

THEREZA SELMA SOARES LINS

***Avaliação da deficiência do
Hormônio de crescimento: influência
do estado nutricional***



**Recife
2006**

THEREZA SELMA SOARES LINS

***Avaliação da deficiência do hormônio de
crescimento: influência do estado
nutricional***

Dissertação apresentada ao Colegiado da Pós-Graduação em Saúde da Criança e do Adolescente do Centro de Ciências da Saúde da Universidade Federal de Pernambuco, como requisito parcial para obtenção do grau de Mestre em Saúde da Criança e do Adolescente.

Orientadora:

Prof^a Dra. Gisélia Alves Pontes da Silva

**RECIFE
2006**

Lins, Thereza Selma Soares

Avaliação da deficiência do hormônio de crescimento : influência do estado nutricional / Thereza Selma Soares Lins. – Recife : O Autor, 2006. xiii, 171 folhas : il., fig., tab.

Dissertação (mestrado) – Universidade Federal de Pernambuco. CCS. Saúde da Criança e do Adolescente, 2006.

Inclui bibliografia e anexo.

1. Medicina clínica – Obesidade – Hormônio de crescimento. 2. Crianças e adolescentes – Crescimento deficiente – Baixa estatura – Testes de secreção de GH. 3. Obesidade – Massa corpórea – Secreção hormonal. I. Título.

**616.43
616.4**

**CDU (2.ed.)
CDD (22.ed.)**

**UFPE
BC2006-208**

UNIVERSIDADE FEDERAL DE PERNAMBUCO
REITOR

Prof. Dr. Amaro Henrique Pessoa Lins

VICE-REITOR

Prof. Dr. Gilson Edmar Gonçalves e Silva

PRÓ-REITOR DA PÓS-GRADUAÇÃO

Prof. Dr. Celso Pinto de Melo

CENTRO DE CIÊNCIAS DA SAÚDE

DIRETOR

Prof. Dr. José Thadeu Pinheiro

COORDENADOR DA COMISSÃO DE PÓS-GRADUAÇÃO DO CCS

Profa. Dra. Gisélia Alves Pontes da Silva

DEPARTAMENTO MATERNO INFANTIL

CHEFE

Prof. Salvio Freire

CURSO DE PÓS-GRADUAÇÃO EM SAÚDE DA CRIANÇA E DO ADOLESCENTE
ÁREA DE CONCENTRAÇÃO EM CIÊNCIAS DA SAÚDE

COLEGIADO

Profa. Dra. Marília de Carvalho Lima (Coordenadora)
Profa. Dra. Sônia Bechara Coutinho (Vice-Coordenadora)
Profa. Dra. Gisélia Alves Pontes da Silva
Prof. Dr. Pedro Israel Cabral de Lira
Prof. Dr. Ricardo Arraes de Alencar Ximenes
Profa. Dra. Mônica Maria Osório de Cerqueira
Prof. Dr. Emanuel Savio Cavalcanti Sarinho
Profa. Dra. Sílvia Wanick Sarinho
Profa. Dra. Maria Clara Albuquerque
Profa. Dra. Sophie Helena Eickmann
Profa. Dra. Ana Cláudia Vasconcelos Martins de Souza Lima
Prof. Dr. Alcides da Silva Diniz
Profa. Dra. Luciane Soares de Lima
Profa. Dra. Maria Gorete Lucena de Vasconcelos
Cristiana Maria Macedo de Brito (Representante discente)

SECRETARIA

Paulo Sergio Oliveira do Nascimento

Título:

Avaliação da deficiência do hormônio de crescimento:
influência do estado nutricional

Nome: Thereza Selma Soares Lins

Tese aprovada em: 16 / 02 / 06

Membros da Banca Examinadora:

– Marília de Carvalho Lima

José de C. Lins

– João Guilherme Bezerra Alves

J. G. B. Alves

– Edmundo Pessoa de Almeida Lopes Neto

Edmundo Lopes

**Recife
2006**

Agradecimentos

À Profa. Gisélia Alves, pela orientação, competência, incentivo e valiosas sugestões;

À Profa. Eugênia Motta pela paciência, competência e disponibilidade;

Aos Professores da Pós-Graduação, em especial à Profa. Marília Lima, pelos ensinamentos e exemplo de dedicação;

À minha família, por ser o principal estímulo para mais esta realização;

À Elcy Falcão, por liberar o acesso ao Banco de Dados e pelo contínuo incentivo;

Ao amigo Paulo Sergio, pela eficiência, prestatividade e incentivo no decorrer do Curso;

Aos novos amigos e colegas da turma de mestrado (Adolfo, Adriana, Edjane, Henrique, Janaína, Marcela, Micheline, Nilton, Nilza e Rebeca), pela alegre convivência.

O valor das coisas não está no tempo em que elas duram, mas na intensidade com que acontecem. Por isso existem momentos inesquecíveis, e pessoas incomparáveis.

