, questões técnicas mais elaboradas também estão presentes: o índice de sensibilidade inclui possíveis erros de avaliação da glicose injetada em conjunto com glicose endogenamente produzida. Assim, o FSIVGTT poderia superestimar a sensibilidade à insulina em 30% (177).

#### **2.1.2.4 HOMA-IR (*Homeostasis Model Assessment – Insulin Resistance index*)**

O índice do modelo de avaliação da homeostase- resistência à insulina (HOMA-IR) também constitui um método simples para avaliação da RI, e de maior acurácia quando comparado à insulinemia, pois seu cálculo representa a relação entre a glicemia e a insulinemia de jejum (178,179). O HOMA foi desenvolvido Turner e cols, e dele se extraem dois índices (Homa-IR e Homa-beta), que visam traduzir a sensibilidade à insulina e capacidade secretória de célula beta e podem ser calculados pelas fórmulas:

$$\text{HOMA-IR} = \text{Glicemia (mMol)} \times \text{Insulina (uU/mL)} \div 22,5$$

$$\text{HOMA- beta} = 20 \times \text{Insulina (uU/mL)} \div (\text{Glicemia (mMol)} - 3,5)$$

O HOMA-IR é um método prático e de baixo custo, amplamente usado em estudos epidemiológicos como método alternativo ao CEH. No entanto, pressupõe premissas questionadas por outros autores. A primeira relacionada à estimativa de um índice com parâmetros exclusivos do jejum onde estão captando glicose principalmente os tecidos independentes da ação da insulina. A segunda questão refere-se à proporcionalidade entre a insulinemia e o grau de sensibilidade à insulina. Em resumo, o modelo prediz uma insulinemia e glicemia para uma dada sensibilidade e capacidade de secreção de insulina, assumindo que a

sensibilidade à insulina seria a mesma no fígado e nos tecidos periféricos.

#### **2.1.2.5 QUICKI – Quantitative insulin sensitivity check index**

Tal como o HOMA, o *Quantitative insulin sensitivity check index* (QUICKI) para a avaliação da sensibilidade à insulina, baseia-se na homeostasia entre insulina e glicemia no estado de jejum. Neste caso os valores das duas variáveis sofrem uma transformação logarítmica para normalizar a grande variabilidade dos valores, principalmente da insulina, permitindo a obtenção de um índice de acordo com a seguinte fórmula:

$$\text{QUICKI} = 1 \div (\text{Log insulina} + \text{Log glicemia})$$

Tem sido demonstrado que, o QUICKI apresenta boas correlações com CEH e um menor coeficiente de variação e melhor poder discriminatório do que o HOMA-IR (180,181). Por fim, tanto o HOMA-IR quanto QUICKI fornecem informações importantes sobre o estado de jejum do indivíduo analisado, refletindo fundamentalmente sobre o efeito da insulina na supressão da produção hepática de glicose e não a captação de glicose pelos tecidos.

### **3. Relação entre o hipopituitarismo e a diminuição da sensibilidade à Insulina**

Na literatura revisada, o hipopituitarismo é frequentemente associado à diminuição da sensibilidade à insulina, alterações no metabolismo lipídico e da composição corporal com aumento da massa gorda, diminuição da massa magra e obesidade visceral, principalmente em pacientes com deficiência de hormônio de crescimento que não estão repondo GH (182-185). Um ponto importante descrito nestes estudos é que a associação do hipopituitarismo com a diminuição da sensibilidade à insulina é atribuída ao aumento da massa gorda visceral (186), fato que não está esclarecido.

Neste sentido é bem conhecido que a obesidade visceral causa uma diminuição da captação de glicose mediada pela insulina e está claramente relacionada com a diminuição da sensibilidade à insulina. Os mecanismos subjacentes da diminuição da sensibilidade insulina envolvem provavelmente adipocinas, que são produzidas pelo tecido adiposo (187). Estas incluem, entre outras, o TNF- $\alpha$  e a IL-6, as quais são citocinas pró-inflamatórias, contribuem para a diminuição da sensibilidade à insulina, causam disfunção vascular (188) e promovem lipólise, resultando em aumento de AGL na circulação (189,190). Ao contrário das de outras citocinas produzidas no tecido adiposo, a adiponectina é uma adipocina anti-inflamatória que melhora a sensibilidade à insulina e seus níveis encontram-se diminuídos na obesidade central (188). Os AGL que são liberados em abundância da gordura visceral expandida e os seus intermediários bioativos lipídicos atuam em conjunto para alterar a via de sinalização da insulina e aumentar o estresse oxidativo e diminuir ainda mais a sensibilidade à insulina (188).

Curiosamente, a despeito da forte associação entre a diminuição da sensibilidade à insulina e aumento da massa gorda, e sendo esta última uma característica clássica dos pacientes adultos com HP sem reposição de hormônio de crescimento, observamos na literatura varios estudos em animais e humanos que sugerem que a sensibilidade à insulina não está diminuída nestes pacientes (191-194). Além disso, alguns autores demonstraram o contrário, aumento da sensibilidade à insulina pelo método do HOMA-IR nesses pacientes quando comparados com o grupo controle pareado por idade, sexo e índice de massa corporal (IMC) (194).

Seguindo esta linha de pensamento, recentemente foi publicada uma revisão que sugere que a diminuição da sensibilidade à insulina, que é uma marca registrada da obesidade visceral, não faria parte das características metabólicas dos pacientes adultos com deficiência do hormônio de crescimento (195). Curiosamente, alguns estudos mostraram que o aumento da sensibilidade à insulina e hipoglicemia reativa poderiam ser características de crianças e adolescentes com deficiência de GH (196-198), enquanto que o oposto é verdadeiro para a acromegalia ativa. De

qualquer forma, sabemos que a diminuição da sensibilidade à insulina pode estar presente em alguns pacientes com hipopituitarismo, mas provavelmente possa ser consequência do efeito a longo prazo da obesidade. Estas diferenças e discrepâncias com relação à sensibilidade à insulina nos pacientes com hipopituitarismo sugerem a existência de outras variáveis que poderiam influenciar nestes resultados.

Outro aspecto importante é que a despeito destas contradições, encontramos poucos estudos na literatura avaliando sensibilidade à insulina nestes pacientes pelo método padrão ouro que é o CEH e sua correlação com as alterações na composição corporal quando comparados a indivíduos com função hipofisária normal pareados pela idade, sexo e IMC. Por este motivo realizamos um estudo em pacientes adultos com hipopituitarismo sem reposição de hormônio do crescimento (HP-SRGH) onde avaliamos a sensibilidade à insulina utilizando o CEH, e as características da composição corporal pelo método de bioimpedância elétrica e comparamos a um grupo controle pareado pela idade, sexo e IMC formado por indivíduos com função hipofisária normal.

## **B-OBJETIVOS**

### **Geral**

-Avaliar as características clínicas, da sensibilidade à insulina, o perfil glicêmico e a composição corporal em uma população de pacientes adultos portadores de Hipopituitarismo sem reposição de hormônio de crescimento e comparar a indivíduos de um grupo de controle pareados por idade, sexo e IMC.

### **Específico**

-Avaliar as características clínicas, o perfil glicêmico e a sensibilidade à insulina através do HOMA-IR e do *clamp* euglicêmico hiperinsulinêmico em pacientes adultos com Hipopituitarismo sem reposição de hormônio de crescimento e comparar a indivíduos de um grupo de controle pareados por idade, sexo e IMC.

-Avaliar as características clínicas, a composição corporal através da bioimpedanciometria elétrica em pacientes adultos com Hipopituitarismo sem reposição de hormônio de crescimento e comparar a indivíduos de um grupo de controle pareados por idade, sexo e IMC.

- Correlacionar as variáveis clínicas, o perfil glicêmico e de composição corporal com a sensibilidade à insulina nos pacientes adultos com Hipopituitarismo sem reposição de hormônio de crescimento e nos indivíduos do grupo de controle.

-Avaliar e comparar as características clínicas, de composição corporal, o perfil glicêmico e a sensibilidade à insulina nos pacientes adultos com Hipopituitarismo sem reposição de hormônio de crescimento e nos indivíduos do grupo de controle de acordo com a presença ou não de obesidade.

-Avaliar as características clínicas, de composição corporal, o perfil glicêmico e a sensibilidade à insulina nos pacientes adultos com Hipopituitarismo sem reposição de hormônio de crescimento de acordo com o início da doença, na infância ou na etapa adulta e comparar aos seus indivíduos pareados do grupo de controle.

## C-METODOLOGIA

### 1. Desenho do estudo

Trata-se de estudo transversal onde foram avaliados pacientes com diagnóstico prévio de Hipopituitarismo, seguidos no ambulatório de Endocrinologia Geral da Disciplina de Endocrinologia, em funcionamento no HC-UNICAMP sob terapia de reposição de levotiroxina, glicocorticoide e estrógeno/progesterona ou testosterona de acordo com diretrizes vigentes, nenhum dos pacientes estava sob terapia com hormônio de crescimento. A avaliação foi realizada por intermédio da coleta de informações clínicas e de dosagens séricas de glicose e insulina para o cálculo do HOMA-IR, além do *clamp* euglicêmico hiperinsulinêmico para avaliação da sensibilidade à insulina e da bioimpedanciometria elétrica para a avaliação da composição corporal. O estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisas em seres humanos sob número 1.531.415. (Anexo 1)

Pacientes

### 2. Critérios de inclusão e amostragem:

Foram estudados 15 pacientes adultos portadores de HP-SRGH entre 20 e 59 anos de idade, acompanhados no serviço de endocrinologia do HC-UNICAMP. Parte dos pacientes participou da pesquisa intitulada “Hipopituitarismo e síndrome metabólica: estudo de fatores de risco cardiovascular” aprovada pelo Comitê de Ética em Pesquisa em seres humanos FCM-UNICAMP sob número 531.167. (Anexo 2)

Os pacientes foram avaliados quanto a idade, sexo, etiologia do HP, etapa em que começou a doença e as características hormonais do hipopituitarismo. O diagnóstico de Hipopituitarismo foi realizado de acordo com as dosagens séricas basais de TSH, LH, FSH, prolactina, ACTH, GH, além de IGF-1, cortisol basal, T4 livre, testosterona total e livre (para o sexo masculino), além disso foi realizado em todos os pacientes o teste de tolerância à insulina para o diagnóstico de deficiência de GH e de insuficiência adrenal central. Foi considerado o diagnóstico de Hipopituitarismo na presença de deficiência da produção de todos os hormônios adenohipofisários avaliados. No momento da inclusão no estudo, os pacientes estavam sob tratamento de reposição hormonal (exceto com GH), e em seguimento ambulatorial.

A etiologia da doença foi discriminada de acordo com a causa que levou ao hipopituitarismo. A etapa em que começou a doença foi definida como a etapa da vida em que o paciente foi diagnosticado com HP e classificada como: HP- início infância e HP- início etapa adulta.

Os pacientes que concordaram em participar da pesquisa e assinaram o Termo de consentimento pós-informado livre e esclarecido (Anexo 3 e 4), foram avaliados do ponto de vista clínico, sendo coletada apenas uma amostra de sangue periférico para as dosagens de glicemia de jejum e insulina basal (para cálculo do HOMA-IR). Posteriormente foi realizada a bioimpedância elétrica para avaliação da composição corporal e o clamp euglicêmico hiperinsulinêmico para avaliação da sensibilidade à insulina.

### **3. Critérios de exclusão:**

- Pacientes agudamente enfermos.
- Neoplasia maligna ou doença inflamatória em atividade.
- Insuficiência cardíaca (classe III ou IV da New York Heart Association NYHA), doença hepática grave (albumina reduzida ou aumento de RNI), doença renal avançada (estadio 4 ou 5) e pacientes em hemodiálise, pacientes sabidamente soropositivos para o vírus de imunodeficiência HIV e hepatite C.
- Doença psiquiátrica
- Hipertensão intracraniana benigna
- Retinopatia diabética proliferativa ou pré-proliferativa
- Diabetes Mellitus
- Tumor hipofisário em atividade
- Antecedente ou presença de tumor funcionante (produtor de ACTH ou GH)

### **4. Grupo de controle**

Foram incluídos no estudo 15 indivíduos adultos sem alterações na função hipofisária ou qualquer um dos fatores de exclusão citados e pareados ao grupo de pacientes segundo idade, sexo e IMC. Todos os indivíduos do grupo controle foram convidados a participar do estudo e incluídos apenas após a assinatura do termo de consentimento livre esclarecido (TCLE) (Anexo 4 e 5). Os indivíduos que concordaram em participar da pesquisa passaram por avaliação clínica, avaliação laboratorial dos hormônios hipofisários, sendo posteriormente coletada uma amostra de sangue periférico para as dosagens de glicemia de jejum, insulina basal (para cálculo do HOMA-IR). Posteriormente, lhes foi realizado a bioimpedância elétrica para avaliação da composição corporal e o clamp euglicêmico hiperinsulinêmico para avaliação da sensibilidade à insulina.

## 5. Avaliação da composição Corporal:

No mesmo dia e antes de começar a avaliação da sensibilidade à insulina foi realizada a avaliação da composição corporal por Bioimpedanciometria elétrica, com o aparelho de Bioimpedância Biodynamics 310e (Biodynamics Corp, Seattle, WA, EUA). Com este método foram determinados o peso da massa gorda (PMG), peso da massa magra (PMM), porcentagem de massa gorda (POMG), porcentagem de massa magra (POMM) e a taxa metabólica basal (TMB). O IMC foi calculado com base na relação entre a massa corporal (em kg) e a estatura ao quadrado (em metros), obtidos por balança Welmy (Mod. R110) com estadiômetro acoplado. O IMC foi classificado como:

abaixo de 30 kg/m<sup>2</sup>: não obeso

maior o igual do que 30 kg/m<sup>2</sup>: obeso

## 6. Avaliação da sensibilidade à insulina:

Trinta participantes do estudo foram submetidos à técnica do *clamp* euglicêmico hiperinsulinêmico para avaliação acurada da sensibilidade à insulina. Para tal, os participantes foram orientados a comparecer à Unidade Metabólica do Hospital de Clínicas da UNICAMP onde o ambiente da sala de realização dos procedimentos estava climatizado com temperatura média de 25°C. As recomendações prévias ao exame foram: realizar jejum mínimo de 12h prévio ao exame; manter a alimentação padrão habitual, com livre ingestão de água; e não realizar atividade física exaustiva, fora do padrão habitual, no dia anterior ao exame.

O CEH foi realizado seguindo a técnica previamente proposta por DeFronzo e cols., 1979 (152). Consistindo em período basal de estabilização de 120 minutos, seguido de período experimental de 120 minutos, com infusão insulínica e controle euglicêmico por infusão de glicose; e posteriormente, período mínimo de 60 minutos para observação do paciente após o término da infusão insulínica. A insulina foi administrada a taxa de 40mU por minuto por m<sup>2</sup> de superfície corporal, de modo a manter estado hiperinsulinêmico. Dois catéteres intravenosos foram utilizados para acessos venosos. O primeiro em veia antecubital para a infusão de insulina e glicose, e o segundo, em veia do punho, inserido de forma retrógrada para coleta das amostras de sangue arterializado. Para obtenção de amostra sanguínea arterializada, a mão na qual houve a punção para a coleta, foi inserida e mantida em caixa termostática com temperatura entre 50-60°C. Após início da infusão constante de insulina, a 40mU/m<sup>2</sup>.min, a glicemia foi mantida dentro do valor de concentração basal, com variação de  $\pm 10\%$ , ajustando-se a infusão de solução de glicose a 10%, conforme as determinações glicêmicas que ocorriam



a cada 5-10 minutos no analisador de glicose (*YSI 2300 STAT plus; YSI, Yellow Springs, OH, EUA*). Para a análise da sensibilidade à insulina, foi calculada a taxa média de infusão exógena de glicose, ou seja, a glicose consumida pelo organismo (M), expressa em miligramas de glicose por quilograma de peso por minuto, durante a segunda hora do CEH, período considerado de estabilização metabólica. Os valores de M foram corrigidos pelo PMM e pelo PMM/glicemia (199). Sendo tomados como referencia principal os valores de M corrigidos pelo PMM/glicemia (o resultado é multiplicado por 100). Além disso foi calculada a *Glicose Infusion Rate* (GIR), expressa em miligramas de glicose por quilograma de peso por minuto, a qual foi normalizada pelo PMM e pelo PMM/glicemia, sendo que todos foram representadas em curvas com intervalo de 10 minutos. Também foi calculada a GIR nos períodos (minutos) 20-40 e 80-120 do *clamp*. No final, indivíduos que apresentaram  $M < 4,8$  mg (corregido pela MM) foram considerados resistentes à insulina (161,200,201).

Também foram avaliadas em todos os participantes a glicose e a insulina plasmática, a primeira foi analisada pelo método enzimático da glucose-oxidase, utilizando-se o bioanalisador de glicose YSI-2300 (*YSI 2300 STAT plus; YSI, Yellow Springs, OH, EUA*). Já a insulina foi dosada pela técnica de Elisa (Kit comercial da Mellipore. Billerica, Massachusetts 01821, USA). Reação cruzada com pro-insulina 4,64% VR: 2,0-200 uU/ml. Além da avaliação dos valores de glicemia e insulina basal foram avaliados e representados os valores de ambos em curvas com intervalo de 10 minutos no caso da glicemia e de 30 minutos no caso da insulina. Além da avaliação da sensibilidade à insulina pelo método do *clamp* euglicêmico hiperinsulinêmico a SI também foi avaliada em todos os participantes pelo método do HOMA-IR: Calculado pela fórmula;  $\text{Insulina } (\mu\text{U/ml}) \times \text{Glicemia jejum (mmol/l)} / 22,5$  (179).

## 7. Análise estatística

Foi realizada análise exploratória de dados através de medidas resumo (frequência, porcentagem, média, desvio padrão, mínimo, mediana e máximo). A comparação entre os grupos foi realizada através do teste de Mann-Whitney, Qui-Quadrado ou exato de Fisher. Na correlação para avaliar a relação entre a medida MC/MM/GLI e as variáveis foi utilizado o coeficiente de correlação Spearman. O nível de significância adotado foi de 5%.

## D-RESULTADOS

### 1. Características do Hipopituitarismo

A etiologia da HP incluiu hipoplasia hipofisária (6 pacientes), macroadenomas não funcionantes (pós-cirúrgico-3 pacientes), craniofaringioma (pós-cirúrgico-3 pacientes), sela vazia (2 pacientes) e síndrome de Sheehan (1 paciente). Dos 15 pacientes que participaram de pesquisa 9 deles apresentam HP desde a infância e 6 adquiriram o HP já na etapa adulta. As deficiências dos hormônios hipofisários e o tratamento dos pacientes com HP em comparação ao grupo controle estão listadas na Tabela 1.

### 2. Análise das características clínicas e demográficas dos pacientes adultos com HP-SRGH e dos indivíduos do grupo de controle (tabela 1).

Com relação às características clínicas e demográficas da população participante do estudo podemos observar que cada grupo estava formado por 6 mulheres (40%) e 9 homens (60%), a mediana de idade e IMC dos pacientes e controles foi similar (32 anos-33anos;  $p=0.8679$ ) e ( $22.1 \text{ kg/m}^2$  vs  $23.6 \text{ kg/m}^2$ ;  $p=0.4808$ ). Com relação à presença de obesidade observamos que os dois grupos apresentaram 5 participantes obesos (33.3%;  $p=1.000$ ).

### 3. Análise comparativa das características laboratoriais, de sensibilidade à insulina e composição corporal dos pacientes adultos com HP-SRGH e dos indivíduos do grupo de controle (tabela 2; figuras 1: A, B e 2: A, B).

Na análise dos parâmetros laboratoriais, de sensibilidade à insulina e composição corporal entre os pacientes adultos com HP-SRGH e os indivíduos do grupo de controle, observamos que não houve diferenças estatísticas significativas nas medianas dos valores de MC/MM/GLI, assim como da média dos valores da área sob a curva de insulina e do GIR, além do GIR nos períodos 20-40 e 80-120 do *clamp*, sendo,  $8.8 \text{ mg/kg/min}$  vs  $6.1 \text{ mg/kg/min}$  ( $p=0.0890$ ),  $17923.1$  vs  $17867.2$  ( $p=0.7089$ ),  $957.6$  vs  $635.2$  ( $p=0.12$ ),  $8.4 \text{ mg/kg/min}$  vs  $5.3 \text{ mg/kg/min}$  ( $p=0.14$ ),  $10 \text{ mg/kg/min}$  vs  $6.5 \text{ mg/kg/min}$  ( $p=0.10$ ) respectivamente. Por outro lado nesta mesma análise encontramos no grupo de pacientes adultos com HP-SRGH menores valores de IGF-1 ( $34.4 \text{ ng/ml}$  vs  $157.2 \text{ ng/ml}$ ,  $p<0.0001$ ), glicemia de jejum ( $77.5 \text{ mg/dl}$  vs  $87.2 \text{ mg/dl}$ ,  $p=0.0128$ ), insulina de jejum ( $2.0 \text{ } \mu\text{U/ml}$  vs  $4.9 \text{ U/ml}$ ,  $p=0.0007$ ), HOMA-IR ( $0.4$  vs  $0.9$ ,  $p=0.009$ ), PMM ( $44.2 \text{ Kg}$  vs  $62.3 \text{ Kg}$ ,  $p=0.0421$ ), POMM ( $67.8\%$  vs  $75.3\%$ ,  $p=0.0381$ ) e TMB ( $1343.0 \text{ cal/dia}$  vs  $1893.0 \text{ cal/dia}$ ,  $p=0.0421$ ), assim como da média dos valores da área sob a curva de glicemia ( $9466$  vs  $10561$ ,  $p=0.009$ ), além de maiores valores de POMG ( $32.2\%$  vs

24.7%,  $p=0.0381$ ).

**4. Análise da correlação da sensibilidade à insulina com as características clínicas, laboratoriais e da composição corporal nos pacientes adultos com HP-SRGH (figura 3: A, B, C, D, E, F, G).**

Quando correlacionamos a sensibilidade à insulina com as variáveis clínicas, laboratoriais e de composição corporal estudadas nos pacientes adultos com HP-SRGH observamos que, existe uma correlação negativa da sensibilidade à insulina com o IMC ( $p=0.0002$ ), PMM ( $p=0.0412$ ), PMG ( $p=0.0002$ ), POMG ( $p=0.0486$ ), glicemia ( $p=0.0455$ ) e positivamente com a POMM ( $p=0.0486$ ), além disso observamos que os pacientes que tiveram o início da doença na infância correlacionaram-se com uma melhor sensibilidade à insulina ( $p=0.0216$ ).

**5. Análise da correlação da sensibilidade à insulina com as características clínicas, laboratoriais e da composição corporal nos indivíduos do grupo de controle (figura 4: A, B, C, D, E, F, G, H).**

Com relação à correlação da sensibilidade à insulina com as variáveis clínicas, laboratoriais e de composição corporal estudadas nos indivíduos do grupo de controle observamos que, existe uma correlação negativa da sensibilidade à insulina com o IMC ( $p=0.0003$ ), PMM ( $p=0.0297$ ), PMG ( $p=0.0002$ ), POMG ( $p=0.0447$ ), glicemia ( $p=0.0103$ ), insulina ( $p=0.0478$ ) e HOMA-IR ( $p=0.0144$ ), além de correlacionar-se positivamente com a POMM ( $p=0.0417$ ).

**6. Análise comparativa das características clínicas, laboratoriais, de sensibilidade à insulina e composição corporal dos pacientes adultos com HP-SRGH e dos indivíduos do grupo de controle de acordo com a presença de obesidade (tabela 3; figuras 5: A, B e 6: A, B).**

Ao comparar os parâmetros clínicos, laboratoriais, de sensibilidade à insulina e de composição corporal entre os pacientes adultos com HP-SRGH e os indivíduos do grupo de controle de acordo com a presença de obesidade, observamos que de todas as variáveis avaliadas só foi significativo a presença de menores valores de IGF-1 no grupo de pacientes (31.0 ng/ml vs 136.8 ng/ml,  $p=0.0122$ ).

**7. Análise comparativa das características clínicas, laboratoriais, de sensibilidade à insulina e composição corporal dos pacientes adultos com HP-SRGH e dos indivíduos do grupo de controle de acordo com a ausência de obesidade (tabela 4; figuras 7: A, B e 8: A, B).**

Na análise comparativa dos parâmetros clínicos, laboratoriais, de sensibilidade à insulina e composição corporal entre os pacientes adultos com HP-SRGH e os indivíduos do grupo de controle de acordo com a ausência de obesidade, observamos que os pacientes apresentaram uma melhor sensibilidade à insulina como evidenciado nos maiores valores de MC/MM/GLI (12.5 mg/kg/min vs 7.4 mg/kg/min,  $p=0.0452$ ) da área sob a curva do GIR (1190.9 vs 775.6,  $p=0.0457$ ), além disso observamos no grupo de pacientes maiores valores do GIR nos períodos 20-40 (10.29 mg/kg/min vs 6.25 mg/kg/min,  $p=0.0440$ ) e 80-120 (12.34 mg/kg/min vs 8.17 mg/kg/min,  $p=0.0439$ ) do *clamp* respectivamente. Também observamos menores valores da área sob a curva de glicemia (8893.5 vs 10284.4,  $p=0.0028$ ). Por outro lado nesta mesma análise encontramos no grupo de pacientes adultos com PH-SRGH menores valores de IGF-1 (35.4 ng/ml vs 214.5 ng/ml,  $p=0.0002$ ), glicemia de jejum (74.9 mg/dl vs 83.4 mg/dl,  $p=0.0172$ ), insulina de jejum (2.0  $\mu$ U/ml vs 4.0 U/ml,  $p<0.0001$ ), HOMA-IR (0.4 vs 0.9,  $p=0.0003$ ), PMM (38.8 Kg vs 51.8 Kg,  $p=0.0072$ ), POMM (69.0 % vs 75.7%,  $p=0.0172$ ), e TMB (1180.0 cal/dia vs 1575.0 cal/dia,  $p=0.0072$ ), além de maiores valores de PMG (18.1 Kg vs 14.0 Kg,  $p=0.0440$ ) e de POMG (31.1 Kg vs 21.5 Kg,  $p=0.0091$ ).

**8. Análise comparativa das características clínicas, laboratoriais, de sensibilidade à insulina e composição corporal dos pacientes adultos com HP-SRGH com o início da doença na fase adulta e dos seus indivíduos pareados do grupo de controle (tabela 5; figuras 9: A, B e 10:A, B).**

Quando comparamos os parâmetros clínicos, laboratoriais, de sensibilidade à insulina e de composição corporal entre os pacientes adultos com HP-SRGH com início da doença na etapa adulta e seus indivíduos pareados do grupo de controle, observamos que de todas as variáveis avaliadas só foi significativa a presença de menores valores de IGF-1 (30.6 ng/ml vs 111.3 ng/ml,  $p=0.0051$ ).

**9. Análise comparativa das características clínicas, laboratoriais, de sensibilidade à insulina e composição corporal dos pacientes adultos com HP-SRGH com o início da doença na infância e dos seus indivíduos pareados do grupo de controle (tabela 6; figuras 11: A, B e 12:A, B).**

Ao analisar e comparar os parâmetros clínicos, laboratoriais, de sensibilidade à insulina e composição corporal dos pacientes adultos com HP-SRGH com início da doença na infância e dos seus indivíduos do grupo de controle, observamos que houve diferenças estatísticas significativas entre as medianas dos valores MC/MM/GLI, assim como entre a média dos valores da área sob a curva de glicose e do GIR, sendo, 13.5 mg/kg/min vs 7.3 mg/kg/min

( $p=0.0241$ ), 9083.9 vs 10638.9 ( $p=0.0062$ ), 1212.9 vs 732.7 ( $p=0.0437$ ). Além disso, os pacientes com início da doença na infância apresentaram maiores valores do GIR nos períodos dos minutos 20-40 (10.32 mg/kg/min vs 5.93 mg/kg/min,  $p=0.0273$ ) e 80-120 (12.20 mg/kg/min vs 7.45 mg/kg/min,  $p=0.0421$ ) Por outro lado a média dos valores da área sob a curva de insulina foi semelhante entre os dois grupos (18015.8 vs 17740.1,  $p=1.0000$ ). Nesta mesma análise comparativa encontramos, no grupo de pacientes com início da doença na infância menores valores de IGF-1 (36.7 ng/ml vs 212.7 ng/ml,  $p=0.0004$ ), glicemia de jejum (77.5 mg/dl vs 88.3 mg/dl,  $p=0.008$ ), insulina de jejum (2.0  $\mu$ U/ml vs 4.0 U/ml,  $p=0.0002$ ), HOMA-IR (0.4 vs 0.9,  $p=0.0082$ ), PMM (39.7 Kg vs 62.3 Kg,  $p=0.0419$ ), POMM (70.1% vs 75.8%,  $p=0.0437$ ), e TMB (1208.0 cal/dia vs 1893.0 cal/dia,  $p=0.0419$ ), além de maiores valores de PMG (17.6 Kg vs 13.5 Kg,  $p=0.0484$ ) e de POMG (29.9 Kg vs 18.8 Kg,  $p=0.0341$ ).

**Tabela 1:** Características clínicas e demográficas dos pacientes adultos com HP-SRGH e dos indivíduos do grupo de controle

Variáveis	Pacientes HP-SRGH (n=15)	Controles (n=15)	p
GH deficiência / tratamento	15/0	0/0	
ACTH deficiência / tratamento	15/15	0/0	
TSH deficiência / tratamento	15/15	0/0	
LH-FSH deficiência / tratamento	15/14	0/0	
ADH deficiência / tratamento	4/4	0/0	
PH com início infância/adulto	9/6	0/0	
SEXO (feminino)	6 (40%)	6 (40%)	1.000
IDADE (anos) Média $\pm$ SD	33.7 $\pm$ 11.9	34.0 $\pm$ 11.4	0.868
Mediana (min-max)	32.0 (22.0-56.0)	30.0 (21.0-54.0)	
ALTURA (metros) Média $\pm$ SD	1.7 $\pm$ 0.1	1.7 $\pm$ 0.1	0.058
Mediana (min-max)	1.6 (1.6-1.9)	1.8 (1.5-1.8)	
PESO (kg) Média $\pm$ SD	72.1 $\pm$ 24.0	82.4 $\pm$ 26.9	0.2371
Mediana (min-max)	59.0 (47.5-112.8)	72.7 (51.6-154.6)	
IMC (kg/m <sup>2</sup> ) Média $\pm$ SD	26.2 $\pm$ 8.9	27.8 $\pm$ 8.8	0.481
Mediana (min-max)	22.1 (17.7-46.0)	23.6 (17.9-48.6)	
OBESIDADE	5 (33.3%)	5 (33.3)	1.000

Valores de  $p < 0.05$  foram considerados significativos (Teste de Mann Whitney para idade, peso, altura e IMC; Teste de Qui-Quadrado para Sexo e Obesidade. HP-SRGH:Hipopituitarismo sem reposição de hormônio de crescimento; GH:Hormônio de crescimento; ACTH:Hormônio adrenocorticotrófico; TSH:Hormônio tireoestimulante; LH:Hormônio luteinizante; FSH:Hormônio folículo estimulante; ADH:Hormônio antidiurético; IMC:Índice de massa corporal

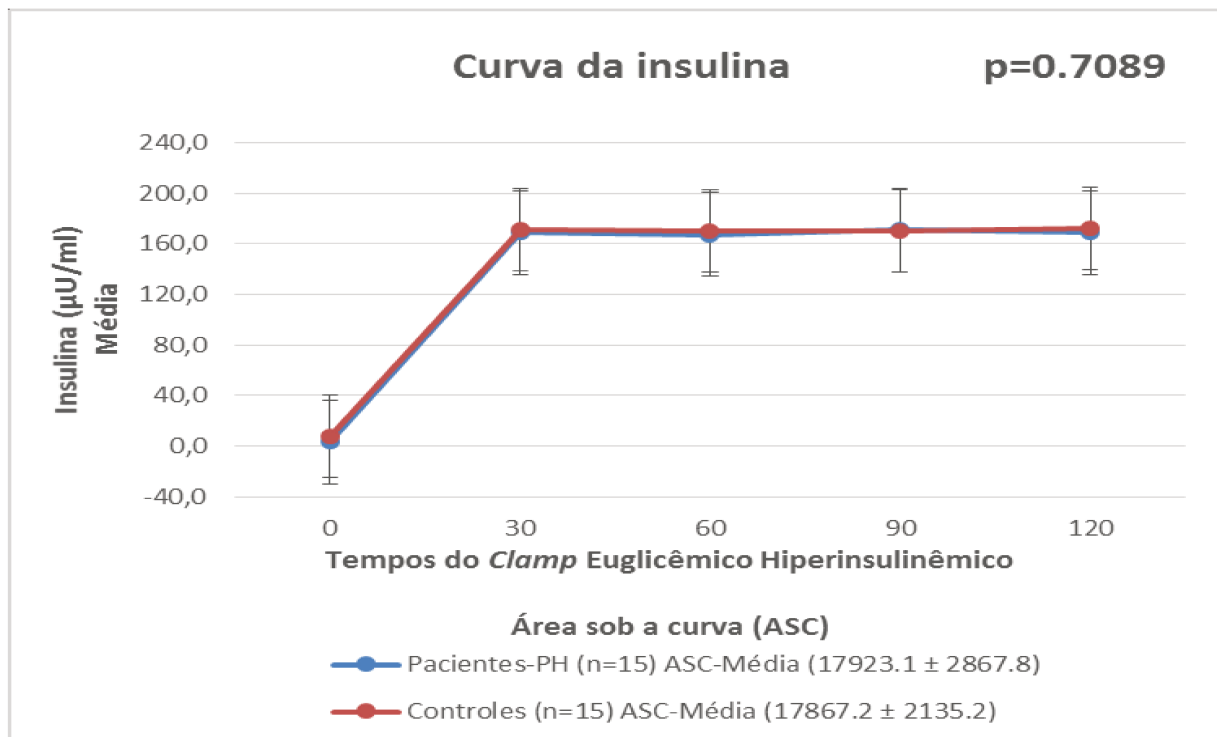
**Tabela 2:** Análise comparativa das características laboratoriais, de sensibilidade à insulina e composição corporal dos pacientes adultos com HP-SRGH e dos indivíduos do grupo de controle.

Variáveis	Pacientes HP-SRGH (n=15)	Controles (n=15)	p
IGF_1 (ng/ml) Média ± SD	38.1 ± 16.1	170.9 ± 67.9	<b>&lt;0.0001</b>
Mediana (min-max)	34.4 (18.4-71.7)	157.2 (75.4-286.1)	
GLICEMIA (mg/dl) Média ± SD	78.3 ± 7.6	86.0 ± 7.8	<b>0.0128</b>
Mediana (min-max)	77.5 (69.7-92.5)	87.2 (73.2-97.4)	
INSULINA (μU/ml) Média ± SD	3.4 ± 3.7	8.5 ± 7.6	<b>0.0007</b>
Mediana (min-max)	2.0 (0.9-14.9)	4.9 (2.1-28.0)	
HOMA_IR Média ± SD	0.9 ± 1.0	1.8 ± 1.7	<b>0.0090</b>
Mediana (min-max)	0.4 (0.3-3.3)	0.9 (0.4-6.2)	
M (mg/kg/min) Média ± SD	5.3 ± 2.8	4.3 ± 2.1	0.2068
Mediana (min-max)	5.2 (1.6-10.3)	4.3 (1.8-8.8)	
MC/MM (mg/kg/min) Média ± SD	7.5 ± 3.8	5.5 ± 2.1	0.0913
Mediana (min-max)	6.8 (2.8-13.7)	5.7 (2.4-9.5)	
MC/MM/GLI (mg/kg/min) Média ± SD	9.86 ± 5.4	6.35 ± 2.7	0.0890
Mediana (min-max)	8.8 (2.9-19.9)	6.1 (2.5-11.2)	
PMM (Kg) Média ± SD	49.3 ± 16.3	60.4 ± 15.1	<b>0.0421</b>
Mediana (min-max)	44.2 (30.5-83.1)	62.3 (38.8-93.0)	
PMG (Kg) Média ± SD	22.8 ± 9.9	22.0 ± 15.2	0.3615
Mediana (min-max)	18.8 (10.3-44.7)	16.7 (5.0-61.6)	
POMM (%) Média ± SD	68.7 ± 6.3	75.0 ± 9.8	<b>0.0464</b>
Mediana (min-max)	67.8 (56.6-79.6)	75.3 (55.6-92.9)	
POMG (%) Média ± SD	31.3 ± 6.3	25.0 ± 10.2	<b>0.0381</b>
Mediana (min-max)	32.2 (20.4-43.4)	24.7 (7.1-44.4)	
TMB (cal/dia) Média ± SD	1500.4 ± 494.6	1837.8 ± 459.4	<b>0.0421</b>
Mediana (min-max)	1343.0 (926.0-2525.0)	1893.0 (1181.0-2829.0)	

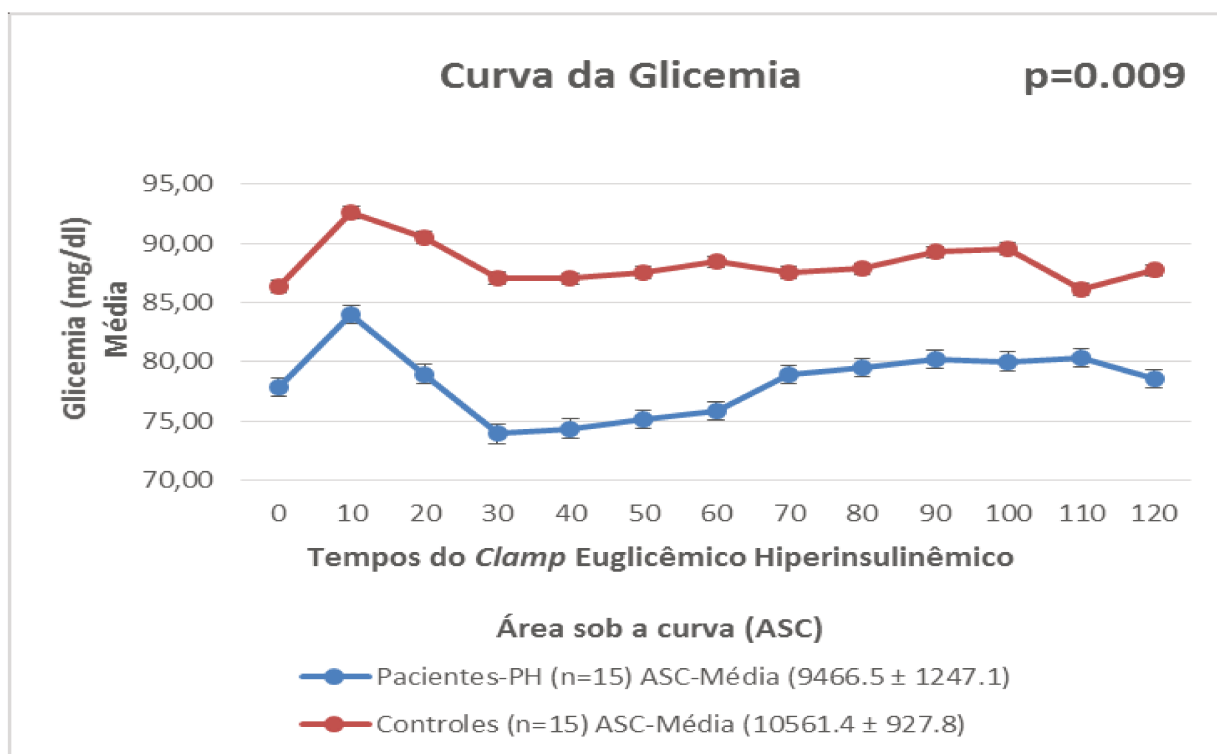
Valores de  $p < 0.05$  foram considerados significativos (Teste de Mann Whitney). HP-SRGH: Hipopituitarismo sem reposição de hormônio de crescimento; IGF-1: Fator de crescimento semelhante à insulina; HOMA-IR: Homestatic model assessment insulin resistance; M: Taxa média de consumo de glicose; MC/MM: Taxa média de consumo de glicose corrigida pelo peso da massa magra; MC/MM/GLI: Taxa média de consumo de glicose corrigida pelo peso da massa magra e pela glicemia; PMM: Peso da massa magra; PMG: Peso da massa gorda; POMM: Porcentagem de massa magra; POMG: Porcentagem de massa gorda; TMB: Taxa metabólica basal.

**Figura 1:** Curvas da insulina e glicemia dos pacientes adultos com HP-SRGH e dos indivíduos do grupo de controle.

**A**



**B**

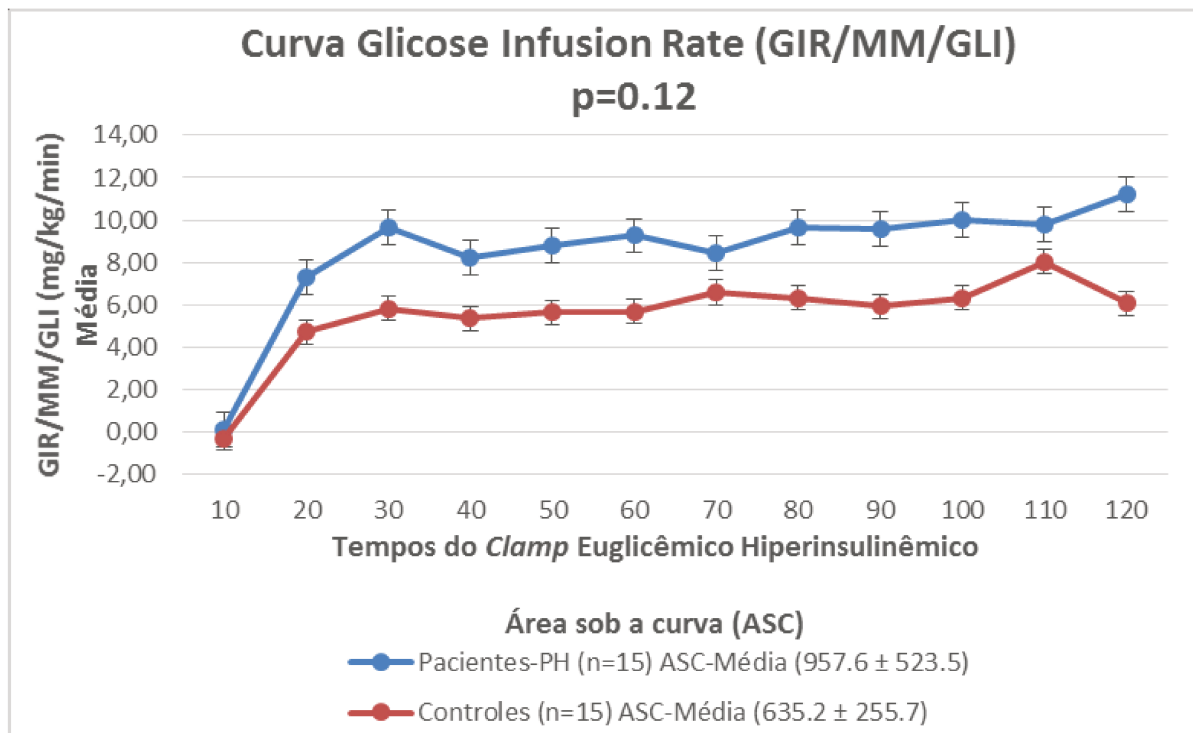


Valores de  $p < 0.05$  foram considerados significativos (Teste de Mann Whitney)

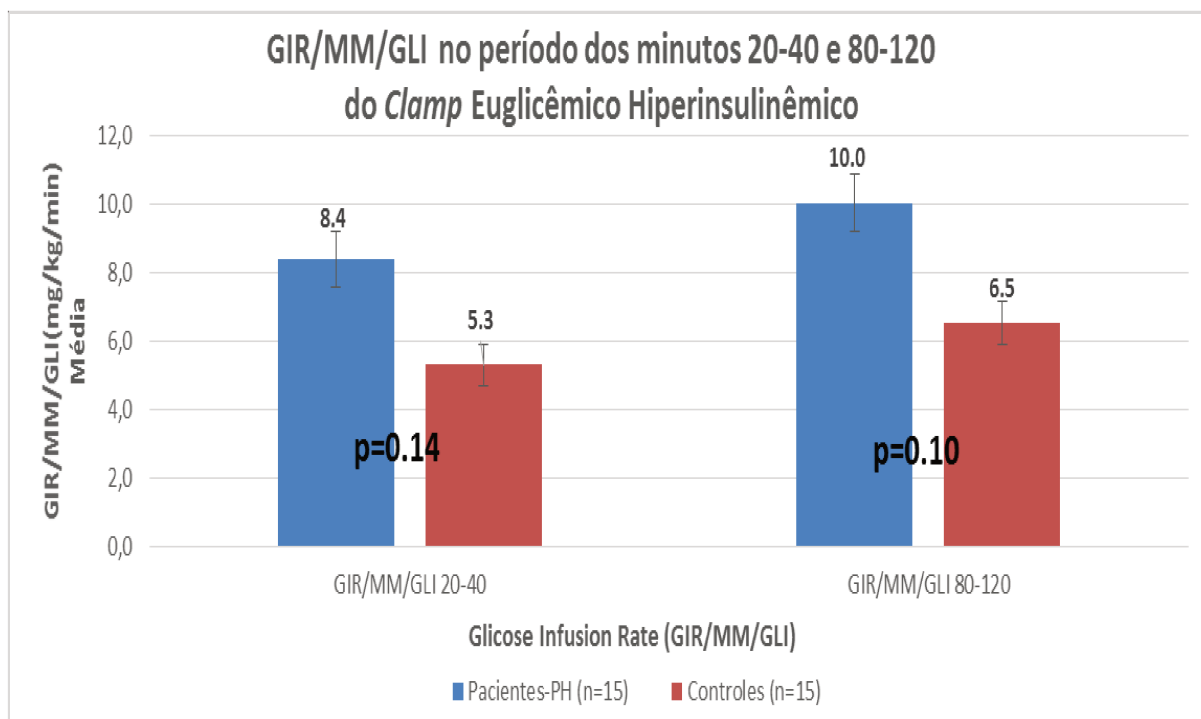


**Figura 2.** Curva da GIR durante o *clamp* e GIR por períodos dos pacientes adultos com HP-SRGH e dos indivíduos do grupo de controle.

**A**

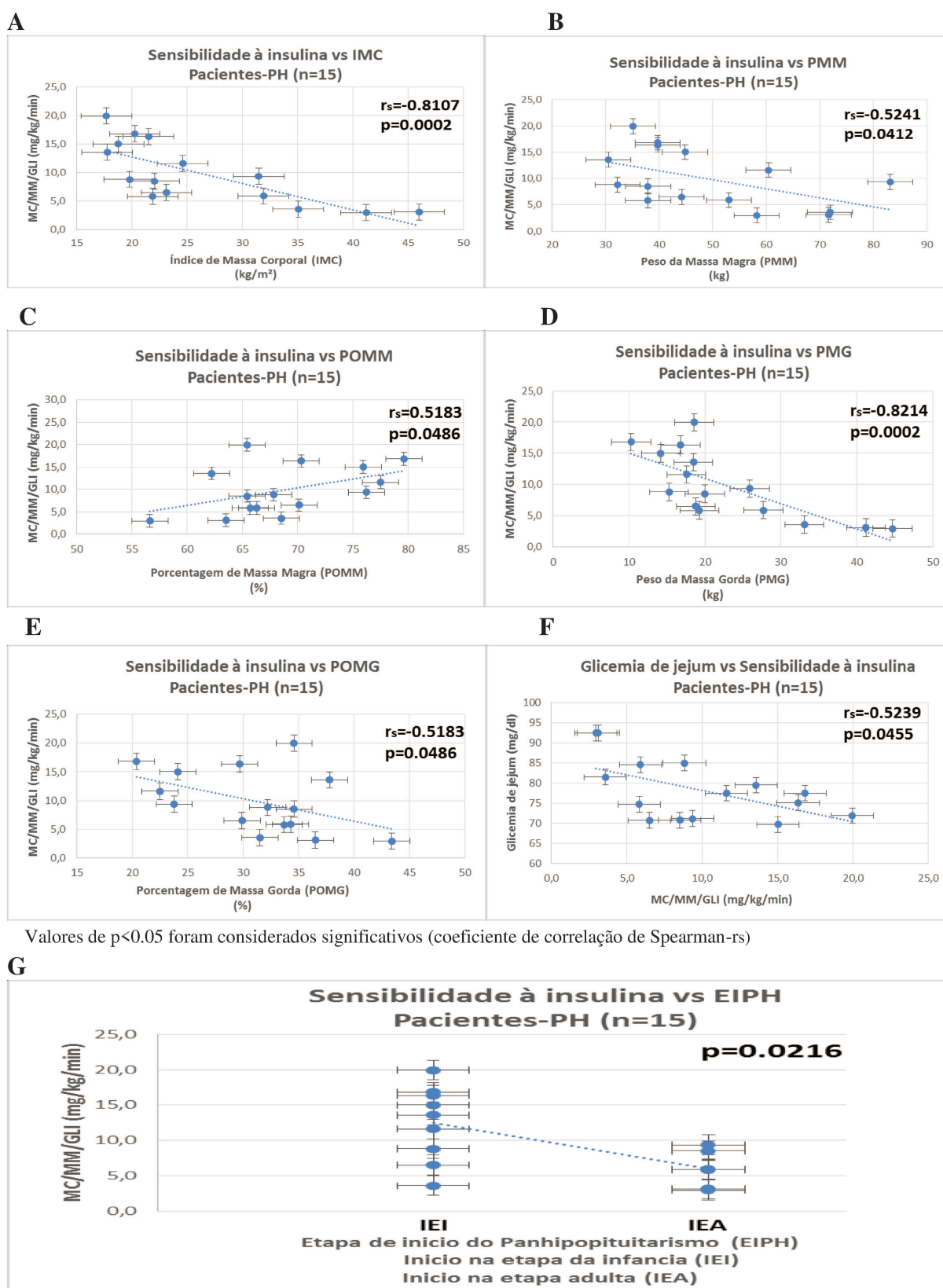


**B**



Valores de  $p < 0.05$  foram considerados significativos (Teste de Mann Whitney)

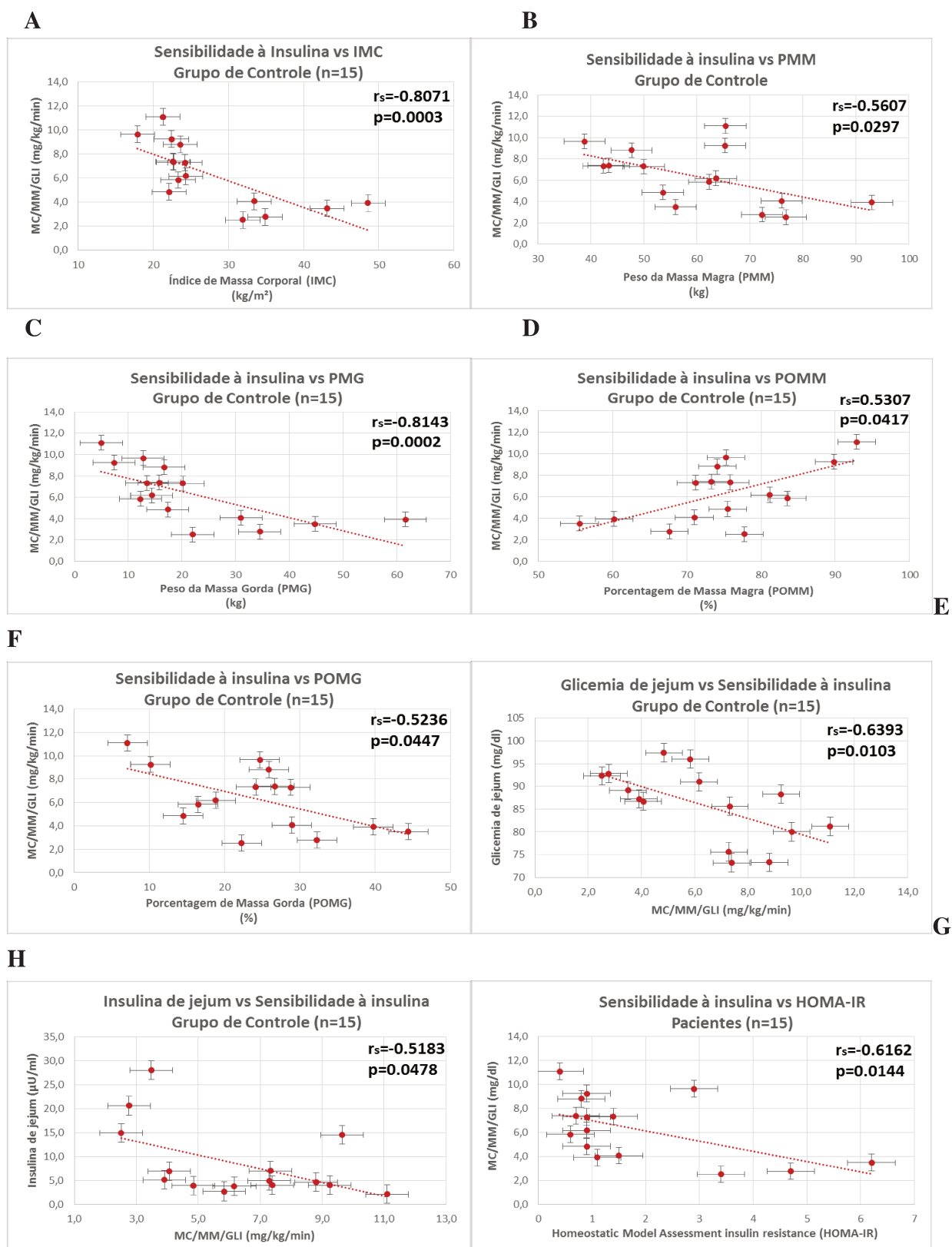
**Figura 3:** Correlação da sensibilidade à insulina com as características clínicas, laboratoriais e de composição corporal nos pacientes adultos com HP-SRGH.



Valores de  $p < 0.05$  foram considerados significativos (coeficiente de correlação de Spearman- $r_s$ )

Valores de  $p < 0.05$  foram considerados significativos (Teste de Mann Whitney)

**Figura 4:** Correlação da sensibilidade à insulina com as características clínicas, laboratoriais e de composição corporal nos indivíduos do grupo de controle.



Valores de  $p < 0.05$  foram considerados significativos (coeficiente de correlação de Spearman- $r_s$ )

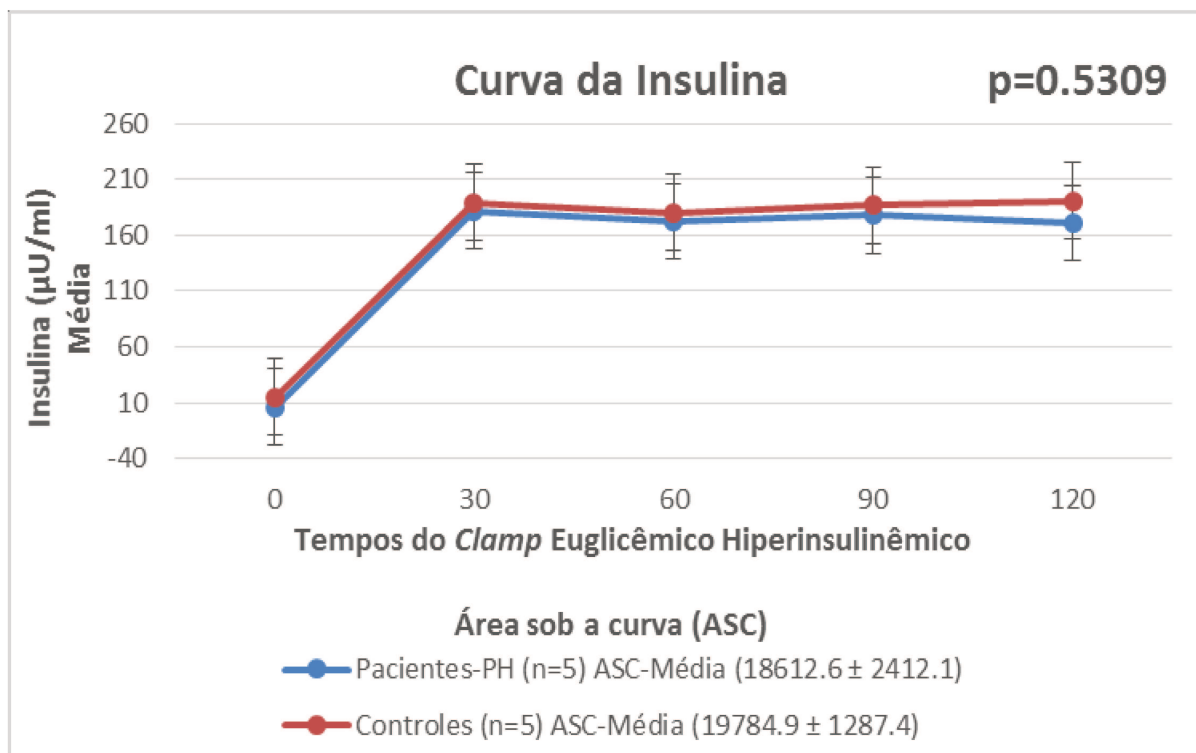
**Tabela 3:** Análise comparativa das características clínicas, laboratoriais, de sensibilidade à insulina e composição corporal dos pacientes adultos com HP-SRGH e dos indivíduos do grupo de controle de acordo com a presença de obesidade.