Fernando Pessoa

Sumário

LISTA DE TABELAS E QUADRO	08
RESUMO	09
ABSTRACT	11
 1 - APRESENTAÇÃO	 13
Referências Bibliográficas	16
 2 – ARTIGO DE REVISÃO DA LITERATURA	 18
A obesidade interfere na mensuração do hormônio de crescimento ?	
Resumo	19
Abstract	21
Introdução	22
Hormônio de Crescimento: aspectos moleculares e secretórios	23
Hormônio de Crescimento: aspectos laboratoriais	25
Efeitos da obesidade sobre o hormônio de crescimento	32
Considerações Finais	37
Referências bibliográficas	37
 3 – ARTIGO ORIGINAL	 52
A influência do sobrepeso na resposta do hormônio de crescimento aos testes de estímulos	
Resumo	53
Abstract	54
Introdução	55
Casuística e Métodos	56
Resultados	60
Discussão	65
Conclusão	69
Referências	70

4 – CONSIDERAÇÕES FINAIS	76
5 – ANEXOS	78

Lista Tabelas e Quadro

Tabela - 1	Características gerais dos pacientes	61
Tabela - 2	Características antropométricas e idade óssea dos grupos.....	62
Tabela - 3	Distribuição dos resultados dos testes de tolerância à insulina (ITT) em relação aos testes de clonidina (CLONIDINA).	63
Tabela - 4	Distribuição das frequências de concordância / discordância dos testes de tolerância à insulina (ITT) e clonidina (CLONIDINA) nos grupos SOBREPESO e EUTRÓFICO.	63
Tabela - 5	Distribuição dos resultados dos testes de ITT e dos testes de CLONIDINA em relação aos grupos SOBREPESO e EUTRÓFICO.	64
Quadro - 1	Principais características auxológicas, clínicas e laboratoriais dos pacientes com sobrepeso e com risco de sobrepeso.	65

Resumo

Objetivo: A possibilidade de diagnosticar adequadamente a deficiência de hormônio de crescimento (GH), em crianças e adolescentes com excesso de adiposidade, motivou a realização desta dissertação de Mestrado, apresentada sob a forma de um artigo de revisão e um artigo original, que teve o objetivo de avaliar a influência do sobrepeso nas respostas aos testes de estímulos do hormônio de crescimento.

Métodos: Foi feita uma revisão sobre métodos laboratoriais para dosagem do GH, testes estimulatórios da secreção do GH e efeitos da obesidade sobre o hormônio de crescimento. As informações foram coletadas nas últimas duas décadas, utilizando as bases de dados Medline, Lilacs, MD Consult, livros técnicos e publicações internacionais. Outros artigos foram identificados a partir de referências bibliográficas citadas nos primeiros artigos. Concomitantemente, foi realizado um estudo exploratório para comparar a liberação do GH aos testes provocativos, entre crianças e adolescentes com baixa estatura e com sobrepeso e risco de sobrepeso e crianças e adolescentes com baixa estatura e peso adequado, encaminhados para o Centro de Referência do Programa do Hormônio de Crescimento da Secretaria Estadual de Saúde de Pernambuco, no período de janeiro de 1994 a dezembro de 2004.

Resultados: A revisão da literatura revela uma grande variabilidade dos resultados de diferentes ensaios do GH, ausência de consenso sobre os valores de corte da normalidade aos testes provocativos, em crianças e adolescentes e por último, as principais teorias que justificam o comportamento do eixo GH / IGF-1 na obesidade. No estudo exploratório, foram analisados 146 crianças e adolescentes; entre os 25 pacientes com índice de massa corpórea (IMC) maior ou igual ao percentil 85, o grau de concordância nas respostas dos testes de clonidina e hipoglicemia insulínica foi

de 88% (22 / 25), não diferindo do grupo com peso adequado, 87,6% (106 / 121). As respostas dos testes de clonidina e hipoglicemia insulínica foram semelhantes, em ambos os grupos.

Conclusão: No artigo de revisão observa-se que mensurações acuradas e universalmente válidas do GH seriam altamente desejáveis, mas por várias razões, esse objetivo permanece ilusório. Com o desenvolvimento de ensaios mais sensíveis e específicos, é necessária nova definição do valor de corte para os testes provocativos, não havendo consenso nacional ou internacional sobre o assunto. O mecanismo fisiopatológico responsável pela hiposecreção do GH na obesidade é, provavelmente, multifatorial. No artigo original, os resultados sugerem que o sobrepeso não parece apresentar efeito sobre as respostas dos testes provocativos do GH. Quando se investiga a relação entre a secreção do GH e a composição corporal em crianças e adolescentes, é importante utilizar os métodos mais acurados e precisos possíveis para a análise da composição corporal.

Abstract

Objective: The possibility of adequately diagnosing growth hormone (GH) deficiency in children and adolescents with excessive adiposity was the motivation for the present Master's dissertation, which is presented in the form of a review article and an original article, the aim of which was to evaluate the influence of overweight in responses to growth hormone stimulation tests.

Methods: A review was made of laboratory methods for GH dosage, stimulation tests for GH secretion and the effects of obesity on the growth hormone. Information was collected from the last twenty years using the Medline, Lilacs, and MD Consult databases, as well as technical books and international publications. Further articles were identified from bibliographic references cited in the initial articles. An exploratory study was also performed to compare the release of GH in stimulation tests among children and adolescents with short stature and overweight, or at risk for overweight, to children and adolescent with adequate weight at the Referral Center of the Growth Hormone Program of the Pernambuco State Secretary of Health in the period from January 1994 to December 2004.