Variáveis	Pacientes HP-SRGH-OB (n=5)	Controles-OB (n=5)	p
SEXO (feminino/masculino)	1/4	1/4	1.0000
Frequência (%)	20/80	20/80	
IDADE (anos) Média ± SD	42.2 ± 12.9	42.8 ± 11.0	1.0000
Mediana (min-max)	42.0 (22.0-56.0)	43.0 (26.0-54.0)	
IMC (kg/m²) Média ± SD	37.15 ± 6.29	38.4 ± 7.2	1.0000
Mediana (min-max)	35.10 (31.50-46.00)	34.9 (31.9-48.6)	
IGF_1 (ng/ml) Média ± SD	39.4 ± 19.8	123.1 ± 35.0	<b>0.0122</b>
Mediana (min-max)	31.0 (18.8-69.7)	136.8 (85.3-157.2)	
GLICEMIA (mg/dl) Média ± SD	84.5 ± 8.9	89.6 ± 2.8	0.4020
Mediana (min-max)	84.6 (71.2-92.5)	89.1 (86.7-92.8)	
INSULINA (μU/ml) Média ± SD	6.4 ± 5.5	15.1 ± 9.6	0.1437
Mediana (min-max)	6.8 (0.9-14.9)	14.9 (5.1-28.0)	
HOMA_IR Média ± SD	2.0 ± 1.2	3.4 ± 2.1	0.4034
Mediana (min-max)	1.7 (0.4-3.3)	3.4 (1.1-6.2)	
M (mg/kg/min) Média ± SD	2.8 ± 1.5	2.1 ± 0.3	0.8345
Mediana (min-max)	2.1 (1.6-5.2)	1.9 (1.8-2.6)	
MC/MM (mg/kg/min) Média ± SD	4.1 ± 1.8	3.1 ± 0.6	0.5309
Mediana (min-max)	3.4 (2.8-6.8)	3.4 (2.4-3.7)	
MC/MM/GLI (mg/kg/min) Média ± SD	4.9 ± 2.7	3.4 ± 0.7	0.4034
Mediana (min-max)	3.8 (2.9-9.3)	3.6 (2.5-4.0)	
PMM (Kg) Média ± SD	67.6 ± 12.0	74.8 ± 13.2	0.2963
Mediana (min-max)	71.6 (53.0-83.1)	76.0 (56.0-93.0)	
PMG (Kg) Média ± SD	34.5 ± 8.2	38.8 ± 15.1	0.6761
Mediana (min-max)	33.1 (25.9-44.7)	34.5 (22.0-61.6)	
POMM (%) Média ± SD	66.1 ± 7.2	66.4 ± 8.8	1.0000
Mediana (min-max)	65.7 (56.6-76.2)	67.7 (55.6-77.7)	
POMG (%) Média ± SD	33.9 ± 7.2	33.6 ± 8.8	1.0000
Mediana (min-max)	34.3 (23.8-43.4)	32.3 (22.3-44.4)	
TMB (cal/dia) Média ± SD	2054.4 ± 364.0	2275.2 ± 401.2	0.2963
Mediana (min-max)	2178.0 (1612.0-2525.0)	2310.0 (1704.0-2829.0)	

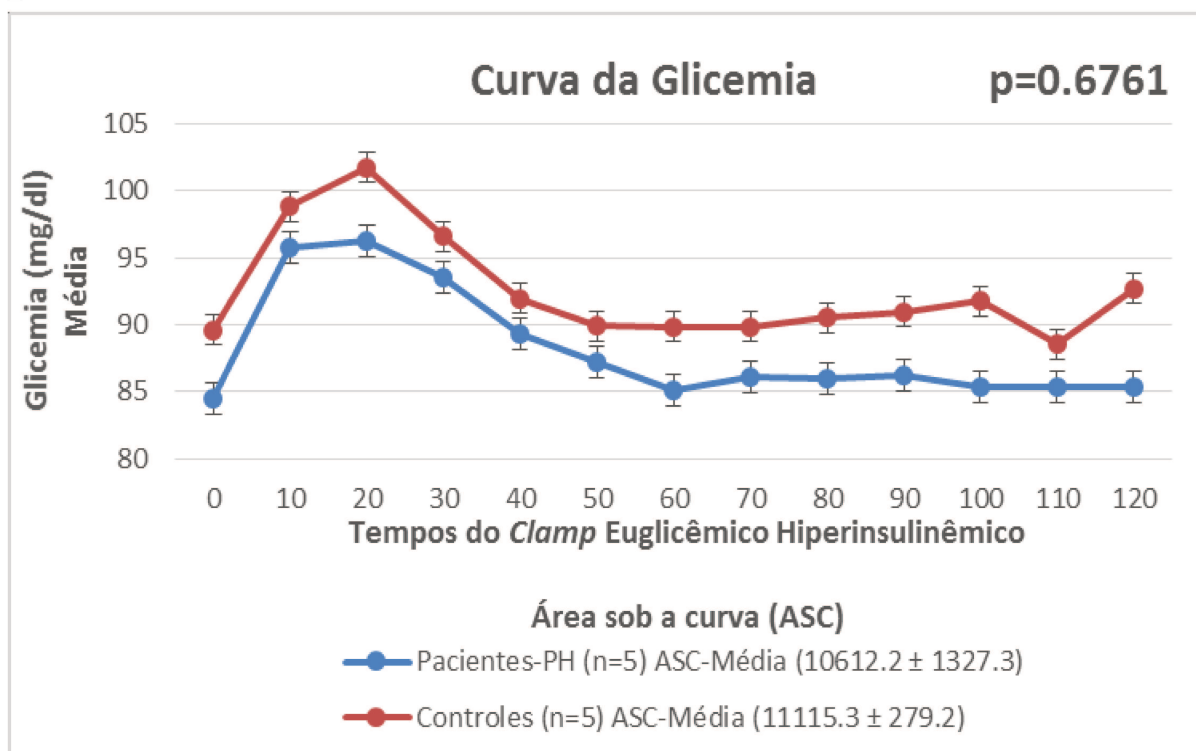
Valores de  $p < 0.05$  foram considerados significativos (Teste de Mann Whitney). HP-SRGH: Hipopituitarismo sem reposição de hormônio de crescimento; OB: presença de obesidade; IGF-1: Fator de crescimento semelhante à insulina; HOMA-IR: Homeostatic model assessment insulin resistance; M: Taxa média de consumo de glicose; MC/MM: Taxa média de consumo de glicose corrigida pelo peso da massa magra; MC/MM/GLI: Taxa média de consumo de glicose corrigida pelo peso da massa magra e pela glicemia; PMM: Peso da massa magra; PMG: Peso da massa gorda; POMM: Porcentagem de massa magra; POMG: Porcentagem de massa gorda; TMB: Taxa metabólica basal

**Figura 5:** Curvas da insulina e glicemia dos pacientes adultos com HP-SRGH e dos indivíduos do grupo de controle de acordo com a presença de obesidade.

**A**



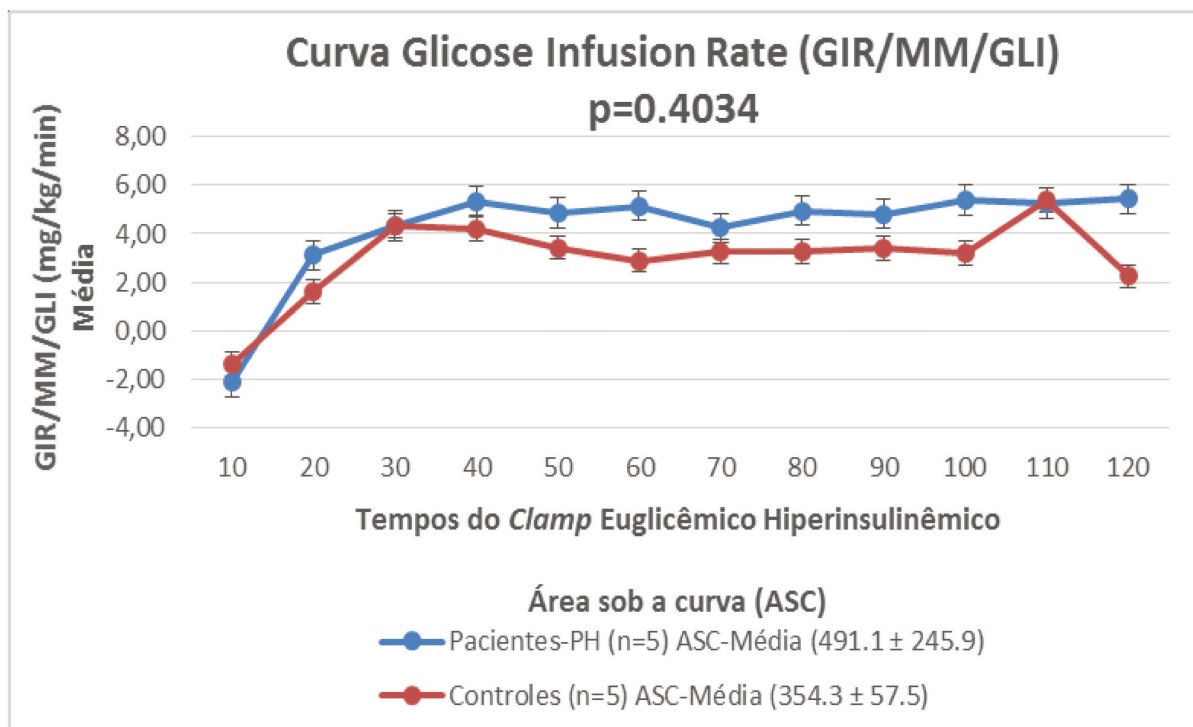
**B**



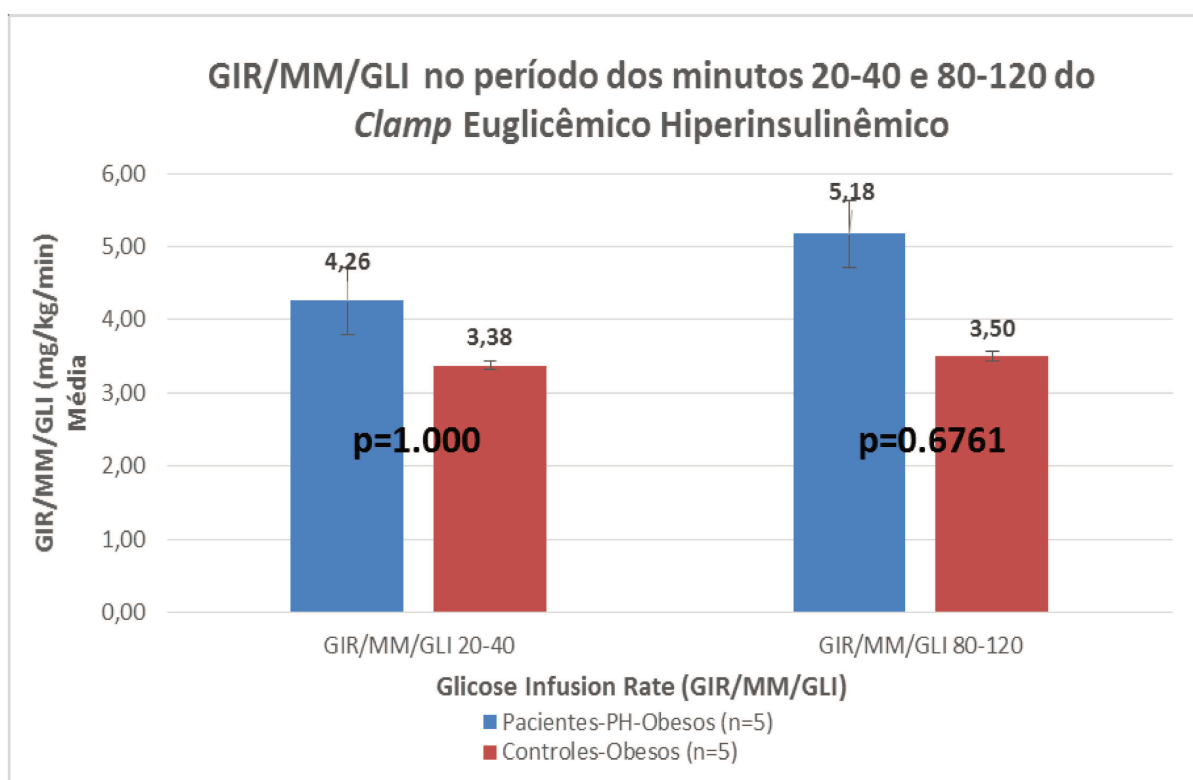
Valores de  $p < 0.05$  foram considerados significativos (Teste de Mann Whitney)

**Figura 6.** Curva da GIR durante o *clamp* e GIR por períodos dos pacientes adultos com HP-SRGH e dos indivíduos do grupo de controle de acordo com a presença de obesidade.

**A**



**B**



Valores de  $p < 0.05$  foram considerados significativos (Teste de Mann Whitney)

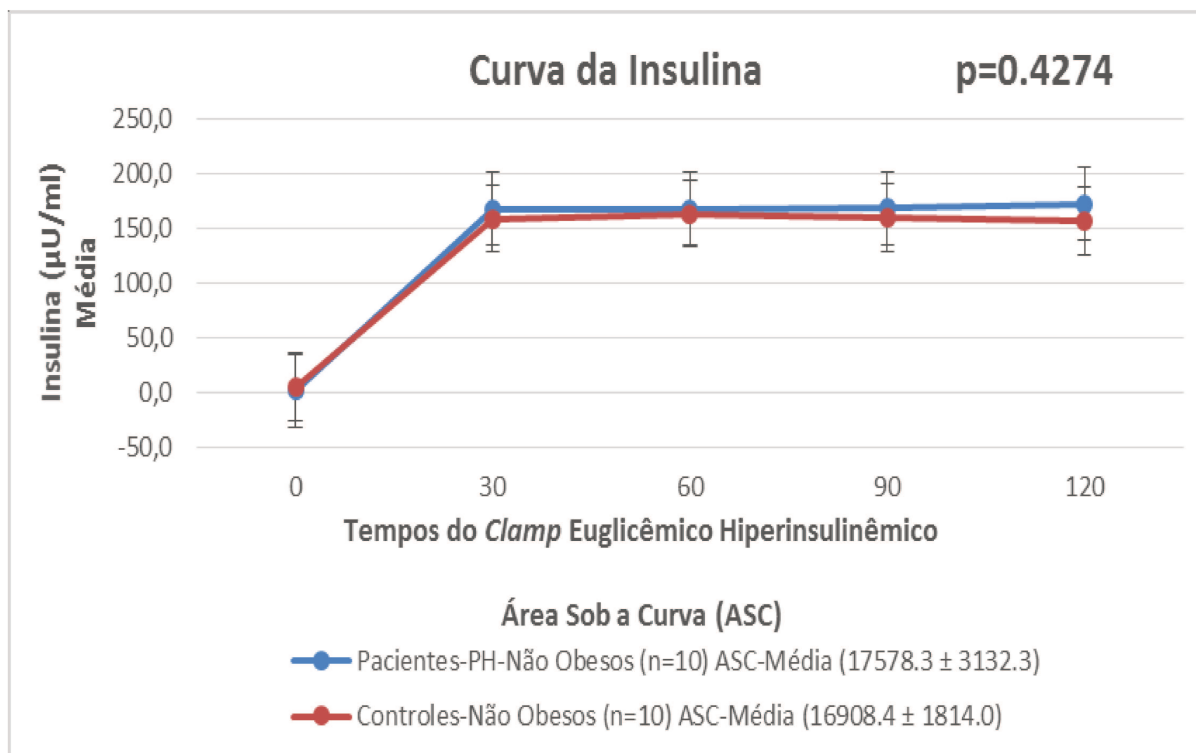
**Tabela 4:** Análise comparativa das características clínicas, laboratoriais, de sensibilidade à insulina e composição corporal dos pacientes adultos com HP-SRGH e dos indivíduos do grupo de controle de acordo com a ausência de obesidade.

Variáveis	Pacientes HP-SRGH-NOB (n=10)	Controles-NOB (n=10)	p
SEXO (feminino/masculino)	5/5	5/5	1.0000
Frequência (%)	50/50	50/50	
IDADE (anos) Média ± SD	29.4 ± 9.3	29.6 ± 9.1	1.0000
Mediana (min-max)	24.5 (22.0-50.0)	27.5 (21.0-50.0)	
IMC (kg/m <sup>2</sup> ) Média ± SD	20.75 ± 2.2	22.4 ± 1.8	0.6181
Mediana (min-max)	20.9 (17.7-24.6)	22.7 (17.9-24.3)	
IGF_1 (ng/ml) Média ± SD	35.7 ± 15.1	194.8 ± 68.6	<b>0.0002</b>
Mediana (min-max)	35.4 (18.4-71.7)	214.5 (75.4-286.1)	
GLICEMIA (mg/dl) Média ± SD	75.2 ± 4.8	84.2 ± 8.9	<b>0.0172</b>
Mediana (min-max)	74.9 (69.7-85.0)	83.4 (73.2-97.4)	
INSULINA (μU/ml) Média ± SD	2.0 ± 0.1	5.1 ± 3.5	<b>&lt;0.0001</b>
Mediana (min-max)	2.0 (1.7-2.0)	4.0 (2.1-14.5)	
HOMA_IR Média ± SD	0.4 ± 0.0	1.0 ± 0.7	<b>0.0003</b>
Mediana (min-max)	0.4 (0.3-0.4)	0.9 (0.4-2.9)	
M (mg/kg/min) Média ± SD	6.5 ± 2.5	5.4 ± 1.6	0.1847
Mediana (min-max)	6.7 (3.0-10.3)	4.8 (3.7-8.8)	
MC/MM (mg/kg/min) Média ± SD	9.2 ± 3.4	6.7 ± 1.5	0.0804
Mediana (min-max)	9.7 (4.5-13.7)	6.2 (4.9-9.5)	
MC/MM/GLI (mg/kg/min) Média ± SD	12.3 ± 4.7	7.8 ± 1.9	<b>0.0452</b>
Mediana (min-max)	12.5 (5.8-19.9)	7.4 (4.8-11.2)	
PMM (Kg) Média ± SD	40.2 ± 8.4	53.2 ± 10.3	0.0072
Mediana (min-max)	38.8 (30.5-60.4)	51.8 (38.8-65.4)	
PMG (Kg) Média ± SD	16.9 ± 3.0	13.6 ± 4.6	<b>0.0440</b>
Mediana (min-max)	18.1 (10.3-20.0)	14.0 (5.0-20.2)	
POMM (%) Média ± SD	70.1 ± 5.8	79.3 ± 7.4	<b>0.0172</b>
Mediana (min-max)	69.0 (62.2-79.6)	75.7 (71.2-92.9)	
POMG (%) Média ± SD	30.0 ± 5.8	19.7 ± 7.5	<b>0.0091</b>
Mediana (min-max)	31.1 (20.4-37.8)	21.5 (7.1-28.8)	
TMB (cal/dia) Média ± SD	1223.4 ± 256.8	1619.1 ± 311.9	<b>0.0072</b>
Mediana (min-max)	1180.0 (926.0-1837.0)	1575.0 (1181.0-1989.0)	

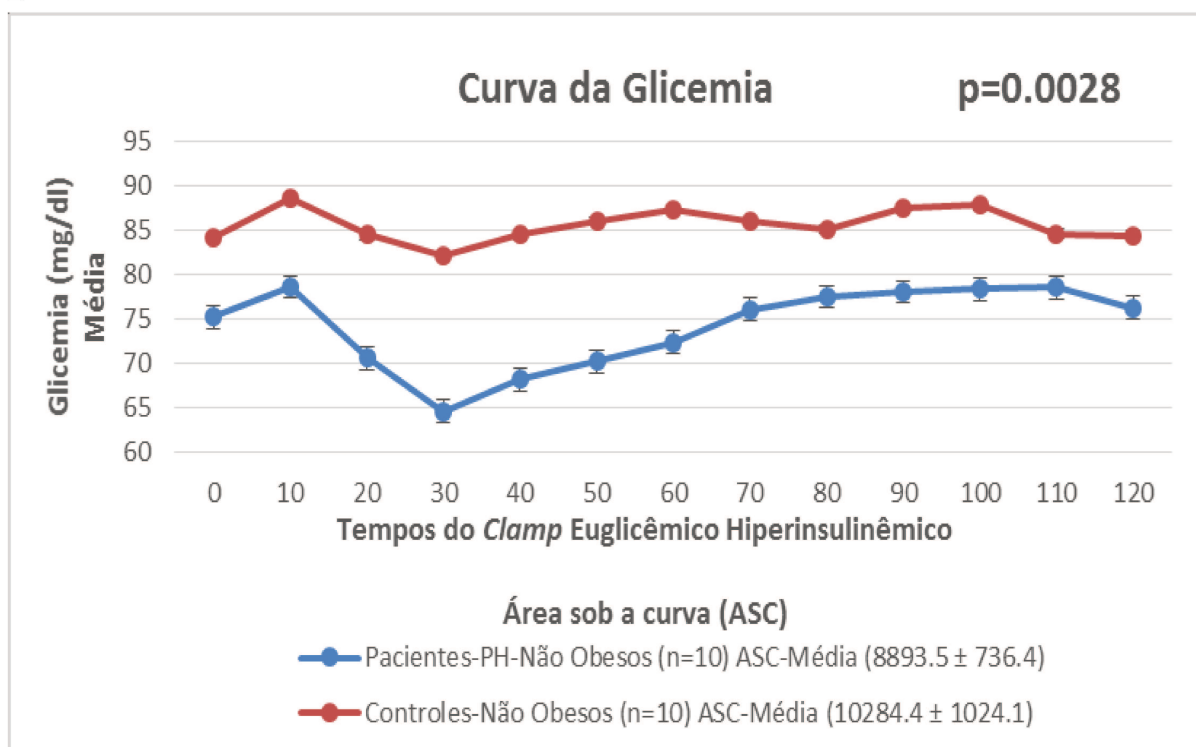
Valores de  $p < 0.05$  foram considerados significativos (Teste de Mann Whitney). HP-SRGH:Hipopituitarismo sem reposição de hormônio de crescimento; NOB:ausência de obesidade; IGF-1:Fator de crescimento semelhante à insulina; HOMA-IR:Homostatic model assessment insulin resistance; M:Taxa média de consumo de glicose; MC/MM:Taxa média de consumo de glicose corrigida pelo peso da massa magra; MC/MM/GLI:Taxa média de consumo de glicose corrigida pelo peso da massa magra e pela glicemia; PMM:Peso da massa magra; PMG:Peso da massa gorda; POMM:Porcentagem de massa magra; POMG:Porcentagem de massa gorda; TMB:Taxa metabólica basal

**Figura 7:** Curvas de insulina, glicemia e do GIR dos pacientes adultos com HP-SRGH e dos indivíduos do grupo de controle de acordo com a ausência de obesidade.

**A**



**B**

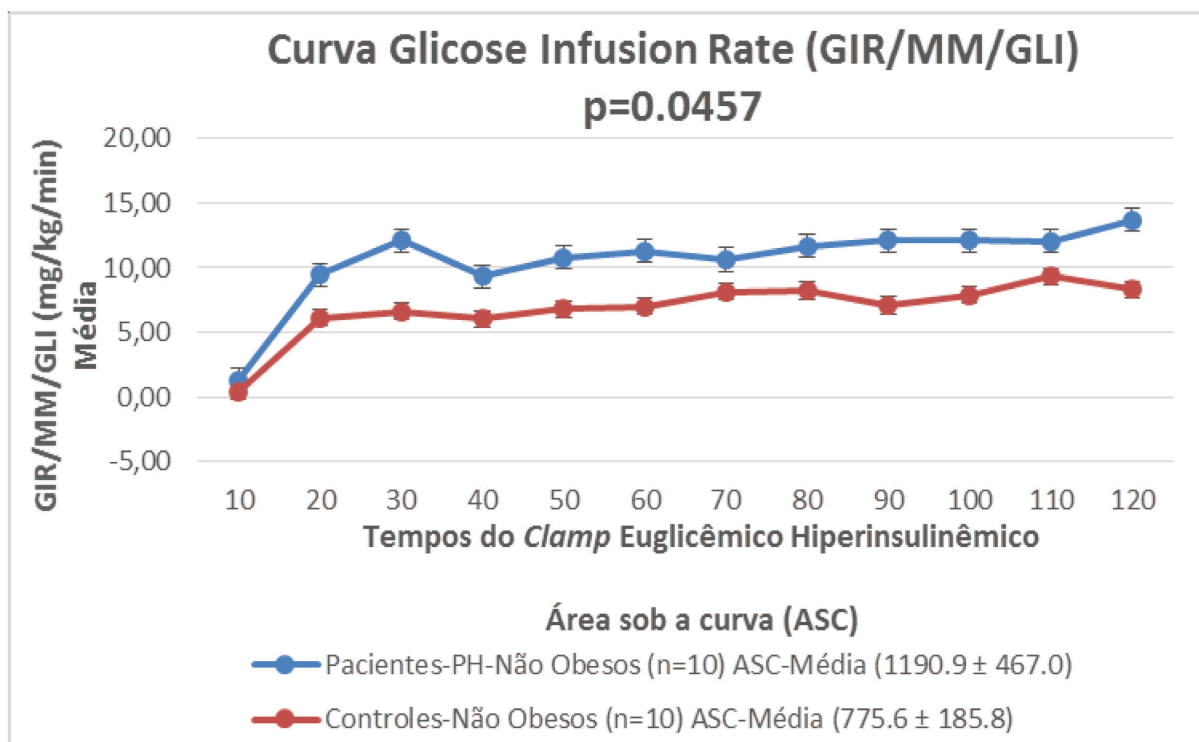


Valores de  $p < 0.05$  foram considerados significativos (Teste de Mann Whitney)

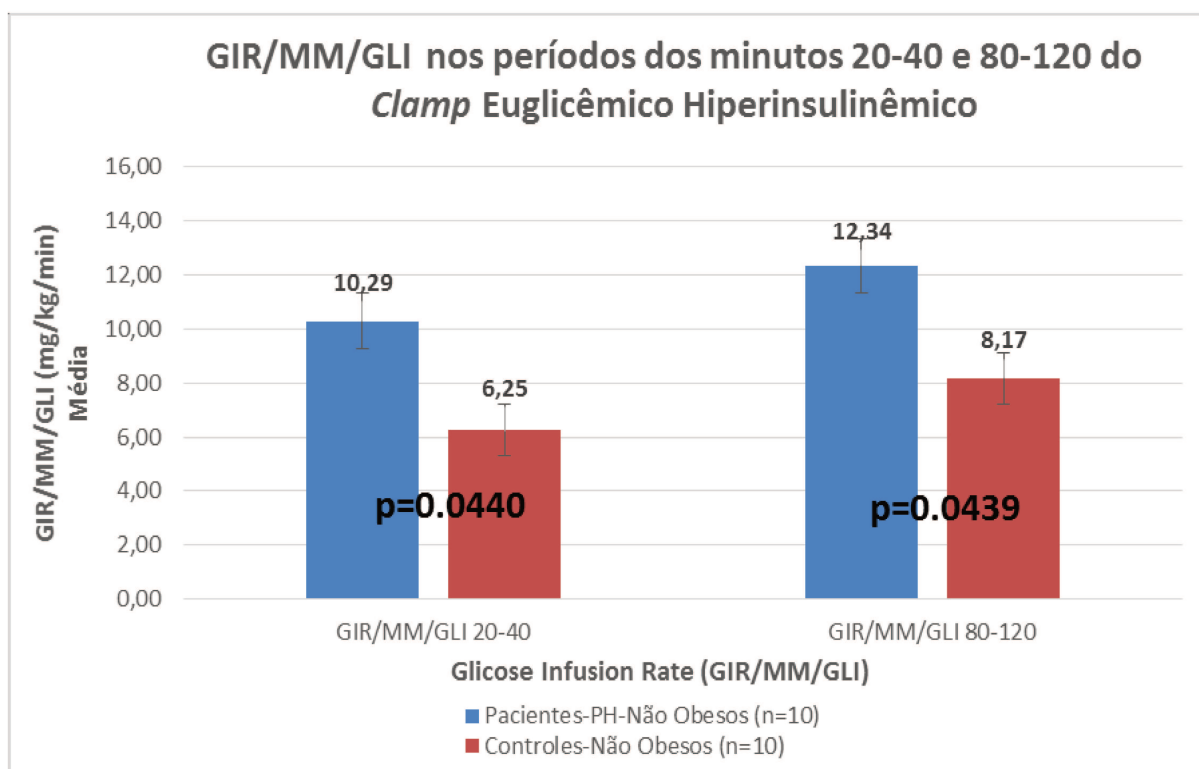


**Figura 8.** Curva da GIR durante o *clamp* e GIR por períodos dos pacientes adultos com HP-SRGH e dos indivíduos do grupo de controle de acordo com a ausência de obesidade.

A



B



Valores de  $p < 0.05$  foram considerados significativos (Teste de Mann Whitney)

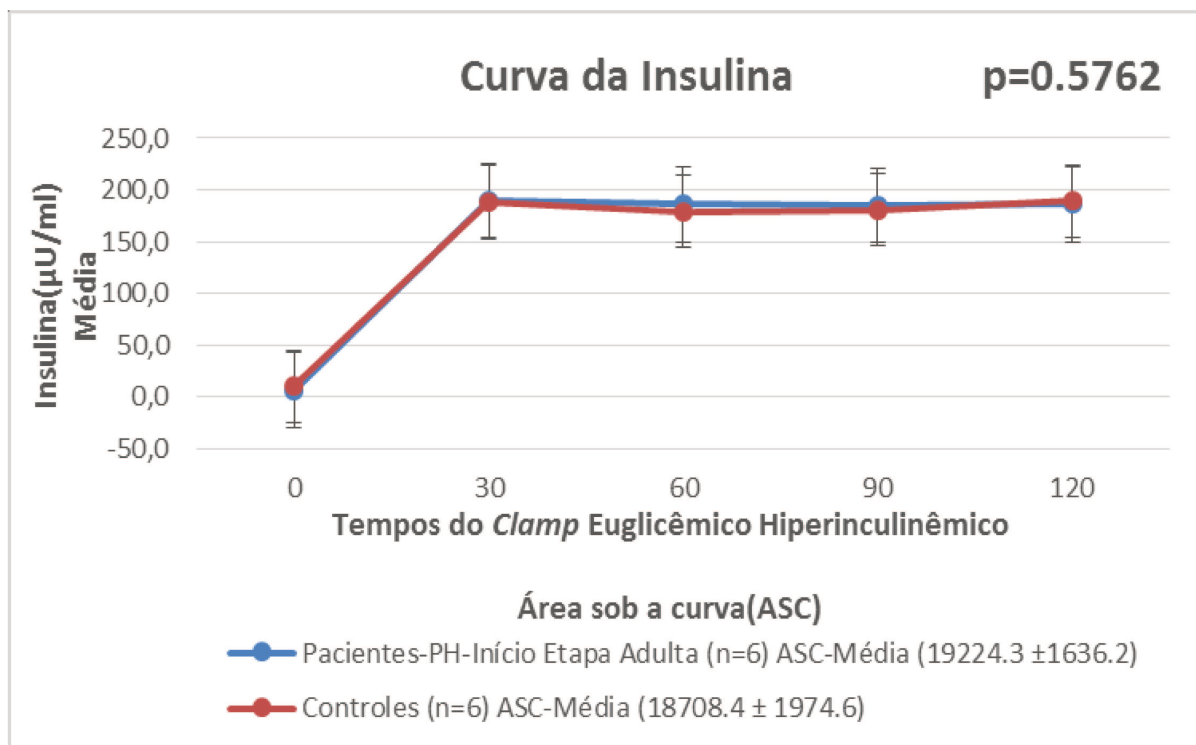
**Tabela 5:** Análise comparativa das características clínicas, laboratoriais, de sensibilidade à insulina e composição corporal dos pacientes com HP-SRGH com o início da doença na etapa adulta e dos seus indivíduos pareados do grupo de controle.

Variáveis	Pacientes HP-SRGH-IEA (n=6)	Controles (n=6)	p
SEXO (feminino/masculino)	3/3	3/3	1.0000
Frequência (%)	50/50	50/50	
IDADE (anos) Média ± SD	40.7 ± 11.9	40.2 ± 12.0	1.0000
Mediana (min-max)	41.5 (23.0-56.0)	41.5 (23.0-54.0)	
IMC (kg/m <sup>2</sup> ) Média ± SD	32.4 ± 9.8	34.0 ± 10.3	0.5752
Mediana (min-max)	31.7 (21.9-46.0)	32.7 (22.6-48.6)	
IGF_1 (ng/ml) Média ± SD	31.1 ± 9.4	133.7 ± 70.7	<b>0.0051</b>
Mediana (min-max)	30.6 (18.8-47.6)	111.3 (75.4-261.7)	
GLICEMIA (mg/dl) Média ± SD	81.1 ± 10.2	84.0 ± 7.7	0.6884
Mediana (min-max)	79.7 (70.8-92.5)	87.0 (73.2-92.3)	
INSULINA (μU/ml) Média ± SD	5.8 ± 5.1	10.6 ± 9.4	0.2971
Mediana (min-max)	4.4 (1.7-14.9)	6.0 (4.0-28.0)	
HOMA_IR Média ± SD	1.3 ± 1.1	2.3 ± 2.1	0.3776
Mediana (min-max)	1.0 (0.3-3.1)	1.3 (0.7-6.2)	
M (mg/kg/min) Média ± SD	3.1 ± 1.3	2.8 ± 1.1	1.0000
Mediana (min-max)	3.1 (1.6-5.2)	2.4 (1.9-4.3)	
MC/MM (mg/kg/min) Média ± SD	4.7 ± 1.6	4.1 ± 1.4	0.6304
Mediana (min-max)	4.7 (2.8-6.8)	3.7 (2.4-6.0)	
MC/MM/GLI (mg/kg/min) Média ± SD	5.9 ± 2.6	4.9 ± 2.0	0.5752
Mediana (min-max)	5.8 (2.9-9.3)	4.0 (2.5-7.6)	
PMM (Kg) Média ± SD	57.0 ± 18.1	65.9 ± 19.0	0.4704
Mediana (min-max)	55.6 (37.9-83.1)	66.0 (43.4-93.0)	
PMG (Kg) Média ± SD	29.8 ± 10.8	32.6 ± 17.6	0.8102
Mediana (min-max)	26.8 (19.3-44.7)	26.5 (15.8-61.6)	
POMM (%) Média ± SD	65.6 ± 6.3	68.2 ± 8.5	0.5752
Mediana (min-max)	65.6 (56.6-76.2)	71.1 (55.6-77.7)	
POMG (%) Média ± SD	34.4 ± 6.3	31.8 ± 8.5	0.5752
Mediana (min-max)	34.5 (23.8-43.4)	28.9 (22.3-44.4)	
TMB (cal/dia) Média ± SD	1731.7 ± 550.7	2002.7 ± 579.4	0.4704
Mediana (min-max)	1691.5 (1152.0-2525.0)	2007.0 (1319.0-2829.0)	

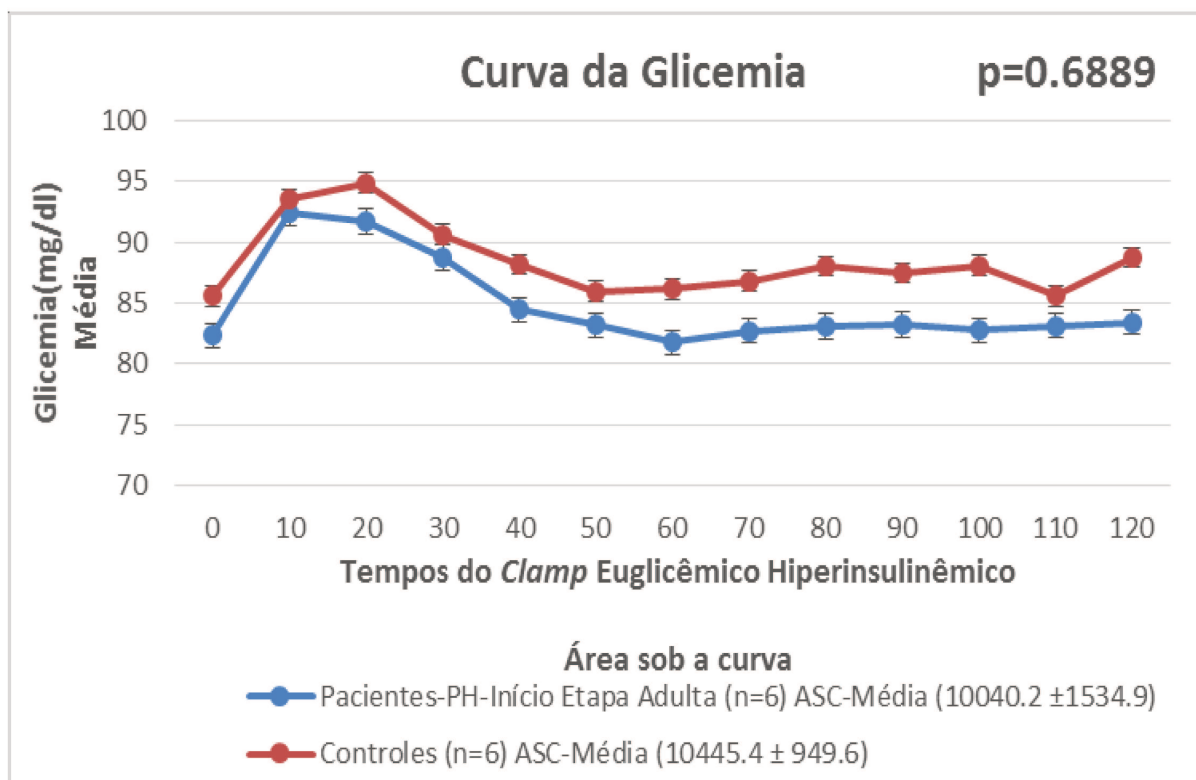
Valores de  $p < 0.05$  foram considerados significativos (Teste de Mann Whitney). HP-SRGH-IEA: Hipopituitarismo sem reposição de hormônio de crescimento com início na fase adulta; IGF-1: Fator de crescimento semelhante à insulina; HOMA-IR: Homeostatic model assessment insulin resistance; M: Taxa média de consumo de glicose; MC/MM: Taxa média de consumo de glicose corrigida pelo peso da massa magra; MC/MM/GLI: Taxa média de consumo de glicose corrigida pelo peso da massa magra e pela glicemia; PMM: Peso da massa magra; PMG: Peso da massa gorda; POMM: Porcentagem de massa magra; POMG: Porcentagem de massa gorda; TMB: Taxa metabólica basal

**Figura 9:** Curvas de insulina, glicemia e do GIR dos pacientes adultos com HP-SRGH com início da doença na etapa adulta e dos seus indivíduos pareados do grupo de controle.

**A**



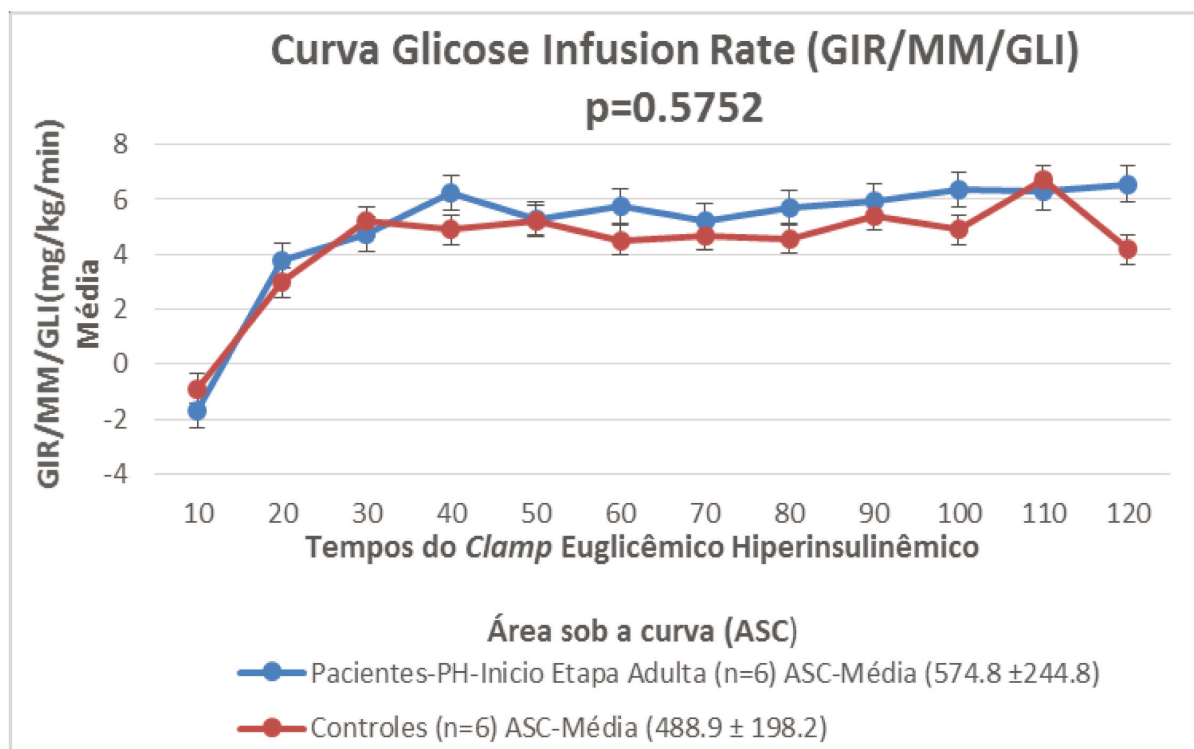
**B**



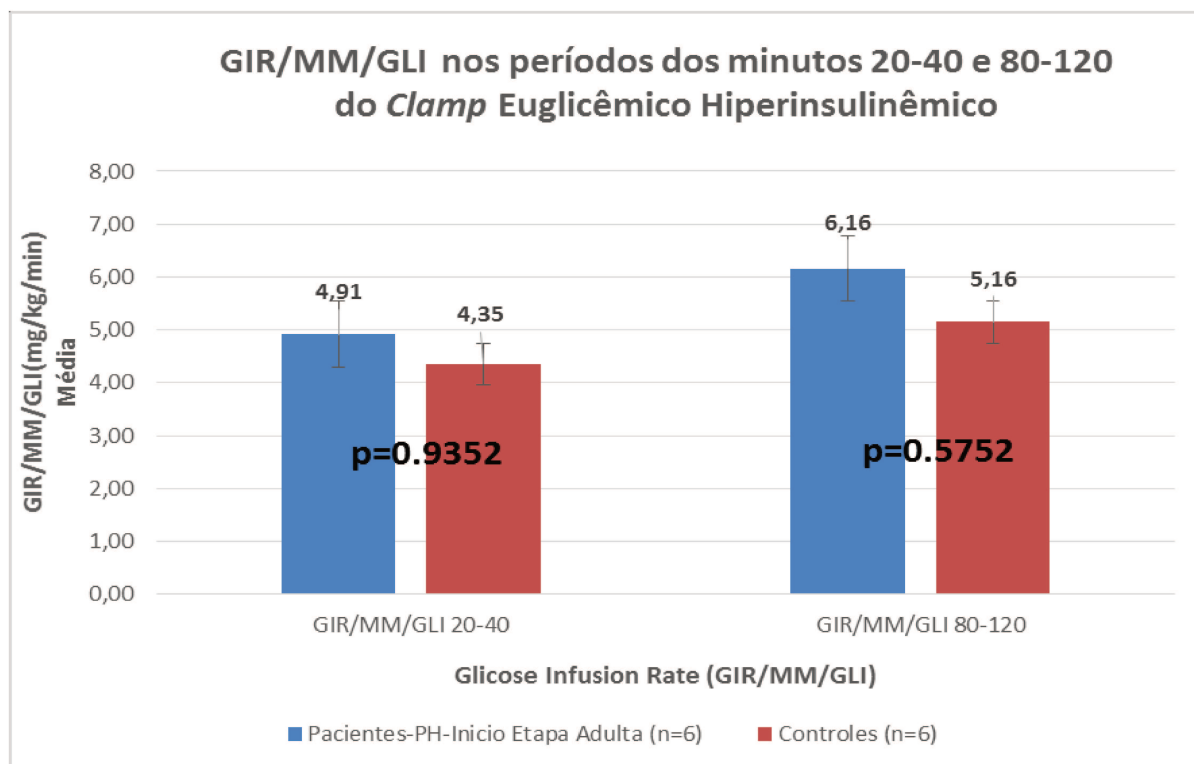
Valores de  $p < 0.05$  foram considerados significativos (Teste de Mann Whitney)

**Figura 10.** Curva da GIR durante o *clamp* e GIR por períodos dos pacientes adultos com HP-SRGH de início na etapa adulta e dos seus indivíduos pareados do grupo de controle.

**A**



**B**



Valores de  $p < 0.05$  foram considerados significativos (Teste de Mann Whitney)

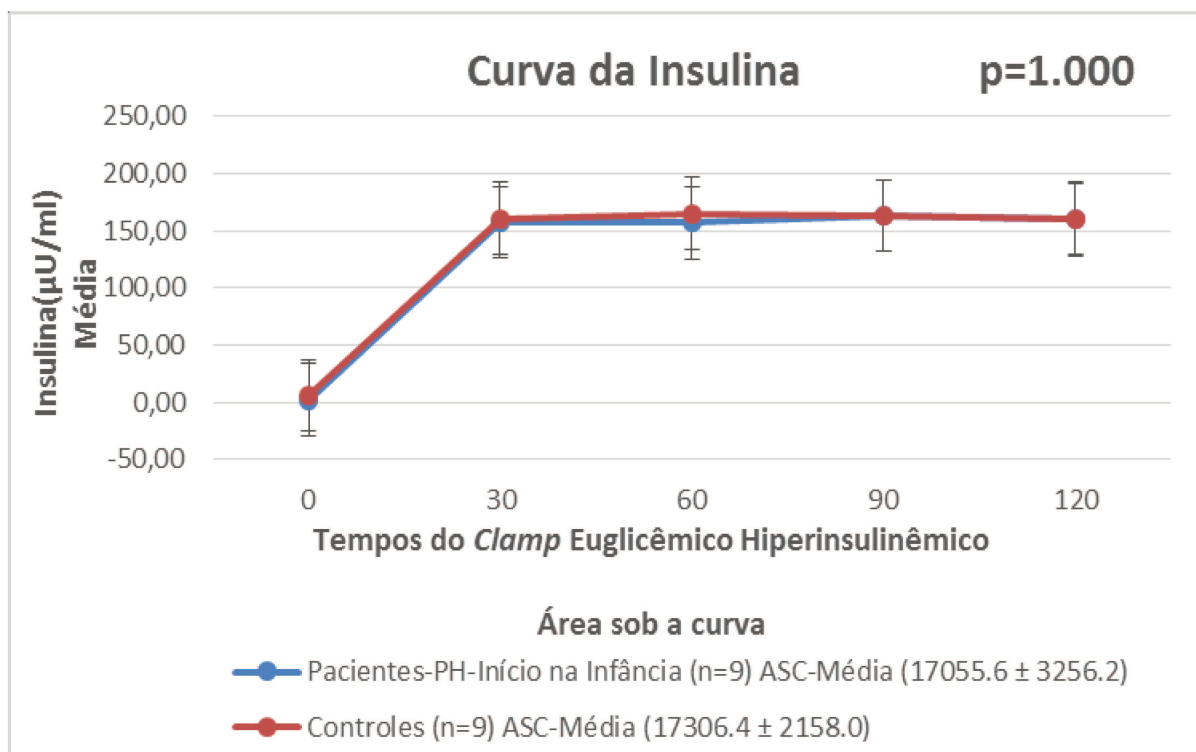
**Tabela 6:** Análise comparativa das características clínicas, laboratoriais, de sensibilidade à insulina e composição corporal dos pacientes adultos com HP-SRGH com o início da doença na infância e dos seus indivíduos pareados do grupo de controle.

Variáveis	Pacientes HP-SRGH-II (n=9)	Controles (n=9)	p
SEXO (feminino/masculino)	3/6	3/6	1.0000
Frequência (%)	33.3/66.7	33.3/66.7	
IDADE (anos) Média ± SD	29.0 ± 9.9	29.9 ± 9.5	0.6885
Mediana (min-max)	24.0 (22.0-50.0)	26.0 (21.0-50.0)	
IMC (kg/m <sup>2</sup> ) Média ± SD	22.1 ± 5.4	23.6 ± 4.6	0.2510
Mediana (min-max)	20.3 (17.7-35.1)	22.7 (17.9-34.9)	
IGF_1 (ng/ml) Média ± SD	42.8 ± 18.4	195.7 ± 56.6	<b>0.0004</b>
Mediana (min-max)	36.7 (18.4-71.7)	212.7 (102.4-286.1)	
GLICEMIA (mg/dl) Média ± SD	76.5 ± 5.1	87.3 ± 8.0	<b>0.0080</b>
Mediana (min-max)	77.5 (69.7-85.0)	88.3 (73.3-97.4)	
INSULINA (μU/ml) Média ± SD	1.9 ± 0.4	7.0 ± 6.3	<b>0.0002</b>
Mediana (min-max)	2.0 (0.9-2.0)	4.0 (2.1-20.6)	
HOMA_IR Média ± SD	0.7 ± 1.0	1.5 ± 1.4	<b>0.0082</b>
Mediana (min-max)	0.4 (0.3-3.3)	0.9 (0.4-4.7)	
M (mg/kg/min) Média ± SD	6.7 ± 2.7	5.2 ± 2.1	0.1653
Mediana (min-max)	6.8 (2.1-10.3)	4.8 (1.8-8.8)	
MC/MM (mg/kg/min) Média ± SD	9.4 ± 3.7	6.4 ± 2.0	<b>0.0474</b>
Mediana (min-max)	10.5 (3.0-13.7)	6.3 (2.6-9.5)	
MC/MM/GLI (mg/kg/min) Média ± SD	12.5 ± 5.3	7.3 ± 2.7	<b>0.0241</b>
Mediana (min-max)	13.5 (3.6-19.9)	7.3 (2.8-11.2)	
PMM (Kg) Média ± SD	44.3 ± 13.6	56.8 ± 11.7	<b>0.0419</b>
Mediana (min-max)	39.7 (30.5-71.9)	62.3 (38.8-72.3)	
PMG (Kg) Média ± SD	18.1 ± 6.2	14.9 ± 8.4	<b>0.0484</b>
Mediana (min-max)	17.6 (10.3-33.1)	13.5 (5.0-34.5)	
POMM (%) Média ± SD	70.8 ± 5.8	79.5 ± 8.1	<b>0.0437</b>
Mediana (min-max)	70.1 (62.2-79.6)	75.8 (67.7-92.9)	
POMG (%) Média ± SD	29.2 ± 5.8	19.4 ± 8.1	<b>0.0341</b>
Mediana (min-max)	29.9 (20.4-37.8)	18.8 (7.1-32.3)	
TMB (cal/dia) Média ± SD	1346.2 ± 414.4	1727.9 ± 354.3	<b>0.0419</b>
Mediana (min-max)	1208.0 (926.0-2186.0)	1893.0 (1181.0-2198.0)	

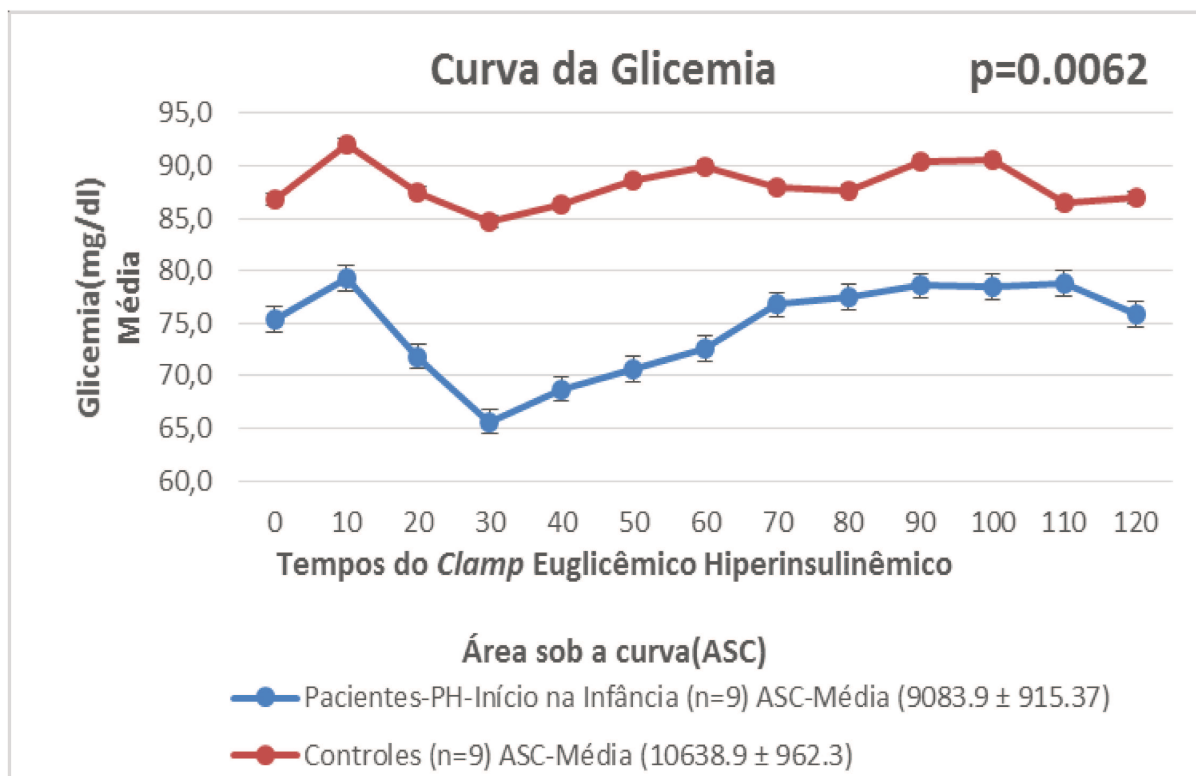
Valores de  $p < 0.05$  foram considerados significativos (Teste de Mann Whitney). HP-SRGH-II: Panhipopituitarismo sem reposição de hormônio de crescimento de início na infância; IGF-1: Fator de crescimento semelhante à insulina; HOMA-IR: Homeostatic model assessment insulin resistance; M: Taxa de consumo de glicose; MC/MM: Taxa média de consumo de glicose corrigida pelo peso da massa magra; MC/MM/GLI: Taxa média de consumo de glicose corrigida pelo peso da massa magra e pela glicemia; PMM: Peso da massa magra; PMG: Peso da massa gorda; POMM: Porcentagem de massa magra; POMG: Porcentagem de massa gorda; TMB: Taxa metabólica basal

**Figura 11:** Curvas da insulina, glicemia e do GIR dos pacientes adultos com HP-SRGH com início da doença na infância e dos seus indivíduos pareados do grupo de controle.

A



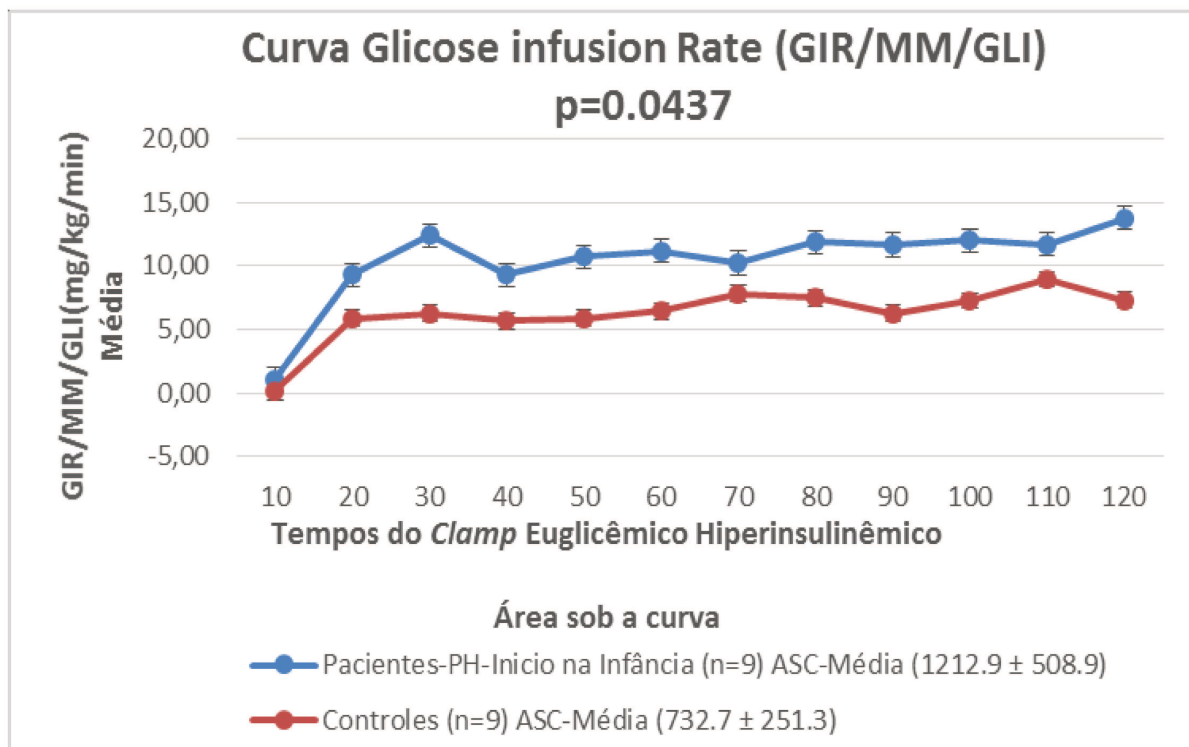
B



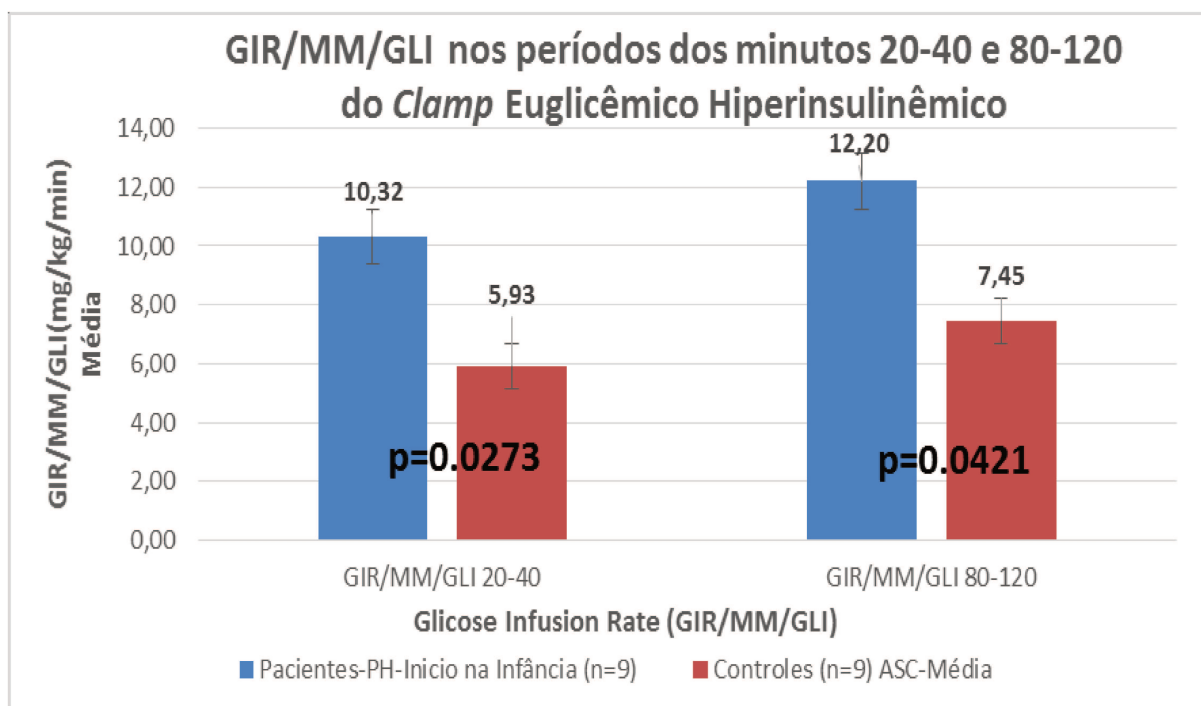
Valores de  $p < 0.05$  foram considerados significativos (Teste de Mann Whitney)

**Figura 12.** Curva da GIR durante o *Clamp* e GIR por períodos dos pacientes adultos com HP-SRGH de início na infância e dos seus indivíduos pareados do grupo de controle.