Results: The review of the literature reveals considerable variability in the results of different GH assays and the lack of consensus regarding the cutoff points of normalcy in stimulation tests for children and adolescents, as well as the main theories attempting to explain the behavior of the GH / IGF-1 axis in obesity. In the exploratory study, 146 children and adolescents were analyzed. Among the 25 with a body mass index (BMI) equal to or greater than the 85th percentile, agreement in the responses to the clonidine and insulin hypoglycemia tests was 88% (22 / 25), which did not differ from the group with adequate weight (87.6%; 106 / 121).

Responses to the clonidine and insulin hypoglycemia tests were similar in both groups.

Conclusion: In the review article, it was observed that precise, universally valid GH measurements are highly desirable, but this goal remains out of reach for a variety of reasons. With the development of more sensitive and specific assays, a new definition is needed for the cutoff point in provocative tests, as there is no national or international consensus on the issue. There is most likely a multi-factor physiopathological mechanism responsible for GH deficiency in obesity. In the original article, the results suggest that overweight and risk of overweight has no influence in GH responses to stimulation tests. When investigating the relation between GH secretion and body composition among children and adolescents, it is important to use the most accurate, precise methods possible in the analysis of body composition.

1 - APRESENTAÇÃO



1 – Apresentação

A baixa estatura é uma das mais freqüentes queixas na clínica pediátrica e um dos principais motivos de encaminhamento de crianças e adolescentes para avaliação por endocrinologista pediátrico¹. A causa endócrina mais freqüente da baixa estatura é a deficiência do hormônio de crescimento (GH, do inglês *growth hormone*)².

Desde que o hormônio de crescimento pituitário tornou-se disponível para o uso terapêutico, em 1960, seguido, em 1985, por GH recombinante, o diagnóstico de deficiência do GH tem sido motivo de muitos debates e controvérsias³. Embora as dosagens do *insulin-like growth hormone factor* (IGF-1) e do *insulin growth factor binding protein-3* (IGFBP-3) sejam importantes testes de triagem, o diagnóstico final ainda é baseado na determinação sérica do GH em resposta a testes com substâncias que estimulam a sua secreção hipofisária^{4,5}. Os resultados obtidos nesses testes têm profundos efeitos no diagnóstico e constituem o critério-chave para o ressarcimento dos altos custos com a terapia do GH em diversos países³.

Inúmeros fatores, sejam relacionados às dosagens laboratoriais do GH, ao procedimento técnico em si, ou aos pacientes, influenciam e limitam a sua especificidade^{5,6}. Dados da literatura sugerem que, na obesidade exógena, ocorre redução na síntese e secreção do GH. Alguns estudos com crianças e adolescentes portadores de obesidade e com crescimento normal sugerem que os níveis do GH durante os testes de estímulos são similares aos alcançados na deficiência deste

hormônio. Portanto, a condição de obesidade pode levar a falsos diagnósticos de deficiência do GH.

O Ministério da Saúde tem fornecido GH biossintético a um número limitado de crianças e adolescentes com diagnóstico de deficiência do GH, cujo protocolo clínico exige obrigatoriamente a demonstração de dois testes de estímulos com respostas negativas ou não responsivas⁷. Os requerentes são encaminhados ao Centro de Referência do Hormônio de Crescimento da Secretaria Estadual de Saúde de Pernambuco, para avaliação diagnóstica.

A minha participação, como especialista nesse Centro, levou-me à preocupação freqüente sobre a possibilidade do GH estar sendo liberado para pacientes com baixa estatura, obesos e com falso diagnóstico de deficiência de GH, com base nos testes de estímulos. Nesses casos, a terapia com GH provoca questões clínicas, éticas e econômicas. Além de não proporcionar benefícios clínicos, faz suscitar um questionamento ético, relativo à administração diária de injeções em crianças e adolescentes sem doenças. Na ausência de doenças, o tratamento pode ser considerado estético, imposto por um padrão cultural que superestima a altura de um indivíduo. Além disso, não se conhecem os riscos de tal tratamento, ao longo prazo. Finalmente, a dispensação do GH para tais pacientes reduz a oportunidade de tratamento para crianças e adolescentes com chances reais de benefícios na estatura final.

Resgatar a situação atual dos ensaios do GH, dos testes de estímulos e conhecer o que a literatura registra sobre as consequências da obesidade no crescimento foram algumas das razões para a realização desta dissertação. O principal objetivo foi avaliar os efeitos do sobrepeso no diagnóstico da deficiência do GH, em crianças e adolescentes.

A dissertação inclui dois artigos: o primeiro, de revisão, intitulado “A obesidade interfere na mensuração do hormônio de crescimento?”*, compreende uma revisão da literatura evidenciando uma grande variabilidade nas mensurações

* O artigo de revisão será submetido ao periódico *Jornal de Pediatria*, estando suas referências bibliográficas formatada segundo as instruções para publicação da revista.

do GH, após o desenvolvimento de novos ensaios e a ausência de consenso sobre os valores de corte da normalidade nos testes de estímulo do GH, em crianças e adolescentes; aborda as evidências e as principais teorias que justificam as anormalidades do eixo GH/IGF-1 no sobrepeso. O segundo artigo tem o título de “A influência do sobrepeso na resposta do hormônio de crescimento aos testes de estímulos”^{**}, consistindo em estudo exploratório, com o objetivo de avaliar comparativamente a resposta do hormônio de crescimento aos testes de estímulos do GH com clonidina e tolerância à insulina, em crianças e adolescentes com baixa estatura e sobrepeso ou risco de sobrepeso e crianças e adolescentes com baixa estatura e peso adequado. Com os resultados, espera-se contribuir para uma correta avaliação do diagnóstico da deficiência do GH e orientar a sua distribuição para pacientes que realmente se beneficiem dele.