A



B



Valores de  $p < 0.05$  foram considerados significativos (Teste de Mann Whitney)

## E- DISCUSSÃO

A associação da resistência à insulina e o hipopituitarismo no paciente adulto sem reposição de hormônio de crescimento tem sido relatada após a publicação em 1989 dos estudos de Jorgensen e cols. e Salomon e cols. (202,203), no entanto, esta associação é controversa. Embora no decorrer destes anos alguns estudos tenham mostrado que estes pacientes têm diminuição da sensibilidade à insulina (182-185), outros estudos mostraram que não existe uma diminuição da sensibilidade à insulina (191-194,204). Recentemente demonstramos uma melhor sensibilidade à insulina avaliada pelo método HOMA-IR em um grupo de 43 pacientes com PH sem reposição de hormônio de crescimento, quando comparado a um grupo controle pareado por idade, gênero e IMC (194). A controversa neste tema é tão evidente que em 2016 o consenso de hipopituitarismo da sociedade de endocrinologia menciona no seu texto que a presença de resistência à insulina é uma das características clínicas dos pacientes adultos com hipopituitarismo (1), no entanto, em 2018 numa extensa revisão sobre a reposição de GH em adultos com hipopituitarismo os autores mencionam que a presença de resistência à insulina não é uma característica destes pacientes (195). Baseado nestas contradições ou controversas presentes na literatura com relação a este tema, nos decidimos realizar o presente estudo onde avaliamos a sensibilidade à insulina através do método padrão-ouro, o CEH e, adicionalmente, a CC por meio da bioimpedância elétrica, em pacientes adultos com HP-SRGH e comparalos a um grupo de controle formado por indivíduos com função hipofisária normal pareado por idade, sexo e IMC.

Com relação às características clínicas e demográficas da população participante do estudo podemos observar que cada grupo estava formado por 6 mulheres e 9 homens. Além disso observamos que os dois grupos apresentaram 5 participantes obesos. Um outro dato importante é que no grupo de pacientes adultos com HP-SRGH dos 15 participantes 9 apresentam HP desde a infância. Também observamos que os pacientes apresentaram menores valores de IGF-1 quando comparado ao grupo de controle, questão esta que pode ser facilmente explicada, já que os nossos pacientes não estavam sob terapia de reposição com GH e o grupo de controle era formado por indivíduos com função hipofisária normal.

Assim, através do método CEH, nosso estudo demonstrou que pacientes adultos com HP-SRGH mostraram sensibilidade à insulina semelhante, quando comparados ao grupo de controle, como observado nos valores de MC/PMM/GLI e da área sob a curva da GIRC/PMM/GLI. Além disso, observamos durante o *clamp* padrões consumo de glicose nos



períodos dos minutos 20-40 e 80-120 semelhantes entre os dois grupos. Por outro lado encontramos no grupo de pacientes adultos com HP-SRGH níveis mais baixos de glicemia de jejum, insulina em jejum e HOMA-IR, além disso, quando observamos a área sob a curva da glicose durante o *clamp*, descobrimos que a mesma foi significativamente menor nos pacientes adultos com HP-SRGH com uma área sob a curva de insulina semelhante à do grupo de controle. Utilizando o método de bioimpedância elétrica, observamos que os pacientes adultos com HP-SRGH apresentaram um aumento no percentual de massa gorda e uma menor quantidade de massa magra, o que também se refletiu na presença de uma menor TMB como esperado para estes pacientes.

Em relação à sensibilidade à insulina em pacientes adultos com HP-SRGH, embora alguns estudos tenham mostrado que estes pacientes apresentam diminuição da sensibilidade à insulina (182-185), assim como em nosso estudo, outros autores não demonstraram diminuição na sensibilidade à insulina em humanos com deficiência de GH e em animais com *nocaute* do receptor do GH (191-194,204). Mesmo não apresentando uma diferença significativa, os nossos resultados estão mais próximos dos encontrados em alguns estudos em humanos e animais, que mostraram que pacientes com deficiência GH e camundongos com *nocaute* do receptor de GH apresentam uma melhor sensibilidade à insulina (191,205,206). Outro achado importante do nosso estudo que reforça a ideia da não existência de diminuição da sensibilidade à insulina, foram os menores níveis de glicemia de jejum, insulina e HOMA-IR presentes nos pacientes adultos com HP-SRGH. Estes achados estão em concordância com os apresentados por outros autores (191,206-212). Além disso, não achamos na literatura estudos com CEH mostrando o cálculo e a comparação da área sob a curva da glicemia e insulina de pacientes adultos com HP-SRGH comparados a indivíduos de função hipofisária normal.

Nesse sentido, primeiramente é importante explicar porque se os valores de MC/PMM/GLI e da curva GIRC/PMM/GLI foram mais elevados, a diferença da sensibilidade à insulina não foi significativa. Na nossa opinião este resultado pode estar influenciado pelo pequeno tamanho da amostra e fundamentalmente pelas variações nos desvios padrão do MC/PMM/GLI presentes nos pacientes. Porém, um fato importante que não deixa dúvida, é que os nossos pacientes adultos com HP-SRGH não apresentam diminuição da sensibilidade à insulina. Com relação aos menores valores de glicemia, insulina de jejum e HOMA-IR podem ser devidos à ausência de hormônios contra-reguladores da insulina, como o GH, que poderia resultar na diminuição da taxa de produção de glicose hepática, levando a menores níveis de glicose e

consequentemente a menores níveis de insulina em jejum nos pacientes adultos com HP-SRGH (213,214). Outra explicação plausível para estes resultados, seria que a diminuição do IGF-1 sérico nesses pacientes levaria a uma expressão aumentada do receptor de IGF-1 o que permitiria que a insulina se ligue mais facilmente aos receptores de IGF-1, podendo justificar os níveis mais baixos de insulina no sangue encontrados em nossos pacientes. Além disso, a ação da insulina via receptor de IGF-1 poderia diminuir os níveis de glicose, como já demonstrado anteriormente em modelos animais (215), o que poderia resultar em valores menores de HOMA-IR nesses pacientes.

Já a presença durante o *clamp* de uma área sob a curva de glicemia menor nos pacientes na presença de uma curva de insulina semelhante quando comparado ao grupo de controle pode ser consequência de uma maior sensibilidade dos tecidos periféricos à insulina exógena (191, 213). Outro fator que poderia explicar estes resultados seria a diminuição das reservas de glicogênio muscular e hepático, como já demonstrado em estudos em animais com *nocaute* do receptor de GH (216,217). Isto poderia explicar também como mostrado em alguns estudos, porque os pacientes com hipopituitarismo demoram mais para se recuperar da de um evento de hipoglicemia (210,213).

Uma importante observação derivada da análise dos dados referentes à sensibilidade à insulina, é que pelo método HOMA-IR, os pacientes adultos com PHSRGH apresentaram aumento da sensibilidade à insulina e, pelo método padrão-ouro, não houve diferenças com o grupo controle. Essa diferença pode ser explicada porque, o HOMA-IR, avalia a sensibilidade à insulina em estado de jejum, quando o consumo de glicose é realizado fundamentalmente pelos tecidos que não dependem de insulina para a captação de glicose. Este modelo pressupõe que a sensibilidade à insulina seria a mesma no fígado e nos tecidos periféricos (146,169). Já em pacientes com hipopituitarismo a deficiência de GH causa uma diminuição na taxa de produção hepática de glicose, principalmente em jejum, resultando em níveis mais baixos de glicose, insulina e de HOMA-IR (213,214). Por outro lado, o CEH baseia-se no conceito de que, sob condições de glicemia e hiperinsulinemia constantes, com a supressão total da produção hepática de glucose, a quantidade de glicose consumida pelo organismo seria igual à quantidade de glicose infundida durante o teste (146,169). Essa supressão da produção hepática de glicose anularia uma possível interferência derivada da deficiência de GH, o que justificaria a diferença de resultado entre os dois métodos.

Na avaliação da composição corporal, nossos pacientes adultos com HP-SRGH apresentaram maiores valores de POMG e menores valores de POMM, PMM e TMB. Esses resultados estão de acordo com varios estudos, que mostram que essas alterações na composição corporal são características clássicas de pacientes com HP-SRGH (218-223) e estão presentes mesmo em pacientes com IMC normal (219). Esses achados podem ser explicados, uma vez que sabe-se que o GH tem efeito anabólico no tecido muscular e lipolítico sobre o tecido adiposo (224).

Quanto à relação da composição corporal com a sensibilidade à insulina, sabe-se que o aumento do tecido adiposo em indivíduos saudáveis está diretamente relacionado à diminuição da sensibilidade à insulina. Curiosamente, o nosso estudo mostrou através do método do CEH que, apesar da composição corporal desfavorável, os pacientes adultos com HP-SRGH não apresentaram uma diminuição na sensibilidade à insulina quando comparados aos indivíduos do grupo de controle. Este resultado já foi demonstrado em alguns estudos experimentais em camundongos (225-228). Talvez o aumento da massa gorda encontrado nesses pacientes possa estar relacionado a um maior aumento da gordura subcutânea do que à gordura visceral, como já demonstrado em camundongos com nocaute do receptor de GH (225). Sabe-se que o aumento da gordura visceral está associado à diminuição da sensibilidade à insulina enquanto a gordura subcutânea não apresenta essa associação (229,230). Isto sugere que talvez nossos pacientes adultos com HP-SRGH pudessem apresentar um percentual de gordura subcutânea maior que a visceral, o que justificaria a não diminuição da sensibilidade à insulina apesar da maior quantidade de gordura presente nesses pacientes.

Quando correlacionamos as variáveis estudadas com os valores de MC/PMM/GLI em cada grupo, observamos, que no grupo de pacientes uma melhor sensibilidade à insulina estava correlacionada com menores valores de glicemia, IMC, PMM, PMG, e POMG, além de maiores valores de POMM. Curiosamente, a melhor sensibilidade à insulina correlacionou-se também com o início da doença na infância. Neste sentido, ressaltamos que não encontramos na literatura estudos em humanos fazendo esta correlação. Por outro lado estes resultados estão em concordância com os achados de alguns estudos em animais (231,232). Na nossa opinião, a correlação entre melhor sensibilidade à insulina e o início da doença na infância, poderia ser explicado devido a estes pacientes apresentarem IMC, PMM e PMG menor com maior POMM que os pacientes que adquiriram a doença já na etapa adulta. Esta diferença na composição corporal pode estar relacionada aos efeitos diferentes do GH sobre o tecido adiposo e muscular em cada etapa da vida. Provavelmente a falta de exposição ao GH na infância poderia causar

mudanças nas características do tecido muscular e adiposo, perpetuando estas diferenças em relação ao grupo de pacientes que adquiriram a doença na etapa adulta, assim os pacientes que iniciaram a doença na infância seriam mais sensíveis à insulina. Outra questão interessante que deriva-se de esta análise é que os a melhor sensibilidade à insulina correlacionou-se com os menores valores de glicemia mas, não com os menores valores de insulina. Este resultado se corresponde com os achados em estudos feitos em camundongos (231,232). Nestes estudo evidenciou-se que os níveis baixos de glicose apresentam-se fundamentalmente em camundongos mais jovens e que com o aumento da idade eles aumentam e chegam a níveis semelhantes aos camundongos normais. Por outro lado os níveis de insulina permanecem baixos em toda a etapa da vida dos camundongos, sendo a hipoinsulinemia uma marca constante destes camundongos (231,232). Todo isto pode explicar o porque a melhor sensibilidade à insulina não teve correlação com os níveis de insulina e sem com os da glicose, e ainda sugere uma explicação pausível de porque os pacientes com PH-SRGH de início na infância associaram-se com uma melhor sensibilidade à insulina.

Por outro lado, quando realizamos esta mesma correlação no grupo de controle, observamos, que a melhor sensibilidade à insulina está relacionada com menores valores de insulina, HOMA-IR, IMC, PMM, PMG e POMG, assim como com uma maior POMM. Este resultado se corresponde com o encontrado na literatura, onde existe um consenso neste sentido. Em indivíduos normais esta relação entre melhor sensibilidade à insulina e menor quantidade de gordura e o aumento da massa magra está bem estabelecida, assim como com menores níveis de insulina e HOMA-IR (233).

Quando comparamos os pacientes adultos com HP-SRGH que apresentavam obesidade com seus controles pareados observamos que a sensibilidade à insulina foi semelhante entre os dois grupos e que só foram diferentes os valores de IGF-1. Por outro lado quando fizemos a mesma comparação entre os pacientes adultos com HP-SRGH não obesos e seus controles pareados, encontramos que os pacientes apresentavam uma melhor sensibilidade à insulina, apesar de apresentar maior quantidade de gordura e menor quantidade de massa magra. Já quando realizada esta comparação após a divisão do grupo de pacientes de acordo com a etapa em que começou a doença e os seus controles pareados, observamos que os pacientes com início da doença na etapa adulta apresentaram sensibilidade à insulina e composição corporal semelhante, com menores valores de IGF-1. Por outro lado, quando comparamos os pacientes com início da doença na infância com seus indivíduos do grupo de controle pareados

observamos que os mesmos apresentavam menores níveis de IGF-I. Além disso, apresentaram uma melhor sensibilidade à insulina apesar de apresentar maior quantidade massa gorda e menor quantidade de massa magra.

Devemos explicar que o fato de que, o grupo de pacientes com HP-SRGH não obeso e o HP-SRGH com início na infância apresentassem melhor sensibilidade à insulina apesar de apresentar um CC desfavorável com relação aos seus controles pareados, não sendo assim na comparação dos controles com o grupo de HP-SRGH obeso e o HP-SRGH de início na etapa adulta. Na nossa opinião não é um achado casual, ele pode ser explicado através da análise de correlação, que mostrou que a melhor sensibilidade à insulina estava relacionada com o IMC menor e com o início da doença na infância. O que sugere que os pacientes com menor IMC são os que começaram com doença na infância, daí a presença de uma melhor sensibilidade à insulina nos dois grupos.

Não encontramos na literatura estudos em humanos analisando estes subgrupos de pacientes quando comparados com controles pareados. Por outro lado, os nossos resultados estão em concordância com os achados de alguns estudos em camundongos, estes estudos mostraram que camundongos magros com nocaute do receptor do GH apresentavam melhor sensibilidade à insulina que os controles magros apesar de ter maior quantidade gordura e menos massa magra (191,225,226,231,232). Curiosamente igual ao nosso estudo, um desses trabalhos, comparou camundongos com nocaute do receptor de GH em etapas iniciais da vida, na etapa adulta e com um grupo controle. Este estudo mostrou que na comparação dos três grupos, os dois primeiros apresentavam melhor sensibilidade à insulina pese a apresentar maior quantidade de gordura e menor massa magra quando comparado a camundongos normais. Ao mesmo tempo, compararam os dois grupos de camundongos com nocaute do receptor de GH e observaram que os camundongos que sofreram *nocaute* do receptor de GH nas primeiras semanas de vida apresentavam uma melhor sensibilidade à insulina com porcentagens de gordura semelhante, mas com maior quantidade de gordura subcutânea que visceral, quando comparado aos camundongos que sofreram nocaute do receptor de GH na etapa adulta (226,231,232,234). Outro achado interessante que chamou a nossa atenção foi que nos pacientes com HP-SRGH não obesos e nos HP-SRGH de início na infância com relação aos seus controles pareados apresentaram uma taxa de infusão de glicose maior também nos períodos dos minutos 20-40 e 80-120 do *clamp*. Este achado poderia ter relação como explicado anteriormente, com a presença de menores reservas de glicose e glicogênio nos pacientes com HP-SRGH o que faria com que os pacientes apresentassem um maior consumo

nos primeiros minutos do *clamp* e condição esta que persistiu mesmo após receber taxas de infusão de glicose importantes (216,217), o que sumado à melhor sensibilidade à insulina destes pacientes faria com que o GIR durante as duas horas do *clamp* seja significativamente maior como mostrado na maior área sob a curva.

Estes dados sugerem que talvez a etapa da vida em que acontece a deficiência do GH teria um influencia importante na composição corporal, nas características e diferenciação do tecido adiposo, na quantidade e qualidade da massa magra assim como na sensibilidade à insulina.

Podemos dizer que o nosso estudo apresentou como pontos fortes, a avaliação da sensibilidade à insulina através do CEH, que é o método padrão ouro para esta avaliação. Além disso, nosso estudo utilizou um grupo de controle pareado pela idade, sexo e IMC. Ressaltamos que estas variáveis exercem grande influência nas características estudadas. Outra questão importante foi o critério de seleção dos pacientes, onde só foram estudados pacientes com deficiência de todos os hormônios adenohipofisários sob reposição hormonal convencional e sem reposição de GH, permitindo assim, que tivéssemos uma amostra homogênea de pacientes, o que levaria a conclusões mais confiáveis e de maior rigor científico. Outro aspecto importante basea-se em que não foram encontrados estudos em humanos que correlacionassem a sensibilidade à insulina avaliada através do CEH com as características da composição corporal e etapa de início da doença em pacientes adultos com HP-SRGH quando comparados com um grupo de controle pareado.

Poderia considerar-se como ponto débil o pequeno tamanho da amostra que é consequência da baixa frequência da doença e do rígido critério de seleção. Além disso, não realizamos investigação em relação à distribuição de gordura corporal que poderia auxiliar no entendimento dos nossos resultados

Em resumo, demonstramos que os pacientes adultos com HP-SRGH não apresentam diminuição da sensibilidade à insulina apesar de apresentar maior quantidade de gordura e menor quantidade de massa magra, porém os pacientes com o início da doença na infância, apresentarm melhor sensibilidade à insulina que os pacientes que adquiriram a doença na idade adulta e que do grupo controle pareado. Todas estas diferenças na nossa opinião podem estar relacionadas com o tempo de exposição ao GH, a etapa da vida em que acontece a deficiência do GH e com os efeitos deste sobre cada tecido em cada etapa da vida.

## **F-CONCLUSÕES**

Este estudo evidenciou que não houve diminuição da sensibilidade à insulina nos pacientes adultos com HP-SRGH apesar de ter maior quantidade de gordura e menor quantidade de massa magra que os indivíduos do grupo de controle pareados pela idade, sexo e IMC.

Demonstramos que no grupo de pacientes adultos com HP-SRGH, que uma melhor sensibilidade à insulina está relacionada com menores valores de IMC, PMM, PMG, POMG assim como com menores níveis de glicemia e maiores valores de POMM. Além disso, verificamos também que nos pacientes adultos com HP-SRGH uma melhor sensibilidade à insulina está associada com o início da doença na infância.

Verificamos também que os pacientes adultos com HP-SRGH não obesos apresentaram uma melhor sensibilidade à insulina que os indivíduos do grupo de controle não obesos apesar de apresentar uma maior quantidade de gordura e uma menor quantidade de massa magra.

Este trabalho demonstrou ainda que, os pacientes adultos com HP-SRGH de início na infância apresentaram uma melhor sensibilidade à insulina apesar de ter uma maior quantidade de gordura e menor quantidade de massa magra, quando comparados aos seus indivíduos pareados do grupo de controle.

## **G-PERSPECTIVAS FUTURAS**

Os pacientes com PH sem reposição de hormônio de crescimento apresentam como características marcantes o aumento da massa gorda e diminuição da massa magra, além de diminuição da qualidade de vida. Neste sentido, dado os conhecidos benefícios que apresenta o hormônio de crescimento sobre estas características, começaremos com a reposição do hormônio de crescimento nestes pacientes. Antes de começar o tratamento com GH os pacientes terão uma avaliação da sensibilidade à insulina e da composição corporal, avaliação esta que foi relatada ao longo do presente trabalho, e terão também uma avaliação de qualidade de vida. Posteriormente e após 6 meses de tratamento com GH, será feita a mesma avaliação da sensibilidade à insulina, composição corporal e de qualidade de vida. Consideramos que o entendimento das características metabólicas, de sensibilidade à insulina e da composição corporal, assim como o efeito do tratamento com GH nestas variáveis, poderá contribuir para o esclarecimento da fisiopatologia dos distúrbios metabólicos presentes nestes pacientes e em futuro próximo, otimizar a terapia proposta atualmente para estes casos.



## Referências

1. Fleseriu M, Hashim IA, Karavitaki N, Melmed S, Murad MH, Salvatori R, Samuels MH. Hormonal Replacement in Hypopituitarism in Adults: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *J Clin Endocrinol Metab.* 2016; 101:3888-3921.
2. Bates AS, Van't Hoff W, Jones PJ, Clayton RN. The effect of hypopituitarism on life expectancy. *J Clin Endocrinol Metab.* 1996; 81:1169-1172.
3. Rosen T, Bengtsson BA. Premature mortality due to cardiovascular disease in hypopituitarism. *Lancet.* 1990; 336:285-288.
4. Regal M, Paramo C, Sierra SM, Garcia-Mayor RV. Prevalence and incidence of hypopituitarism in an adult caucasian population in northwestern spain. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2001; 55:735-740.
5. Galofre JC, Garcia-Mayor RV, Fluiters E, Fernandez-Calvet L, Rego A, Paramo C, Andrade MA. Incidence of different forms of thyroid dysfunction and its degrees in an iodine sufficient area. *Thyroidology.* 1994; 6:49-54
6. Arlt W, Allolio B. Adrenal insufficiency. *Lancet.* 2003; 361:1881-1893.
7. Brod M, Højbjørre L, Adalsteinsson JE, RasmussenMH. Assessing the impact of growth hormone deficiency and treatment in adults: development of a new disease-specific measure. *J Clin Endocrinol Metab.* 2014; 99:1204-1212.
8. Sassolas G, Chazot FB, Jaquet P, et al. GH deficiency in adults: an epidemiological approach. *Eur J Endocrinol.* 1999; 141:595-600.
9. Stochholm K, Gravholt CH, Laursen T, et al. Incidence of GH deficiency - a nationwide study. *Eur J Endocrinol.* 2006; 155:61-71.
10. Juul KV, SchroederM, Rittig S, Nørgaard JP. National surveillance of central diabetes insipidus (CDI) in Denmark: results from 5 years registration of 9309 prescriptions of desmopressin to 1285 CDI patients. *J Clin Endocrinol Metab.* 2014; 99:2181-2187.
11. Ntali G, Karavitaki N. Efficacy and complications of pituitary irradiation. *Endocrinol Metab Clin North Am.* 2015; 44:117-126.

12. Trifanescu R, Ansorge O, Wass JA, Grossman AB, Karavitaki N. Rathke's cleft cysts. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2012; 76:151-160.
13. Capatina C, Christodoulides C, Fernandez A, et al. Current treatment protocols can offer a normal or near-normal quality of life in the majority of patients with non-functioning pituitary adenomas. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2013; 78:86-93.
14. Fernandez A, Brada M, Zabulienė L, Karavitaki N, Wass JA. Radiation-induced hypopituitarism. *Endocr Relat Cancer*. 2009; 16:733-772.
15. Karavitaki N, Cudlip S, Adams CB, Wass JA. Craniopharyngiomas. *Endocr Rev*. 2006; 27:371-397.
16. Bülow B, Hagmar L, Mikoczy Z, Nordström CH, Erfurth EM. Increased cerebrovascular mortality in patients with hypopituitarism. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 1997; 46:75-81.
17. Sherlock M, Reulen RC, Alonso AA, et al. ACTH deficiency, higher doses of hydrocortisone replacement, and radiotherapy are independent predictors of mortality in patients with acromegaly. *J Clin Endocrinol Metab*. 2009; 94:4216-4223.
18. Tomlinson JW, Holden N, Hills RK, Wheatley K, Clayton RN, Bates AS, Sheppard MC, Stewart PM. Association between premature mortality and hypopituitarism. West midlands prospective hypopituitary study group. *Lancet*. 2001; 357:425-431.
19. Zueger T, Kirchner P, Herren C, et al. Glucocorticoid replacement and mortality in patients with nonfunctioning pituitary adenoma. *J Clin Endocrinol Metab*. 2012; 97:1938-1942.
20. Ntali G, Capatina C, Fazal-Sanderson V, et al. Mortality in patients with non-functioning pituitary adenoma is increased: systematic analysis of 546 cases with long follow-up. *Eur J Endocrinol*. 2016; 174:137-145.
21. Hakkaart-van Roijen L, Beckers A, Stevenaert A, Rutten FF. The burden of illness of hypopituitary adults with growth hormone deficiency. *Pharmacoeconomics*. 1998; 14:395-403.
22. Ehrnborg C, Hakkaart-Van Roijen L, Jonsson B, Rutten FF, Bengtsson BA, Rosén T. Cost of illness in adult patients with hypopituitarism. *Pharmacoeconomics*. 2000; 17:621-628.

23. Holmer H, Svensson J, Rylander L, et al. Psychosocial health and levels of employment in 851 hypopituitary Swedish patients on long-term GH therapy. *Psychoneuroendocrinology*. 2013; 38: 842-852.
24. Schneider HJ, Kreitschmann-Andermahr I, Ghigo E, Stalla GK, Agha A. Hypothalamopituitary dysfunction following traumatic brain injury and aneurysmal subarachnoid hemorrhage: A systematic review. *JAMA*. 2007; 298:1429-1438.
25. Prager O, Braunstein GD. X-chromosome-linked kallmann's syndrome: Pathology at the molecular level. *J Clin Endocrinol Metab*. 1993; 76:824-826.
26. Rugarli EI, Ballabio A. Kallmann syndrome. From genetics to neurobiology. *JAMA*. 1993; 270:2713-2716.
27. Kadva A, Di WL, Djahanbakhch O, Monson J, Silman R. Evidence for the bauman variant in kallmann's syndrome. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 1996; 44:103-110.
28. Bauman A. Markedly delayed puberty or kallmann's syndrome variant. *J Androl*. 1986; 7:224-227.
29. Bray GA, Dahms WT, Swerdloff RS, Fiser RH, Atkinson RL, Carrel RE. The prader-willi syndrome: A study of 40 patients and a review of the literature. *Medicine (Baltimore)*. 1983; 62:59-80.
30. Ledbetter DH, Mascarello JT, Riccardi VM, Harper VD, Airhart SD, Strobel RJ. Chromosome 15 abnormalities and the prader-willi syndrome: A follow-up report of 40 cases. *Am J Hum Genet*. 1982; 34:278-285.
31. Green JS, Parfrey PS, Harnett JD, Farid NR, Cramer BC, Johnson G, Heath O, McManamon PJ, O'Leary E, Pryse-Phillips W. The cardinal manifestations of bardet-biedl syndrome, a form of laurence-moon-biedl syndrome. *N Engl J Med*. 1989; 321:1002-1009.
32. Sheng HZ, Zhadanov AB, Mosinger B, Jr., Fujii T, Bertuzzi S, Grinberg A, Lee EJ, Huang SP, Mahon KA, Westphal H. Specification of pituitary cell lineages by the lim homeobox gene *lhx3*. *Science*. 1996; 272:1004-1007.
33. Ellsworth BS, Butts DL, Camper SA. Mechanisms underlying pituitary hypoplasia and failed cell specification in *lhx3*-deficient mice. *Dev Biol*. 2008; 313:118-129.

34. Cogan JD, Wu W, Phillips JA, 3rd, Arnhold JJ, Agapito A, Fofanova OV, Osorio MG, Bircan I, Moreno A, Mendonca BB. The prop1 2-base pair deletion is a common cause of combined pituitary hormone deficiency. *J Clin Endocrinol Metab.* 1998; 83:3346-3349.
35. Wu W, Cogan JD, Pfaffle RW, Dasen JS, Frisch H, O'Connell SM, Flynn SE, Brown MR, Mullis PE, Parks JS, Phillips JA, 3rd, Rosenfeld MG. Mutations in prop1 cause familial combined pituitary hormone deficiency. *Nat Genet.* 1998; 18:147-149.
36. Vallette-Kasic S, Barlier A, Teinturier C, Diaz A, Manavela M, Berthezene F, Bouchard P, Chaussain JL, Brauner R, Pellegrini-Bouiller I, Jaquet P, Enjalbert A, Brue T. Prop1 gene screening in patients with multiple pituitary hormone deficiency reveals two sites of hypermutability and a high incidence of corticotroph deficiency. *J Clin Endocrinol Metab.* 2001; 86:4529-4535.
37. Mehta A, Dattani MT. Developmental disorders of the hypothalamus and pituitary gland associated with congenital hypopituitarism. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab.* 2008; 22:191-206.
38. Mendonca BB, Osorio MG, Latronico AC, Estefan V, Lo LS, Arnhold JJ. Longitudinal hormonal and pituitary imaging changes in two females with combined pituitary hormone deficiency due to deletion of a301, g302 in the prop1 gene. *J Clin Endocrinol Metab.* 1999; 84:942-945.
39. Bottner A, Keller E, Kratzsch J, Stobbe H, Weigel JF, Keller A, Hirsch W, Kiess W, Blum WF, Pfaffle RW. Prop1 mutations cause progressive deterioration of anterior pituitary function including adrenal insufficiency: A longitudinal analysis. *J Clin Endocrinol Metab.* 2004; 89:5256-5265.
40. Vieira TC, da Silva MR, Abucham J. The natural history of the r120c prop1 mutation reveals a wide phenotypic variability in two untreated adult brothers with combined pituitary hormone deficiency. *Endocrine.* 2006; 30:365-369.
41. Dattani MT, Martinez-Barbera JP, Thomas PQ, Brickman JM, Gupta R, Martensson IL, Toresson H, Fox M, Wales JK, Hindmarsh PC, Krauss S, Beddington RS, Robinson IC. Mutations in the homeobox gene *hesx1/hesx1* associated with septo-optic dysplasia in human and mouse. *Nat Genet.* 1998; 19:125-133.