Referências Bibliográficas

1. Rosenbloom AL, Vilar L. Investigação da criança com baixa estatura. In: Vilar L (Ed). Endocrinologia clínica, 3 ed. Rio de Janeiro; Guanabara Koogan; 2006.p 155-77.
2. Lindsay R, Feldkamp M, Harris D, Robertsson J, Rallison M. Utah growth study: growth standards and the prevalence of growth hormone deficiency. J Pediatr 1994; 125:29-53.
3. Sizonenko PC, Clayton PE, Cohen P, Hintz RL, Tanaka T, Laron Z. Diagnosis and management of growth hormone deficiency in childhood and adolescence. Part 1: Diagnosis of growth hormone deficiency. Growth Horm & IGF Res 2001;11:137-65.

^{**}O artigo original será submetido ao periódico Arquivos Brasileiros de Endocrinologia e Metabologia, estando suas referências bibliográficas formatada segundo as instruções para publicação da revista.

4. Rakover Y, Lavi I, Masalah R, Issam T, Weiner E, Ben- Shlomo I. Comparison between four immunoassay for growth hormone (GH) measurement as guide to clinical decisions following GH provocative tests. J Pediatr Endocrinol Metab 2000;13: 637-43.
5. Paidan R, Nakamoto JM. Rational use of laboratory for childhood and adult growth hormone deficiency. Clin Lab Med 2004;24 (1): 147-74.
6. Carel JC, Coste J, Gendred C, Chaussain JL. Pharmacological testing for the diagnosis of growth hormone deficiency. Growth Horm & IGF Res 1998; 8 Suppl A:1-8.
7. Lima, Luiz Carlos Bueno de. Protocolo clínico e diretrizes terapêuticas, tratamento da deficiência de hormônio do crescimento. Diário Oficial da União, Brasília, n.135, 15 jul.2004, seção 1, p.87-8.

2 - ARTIGO DE REVISÃO DA LITERATURA



A obesidade interfere na secreção do hormônio do crescimento ?

RESUMO

Objetivo: Conhecer a atual situação dos ensaios e testes de estímulos do hormônio de crescimento (GH) e discutir os efeitos da obesidade na secreção deste hormônio.

Fontes de Dados: As informações foram coletadas a partir de artigos publicados nas duas últimas décadas, pesquisados nas bases de dados Medline, Lilacs, MD Consult, livros técnicos e publicações internacionais. Outros artigos foram identificados a partir de referências bibliográficas citadas nos primeiros artigos. Utilizados os seguintes descritores: deficiência do hormônio de crescimento, mensuração, diagnóstico, testes provocativos, obesidade.

Síntese dos Dados: A baixa estatura é uma das principais queixas na clínica pediátrica. A causa endócrina mais freqüente é a deficiência do hormônio de crescimento, cujo diagnóstico laboratorial é baseado principalmente na resposta do GH a testes de estímulos à sua secreção. Alterações do eixo somatotrófico foram identificadas, em crianças e adolescentes obesos e com crescimento normal. Considerando a importância da mensuração e dos testes de estímulos no diagnóstico da deficiência do GH, são enfocados a grande variabilidade dos resultados de diferentes ensaios do GH, os principais testes de estímulos deste hormônio e as principais teorias que justificam o comportamento do eixo somatotrófico na obesidade.

Conclusões: Mensurações acuradas do GH seriam altamente desejáveis, mas por diversas razões, esse objetivo ainda não foi alcançado. Com o desenvolvimento de ensaios mais sensíveis e específicos, é necessária nova definição do valor de corte para os testes de estímulos, não havendo consenso nacional ou internacional sobre o assunto. O mecanismo fisiopatológico responsável pela hiposecreção do GH na obesidade é, provavelmente, multifatorial.

ABSTRACT

Does obesity affect growth hormone secretion ?

Objective: Ascertain the current situation of growth hormone (GH) assays and tests, and discuss the effects of obesity on GH secretion.

Data Sources: Information was collected from articles published in the last 20 years and researched among the Medline, Lilacs and MD Consult databanks, as well as technical books and international publications. Further articles were identified from bibliographic references cited in the initial articles. The following descriptors were used: growth hormone deficiency; measurement; diagnosis; provocative tests; obesity.

Summary of data: Short stature is one of the main complaints in pediatric clinics. The most frequent endocrine cause is growth hormone deficiency, for which laboratorial diagnosis is principally based on GH response to provocative tests for secretion. Alterations in the somatotrophic axis have been identified among obese children and adolescents with normal growth. Considering the importance of level measurements and provocative tests in the diagnosis of GH deficiency, the focus was on the large variability of results from the different GH assays, the principal GH provocative tests and the main theories explaining the behavior of the somatotrophic in obesity.