42. Tajima T, Hattori T, Nakajima T, Okuhara K, Sato K, Abe S, Nakae J, Fujieda K. Sporadic heterozygous frameshift mutation of *hesx1* causing pituitary and optic nerve hypoplasia and combined pituitary hormone deficiency in a Japanese patient. *J Clin Endocrinol Metab.* 2003; 88:45-50.
43. Thomas PQ, Dattani MT, Brickman JM, McNay D, Warne G, Zacharin M, Cameron F, Hurst J, Woods K, Dunger D, Stanhope R, Forrest S, Robinson IC, Beddington RS. Heterozygous *hesx1* mutations associated with isolated congenital pituitary hypoplasia and septo-optic dysplasia. *Hum Mol Genet.* 2001; 10:39-45.
44. Sobrier ML, Maghnie M, Vie-Luton MP, Secco A, di Iorgi N, Lorini R, Amselem S. Novel *hesx1* mutations associated with a life-threatening neonatal phenotype, pituitary aplasia, but normally located posterior pituitary and no optic nerve abnormalities. *J Clin Endocrinol Metab.* 2006; 91:4528-4536.
45. Pfaeffle RW, Savage JJ, Hunter CS, Palme C, Ahlmann M, Kumar P, Bellone J, Schoenau E, Korsch E, Bramswig JH, Stobbe HM, Blum WF, Rhodes SJ. Four novel mutations of the *lhx3* gene cause combined pituitary hormone deficiencies with or without limited neck rotation. *J Clin Endocrinol Metab.* 2007; 92:1909-1919.
46. Netchine I, Sobrier ML, Krude H, Schnabel D, Maghnie M, Marcos E, Duriez B, Cacheux V, Moers A, Goossens M, Gruters A, Amselem S. Mutations in *lhx3* result in a new syndrome revealed by combined pituitary hormone deficiency. *Nat Genet.* 2000; 25:182-186.
47. Castinetti F, Saveanu A, Reynaud R, Quantien MH, Buffin A, Brauner R, Kaffel N, Albarel F, Guedj AM, El Kholy M, Amin M, Enjalbert A, Barlier A, Brue T. A novel dysfunctional *lhx4* mutation with high phenotypical variability in patients with hypopituitarism. *J Clin Endocrinol Metab.* 2008; 93:2790-2799.
48. Tajima T, Hattori T, Nakajima T, Okuhara K, Tsubaki J, Fujieda K. A novel missense mutation (p366t) of the *lhx4* gene causes severe combined pituitary hormone deficiency with pituitary hypoplasia, ectopic posterior lobe and a poorly developed sella turcica. *Endocr J.* 2007; 54:637-641.
49. Machinis K, Pantel J, Netchine I, Leger J, Camand OJ, Sobrier ML, Dastot-Le Moal F, Duquesnoy P, Abitbol M, Czernichow P, Amselem S. Syndromic short stature in patients with a germline mutation in the LIM homeobox *lhx4*. *Am J Hum Genet.* 2001; 69:961-968.

50. Kurokawa D, Kiyonari H, Nakayama R, Kimura-Yoshida C, Matsuo I, Aizawa S. Regulation of *otx2* expression and its functions in mouse forebrain and midbrain. *Development*. 2004; 131:3319-3331.
51. Diaczok D, Romero C, Zunich J, Marshall I, Radovick S. A novel dominant negative mutation of *otx2* associated with combined pituitary hormone deficiency. *J Clin Endocrinol Metab*. 2008; 93:4351-4359.
52. Tajima T, Ohtake A, Hoshino M, Amemiya S, Sasaki N, Ishizu K, Fujieda K. *Otx2* loss of function mutation causes anophthalmia and combined pituitary hormone deficiency with a small anterior and ectopic posterior pituitary. *J Clin Endocrinol Metab*. 2009; 94:314-319.
53. Amendt BA, Semina EV, Alward WL. Rieger syndrome: A clinical, molecular, and biochemical analysis. *Cell Mol Life Sci*. 2000; 57:1652-1666.
54. Tremblay JJ, Lanctot C, Drouin J. The pan-pituitary activator of transcription, *ptx1* (pituitary homeobox 1), acts in synergy with *sf-1* and *pit1* and is an upstream regulator of the *lim-homeodomain* gene *lim3/lhx3*. *Mol Endocrinol*. 1998; 12:428-441.
55. Lamolet B, Pulichino AM, Lamonerie T, Gauthier Y, Brue T, Enjalbert A, Drouin J. A pituitary cell-restricted *t box* factor, *tpit*, activates *pomc* transcription in cooperation with *pitx* homeoproteins. *Cell*. 2001; 104:849-859.
56. Pulichino AM, Vallette-Kasic S, Tsai JP, Couture C, Gauthier Y, Drouin J. *Tpit* determines alternate fates during pituitary cell differentiation. *Genes Dev*. 2003; 17:738-747.
57. Tauber M, Chevrel J, Diene G, Moulin P, Jouret B, Oliver I, Pienkowski C, Sevely A. Long-term evolution of endocrine disorders and effect of gh therapy in 35 patients with pituitary stalk interruption syndrome. *Horm Res*. 2005; 64:266-273.
58. Cacciari E, Zucchini S, Carla G, Pirazzoli P, Cicognani A, Mandini M, Busacca M, Trevisan C. Endocrine function and morphological findings in patients with disorders of the hypothalamo-pituitary area: A study with magnetic resonance. *Arch Dis Child*. 1990; 65:1199-1202.
59. Genovese E, Maghnie M, Beluffi G, Villa A, Sammarchi L, Severi F, Campani R. Hypothalamic-pituitary vascularization in pituitary stalk transection syndrome: Is the pituitary

stalk really transected? The role of gadolinium-dtpa with spin-echo t1 imaging and turbo-flash technique. *Pediatr Radiol*. 1997; 27:48-53.

60. Chen S, Leger J, Garel C, Hassan M, Czernichow P. Growth hormone deficiency with ectopic neurohypophysis: Anatomical variations and relationship between the visibility of the pituitary stalk asserted by magnetic resonance imaging and anterior pituitary function. *J Clin Endocrinol Metab*. 1999; 84:2408-2413.

61. Arrigo T, De Luca F, Maghnie M, Blandino A, Lombardo F, Messina MF, Wasniewska M, Ghizzoni L, Bozzola M. Relationships between neuroradiological and clinical features in apparently idiopathic hypopituitarism. *Eur J Endocrinol*. 1998; 139:84-88.

62. Navarro P, Halperin I, Rodriguez C, Gonzalez JM, Vidal J, Vilardell E. Congenital panhypopituitarism of late onset. *J Endocrinol Invest*. 1994; 17:347-350.

63. Leger J, Danner S, Simon D, Garel C, Czernichow P. Do all patients with childhood-onset growth hormone deficiency (ghd) and ectopic neurohypophysis have persistent ghd in adulthood? *J Clin Endocrinol Metab*. 2005; 90:650-656.

64. Fernandez A, Karavitaki N, Wass JA. Prevalence of pituitary adenomas: A community-based, cross-sectional study in banbury (oxfordshire, uk). *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2010; 72:377-382.

65. Daly AF, Rixhon M, Adam C, Dempegioti A, Tichomirowa MA, Beckers A. High prevalence of pituitary adenomas: A crosssectional study in the province of liege, Belgium. *J Clin Endocrinol Metab*. 2006; 91:4769-4775.

66. Raappana A, Koivukangas J, Ebeling T, Pirila T. Incidence of pituitary adenomas in northern finland in 1992-2007. *J Clin Endocrinol Metab*. 2010; 95:4268-4275.

67. Davis JR, Farrell WE, Clayton RN. Pituitary tumours. *Reproduction*. 2001; 121:363-371.

68. Ezzat S, Asa SL, Couldwell WT, Barr CE, Dodge WE, Vance ML, McCutcheon IE. The prevalence of pituitary adenomas: A systematic review. *Cancer*. 2004; 101:613-619.

69. Sautner D, Saeger W. Invasiveness of pituitary adenomas. *Pathol Res Pract*. 1991; 187:632-636.

70. Arafah BM. Reversible hypopituitarism in patients with large nonfunctioning pituitary adenomas. *J Clin Endocrinol Metab.* 1986; 62:1173-1179.
71. Arafah BM, Prunty D, Ybarra J, Hlavin ML, Selman WR. The dominant role of increased intrasellar pressure in the pathogenesis of hypopituitarism, hyperprolactinemia, and headaches in patients with pituitary adenomas. *J Clin Endocrinol Metab.* 2000; 85:1789-1793.
72. Vance ML. Hypopituitarism. *N Engl J Med.* 1994; 330:1651-1662.
73. Demura R, Ono M, Demura H, Shizume K, Ouchi H. Prolactin directly inhibits basal as well as gonadotropin-stimulated secretion of progesterone and 17 beta-estradiol in the human ovary. *J Clin Endocrinol Metab.* 1982; 54:1246-1250.
74. Giustina A, Bresciani E, Bossoni S, Chiesa L, Misitano V, Wehrenberg WB, Veldhuis JD. Reciprocal relationship between the level of circulating cortisol and growth hormone secretion in response to growth hormone-releasing hormone in man: Studies in patients with adrenal insufficiency. *J Clin Endocrinol Metab.* 1994; 79:1266-1272.
75. Leal-Cerro A, Soto A, Martinez MA, Alvarez P, Isidro L, Casanueva FF, Dieguez C, Cordido F. Effect of withdrawal of somatostatin plus growth hormone (gh)-releasing hormone as a stimulus of gh secretion in cushing's syndrome. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2002; 57:745-749.
76. Freda PU, Wardlaw SL, Post KD. Unusual causes of sellar/parasellar masses in a large transsphenoidal surgical series. *J Clin Endocrinol Metab.* 1996; 81:3455-3459.
77. Shin JL, Asa SL, Woodhouse LJ, Smyth HS, Ezzat S. Cystic lesions of the pituitary: Clinicopathological features distinguishing craniopharyngioma, rathke's cleft cyst, and arachnoid cyst. *J Clin Endocrinol Metab.* 1999; 84:3972-3982.
78. Karavitaki N, Brufani C, Warner JT, Adams CB, Richards P, Ansorge O, Shine B, Turner HE, Wass JA. Craniopharyngiomas in children and adults: Systematic analysis of 121 cases with longterm follow-up. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2005; 62:397-409.
79. Weiner HL, Wisoff JH, Rosenberg ME, Kupersmith MJ, Cohen H, Zagzag D, Shiminski-Maher T, Flamm ES, Epstein FJ, Miller DC. Craniopharyngiomas: A clinicopathological analysis of factors predictive of recurrence and functional outcome. *Neurosurgery.* 1994; 35:1001-1010; discussion 1010-1011.



80. Webb SM, Rigla M, Wagner A, Oliver B, Bartumeus F. Recovery of hypopituitarism after neurosurgical treatment of pituitary adenomas. *J Clin Endocrinol Metab.* 1999; 84:3696-3700.
81. Barker FG, 2nd, Klibanski A, Swearingen B. Transsphenoidal surgery for pituitary tumors in the united states, 1996-2000: Mortality, morbidity, and the effects of hospital and surgeon volume. *J Clin Endocrinol Metab.* 2003; 88:4709-4719.
82. Fatemi N, Dusick JR, Mattozo C, McArthur DL, Cohan P, Boscardin J, Wang C, Swerdloff RS, Kelly DF. Pituitary hormonal loss and recovery after transsphenoidal adenoma removal. *Neurosurgery.* 2008; 63:709-718; discussion 718-719.
83. Cury ML, Fernandes JC, Machado HR, Elias LL, Moreira AC, Castro M. Non-functioning pituitary adenomas: Clinical feature, laboratorial and imaging assessment, therapeutic management and outcome. *Arq Bras Endocrinol Metabol.* 2009; 53:31-39.
84. Drange MR, Fram NR, Herman-Bonert V, Melmed S. Pituitary tumor registry: A novel clinical resource. *J Clin Endocrinol Metab.* 2000; 85:168-174.
85. Constine LS, Woolf PD, Cann D, Mick G, McCormick K, Raubertas RF, Rubin P. Hypothalamic-pituitary dysfunction after radiation for brain tumors. *N Engl J Med.* 1993; 328:87-94.
86. Darzy KH, Pezzoli SS, Thorner MO, Shalet SM. Cranial irradiation and growth hormone neurosecretory dysfunction: A critical appraisal. *J Clin Endocrinol Metab.* 2007; 92:1666-1672.
87. Romer TE, Rymkiewicz-Kluczynska B, Olivier M, Sagnard L, Szarras-Czapnik M. Growth hormone-releasing hormone reverses secondary somatotroph unresponsiveness. *J Clin Endocrinol Metab.* 1991; 72:503-506.
88. Brada M, Rajan B, Traish D, Ashley S, Holmes-Sellors PJ, Nussey S, Uttley D. The long-term efficacy of conservative surgery and radiotherapy in the control of pituitary adenomas. *Clin Endocrinol (Oxf).* 1993; 38:571-578.
89. Biermasz NR, van Dulken H, Roelfsema F. Long-term follow-up results of postoperative radiotherapy in 36 patients with acromegaly. *J Clin Endocrinol Metab.* 2000; 85:2476-2482.
90. McCord MW, Buatti JM, Fennell EM, Mendenhall WM, Marcus RB, Jr., Rhoton AL, Grant MB, Friedman WA. Radiotherapy for pituitary adenoma: Long-term outcome and sequelae. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1997; 39:437-444.

91. Barrande G, Pittino-Lungo M, Coste J, Ponvert D, Bertagna X, Luton JP, Bertherat J. Hormonal and metabolic effects of radiotherapy in acromegaly: Long-term results in 128 patients followed in a single center. *J Clin Endocrinol Metab.* 2000; 85:3779-3785.
92. Leal-Cerro A, Flores JM, Rincon M, Murillo F, Pujol M, Garcia-Pesquera F, Dieguez C, Casanueva FF. Prevalence of hypopituitarism and growth hormone deficiency in adults long-term after severe traumatic brain injury. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2005; 62:525-532.
93. Popovic V, Pekic S, Pavlovic D, Maric N, Jasovic-Gasic M, Djurovic B, Medic Stojanoska M, Zivkovic V, Stojanovic M, Doknic M, Milic N, Djurovic M, Dieguez C, Casanueva FF. Hypopituitarism as a consequence of traumatic brain injury (tbi) and its possible relation with cognitive disabilities and mental distress. *J Endocrinol Invest.* 2004; 27:1048-1054.
94. Lieberman SA, Oberoi AL, Gilkison CR, Masel BE, Urban RJ. Prevalence of neuroendocrine dysfunction in patients recovering from traumatic brain injury. *J Clin Endocrinol Metab.* 2001; 86:2752-2756.
95. Kelly DF, Gonzalo IT, Cohan P, Berman N, Swerdloff R, Wang C. Hypopituitarism following traumatic brain injury and aneurismal subarachnoid hemorrhage: A preliminary report. *J Neurosurg.* 2000; 93:743-752.
96. Kokshoorn NE, Wassenaar MJ, Biermasz NR, Roelfsema F, Smit JW, Romijn JA, Pereira AM. Hypopituitarism following traumatic brain injury: Prevalence is affected by the use of different dynamic tests and different normal values. *Eur J Endocrinol.* 2010; 162:11-18.
97. Gasco V, Prodam F, Pagano L, Grottoli S, Belcastro S, Marzullo P, Beccuti G, Ghigo E, Aimaretti G. Hypopituitarism following brain injury: When does it occur and how best to test? *Pituitary.* 2012; 15:20-24.
98. Daniel PM, Prichard MM, Treip CS. Traumatic infarction of the anterior lobe of the pituitary gland. *Lancet.* 1959; 2:927-931.
99. Salehi F, Kovacs K, Scheithauer BW, Pfeifer EA, Cusimano M. Histologic study of the human pituitary gland in acute traumatic brain injury. *Brain Inj.* 2007; 21:651-656.
100. Yuan XQ, Wade CE. Neuroendocrine abnormalities in patients with traumatic brain injury. *Front Neuroendocrinol.* 1991; 12:209-230.

101. Tanriverdi F, De Bellis A, Bizzarro A, Sinisi AA, Bellastella G, Pane E, Bellastella A, Unluhizarci K, Selcuklu A, Casanueva FF, Kelestimur F. Antipituitary antibodies after traumatic brain injury: Is head trauma-induced pituitary dysfunction associated with autoimmunity? *Eur J Endocrinol.* 2008; 159:7-13.
102. Tanriverdi F, De Bellis A, Battaglia M, Bellastella G, Bizzarro A, Sinisi AA, Bellastella A, Unluhizarci K, Selcuklu A, Casanueva FF, Kelestimur F. Investigation of antihypothalamus and antipituitary antibodies in amateur boxers: Is chronic repetitive head traumainduced pituitary dysfunction associated with autoimmunity? *Eur J Endocrinol.* 2010; 162:861-867.
103. Kim JH, Ko JH, Kim HW, Ha HG, Jung CK. Analysis of empty sella secondary to the brain tumors. *J Korean Neurosurg Soc.* 2009; 46:355-359.
104. Caturegli P, Newschaffer C, Olivi A, Pomper MG, Burger PC, Rose NR. Autoimmune hypophysitis. *Endocr Rev.* 2005; 26:599-614.
105. Shimizu C, Kubo M, Kijima H, Ishizu A, Katoh T, Koike T. Giant cell granulomatous hypophysitis with remarkable uptake on gallium-67 scintigraphy. *Clin Endocrinol (Oxf).* 1998; 49:131-134.
106. Gutenberg A, Buslei R, Fahlbusch R, Buchfelder M, Bruck W. Immunopathology of primary hypophysitis: Implications for pathogenesis. *Am J Surg Pathol.* 2005; 29:329-338.
107. Lee YJ, Lin JC, Shen EY, Liang DC, Wong TT, Huang FY. Loss of visibility of the neurohypophysis as a sign of central diabetes insipidus. *Eur J Radiol.* 1996; 21:233-235.
108. Furtado SV, Venkatesh PK, Ghosal N, Hegde AS. Isolated sellar tuberculoma presenting with panhypopituitarism: Clinical, diagnostic considerations and literature review. *Neurol Sci.* 2011; 32:301-304.
109. Berger SA, Edberg SC, David G. Infectious disease in the sella turcica. *Rev Infect Dis.* 1986; 8:747-755.
110. Newman LS, Rose CS, Maier LA. Sarcoidosis. *N Engl J Med.* 1997; 336:1224-1234
111. Braunstein GD, Kohler PO. Pituitary function in hand-schullerchristian disease. Evidence for deficient growth-hormone release in patients with short stature. *N Engl J Med.* 1972; 286:1225-1229.

112. Komninos J, Vlassopoulou V, Protopapa D, Korfias S, Kontogeorgos G, Sakas DE, Thalassinou NC. Tumors metastatic to the pituitary gland: Case report and literature review. *J Clin Endocrinol Metab.* 2004; 89:574-580.
113. Wakai S, Fukushima T, Teramoto A, Sano K. Pituitary apoplexy: Its incidence and clinical significance. *J Neurosurg.* 1981; 55:187-193.
114. Lubina A, Olchovsky D, Berezin M, Ram Z, Hadani M, Shimon I. Management of pituitary apoplexy: Clinical experience with 40 patients. *Acta Neurochir (Wien).* 2005; 147:151-157; discussion 157.
115. Bills DC, Meyer FB, Laws ER, Jr., Davis DH, Ebersold MJ, Scheithauer BW, Ilstrup DM, Abboud CF. A retrospective analysis of pituitary apoplexy. *Neurosurgery.* 1993; 33:602-608; discussion 608-609.
116. Fernandez Real JM, Villabona CM, Montana E, Acebes JJ, Ricart W, Sahun M, Gomez JM, Soler J. [pituitary apoplexy: Analysis of endocrine function in 17 cases]. *Med Clin (Barc).* 1991; 96:521-524.
117. Toogood AA, Stewart PM. Hypopituitarism: Clinical features, diagnosis, and management. *Endocrinol Metab Clin North Am.* 2008; 37:235-261.
118. Schneider HJ, Aimaretti G, Kreitschmann-Andermahr I, Stalla GK, Ghigo E. Hypopituitarism. *Lancet.* 2007;369:1461-1470.
119. Corona G, Giuliani C, Parenti G, et al. Moderate hyponatremia is associated with increased risk of mortality: evidence from a meta-analysis. *PLoS One.* 2013; 8:e80451.
120. Esteban NV, Loughlin T, Yergey AL, et al. Daily cortisol production rate in man determined by stable isotope dilution/mass spectrometry. *J Clin Endocrinol Metab.* 1991; 72:39-45.
121. Johannsson G, Bergthorsdottir R, Nilsson AG, Lennernas H, Hedner T, Skrtic S. Improving glucocorticoid replacement therapy using a novel modified-release hydrocortisone tablet: a pharmacokinetic study. *Eur J Endocrinol.* 2009; 161:119-130.
122. Johannsson G, Nilsson AG, Bergthorsdottir R, et al. Improved cortisol exposure-time profile and outcome in patients with adrenal insufficiency: a prospective randomized trial of a novel hydrocortisone dual-release formulation. *J Clin Endocrinol Metab.* 2012; 97:473-481.

123. Ekman B, Fitts D, Marelli C, Murray RD, Quinkler M, Zelissen PM. European Adrenal Insufficiency Registry (EU-AIR): a comparative observational study of glucocorticoid replacement therapy. *BMC Endocr Disord*. 2014; 14:40.
124. Cuneo RC, Salomon F, McGauley GA, Sonksen PH. The growth hormone deficiency syndrome in adults. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 1992; 37:387-397.
125. Rosen T, Wiren L, Wilhelmsen L, Wiklund I, Bengtsson BA. Decreased psychological well-being in adult patients with growth hormone deficiency. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 1994; 40:111-116.
126. De Boer H, Blok GJ, Voerman HJ, De Vries PM, van der Veen EA. Body composition in adult growth hormone-deficient men, assessed by anthropometry and bioimpedance analysis. *J Clin Endocrinol Metab*. 1992; 75:833-837.
127. Rosen T, Wilhelmsen L, Landin-Wilhelmsen K, Lappas G, Bengtsson BA. Increased fracture frequency in adult patients with hypopituitarism and GH deficiency. *Eur J Endocrinol*. 1997; 137:240-245.
128. Beshyah SA, Gelding SV, Andres C, Johnston DG, Gray IP. Betacell function in hypopituitary adults before and during growth hormone treatment. *Clin Sci (Lond)*. 1995; 89:321-328.
129. de Boer H, Blok GJ, Voerman HJ, Phillips M, Schouten JA. Serum lipid levels in growth hormone-deficient men. *Metabolism*. 1994; 43:199-203.
130. Burman P, Broman JE, Hetta J, Wiklund I, Erfurth EM, Hagg E, Karlsson FA. Quality of life in adults with growth hormone (GH) deficiency: Response to treatment with recombinant human gh in a placebo-controlled 21-month trial. *J Clin Endocrinol Metab*. 1995; 80:3585-3590.
131. McGauley GA. Quality of life assessment before and after growth hormone treatment in adults with growth hormone deficiency. *Acta Paediatr Scand Suppl*. 1989; 356:70-72; discussion 73-74.
132. Huang PL. A comprehensive definition for metabolic syndrome. *Dis Model Mech*. 2009; 2:231-237.

133. DeFronzo R a. Pathogenesis of type 2 diabetes mellitus. *Medical Clinics of North America*. 2004; 88:787–835.
134. Himsworth HP. RBK. Insulin-sensitive and insulin-insensitive types of diabetes mellitus. *Clinical Science*. 1939; 4:119–152.
135. Taylor SI, Accili D, Imai Y. Insulin resistance or insulin deficiency. Which is the primary cause of NIDDM?. *Diabetes*. 1994; 43: 735–40.
136. Patti M-E, Kahn CR. The Insulin Receptor - A Critical Link in Glucose Homeostasis and Insulin Action. *J Basic Clin Physiol Pharmacol*. 1998; 9: 2-4.
137. Saad MJ, Araki E, Miralpeix M, Rothenberg PL, White MF, Kahn CR. Regulation of insulin receptor substrate-1 in liver and muscle of animal models of insulin resistance. *J Clin Invest [Internet]*. American Society for Clinical Investigation; 1992; 90:1839–1849.
138. Ribon V, Saltiel AR. Insulin stimulates tyrosine phosphorylation of the proto-oncogene product of c-Cbl in 3T3-L1 adipocytes. *Biochemical Journal*; 1997; 3:839–845.
139. Kohn AD, Summers SA, Birnbaum MJ, Roth RA. Expression of a Constitutively Active Akt Ser/Thr Kinase in 3T3-L1 Adipocytes Stimulates Glucose Uptake and Glucose Transporter 4 Translocation. *J Biol Chem*. 271; 49: 1372–1378.
140. Czech MP, Corvera S. Signaling Mechanisms That Regulate Glucose Transport. *J Biol Chem*. American Society for Biochemistry and Molecular Biology. 1999; 274:1865–1868.
141. Brozinick JT, Roberts BR, Dohm GL. Defective signaling through Akt-2 and -3 but not Akt-1 in insulin-resistant human skeletal muscle: potential role in insulin resistance. *Diabetes*. 2003; 52: 935–941.
142. Carvalheira JBC, Zecchin HG, Saad MJA. Vias de Sinalização da Insulina. *Arq Bras Endocrinol Metabol*. 2002; 46: 419–425.
143. Paz K, Hemi R, LeRoith D, Karasik A, Elhanany E, Kanety H, *et al*. A Molecular Basis for Insulin Resistance: elevated serine/threonine phosphorylation of irs-1 and irs-2 inhibits their binding to the juxtamembrane region of the insulin receptor and impairs their ability to undergo insulin-induced tyrosine phosphorylation. *J Biol Chem*. 1997; 272: 29911–29918.

144. Aguirre V, Uchida T, Yenush L, Davis R, White MF. The c-Jun NH2-terminal Kinase Promotes Insulin Resistance during Association with Insulin Receptor Substrate-1 and Phosphorylation of Ser307. *J Biol Chem*. 2000; 275:9047–9054.
145. Bergman RN, Phillips LS, Cobelli C. Physiologic evaluation of factors controlling glucose tolerance in man: measurement of insulin sensitivity and beta-cell glucose sensitivity from the response to intravenous glucose. *J Clin Invest*. 1981; 68:1456-1467.
146. Ferrannini E, Mari A. How to measure insulin sensitivity. *J Hypertens*. 1998; 16:895-906.
147. Andres R, Swerdloff R, Pozefsky T, Coleman D. Manual feedback technique for the control of blood glucose concentration. In: Skeggs LT Jr (ed.): *Automation in analytical chemistry*. New York: Mediad. 1966; 486-491.
148. Bonadonna RC, Groop L, Kraemer N *et al*. Obesity and insulin resistance in humans: a dose-response study. *Metabolism*. 1990; 39:452-459.
149. DeFronzo RA. Glucose intolerance and aging: evidence for tissue insensitivity to insulin. *Diabetes*. 1979; 28:1095-1101.
150. Miranda PJ, DeFronzo RA, Califf RM, Guyton JR. Metabolic syndrome: definition, pathophysiology, and mechanisms. *American heart journal*. 2005; 149:33-45.
151. Tam CS, Xie W, Johnson WD, Cefalu WT, Redman LM, Ravussin E. Defining insulin resistance from hyperinsulinemic-euglycemic clamps. *Diabetes Care*. 2012; 35:1605-1610.
152. DeFronzo R a, Tobin JD, Andres R. Glucose clamp technique: a method for quantifying insulin secretion and resistance. *American Journal of Physiology*. 1979; 237:214-223.
153. Ferrannini E, Natali A, Bell P, Cavallo-Perin P, Lalic N, Mingrone G. Insulin resistance and hypersecretion in obesity. European Group for the Study of Insulin Resistance (EGIR). *J Clin Investigation*. 1997; 100:1166-1173.
154. Bergman RN, Finegood DT, Ader M. Assessment of Insulin Sensitivity *in Vivo*. *Endocr Reviews*. 1985; 6:45-86.
155. Tuzcu A, Yalaki S, Arikan S, Gokalp D, Bahcec M, Tuzcu S. Evaluation of insulin sensitivity in hyperprolactinemic subjects by euglycemic hyperinsulinemic clamp technique. *Pituitary*; 12:330-334.

156. Stern SE, Williams K, Ferrannini E, DeFronzo RA, Bogardus C, Stern MP. Identification of Individuals With Insulin Resistance Using Routine Clinical Measurements. *Diabetes*. 2005; 54: 333-339.
157. Reaven GM. Role of insulin resistance in human disease. *Diabetes*. 1988; 37: 1595-1607.
158. Hollenbeck C, Reaven GM. Variations in insulin-stimulated glucose uptake in healthy individuals with normal glucose tolerance. *J Clin Endocrinol Metab*. 1987; 64:1169-1173.
159. Faerch K; Vistisen D. Comment on: Tam et al. Defining Insulin Resistance From HyperinsulinemicEuglycemic Clamps. *Diabetes Care* 2012; 35:1605-1610. *Diabetes Care-Comments Responses*. 2013; 36:e9.
160. Kim JK. Hyperinsulinemic–Euglycemic Clamp to Assess Insulin Sensitivity In Vivo. 2009; 1: 221–238.
161. De Souza AL, Batista GA, Alegre SM. Assessment of insulin sensitivity by the hyperinsulinemic euglycemic clamp: Comparison with the spectral analysis of photoplethysmography. *J Diabetes Complications*. 2017 Jan; 31:128-133.
162. Semple RK, Savage DB, Cochran EK, Gorden P, O’Rahilly S. Genetic Syndromes of Severe Insulin Resistance. *Endocr Reviews*. 2011; 32: 498–514.
163. Gelding SV, Robinson S, Lowe S *et al*. Validation of the low dose short insulin tolerance test for evaluation of insulin sensitivity. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 1994; 40:611-615.
164. Bonora E, Moghetti P, Zancanaro C, Cigolini M, Querena M, Cacciatori V, et al. Estimates of *in vivo* insulin action in man: Comparison of insulin tolerance tests with euglycemic and hyperglycemic glucose clamp studies. *J Clin Endocrinol Metab* 1989; 68:374-378.
165. DeFronzo R, Ferranini E, Hendler R, Felig P, Wharen J. Regulation of splanchnic and peripheral glucose uptake by insulin and hyperglycemia in man. *Diabetes* 1983; 32:35-45.
166. DeFronzo RA, Binder C, Wahren J, Felig P, Ferranini E, Faber OK. Sensitivity of insulin secretion to feedback inhibition by hyperinsulinemia. *Acta Endocrinol* 1981; 93:81-86.
167. Harano Y, Ohgaku S, Hidaka H, Haneda K, Kikkawa R, Shigeta Y, et al. Glucose, insulin and somatostatin infusion for the determination of insulin sensitivity. *J Clin Endocrinol Metab* 1977; 45:1124-1127.



168. Ratzman KP, Besch W, Witt S, Shulz B. Evaluation of insulin resistance during inhibition of endogenous insulin and glucagon secretion by somatostatin in non-obese subjects with impaired glucose tolerance. *Diabetologia* 1981; 21:192-197
169. Gelonese B, Tambascia MA. Avaliação laboratorial e diagnóstico da resistência insulínica. *Arq Bras Endocrinol Metab* 2006; 50: 208-215.
170. Olefsky JM, Farquhar JW, Reaven GM. Relationship between fasting plasma insulin level and insulin-mediated glucose uptake in normal and diabetic subjects. *Diabetes* 1973; 22:507-513.
171. Hollenbeck CB, Chen N, Chen Y-DI, Reaven GM. Relationship between the plasma insulin response to oral glucose and insulin-stimulated glucose utilization in normal subjects. *Diabetes* 1984; 33:460-463.
172. Turner R, Holman RR, Matthews D, Hockaday TR, Peto J. Insulin deficiency and insulin resistance interaction in diabetes: Estimation of their relative contribution by feedback analysis from basal plasma insulin and glucose concentration in man. *Metabolism* 1979; 28:1086-1096.
173. Himsworth HP. RBK. Insulin-sensitive and insulin-insensitive types of diabetes mellitus. *Clinical Science*. 1939; 4:119-152.
174. Matsuda M, DeFronzo RA. Insulin sensitivity indices obtained from oral glucose tolerance testing: comparison with the euglycemic insulin clamp. *Diabetes Care*. 1999; 22:1462-1470.
175. Bergman RN. Lilly lecture. Toward physiological understanding of glucose tolerance. Minimal-model approach. *Diabetes* 1989; 38:1512-1527.
176. Steil GM, Volund A, Kahn SE, Bergman RN. Reduced sample number for calculation of insulin sensitivity and glucose effectiveness from the minimal model: Suitability for use in population studies. *Diabetes* 1993; 42:250-256.
177. Cobelli C, Pacini G, Toffolo G, Sacca L. Estimation of insulin sensitivity and glucose clearance from minimal model: New insights from labeled IVGTT. *Am J Physiol* 1986; 250:591-598.
178. Katsuki A, Sumida Y, Gabazza EC, Murashima S, Furuta M, Araki-Sasaki R, *et al.* Homeostasis model assessment is a reliable indicator of insulin resistance during follow-up of patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care*. 2001; 24: 362–365.

179. Matthews DR, Hosker JP, Rudenski AS, Naylor BA, Treacher DF, Turner RC. Homeostasis model assessment: insulin resistance and  $\beta$ -cell function from fasting plasma glucose and insulin concentrations in man. *Diabetologia*. 1985; 28: 412–419.
180. De Boer H, Blok GJ, Voerman HJ, De Vries PM, van der Veen EA. Body composition in adult growth hormone-deficient men, assessed by anthropometry and bioimpedance analysis. *J Clin Endocrinol Metab*. 1992; 75:833-837.
181. Rosen T, Wilhelmsen L, Landin-Wilhelmsen K, Lappas G, Bengtsson BA. Increased fracture frequency in adult patients with hypopituitarism and GH deficiency. *Eur J Endocrinol*. 1997; 137:240-245.
182. Hew FL, Koschmann M, Christopher M, et al. Insulin resistance in growth hormone-deficient adults: defects in glucose utilization and glycogen synthase activity. *J Clin Endocrinol Metab*. 1996; 81:555-564.
183. Johansson J, Fowelin J, Landin K, et al. Growth hormone-deficient adults are insulin resistant. *Metabolism*. 1995; 44:1126-1129.
184. Srinivasan S, Ogle GD, Garnett SP, et al. Features of the metabolic syndrome after childhood craniopharyngioma. *J Clin Endocrinol Metab*. 2004; 89:81-86.
185. Johannsson G, Bengtsson BA. Growth hormone and the metabolic syndrome. *J Endocrinol Invest*. 1999; 22:41-46.
186. Oliviera CR, Salvatori R, Barreto-Filho JA, et al: Insulin sensitivity and  $\beta$ -cell function in adults with lifetime, untreated isolated growth hormone deficiency. *J Clin Endocrinol Metab* 2012; 97: 1013-1019.
187. Kershaw EE, Flier JS. Adipose tissue as an endocrine organ. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*. 2004; 89:2548-2556.
188. Huang PL. A comprehensive definition for metabolic syndrome. *Dis Model Mech*. 2009; 2:231-237.
189. Eckel RH, Grundy SM, Zimmet PZ. The metabolic syndrome. *Lancet*. 2005; 365:1415-1428.

190. Semenkovich CF. Insulin resistance and atherosclerosis. *J Clin Invest.* 2006; 116:1813-1822.
191. Cordoba-Chacon J, Gahete MD, McGuinness OP, Kineman RD. Differential impact of selective GH deficiency and endogenous GH excess on insulin-mediated actions in muscle and liver of male mice. *Am J Physiol Endocrinol Metab.* 2014; 307: 928-934.
192. Ciresi A, Amato MC, Giordano C. Reduction in insulin sensitivity and inadequate  $\beta$ -cell capacity to counteract the increase in insulin resistance in children with idiopathic growth hormone deficiency during 12 months of growth hormone treatment. *J Endocrinol Invest.* 2014; 38: 351–359.
193. Xin Xie, Qing Li, Lingmin Zhang, Wei Ren. Lipid accumulation product, visceral adiposity index, and chinese visceral adiposity index as markers of cardiometabolic risk in adult growth hormone deficiency patients: A cross-sectional study. *Endocr Pract.* 2018; 24: 33-39.
194. Castillo AR, Zantut-Wittmann DE, Neto AM, Jales RM, Garmes HM. Panhypopituitarism without GH Replacement: About Insulin Sensitivity, CRP Levels, and Metabolic Syndrome. *Horm Metab Res.* 2018; 50:690-695.
195. Jørgensen JOL, Juul A. Growth hormone replacement therapy in adults: 30 years of personal clinical experience. *Eur J Endocrinol.* 2018; 179:47-56.
196. Press M, Notarfrancesco A & Genel M. Risk of hypoglycaemia with alternate-day growth hormone injections. *Lancet* 1987; 1:1002-1004.
197. Jorgensen JO, Flyvbjerg A, Lauritzen T, Alberti KG, Orskov H & Christiansen JS. Dose-response studies with biosynthetic human growth hormone (GH) in GH-deficient patients. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 1988; 67:36-40.
198. Jorgensen JO, Moller J, Alberti KG, Schmitz O, Christiansen JS, Orskov H & Moller N. Marked effects of sustained low growth hormone (GH) levels on day-to-day fuel metabolism: studies in GH-deficient patients and healthy untreated subjects. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 1993; 77:1589-1596.

199. Tajiri Y1, Sato S, Yamada K. Metabolic clearance rate is a more robust and physiological parameter for insulin sensitivity than glucose infusion rate in the isoglycemic glucose clamp technique. *Diabetes Technol Ther*. 2011; 13:1057-1061.
200. Stern SE, Williams K, Ferrannini E, DeFronzo RA, Bogardus C, Stern MP. Identification of Individuals with Insulin Resistance Using Routine Clinical Measurements. *Diabetes*. 2005; 54: 333-339.
201. Faerch K; Vistisen D. Comment on: Tam *et al*. Defining Insulin Resistance From Hyperinsulinemic Euglycemic Clamps. *Diabetes Care* 2012; 35: 1605–1610. *Diabetes Care - Comments Responses*. 2013; 36:e9.
202. Salomon F, Cuneo RC, Hesp R, Sonksen PH. The effects of treatment with recombinant human growth hormone on body composition and metabolism in adults with growth hormone deficiency. *N Engl J Med*. 1989; 321:1797-1803.
203. Jorgensen JOL, Thuesen L, Ingemannhansen T, Pedersen SA, Jorgensen J, Skakkebaek NE, et al. Beneficial effects of growth hormone treatment in GHD-deficient adults. *Lancet* 1989; 1:1221-1225.
204. Bhat MA, Laway BA, Shah ZA, Wani AI, Mubarik I. Insulin resistance, metabolic syndrome and chronic low-grade inflammation in Sheehan's syndrome on standard replacement therapy: a case control study. *Pituitary*. 2015; 18: 312-318.
205. Balaž M, Ukropcova B, Kurdiova T, Vlcek M, Surova M, Krumpolec P, Vanuga P, Gašperíková D, Klimeš I, Payer J, Wolfrum C, Ukropec J. Improved adipose tissue metabolism after 5-year growth hormone replacement therapy in growth hormone deficient adults: The role of zinc- $\alpha$ 2-glycoprotein. *Adipocyte*. 2014; 4:113-122.
206. Riedl M, Ludvik B, Pacini G, Clodi M, Kotzmann H, Wagner O, Kautzky-Willer A, Prager R, Luger A. The increased insulin sensitivity in growth hormone-deficient adults is reduced by growth hormone replacement therapy. *Eur J Clin Invest*. 2000; 30:771–778.
207. Cryer PE, Polonsky KS. Glucose homeostasis and hypoglycemia. In: Wilson JD, Foster DW, eds. *Williams Textbook of Endocrinology*. 9th ed. Philadelphia: WB Saunders; 1998: 939-972.
208. Taylor R. Insulin action. *Clin Endocrinol*. 1991; 34:159-171.

209. O'Neal D, Kalfas A, Dunning PL, Christopher MJ, Sawyer SD, Ward GM, Alford FP. The effect of 3 months of recombinant human growth hormone therapy on insulin and glucose-mediated glucose disposal and insulin secretion in GH-deficient adults: a minimal model analysis. *J Clin Endocrinol Metab.* 1994; 79: 975-983.
210. Fraser R, Albright F, Smith PH. The value of the glucose tolerance test, the insulin tolerance test and the glucose-insulin tolerance test in the diagnosis of endocrinological disorders of glucose metabolism. *J Clin Endocrinol.* 1941; 1:297-306.
211. Landon J, Greenwood FC, Stamp TC, Wynn V. The plasma sugar, free fatty acid, cortisol, and growth hormone response to insulin, and the comparison of this procedure with other tests of pituitary and adrenal function. II. In patients with hypothalamic or pituitary dysfunction or anorexia nervosa. *J Clin Invest.* 1966; 45:437-449.
212. Beshyah SA, Gelding SV, Andres C, Johnston DG, Gray IP. Beta-cell function in hypopituitary adults before and during growth hormone treatment. *Clin Sci (Lond).* 1995; 89: 321–328.
213. Boyle PJ, Cryer PE. Growth hormone, cortisol, or both are involved in defense against, but are not critical to recovery from, hypoglycemia. *Am J Physiol.* 1991; 260: 395-402.
214. Møller N, Jørgensen JO. Effects of Growth Hormone on Glucose, Lipid, and Protein Metabolism in Human Subjects. *Endocr Rev.* 2009; 30: 152–177.
215. O'Neill BT, Lauritzen HP, Hirshman MF, Smyth G, Goodyear LJ, Kahn CR. Differential Role of Insulin/IGF-1 Receptor Signaling in Muscle Growth and Glucose Homeostasis. *Cell Rep.* 2015; 11:1220-1235.
216. Liu JL, Coschigano KT, Robertson K, Lipsett M, Guo Y, Kopchick JJ, Kumar U, Liu YL. Disruption of growth hormone receptor gene causes diminished pancreatic islet size and increased insulin sensitivity in mice. *Am J Physiol Endocrinol Metab.* 2004; 287: 405–413.
217. Guo Y, Lu Y, Houle D, Robertson K, Tang Z, Kopchick JJ, Liu YL, Liu JL. 2005 Pancreatic islet-specific expression of an insulin-like growth factor-I transgene compensates islet cell growth in growth hormone receptor gene-deficient mice. *Endocrinology.* 2005; 146: 2602–2609.

218. Molitch ME, Clemmons DR, Malozowski S, Merriam GR, Vance ML. Endocrine Society. Evaluation and treatment of adult growth hormone deficiency: an Endocrine Society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab*. 2011; 96: 1587-1609.
219. Beshyah SA, Freemantle C, Thomas E, Rutherford O, Page B, Murphy M, Johnston DG. Abnormal body composition and reduced bone mass in growth hormone deficient hypopituitary adults. *Clin Endocrinol Oxf*. 1995; 42: 179–189.
220. Lönn L, Johansson G, Sjöström L, Kvist H, Odén A, Bengtsson BA. Body composition and tissue distributions in growth hormone deficient adults before and after growth hormone treatment. *Obes Res*. 1996; 4: 45–54.
221. De Boer H, Blok GJ, Voerman HJ, De Vries PM, van der Veen EA. Body composition in adult growth hormone-deficient men, assessed by anthropometry and bioimpedance analysis. *J Clin Endocrinol Metab*. 1992; 75:833-837.
222. Binnerts A, Deurenberg P, Swart GR, Wilson JH, Lamberts SW. Body composition in growth hormone-deficient adults. *Am J Clin Nutr*. 1992; 55:918-923.
223. Rosén T, Bosaeus I, Tölli J, Lindstedt G, Bengtsson BA. Increased body fat mass and decreased extracellular fluid volume in adults with growth hormone deficiency. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 1993; 38:63-71
224. Carroll PV, Christ ER, Bengtsson BA, Carlsson L, Christiansen JS, Clemmons D, Hintz R, Ho K, Laron Z, Sizonenko P, Sonksen PH, Tanaka T, Thorne M. Growth hormone deficiency in adulthood and the effects of growth hormone replacement: a review. Growth hormone research society scientific committee. *J Clin Endocrinol. Metab*. 1998; 83: 382-395.
225. Berryman DE, List EO, Sackmann-Sala L, Lubbers E, Munn R, Kopchick JJ. Growth hormone and adipose tissue: beyond the adipocyte. *Growth Horm IGF Res*. 2011; 21:113-123.
226. List EO, Sackmann-Sala L, Berryman DE, Funk K, Kelder B, Gosney ES, Okada S, Ding J, Cruz-Topete D, Kopchick JJ. Endocrine parameters and phenotypes of the growth hormone receptor gene disrupted (GHR<sup>-/-</sup>) mouse. *Endocr Rev*. 2011; 32:356–386.
227. Lubbers ER, List EO, Jara A, Sackman-Sala L, Cordoba-Chacon J, Gahete MD, Kineman RD, Boparai R, Bartke A, Kopchick JJ, Berryman DE. Adiponectin in mice with altered GH action: links to insulin sensitivity and longevity? *J. Endocrinol*. 2013; 216:363-374.

228. Yakar S1, Setser J, Zhao H, Stannard B, Haluzik M, Glatt V, Boussein ML, Kopchick JJ, LeRoith D. Inhibition of growth hormone action improves insulin sensitivity in liver IGF-1-deficient mice. *J Clin Invest*. 2004 Jan; 113:96-105.
229. Hanauer SB. Obesity and visceral fat: a growing inflammatory disease. *Nat Clin Pract Gastroenterol Hepatol*. 2005; 2: 245.
230. Lafontan M, Berlan M. Do regional differences in adipocyte biology provide new pathophysiological insights? *Trends Pharmacol Sci*. 2003; 24: 276-283.
231. Panici JA, Wang F, Bonkowski MS, Spong A, Bartke A, Pawlikowska L, Kwok PY, Masternak MM. Is altered expression of hepatic insulin-related genes in growth hormone receptor knockout mice due to GH resistance or a difference in biological life spans? *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. 2009; 64:1126-1133
232. Coschigano KT, Holland AN, Riders ME, List EO, Flyvbjerg A, Kopchick JJ. Deletion, but not antagonism, of the mouse growth hormone receptor results in severely decreased body weights, insulin and IGF-1 levels and increased lifespan. *Endocrinology*. 2003; 144:3799-3810
233. Alberti KG, Eckel RH, Grundy SM, Zimmet PZ, Cleeman JI, Donato KA, Fruchart JC, James WP, Loria CM, Smith SC Jr. Harmonizing the Metabolic Syndrome: A Joint Interim Statement of the International Diabetes Federation Task Force on Epidemiology and Prevention; National Heart, Lung, and Blood Institute; American Heart Association; World Heart Federation; International Atherosclerosis Society; and International Association for the Study of Obesity,” *Circulation* 2009; 120:1640-1645
234. Luque RM, Lin Q, Córdoba-Chacón J, Subbaiah PV, Buch T, Waisman A, Vankelecom H, Kineman RD. Metabolic Impact of Adult-Onset, Isolated, Growth Hormone Deficiency (AOiGHD) Due to Destruction of Pituitary Somatotropes *PLoS One*. 2011; 6:e15767.

## ANEXO 1.

	<b>COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA DA UNICAMP - CAMPUS CAMPINAS</b>													
<b>PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP</b>														
<p><b>DADOS DO PROJETO DE PESQUISA</b></p> <p><b>Título da Pesquisa:</b> Pan-hipopituitarismo e Síndrome Metabólica: Avaliação da resistência à insulina e da atividade inflamatória após reposição hormonal de GH.</p> <p><b>Pesquisador:</b> Alejandro Rosell Castillo</p> <p><b>Área Temática:</b></p> <p><b>Versão:</b> 4</p> <p><b>CAAE:</b> 49018115.1.0000.5404</p> <p><b>Instituição Proponente:</b> Hospital de Clínicas da UNICAMP</p> <p><b>Patrocinador Principal:</b> Financiamento Próprio</p> <p><b>DADOS DO PARECER</b></p> <p><b>Número do Parecer:</b> 1.531.415</p> <p><b>Apresentação do Projeto:</b></p> <p>O hipopituitarismo é conhecidamente associado ao aumento da prevalência de Síndrome metabólica, principalmente em pacientes com deficiência de hormônio de crescimento. Estes pacientes apresentam incidência aumentada de resistência à insulina, obesidade abdominal, dislipidemia e hipertensão. Apesar da suposta relação entre HP e síndrome metabólica, não se sabe ao certo quais alterações de marcadores de risco cardiocirculatórios estão realmente presentes nestes pacientes e qual a importância deles no resultado final quanto à morbimortalidade cardiocirculatória. Neste sentido realizaremos um estudo em pacientes com HP investigando a prevalência de SM e a presença de marcadores de risco cardiocirculatórios comparados a um grupo de controle de mesma idade, sexo e IMC. Trata-se de estudo coorte prospectivo em que serão avaliados pacientes com diagnóstico de Pan-hipopituitarismo e Síndrome Metabólica, seguidos no ambulatório de Endocrinologia Geral da Disciplina de Endocrinologia, em funcionamento no HC-UNICAMP, por intermédio da coleta de informações clínicas e de dosagens séricas de IL-6, PCR, substância amiloide A, adiponectina, ghrelina, leptina, lipoproteína-a1, ApoB, Fosfolipase-a2, Ácido Úrico, além do perfil lipídico, disfunção endotelial por relação íntima-média através da realização de Doppler carotídeo, e avaliação da sensibilidade à insulina através do HOMA-IR e da técnica do clamp euglicêmico.</p>														
<table border="0" style="width: 100%;"> <tr> <td style="width: 40%;">Endereço: Rua Tessália Vieira de Camargo, 126</td> <td style="width: 20%;"></td> <td style="width: 40%;">CEP: 13.083-887</td> </tr> <tr> <td>Bairro: Barão Geraldo</td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>UF: SP</td> <td>Município: CAMPINAS</td> <td></td> </tr> <tr> <td>Telefone: (19)3521-6000</td> <td>Fax: (19)3521-7187</td> <td>E-mail: cep@fcm.unicamp.br</td> </tr> </table>			Endereço: Rua Tessália Vieira de Camargo, 126		CEP: 13.083-887	Bairro: Barão Geraldo			UF: SP	Município: CAMPINAS		Telefone: (19)3521-6000	Fax: (19)3521-7187	E-mail: cep@fcm.unicamp.br
Endereço: Rua Tessália Vieira de Camargo, 126		CEP: 13.083-887												
Bairro: Barão Geraldo														
UF: SP	Município: CAMPINAS													
Telefone: (19)3521-6000	Fax: (19)3521-7187	E-mail: cep@fcm.unicamp.br												





## COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA DA UNICAMP - CAMPUS CAMPINAS



Continuação do Parecer: 1.536.415

hiperinsulinêmico. Será verificada as possíveis alterações no perfil metabólico, marcadores atividade inflamatória, e de resistência à insulina antes e após 6 meses de reposição hormonal com hormônio de crescimento, e serão relacionadas as características clínico-demográficas dos pacientes com hipopituitarismo.

### Hipótese:

O Panhipopituitarismo pode associar-se à síndrome metabólica e consequentemente ao aumento do risco de doença cardiovascular. A presença e gravidade da síndrome metabólica, particularmente relacionada a níveis de PCR, IL6, substância amiloide A, adiponectina, leptina, lipoproteína-a1 Apo-B e ácido úrico, além de resistência à insulina e perfil lipídico, devem correlacionar-se com a incidência de complicações. A confirmação de um estado pró-inflamatório e de alteração da resistência à insulina mais evidente em pacientes com Panhipopituitarismo, quando comparados com grupo controle, provavelmente indicará maior risco cardiovascular.

### Critérios de inclusão:

Serão incluídos pacientes com o diagnóstico de Panhipopituitarismo, confirmado por falência de produção hormonal adenohipofisária. Maiores de 18 anos. Os pacientes que concordarem em participar da pesquisa e assinarem o Termo de consentimento pós-informado livre e esclarecido serão incluídos no estudo.

### Critérios de exclusão:

- Pacientes agudamente enfermos.
- Neoplasia maligna ou doença inflamatória em atividade.

### Cálculos e fórmulas:

Sensibilidade à insulina (valor de M): será calculada pela taxa de infusão exógena de insulina (GIR) durante 2 períodos steady state do clamp, ou seja S81- de 60 a 120 minutos e S82- de 120 a 180 minutos. O valor obtido será corrigido pelas variações da glicemia, considerando-se o volume de distribuição corporal da glicose de 250 ml/kg de peso corporal. Os valores serão corrigidos pelo peso corporal ou pela massa magra.

### Análise estatística:

Será realizada análise descritiva com medidas de posição e dispersão para variáveis contínuas e tabelas de frequência para variáveis categóricas. Utilizar-se-á o teste Qui- quadrado ou o teste

Endereço: Rua Tessália Vieira de Camargo, 126

Bairro: São João

CEP: 13.063-867

UF: SP

Município: CAMPINAS

Telefone: (19)3521-8836

Fax: (19)3521-7167

E-mail: cep@fcom.unicamp.br



## COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA DA UNICAMP - CAMPUS CAMPINAS



Continuação do Parecer: 1.531.415

exato de Fisher, quando necessário, para verificar associação ou comparar proporções. Para comparar medidas contínuas ou ordenáveis entre grupos será utilizado o teste de Kruskal-Wallis. O nível de significância adotado será de 5%.

- Insuficiência cardíaca (classe III ou IV da NYHA), doença hepática grave (albumina reduzida ou aumento de RNI), doença renal avançada (estadio 4 ou 5) e pacientes em hemodiálise, pacientes sabidamente soropositivos para o vírus HIV e hepatite C.
- Doença psiquiátrica
- Hipertensão intracraniana benigna
- Retinopatia diabética proliferativa ou pré-proliferativa

### Objetivo da Pesquisa:

- Avaliar e caracterizar a presença de SM através de variáveis clínicas, demográficas, dos perfis glicêmico e lipídico em população de pacientes portadores de Panhipopituitarismo e comparar a indivíduos de um grupo de controle pareados por idade, sexo e IMC.
- Avaliar a resistência à insulina através do HOMA-IR e clamp euglicêmico hiperinsulinêmico nos pacientes com Panhipopituitarismo e comparar a indivíduos do grupo de controle em relação à presença de SM.
- Avaliar a presença de atividade inflamatória nos pacientes com Panhipopituitarismo e comparar a indivíduos do grupo de controle em relação à presença de SM.
- Avaliar os efeitos de seis meses de reposição de GH sobre as variáveis clínicas, e os perfis glicêmico, lipídico, de atividade inflamatória e resistência à insulina em pacientes com Panhipopituitarismo.

### Avaliação dos Riscos e Benefícios:

#### Riscos:

Os possíveis desconfortos e riscos oriundos do estudo podem ser:

- Relacionados à coleta única do material biológico: reações no local da punção venosa para a coleta de sangue, como dor, hematoma, inchaço e inflamação.
- Relacionados à realização do clamp euglicêmico hiperinsulinêmico: reações no local da punção venosa para a coleta de sangue, como dor, hematoma, inchaço e inflamação, coleta de 6 amostras, com retirada total de 200 ml de sangue, duração de 6 horas.
- Relacionados ao tempo necessário para a realização da pesquisa: a pesquisa será feita num período de 6 a 8 meses.

#### Benefícios:

Endereço: Rua Tessália Vieira de Camargo, 126  
Bairro: Barão Geraldo CEP: 13.083-887  
UF: SP Município: CAMPINAS  
Telefone: (19)3521-8038 Fax: (19)3521-7187 E-mail: cep@fcm-unicamp.br



## COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA DA UNICAMP - CAMPUS CAMPINAS



Continuação do Protocolo: 1.531, nº05

Consideramos que do ponto de vista científico e social, a correlação entre as características da síndrome metabólica, concentrações de marcadores inflamatórios e o grau de sensibilidade à insulina nestes pacientes poderá contribuir para o entendimento da fisiopatologia dos distúrbios metabólicos presentes nestes pacientes e em futuro próximo, indicar mudanças na terapia proposta atualmente para estes casos, visando à correção destes

distúrbios. Acreditamos que, baseados nos fatores acima descritos, poderá haver contribuição positiva na qualidade de vida dos pacientes com PH.

### **Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:**

Projeto de tese de DOUTORADO.

Trata-se de estudo em coorte prospectivo em que serão avaliados pacientes com diagnóstico de Panhipopituitarismo comparados a um grupo controle em relação à presença de síndrome metabólica.

Há previsão de consulta aos prontuários dos participantes para coleta de dados clínicos, laboratoriais e demográficos.

Previsão de número de indivíduos: 80, sendo 40 com síndrome metabólica (SM) e panhipopituitarismo e 40 indivíduos com SM porém com função hipofisária normal, pareados por idade, sexo e IMC.

Após a avaliação inicial, os pacientes receberão reposição do hormônio de crescimento, sendo que após 6 meses de reposição com o GH serão reavaliados e comparados os perfis metabólicos, inflamatório, além do HOMA-IR e do clamp euglicêmico hiperinsulinêmico para avaliação da sensibilidade à insulina.

### **Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:**

Folha de rosto devidamente preenchida.

TCE para casos e controles.

Cronograma adequado com término da pesquisa em 21/12/2018.

Orçamento de R\$ 2.590,00 com financiamento próprio.

### **Recomendações:**

**BENEFÍCIO** no TCE precisa declarar que não há benefícios para o participante.

### **Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:**

No projeto

1- Em nova carta resposta (ARTARESPOSTACEPABRIL2016.pdf 19/04/2016) pesquisador adequa os riscos referentes à participação da pesquisa que envolve coleta única do material biológico.