Conclusions: Precise GH measurements are highly desirable, but this goal remains out of reach for a variety of reasons. With the development of more sensitive and specific assays, a new definition is needed for the cutoff point in provocative tests, as there is no national or international consensus on the issue. There is most likely a multi-factor physiopathological mechanism responsible for GH deficiency in obesity.

Introdução

A baixa estatura é um dos principais motivos para encaminhamento de crianças e adolescentes para avaliação por endocrinologista pediátrico¹. Ao endocrinologista cabe inicialmente determinar se há, de fato, um problema com o crescimento e, em caso afirmativo, se este problema se deve ou não a um estado de deficiência hormonal específica.

Em uma pesquisa com 80.000 crianças norte-americanas, detectou-se deficiência hormonal em cerca de 5% das crianças com baixa estatura e crescimento lento, sendo a deficiência do hormônio de crescimento a causa endócrina mais freqüente de baixa estatura². A mensuração dos níveis do hormônio de crescimento (GH, do inglês *growth hormone*) no soro é uma ferramenta indispensável para o diagnóstico da sua deficiência^{3,4,5}. Embora a dosagem do *insulin-like growth hormone factor 1* (IGF- 1) seja um importante teste de triagem, o diagnóstico final ainda é baseado na determinação sérica deste hormônio através de testes com substâncias que estimulam a secreção hipofisária do GH⁶.

A secreção do GH não é constante. Ocorre de maneira episódica, em seis a dez pulsos por dia. O nível do GH entre os pulsos é normalmente muito baixo, motivo pelo qual a sua dosagem basal não permite diferenciar os indivíduos deficientes dos normais, o que levou à criação dos testes de estímulos da secreção do GH⁷. Inúmeros fatores, sejam relacionados às dosagens laboratoriais do GH, ao procedimento técnico em si, ou aos pacientes (uso de corticóide, hipotireoidismo não tratado, obesidade, idade e estágio puberal) influenciam a resposta aos testes e limitam sua especificidade^{8,9,10}.

Dados da literatura mostram que, na obesidade, ocorre redução na síntese e secreção do GH¹¹. Alguns estudos, em crianças e adolescentes obesos e com crescimento normal, sugerem que os níveis de GH durante testes provocativos são similares aos alcançados na deficiência de hormônio de crescimento^{12,13,14,15,16}. Portanto, a condição de obesidade pode levar a falsos diagnósticos de deficiência do GH.

Com o rápido aumento da prevalência da obesidade infantil especula-se que o GH estaria sendo prescrito para crianças e adolescentes com baixa estatura, obesos e com falso diagnóstico de deficiência do hormônio de crescimento, baseado nos testes provocativos.

Esse artigo tem como objetivo revisar a atual situação dos ensaios de GH, dos testes de estímulo da secreção do GH e discutir os efeitos da obesidade sobre o crescimento e os níveis séricos do hormônio de crescimento.

As informações foram coletadas a partir de artigos e livros publicados nas últimas duas décadas. A maioria dos artigos foi identificada a partir dos bancos de dados Medline, Lilacs, MD Consult e Medscape. Outros artigos foram identificados a partir de referências bibliográficas citadas nos primeiros artigos. Utilizadas as palavras-chaves: hormônio de crescimento, análise, secreção, isolamento e purificação, deficiência de hormônio de crescimento, diagnóstico, testes de secreção de hormônio de crescimento, obesidade, ghrelina, leptina.

Hormônio de Crescimento: aspectos moleculares e secretórios

O GH é um hormônio espécie-específica, com estrutura e função diferindo parcialmente entre as espécies⁴. Em humanos, o GH é produto de dois genes separados, localizados no cromossoma 17q, chamados de GH-N (ou GH-1) e GH-V ou GH-2. GH-N é expresso principalmente nas células somatotróficas da glândula pituitária³; GH-V é expresso exclusivamente nos sinciotrofoblastos da placenta¹⁷.

O GH secretado pela hipófise representa uma mistura heterogênea de moléculas. A transcrição e a translação do gene GH-N dá origem a duas formas do GH na hipófise³: uma forma principal, contendo uma cadeia única de 191 aminoácidos e peso molecular de 22 quilodaltons (kDa)¹⁸, e uma forma monomérica mais curta, de peso molecular de 20 kDa^{3,4,19}. Além dessas duas formas

monoméricas, outras formas variantes monoméricas do GH e várias formas poliméricas estão presentes no extrato hipofisário³, fazendo com que o GH secretado pela hipófise represente uma mistura heterogênea de moléculas²⁰.

Após um pulso secretório o espectro das formas moleculares do GH na circulação é ainda maior que o encontrado na hipófise³. Na circulação, o GH se liga parcialmente a proteínas carreadoras, uma com alta afinidade para o GH e outra com baixa afinidade³. Os produtos da secreção pituitária são modificados por diferentes taxas de metabolismo entre as isoformas do GH, associações com proteínas carreadoras, diferentes ligações ao receptor do GH²⁰ e eventuais fragmentos que recirculam após degradação tecidual do hormônio³.

A isoforma monomérica do GH 22kDa é a forma mais abundante na circulação, constituindo cerca de 48% do total do GH, sendo considerada o padrão segundo o qual as outras formas são comparadas quanto à estrutura química e atividade biológica²⁰. A isoforma do GH 20kDa, segunda mais abundante, tem uma menor bioatividade quando comparada à isoforma 22kDa³.