Endereço: Rua Tessália Vieira de Camargo, 126  
Bairro: Barão Geraldo CEP: 13.083-887  
UF: SP Município: CAMPINAS  
Telefone: (19)3521-8936 Fax: (19)3521-7187 E-mail: cep@fcm.unicamp.br



## COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA DA UNICAMP - CAMPUS CAMPINAS



Continuação do Parecer: 1.535.475

realização do clamp euglicêmico hiperinsulinêmico. Em benefícios define os benefícios sociais da pesquisa para pacientes em futuro próximo. Ambos descritos acima em Avaliação dos Riscos e Benefícios.  
**PENDÊNCIA ATENDIDA.**

### TCLE

1- A linguagem do TCLE, conforme comentado em parecer anterior, não oferece informações claras e completas ao participante leigo. Nenhum TCLE declara quantas visitas serão necessárias para participação, qual o tempo necessário em cada visita, espaçamento entre as mesmas, o que será feito em cada visita... Não há endereço do local onde trabalha o pesquisador e seus horários. Não há garantia de atendimento caso haja algum evento adverso e quem e como procurar auxílio. Não há garantia de ressarcimento se houver danos, numeração de página, ressarcimento de gastos, etc.

**COMENTÁRIOS:** No TCLE os objetivos do estudo foram esclarecidos com descrição dos termos mais complexos, facilitando o entendimento pelo participante. Foi inserido numeração de páginas. Foi esclarecido que serão duas coletas de sangue (uma antes e outra após 6 meses início de tratamento com GH); sem necessidade de visita fora do acompanhamento ambulatorial. Garante o acompanhamento e assistência dos participantes, será realizado pelo pessoal médico do ambulatório de Endocrinologia Geral da Disciplina de Endocrinologia, em funcionamento no HC-UNICAMP como parte da rotina de atendimento destes pacientes, informações sobre a pesquisa, e indenização em caso de danos recorrentes da participação na pesquisa.

2- Porque serão dois TCLE para cada grupo. Todos os participantes realizarão o clamp euglicêmico hiperinsulinêmico? Em que momento será este último esclarecido ao participante?

**COMENTÁRIOS:**

-Serão estudados 80 pacientes portadores de Panhipopituitarismo. Destes, serão incluídos 20 pacientes com PH e DM para a realização do clamp euglicêmico hiperinsulinêmico.

- Idem para o grupo controle.

3- Quem fornecerá a medicação e treinamento para sua utilização? dúvidas quanto ao esquema de tratamento?

A reposição de GH (dose 0,15-0,3mg/dia ou 0,5-1,0 UI/dia) faz parte do esquema de tratamento e seguimento ambulatorial de rotina dos pacientes com hipopituitarismo.

Endereço: Rua Tessália Vieira de Camargo, 126  
Bairro: São Geraldo CEP: 13.083-867  
UF: SP Município: CAMPINAS  
Telefone: (19)3521-6006 Fax: (19)3521-7167 E-mail: cep@fcm.unicamp.br



## COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA DA UNICAMP - CAMPUS CAMPINAS



Continuação do Parecer: 1.521.415

sendo possível após sua liberação pelo Ministério da Saúde (Portaria SAS/MS #110, de 10 de março 2010). O GH será fornecido na rede de farmácias de alto custo, seguindo prévia prescrição dos médicos endocrinologistas do serviço de endocrinologia do HCUVICAMP, sendo eles os responsáveis do treinamento para sua utilização, acompanhamento e reajustes do tratamento.

**CONCLUSÃO:** pendências atendidas. PROJETO APROVADO.

**Considerações Finais a critério do CEP:**

- O sujeito de pesquisa deve receber uma via do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido, na íntegra, por ele assinado.
- O sujeito da pesquisa tem a liberdade de recusar-se a participar ou de retirar seu consentimento em qualquer fase da pesquisa, sem penalização alguma e sem prejuízo ao seu cuidado.
- O pesquisador deve desenvolver a pesquisa conforme delineada no protocolo aprovado. Se o pesquisador considerar a descontinuação do estudo, esta deve ser justificada e somente ser realizada após análise das razões da descontinuidade pelo CEP que o aprovou. O pesquisador deve aguardar o parecer do CEP quanto à descontinuação, exceto quando perceber risco ou dano não previsto ao sujeito participante ou quando constatar a superioridade de uma estratégia diagnóstica ou terapêutica oferecida a um dos grupos da pesquisa, isto é, somente em caso de necessidade de ação imediata com intuito de proteger os participantes.
- O CEP deve ser informado de todos os efeitos adversos ou fatos relevantes que alterem o curso normal do estudo. É papel do pesquisador assegurar medidas imediatas adequadas frente a evento adverso grave ocorrido.
- Eventuais modificações ou emendas ao protocolo devem ser apresentadas ao CEP de forma clara e sucinta, identificando a parte do protocolo a ser modificada e suas justificativas.
- Relatórios parciais e final devem ser apresentados ao CEP, inicialmente seis meses após a data deste parecer de aprovação e ao término do estudo.

Endereço: Rua Tessália Vieira de Camargo, 126

Bairro: Santo Antônio

CEP: 13.083-867

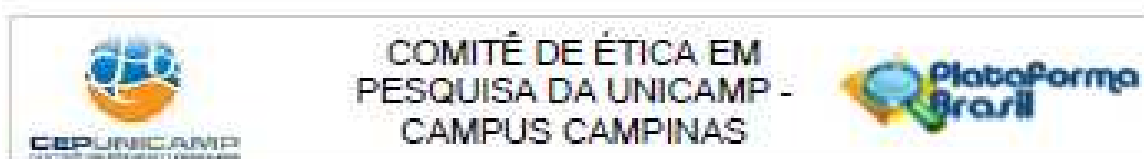
UF: SP

Município: CAMPINAS

Telefone: (19)3521-6006

Fax: (19)3521-7187

E-mail: cep@fcm.unicamp.br



Continuação do Parecer: 1.526.415

Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_PROJETO_582915.pdf	19/04/2016 09:52:02		Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TCLE.pdf	19/04/2016 09:50:54	Alejandro Rosell Castillo	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	Projeto.pdf	19/04/2016 09:47:38	Alejandro Rosell Castillo	Aceito
Cronograma	Cronogramadapesquisa.pdf	19/04/2016 09:40:53	Alejandro Rosell Castillo	Aceito
Brochura Pesquisa	CARTARESPPOSTACEPABRIL2016.pdf	19/04/2016 09:39:41	Alejandro Rosell Castillo	Aceito
Folha de Rosto	20150904112004907.pdf	04/09/2015 13:28:00	Alejandro Rosell Castillo	Aceito

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não


CAMPINAS, 05 de Maio de 2016

Assinado por:

Maria Fernanda Ribeiro Bitar  
(Coordenador)

Endereço: - Rua Tessália Vieira de Camargo, 126  
Bairro: Santo Gerardo CEP: 13.083-887  
UF: SP Município: CAMPINAS  
Telefone: (19)3521-8038 Fax: (19)3521-7187 E-mail: cep@etm.unicamp.br

## ANEXO 2.

<b>FACULDADE DE CIÊNCIAS MÉDICAS - UNICAMP (CAMPUS CAMPINAS)</b>									
<b>PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP</b>									
<b>DADOS DO PROJETO DE PESQUISA</b>  <b>Título da Pesquisa:</b> Hipopituitarismo e síndrome metabólica: estudo de fatores de risco cardíaco-vascular.  <b>Pesquisador:</b> Denise Engelbrecht Zantut Wittmann <b>Área Temática:</b> <b>Versão:</b> 4 <b>CAAE:</b> 13440413.8.0000.5404 <b>Instituição Proponente:</b> Hospital de Clínicas - UNICAMP <b>Patrocinador Principal:</b> Financiamento Próprio									
<b>DADOS DO PARECER</b>  <b>Número do Parecer:</b> 531.167 <b>Data da Relatoria:</b> 14/02/2014  <b>Apresentação do Projeto:</b> Trata-se de recurso referente a emenda ao projeto original, a qual solicita apenas a inclusão de mais um pesquisador ao projeto, justificando que este participará da seleção e inclusão dos pacientes, em conjunto com os demais integrantes da equipe de pesquisa.  <b>Objetivo da Pesquisa:</b> Mantidos em relação ao projeto original.  <b>Avaliação dos Riscos e Benefícios:</b> Mantidos em relação ao projeto original.  <b>Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:</b> —  <b>Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:</b> Emenda devidamente encaminhada e justificada.  <b>Recomendações:</b> —  <b>Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:</b> Emenda aprovada,									
<table style="width: 100%; border: none;"> <tr> <td style="border: none;">Endereço: Rua Tessália Vieira de Camargo, 126</td> <td style="border: none; text-align: right;">CEP: 13.063-867</td> </tr> <tr> <td style="border: none;">Bairro: São Geraldo</td> <td style="border: none;"></td> </tr> <tr> <td style="border: none;">UF: SP</td> <td style="border: none; text-align: right;">Município: CAMPINAS</td> </tr> <tr> <td style="border: none;">Telefone: (19)3521-8236</td> <td style="border: none; text-align: right;">Fax: (19)3521-7167      E-mail: cep@fcm.unicamp.br</td> </tr> </table>		Endereço: Rua Tessália Vieira de Camargo, 126	CEP: 13.063-867	Bairro: São Geraldo		UF: SP	Município: CAMPINAS	Telefone: (19)3521-8236	Fax: (19)3521-7167      E-mail: cep@fcm.unicamp.br
Endereço: Rua Tessália Vieira de Camargo, 126	CEP: 13.063-867								
Bairro: São Geraldo									
UF: SP	Município: CAMPINAS								
Telefone: (19)3521-8236	Fax: (19)3521-7167      E-mail: cep@fcm.unicamp.br								

**FACULDADE DE CIENCIAS  
MEDICAS - UNICAMP  
(CAMPUS CAMPINAS)**



Continuação do Parecer: 524.167

**Situação do Parecer:**

Aprovado

**Necessita Aprovação da CONEP:**

Não

**Considerações Finais a critério do CEP:**

CAMPINAS, 17 de Fevereiro de 2014

---

**Assinador por:**

**Fátima Aparecida Bottcher Lutz  
(Coordenador)**

Endereço: Rua Tessália Vieira de Camargo, 126

Bairro: Santo Geraldo

CEP: 13.083-887

UF: SP

Município: CAMPINAS

Telefone: (19)3521-8935

Fax: (19)3521-7187

E-mail: cep@fcm.unicamp.br



**ANEXO 3.****CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO PARA PESQUISAS EM SERES HUMANOS**

Termo de Consentimento Livre e Esclarecido para pacientes com Panhipopituitarismo

**TÍTULO DO PROJETO:** Panhipopituitarismo: e Síndrome Metabólica: Avaliação da resistência à insulina e da atividade inflamatória antes e após reposição hormonal de GH.

**RESPONSÁVEIS PELA PESQUISA:**

Aluno: Dr Alejandro Rosell Castillo

Prof. Dr. Heraldo Mendes Garmes

Profa. Dra. Denise Engelbrecht Zantut Wittmann

Profa. Dra. Sarah Monte Alegre

Você está sendo convidado a participar como voluntário de uma pesquisa. Este documento, chamado Termo de Consentimento Livre e Esclarecido, visa assegurar seus direitos como participante e foi elaborado em duas vias, uma que deverá ficar com você e outra com o pesquisador.

Por favor, leia com atenção e calma, aproveitando para esclarecer suas dúvidas. Se houver perguntas antes ou mesmo depois de assiná-lo, você poderá esclarecê-las com o pesquisador. Se preferir, pode levar este Termo para casa e consultar seus familiares ou outras pessoas antes de decidir participar. Se você não quiser participar ou retirar sua autorização, a qualquer momento, não haverá nenhum tipo de penalização ou prejuízo.

**OBJETIVOS E JUSTIFICATIVA:**

Avaliar e caracterizar a síndrome metabólica (composta por obesidade, pressão alta, alterações das concentrações de gorduras e açúcar no sangue) através da coleta de informações nos prontuários médicos como a idade, sexo, tempo e características da doença, e os resultados dos exames laboratoriais em população de pacientes portadores de Panhipopituitarismo (falha da produção de hormônios pela hipófise) e comparar a indivíduos de um grupo de controle de idade, sexo e índice de massa corporal semelhante. Neste sentido justifica-se a realização de um estudo em pacientes com Panhipopituitarismo investigando as características da doença, concentrações de gorduras açúcar no sangue e da ação da insulina (hormônio que regula o açúcar no organismo) comparados a pessoas sem essa doença.

Rubrica do pesquisador:\_\_\_\_\_Rubrica do participante:\_\_\_\_\_

Além disso, serão avaliados os efeitos destas características dos pacientes com Panhipopituitarismo após o uso de hormônio de crescimento, que faz parte do tratamento de rotina.

#### **PROCEDIMENTOS A SEREM REALIZADOS:**

Não haverá alteração na rotina de seguimento ambulatorial nem do tratamento do paciente que participar do estudo. Se você concordar em participar haverá uma avaliação composta por medidas de peso, altura, circunferência da cintura, circunferência do quadril. Após esta avaliação, além dos exames de rotina do nosso ambulatório, será colhida 1 amostra de cerca de 15 ml de sangue da veia periférica (braço) para dosagem do perfil lipídico, HbGli, glicemia e insulina.

Esta coleta será feita antes e após 6 meses de começar o tratamento de reposição com hormônio do crescimento. O tempo necessário para a coleta de sangue seria de aproximadamente 10 minutos, sendo que, a mesma será executada no laboratório especializado de endocrinologia do HC-UNICAMP. Serão mantidos o tratamento e o atendimento médicos de rotina. Não haverá estoque de material biológico (do sangue colhido) para outro tipo de uso neste estudo ou em outros futuros.

#### **DESCONFORTOS E RISCOS:**

Você não deve participar deste estudo se apresentar algum tipo tumor maligno (câncer), doença inflamatória em atividade, insuficiência cardíaca, doença do fígado grave, doença dos rins avançada, doença psiquiátrica, hipertensão intracraniana (pressão alta no cérebro), doença da retina causada pelo diabetes, ou ter o vírus HIV (AIDS) e hepatite C.

Os possíveis desconfortos e riscos podem ser:

Relacionados à coleta de sangue: reações no local em que pegou a veia para a coleta de sangue, como dor, hematoma (mancha roxa), inchaço e inflamação.

Relacionados ao tempo da pesquisa: a pesquisa será feita num período de 6 a 8 meses.

Relacionado à frequência e tempo de duração das visitas: as visitas de rotina ao nosso ambulatório de endocrinologia serão mantidas, sem a necessidade do comparecimento fora das consultas e coleta de exames de rotina.

Rubrica do pesquisador: \_\_\_\_\_ Rubrica do participante: \_\_\_\_\_

**BENEFÍCIOS:**

Do ponto de vista científico e social, a pesquisa poderá contribuir para o entendimento das causas das alterações metabólicas presentes nestes pacientes e em futuro próximo, indicar mudanças no tratamento proposto atualmente. Tudo isto pode contribuir à melhora da qualidade de vida dos pacientes com Panhipopituitarismo.

**ACOMPANHAMENTO E ASSISTÊNCIA:**

O acompanhamento e assistência dos participantes, será realizado pelo pessoal médico do ambulatório de Endocrinologia Geral da Disciplina de Endocrinologia, em funcionamento no HC-UNICAMP como parte da rotina de atendimento destes pacientes.

A equipe responsável pela pesquisa estará sempre pronta e preparada para esclarecer quaisquer dúvidas dos pacientes nos assuntos relacionados à pesquisa, e compromete-se a proporcionar informação atualizada sobre o assunto em estudo, ainda que esta possa afetar a vontade do indivíduo em continuar participando da pesquisa. O não consentimento em participar do estudo ou a desistência de participar da pesquisa a qualquer tempo, não alterará o atendimento do paciente no ambulatório.

**SIGILIO E PRIVACIDADE:**

Todas as informações referentes ao indivíduo no estudo serão mantidos em sigilo e a identificação do paciente em estudo não será exposta em conclusões ou publicações posteriores. Os resultados dos estudos serão parte dos prontuários médicos dos participantes.

**RESSARCIMENTO E INDENIZAÇÃO:**

Não haverá necessidade de ressarcimento de gastos pois a pesquisa será realizada durante o atendimento ambulatorial de rotina. No entanto você terá a garantia ao direito a indenização diante de eventuais danos decorrentes do procedimento específico da pesquisa.

**CONTATO:**

A equipe responsável estará à disposição caso haja algum evento adverso ou se houver alguma dúvida, comentário ou reclamação relacionados à pesquisa. Nesse caso, poderei entrar em contato com o Dr. Alejandro Rosell Castillo que estará disponível para responder às minhas questões e preocupações, pelos telefones da secretaria da disciplina de endocrinologia (019) 3521-7703, celular próprio (19) 982308525 ou no serviço de endocrinologia do HC-UNICAMP de segunda a sexta no horário de 8 às 13 hs.

Rubrica do pesquisador:\_\_\_\_\_Rubrica do participante:\_\_\_\_\_

Em caso de denúncias e/ou reclamações referente aos aspectos éticos da pesquisa, contatar a secretaria do Comitê de Ética em Pesquisa da Faculdade de Ciências Médicas-UNICAMP através dos contatos, telefone (019) 3521-8936, e-mail: cep@fcm.unicamp.br, endereço Universidade Estadual de Campinas (UNICAMP) Faculdade de Ciências Médicas (FCM) Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) Rua: Tessália Vieira de Camargo, 126 Distrito de Barão Geraldo, Campinas, SP CEP: 13083-887

### **O COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA (CEP):**

O papel do CEP é avaliar e acompanhar os aspectos éticos de todas as pesquisas envolvendo seres humanos. A Comissão Nacional de Ética em Pesquisa (CONEP), tem por objetivo desenvolver a regulamentação sobre proteção dos seres humanos envolvidos nas pesquisas. Desempenha um papel coordenador da rede de Comitês de Ética em Pesquisa (CEPs) das instituições, além de assumir a função de órgão consultor na área de ética em pesquisas.

### **CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO:**

Após ter recebido esclarecimentos sobre a natureza da pesquisa, seus objetivos, métodos, benefícios previstos, potenciais riscos e o incômodo que esta possa acarretar, aceito participar:

Nome do(a) participante: \_\_\_\_\_

Contato telefônico: \_\_\_\_\_ e/ou e-mail: \_\_\_\_\_

Data: \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_ (Assinatura do participante ou assinatura do seu responsável legal)

### **RESPONSABILIDADE DO PESQUISADOR:**

Asseguro ter cumprido as exigências da resolução 466/2012 CNS/MS e complementares na elaboração do protocolo e na obtenção deste Termo de Consentimento Livre e Esclarecido. Asseguro, também, ter explicado e fornecido uma via deste documento ao participante. Informo que o estudo foi aprovado pelo CEP perante o qual o projeto foi apresentado e pela CONEP, quando pertinente. Comprometo-me a utilizar o material e os dados obtidos nesta pesquisa exclusivamente para as finalidades previstas neste documento ou conforme o consentimento dado pelo participante.

\_\_\_\_\_ Data: \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_.

(Assinatura do pesquisador)

Rubrica do pesquisador: \_\_\_\_\_ Rubrica do participante: \_\_\_\_\_

#### ANEXO 4.

### CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO PARA PESQUISAS EM SERES HUMANOS

Termo de Consentimento Livre e Esclarecido para pacientes com Panhipopituitarismo que serão submetidos ao *clamp* euglicêmico hiperinsulinêmico.

**TÍTULO DO PROJETO:** Panhipopituitarismo e Síndrome Metabólica: Avaliação da resistência à insulina e da atividade inflamatória após reposição hormonal de GH.

#### RESPONSÁVEIS PELA PESQUISA:

Aluno: Dr Alejandro Rosell Castillo

Prof. Dr. Heraldo Mendes Garmes

Profa. Dra. Denise Engelbrecht Zantut Wittmann

Profa. Dra. Sarah Monte Alegre

Você está sendo convidado a participar como voluntário de uma pesquisa. Este documento, chamado Termo de Consentimento Livre e Esclarecido, visa assegurar seus direitos como participante e é elaborado em duas vias, uma que deverá ficar com você e outra com o pesquisador.

Por favor, leia com atenção e calma, aproveitando para esclarecer suas dúvidas. Se houver perguntas antes ou mesmo depois de assiná-lo, você poderá esclarecê-las com o pesquisador. Se preferir, pode levar este Termo para casa e consultar seus familiares ou outras pessoas antes de decidir participar. Se você não quiser participar ou retirar sua autorização, a qualquer momento, não haverá nenhum tipo de penalização ou prejuízo.

#### JUSTIFICATIVA E OBJETIVOS:

Apesar da suposta relação entre Panhipopituitarismo e síndrome metabólica (composta por obesidade, pressão alta, alterações das concentrações de gorduras e açúcar no sangue), não se sabe ao certo qual é o comportamento da sensibilidade à insulina (hormônio que regula o açúcar no organismo) nos pacientes com Panhipopituitarismo e síndrome metabólica em comparação a um grupo de controle com síndrome metabólica de idade, sexo e índice de massa corporal semelhantes. Ainda, não se sabe qual seria o efeito da reposição do hormônio de crescimento na síndrome metabólica em pacientes com Panhipopituitarismo.

Rubrica do pesquisador: \_\_\_\_\_ Rubrica do participante: \_\_\_\_\_

Neste sentido justifica-se a realização do *clamp* euglicêmico hiperinsulinêmico, exame que melhor avalia a ação da insulina, em pacientes com Panhipopituitarismo e síndrome metabólica, avaliando-se antes e após 6 meses de reposição com hormônio de crescimento.

#### **PROCEDIMENTOS A SEREM REALIZADOS:**

Se você concordar em participar, após a avaliação clínica composta por medidas de peso, altura, circunferência da cintura, circunferência do quadril e a coleta de sangue para as dosagens do perfil lipídico, HbGli, glicemia e insulina, será realizado nesse mesmo dia uma avaliação da sensibilidade à insulina pelo método do *clamp* euglicêmico hiperinsulinêmico.

Nesse exame, você permanecerá um tempo total de 6 horas no Laboratório da Unidade Metabólica do HC-UNICAMP. Você ficará 2 (duas) horas em repouso e 3 (três) horas de período experimental com um soro instalado na veia do braço contendo pequena quantidade de insulina e outro soro em outra veia contendo glicose (tipo de açúcar). Durante as 3 horas (período experimental) da realização do *clamp* euglicêmico hiperinsulinêmico será colhido um total de 200 ml de sangue para os exames. Após encerrar o exame, você ficará 1(uma) hora em observação. Os procedimentos serão realizados na Unidade Metabólica do HC-UNICAMP, com pessoal treinado e experiente na realização desse exame. Você deverá comparecer à mencionada unidade para a realização do procedimento 2 vezes, antes e após 6 meses do começo da reposição do hormônio de crescimento. Cada visita terá uma duração total de 6 horas para a realização do exame.

#### **DESCONFORTOS E RISCOS:**

Ao participar da pesquisa você não estará correndo nenhum risco de vida. No procedimento haverá a coleta de 200 ml de sangue, que não acarreta risco algum à saúde e, além disso, este volume será repostado por igual volume de soro fisiológico para evitar que você tenha uma queda de pressão arterial. A coleta será realizada após jejum mínimo de 12 horas, por pessoas devidamente treinadas. O material utilizado para coleta será totalmente descartável, excluindo a possibilidade de qualquer contaminação. Os exames acima descritos são seguros e não trazem riscos à saúde.

Os possíveis desconfortos e riscos podem ser:

Relacionados à coleta de sangue: reações no local da punção venosa para a coleta de sangue, como dor, hematoma (mancha roxa), inchaço e inflamação.

Rubrica do pesquisador:\_\_\_\_\_Rubrica do participante:\_\_\_\_\_

Relacionados à frequência e duração de cada visita: além das visitas de rotina ao nosso ambulatório de endocrinologia, os pacientes comparecerão duas vezes ao Laboratório de Unidade Metabólica do HC-UNICAMP para a realização do *clamp* euglicêmico hiperinsulinêmico, ou seja, antes e após 6 meses do começo da reposição com hormônio de crescimento, com duração de 6 horas a cada visita.

#### **BENEFÍCIOS:**

Do ponto de vista científico e social, a pesquisa poderá contribuir para o entendimento das causas das alterações metabólicas nestes pacientes e em futuro próximo, indicar mudanças no tratamento proposto atualmente. Tudo isto pode contribuir para a melhora da qualidade de vida dos pacientes com Panhipopituitarismo.

#### **ACOMPANHAMENTO E ASSISTÊNCIA:**

Durante a realização do procedimento o acompanhamento e a assistência dos participantes serão realizados na Unidade Metabólica do HC-UNICAMP por pessoal treinado para fazer esse exame.

A equipe responsável pela pesquisa estará sempre pronta e preparada para esclarecer quaisquer dúvidas dos pacientes nos assuntos relacionados à pesquisa e compromete-se a proporcionar informação atualizada sobre o assunto em estudo, ainda que esta possa afetar a vontade do indivíduo em continuar participando da pesquisa. O não consentimento em participar do estudo ou a desistência de participar da pesquisa a qualquer tempo, não alterará o atendimento da paciente no ambulatório.

#### **BENEFÍCIOS:**

Do ponto de vista científico e social, a pesquisa poderá contribuir para o entendimento das causas das alterações metabólicas nestes pacientes e em futuro próximo, indicar mudanças no tratamento proposto atualmente. Tudo isto pode contribuir para a melhora da qualidade de vida dos pacientes com Panhipopituitarismo.

#### **ACOMPANHAMENTO E ASSISTÊNCIA:**

Durante a realização do procedimento o acompanhamento e a assistência dos participantes serão realizados na Unidade Metabólica do HC-UNICAMP por pessoal treinado para fazer esse exame.

Rubrica do pesquisador: \_\_\_\_\_ Rubrica do participante: \_\_\_\_\_

A equipe responsável pela pesquisa estará sempre pronta e preparada para esclarecer quaisquer dúvidas dos pacientes nos assuntos relacionados à pesquisa e compromete-se a proporcionar informação atualizada sobre o assunto em estudo, ainda que esta possa afetar a vontade do indivíduo em continuar participando da pesquisa. O não consentimento em participar do estudo ou a desistência de participar da pesquisa a qualquer tempo, não alterará o atendimento da paciente no ambulatório.

#### **SIGILIO E PRIVACIDADE:**

Todas as informações referentes ao indivíduo no estudo serão mantidas em sigilo e a identificação do paciente em estudo não será exposta em conclusões ou publicações posteriores. Os resultados dos estudos serão parte dos prontuários médicos dos participantes.

#### **RESSARCIMENTO E INDENIZAÇÃO:**

Você terá a garantia ao direito à indenização diante de eventuais danos decorrentes do procedimento específico da pesquisa. O ressarcimento de gastos do participante com o transporte será realizado pela equipe de pesquisa e após o *clamp* será oferecido um almoço.

#### **CONTATO:**

A equipe responsável estará à disposição caso haja algum evento adverso ou se houver alguma dúvida, comentário ou reclamação relacionados à pesquisa. Nesse caso, poderei entrar em contato com o Dr. Alejandro Rosell Castillo que estará disponível para responder às minhas questões e preocupações, pelos telefones da secretaria da disciplina de endocrinologia (019) 3521-7703, celular próprio (19) 982308525 ou no serviço de Endocrinologia do HC-UNICAMP de segunda a sexta no horário de 8 às 13 hs.

Em caso de denúncias e/ou reclamações referentes aos aspectos éticos da pesquisa, contatar a secretaria do Comitê de Ética em Pesquisa da Faculdade de Ciências Médicas-UNICAMP através dos contatos:

- telefone (019) 3521-8936- e-mail: cep@fcm.unicamp.br
- endereço: Universidade Estadual de Campinas (UNICAMP) Faculdade de Ciências Médicas (FCM)

Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) Rua: Tessália Vieira de Camargo, 126 Distrito de Barão Geraldo, Campinas, SP CEP: 13083-887

Rubrica do pesquisador:\_\_\_\_\_Rubrica do participante:\_\_\_\_\_



**O COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA (CEP):** O papel do CEP é avaliar e acompanhar os aspectos éticos de todas as pesquisas envolvendo seres humanos. A Comissão Nacional de Ética em Pesquisa (CONEP), tem por objetivo desenvolver a regulamentação sobre proteção dos seres humanos envolvidos nas pesquisas. Desempenha um papel coordenador da rede de Comitês de Ética em Pesquisa (CEPs) das instituições, além de assumir a função de órgão consultor na área de ética em pesquisas.

**CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO:**

Após ter recebido esclarecimentos sobre a natureza da pesquisa, seus objetivos, métodos, benefícios previstos, potenciais riscos e o incômodo que esta possa acarretar, aceito participar:

Nome do(a) participante: \_\_\_\_\_

Contato telefônico: \_\_\_\_\_ e/ou e-mail: \_\_\_\_\_

Data: \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_

(Assinatura do participante ou nome e assinatura do seu responsável legal)

**RESPONSABILIDADE DO PESQUISADOR:**

Asseguro ter cumprido as exigências da resolução 466/2012 CNS/MS e complementares na elaboração do protocolo e na obtenção deste Termo de Consentimento Livre e Esclarecido. Asseguro, também, ter explicado e fornecido uma via deste documento ao participante. Informo que o estudo foi aprovado pelo CEP perante o qual o projeto foi apresentado e pela CONEP, quando pertinente. Comprometo-me a utilizar o material e os dados obtidos nesta pesquisa exclusivamente para as finalidades previstas neste documento ou conforme o consentimento dado pelo participante.

\_\_\_\_\_ Data: \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_.

(Assinatura do pesquisador)

Rubrica do pesquisador: \_\_\_\_\_ Rubrica do participante: \_\_\_\_\_