Além desses dois peptídeos principais, monômeros (5kDa, 17kDa, 24kDa e 27kDa), oligômeros (*big* e *'big-big'* GH com peso molecular acima de 45 kDa) e eventuais fragmentos que recirculam após o metabolismo renal do hormônio podem contribuir para a mistura de moléculas do GH na circulação³. O GH circulante constitui uma complexa mistura de isoformas, que estão tanto livres como ligadas às duas GHBP (GHBP, do inglês *Growth Hormone Binding Protein*) e outras moléculas relacionadas ao GH, tais como fragmentos derivados do seu catabolismo⁴.

A secreção do GH pela hipófise é pulsátil, sendo controlada por um mecanismo complexo, envolvendo principalmente duas proteínas hipotálâmicas, o hormônio liberador do GH (GHRH, do inglês *growth hormone releasing hormone*), que age estimulando a secreção, e a somatostatina, que age inibindo-a²¹. O GHRH e a somatostatina, por sua vez, são influenciados por vários neurotransmissores e fatores periféricos, tais como mecanismos de retroalimentação, composição corporal, atividade física, nutrição, sono, estresse⁹. A secreção do GH também é

afetada por vários hormônios não peptídicos, incluindo andrógenos, estrógenos, tiroxina e glicocorticoide. Hipotireoidismo⁹ e excesso de glicocorticoide²² podem bloquear a secreção espontânea e estimulada do GH. A secreção espontânea do GH varia significativamente com o sexo⁹, a idade²³ e o estágio puberal²⁴. Durante a puberdade, mediado pelos esteróides sexuais (estrógenos e andrógenos), ocorre incremento na produção do GH, voltando a decair após este período. Adicionalmente, o IGF-1 é capaz de inibir a secreção do GH através de retroalimentação²⁵.

Recentemente, foi isolada a ghrelina, um peptídeo secretado principalmente pelo estômago e que promove liberação do GH, tanto em animais como no homem. A ghrelina atua através de uma terceira via de regulação da secreção do GH. Entretanto, não se conhece ainda o papel dessa via na fisiopatologia da secreção do GH²⁶.

A ação do GH ocorre através do seu receptor que se encontra localizado na superfície das células-alvo. A cascata de sinalização intracelular é ativada após uma única molécula do GH formar um complexo ternário com duas moléculas de receptor do GH. A atividade biológica das várias formas de GH depende de sua habilidade em interagir com o receptor do GH e subsequentemente ativar a cascata de sinalização intracelular. Das formas conhecidas do GH, a variante 22kDa tem a mais alta atividade biológica³.

Hormônio de Crescimento: aspectos laboratoriais

Os métodos adotados na rotina para a dosagem do GH são os imunoensaios, que têm como característica principal utilizar anticorpos produzidos contra o hormônio que se pretende quantificar. Para tornar o complexo antígeno-anticorpo mensurável, um marcador ou traçador é adicionado, para produzir o sinal para leitura do resultado²⁷.

O primeiro imunoensaio do GH foi o radioimunoensaio (RIA), que é um método competitivo, usando como marcador o isótopo radioativo 125 I. Atualmente, o imunoensaio do GH mais utilizado é o ensaio tipo sanduíche que utiliza dois anticorpos direcionados contra diferentes epítomos (determinantes antigênicos) do GH^{4,5}. Com a evolução da técnica, os novos ensaios tornaram-se automatizados ou semi-automatizados²⁸, variando-se a substância utilizada como marcador: enzimas (ensaio imunoabsorvente ligado à enzima, ELISA), reagente fluorescente (ensaio imunofluorimétrico, IFMA) e reagente quimioluminescente (quimioluminescência, ICMA)^{4,29}. Teoricamente, os ensaios tipo sanduíche oferecem vantagens sobre os radioimunoensaios, em relação à sensibilidade, precisão e rapidez dos resultados²⁹.

Muitos *kits* de imunoensaios do GH estão disponíveis na clínica laboratorial, gerando resultados marcadamente diferentes^{6,30,31}. Essa variabilidade não surpreende em vista da heterogeneidade da molécula do GH⁴, dos diferentes componentes dos imunoensaios, além de fatores associados com a execução técnica, que podem interferir nos resultados das medidas do GH.

Uma das principais razões para essas discrepâncias são os anticorpos anti-GH utilizados no ensaio, que podem ser policlonais ou monoclonais¹⁹. Cada anticorpo produzido é específico para um único determinante antigênico (epítipo); sendo assim, considerando que um antígeno geralmente apresenta vários epítomos, um único antígeno aciona vários linfócitos diferentes, originários de diferentes clones. A esse conjunto de anticorpos originados de vários clones dá-se o nome de anticorpos policlonais. Ao anticorpo produzido por um único clone, em resposta a um epítipo, denomina-se anticorpo monoclonal²⁹. Tradicionalmente, os primeiros RIAs utilizavam anticorpos policlonais e os ensaios tipo sanduíches geralmente utilizam anticorpos monoclonais²⁷. Os RIAs policlonais, atualmente pouco utilizados, ainda proporcionam as melhores concordâncias entre imunoensaios, em diferentes laboratórios, e por essa razão as recomendações para os níveis de corte do GH nos testes estimulatórios são baseadas em RIAs policlonais⁵. A substituição dos anticorpos policlonais pelos anticorpos monoclonais resultou em maior disparidade entre os ensaios⁴, evidenciada em inúmeros estudos^{6,30,31,32,33}. Em resumo, essa mudança implicou em alterações nos valores obtidos nos diferentes ensaios do GH,

porém não ocorreu, na literatura, uma revisão dos valores de referência utilizados para analisar os níveis do GH⁵.

Outro fator que influencia de forma importante os resultados é o uso de diferentes preparações para calibração, que podem ser derivadas do GH hipofisário ou do GH recombinante, produzindo mudanças nos níveis do hormônio de crescimento²⁸. Nos primeiros ensaios, as preparações de referência eram derivadas de hipófises e continham várias isoformas do GH. Com o desenvolvimento do GH recombinante, foram criadas novas preparações de referência, contendo GH monomérico 22kDa recombinante, apresentando algumas vantagens: suprimentos ilimitados, pureza, controle de qualidade e definições em unidades de massa^{4,34}. Porém, a mudança de uma preparação para outra é acompanhada por modificações nos níveis do GH, embora não tenha havido nenhum ajuste nos critérios diagnósticos²⁸.

A presença do GHBP no soro pode interferir nos imunoensaios do GH pela competição com anticorpos pelo ligante^{4,5}. O RIA policlonal clássico é tipicamente encubado até um equilíbrio ser alcançado. Assim, passado tempo suficiente, o complexo GH-GHBP seria dissociado e o GH transferido para o anticorpo e a pequena interferência pelo GHBP permaneceria em equilíbrio^{4,35}. Os novos ensaios são realizados, com frequência, sob condições de não equilíbrio, considerando o interesse na rapidez dos resultados, e tornam-se vulneráveis à interferência do GHBP em vários graus³⁶, um efeito que pode ser minimizado quando condições de equilíbrio são utilizadas³⁵.

Outra possível fonte de discrepância entre os resultados do GH de diferentes laboratórios é o efeito matriz^{4,37}. As preparações para calibração estão dissolvidas em um líquido denominado matriz que pode ser soro animal ou humano²⁹. A contribuição do efeito matriz nas disparidades dos resultados dos ensaios é pouco conhecida⁴.

A variação da reprodutibilidade dos resultados dos ensaios do GH também está associada a fatores relacionados com erros laboratoriais acidentais ou sistemáticos, como calibração dos aparelhos, reagentes, etc³⁸. Há uma vasta

quantidade de detalhes que podem ocasionar esses erros e dizem respeito às técnicas dos ensaios do GH e a fatores relacionados com a organização laboratorial, a equipe de trabalho e os procedimentos internos de controle de qualidade³⁹. É importante efetuar adequadamente todas as etapas de preparação, coleta, estrutura, ajustes, procedimentos de ensaio e controle de qualidade, como indicado pelo fabricante. Qualquer modificação do procedimento, não recomendada pelos fabricantes, pode afetar os resultados. Amostras hemolisadas, presença de icterícia, amostras sangüíneas contaminadas, centrifugação da amostra antes da formação completa do coágulo, tubos de colheita sangüínea de diferentes fabricantes, erros na diluição, ausência de condicionamento adequado das amostras ou reagente químicos, são possíveis causas de erros nos resultados⁴⁰. Esses tipos de erros podem ser minimizados com rígidos programas de controle de qualidade a que devem ser submetidos periodicamente os laboratórios.

Mensurações acuradas do GH e universalmente válidas seriam altamente desejáveis, mas, por várias razões, esse objetivo permanece ilusório^{4,28}. Apesar dos avanços nos desenhos dos ensaios, a variabilidade dos resultados deste hormônio tem aumentado nas últimas décadas. Por isso, no momento, o ideal é que cada laboratório estabeleça os seus valores de normalidade e adquira experiência com a técnica adotada³⁶.

Tradicionalmente, os testes provocativos do GH têm tido um papel crucial no diagnóstico da deficiência do GH¹⁰. Inúmeros testes e ensaios diferentes têm sido usados em crianças. Uma revisão da literatura³⁴ mostrou o desenvolvimento de 34 testes provocativos e 189 combinações diferentes, o que dificulta a comparabilidade entre os dados. A escolha e dose dos secretagogos, tempo de coleta da amostra e número de amostras colhidas varia consideravelmente entre diferentes centros¹⁰. Tais testes deveriam ser realizados de uma maneira padronizada: numa manhã, após oito horas em jejum, na posição recumbente e após a colocação de um catéter em veia periférica, 30 minutos antes de o teste ser iniciado. Admissão do paciente na noite anterior ao teste tem mostrado uma resposta mais fidedigna do que a feita na mesma manhã⁹. Muitos investigadores têm usado esses testes sem valores normativos para idade, estágio puberal ou gênero.

Os testes mais freqüentemente usados na literatura são: clonidina, hipoglicemia insulínica, glucagon, arginina e GHRH com ou sem arginina³⁴. Estes testes são comparáveis quanto à sensibilidade e à especificidade^{42,43}. No entanto, em 10 a 35% das crianças sem deficiência do GH podem ocorrer falhas na obtenção de uma resposta adequada durante um teste de liberação do GH⁴². Assim, recomenda-se a realização de, no mínimo, dois testes, para comprovação do diagnóstico de deficiência do GH^{34,43,44,45,46}. Mesmo quando submetidas a dois testes distintos, em 3 a 10% das crianças normais podem ocorrer falhas na demonstração de uma resposta normal, em ambos os testes⁴². Além disso, os resultados de alguns testes podem estar relacionados à etiologia do retardo de crescimento, por exemplo, crianças com deficiência do GH induzida por radiação freqüentemente exibem uma resposta prejudicada à hipoglicemia induzida pela insulina, quando comparada com outros testes de estímulo^{47,48}.

O teste da clonidina foi descrito pela primeira vez, em crianças, em 1979⁴⁹. Esse agonista α -adrenérgico age provavelmente através de estimulação da liberação do GHRH^{50,51}, sendo considerado, por muitos investigadores, como similar ou mesmo mais sensível que o da hipoglicemia insulínica^{50,52,53,54}. Os principais efeitos colaterais são sonolência e hipotensão postural, sendo aconselhável manter o paciente deitado durante o procedimento^{54,55}.

A hipoglicemia induzida pela insulina ou teste de tolerância à insulina (ITT) é o mais antigo teste descrito para avaliar a função de GH, baseada na sensibilidade da hipófise à hipoglicemia^{56,57}. A hipoglicemia induzida pela insulina suprime o tônus da somatostatina e estimula os receptores α -adrenérgicos; permite uma avaliação concomitante do eixo hipófise-adrenal pela medida do cortisol plasmático. Em pacientes em que há um alto grau de suspeita de deficiência do GH, a dose da insulina geralmente usada é 0,05 U/Kg em vez da dose usual de 0,1 U/Kg. Por outro lado, pode haver necessidade de aumentar a dose de insulina para 0,15 U/Kg ou mais, para se alcançar hipoglicemia em indivíduos portadores de resistência à insulina. O teste é considerado efetivo se a glicemia for menor que 40mg/dl, ou 50% abaixo do basal, ou se o paciente apresentar sintomas de hipoglicemia¹⁰. É recomendável a realização sob supervisão médica, com medidas de glicemia capilar, tendo sempre disponível glicose a 10%, para uso imediato endovenoso, se ocorrer

hipoglicemia grave¹⁰. Duas mortes, devido à hipoglicemia ou reposição vigorosa da glicose, foram reportadas^{58,59}. A acurácia (número de verdadeiros positivos mais verdadeiros negativos dividido pelo número total de testes realizados) da hipoglicemia induzida pela insulina para predizer deficiência do GH varia de 100% (a um nível de corte de 3 ng/ml) a 85% (a um nível de corte de 10 ng/ml)⁴².

A arginina estimula a secreção do GH pela redução do tônus da somatostatina e possivelmente pela estimulação de receptores α -adrenérgicos com liberação de GHRH. A acurácia de um único teste varia de 86% (ao nível de corte de 3 ng/ml) a 75% (ao nível de corte de 10 ng/ml)⁶⁰. Vômitos têm sido descritos após a administração de arginina em poucos pacientes, provavelmente como resultado de uma acidose plasmática leve induzida pela administração de cloridrato de arginina.

O teste combinado arginina e tolerância à insulina visa a realização do teste seqüencialmente, durante a mesma manhã⁶¹. Ao nível de corte de 10 ng/ml, a acurácia do teste parece ser próxima a 100% e os resultados aparentemente são similares àqueles obtidos quando dois testes são realizados em dias separados.

O teste de glucagon é principalmente usado em bebês e lactentes, devido à ausência de efeitos colaterais graves. O glucagon estimula a secreção do GH indiretamente, através da hipoglicemia rebote que se segue à hiperglicemia inicial⁶². O tempo do pico da resposta do GH depende de como o glucagon é injetado: por via intravenosa, intramuscular ou subcutânea. Náuseas, vômitos e dor abdominal são observados com freqüência.

O teste do GHRH, não disponível no Nordeste brasileiro, é bem tolerado, exceto por algum rubor facial e um gosto metálico na boca. Usando um ponto de corte de 7-10 ng/ml a especificidade do teste do GHRH é acima de 90%, mas a sensibilidade é somente de 30%. Desta forma, o valor preditivo do teste GHRH é baixo e o teste parece principalmente ser útil na distinção entre deficiência do GH hipotalâmico da origem pituitária^{63,64}. Quando combinado com a arginina, o GHRH induz a um aumento posterior da resposta do GH. Parece que tais testes combinados reduzem a variabilidade da resposta do GH⁶⁵.

Devido aos aspectos éticos, muitos dos dados normativos têm sido obtidos em crianças com baixa estatura ou naqueles que apresentam redução da velocidade de crescimento, isto é, crianças constitucionalmente baixas, sem evidências de endocrinopatias, ou crianças baixas investigadas para possível deficiência do GH. O número de estudos reportando respostas do GH durante testes provocativos em crianças normais é pequeno^{42,57,66,67}. A maioria dos resultados provém de pequenos grupos de crianças com uma larga variação da idade, desde a fase pré-puberal e atravessando todos os estágios puberais, em ambos os sexos. Muitos dos estudos têm mostrado uma baixa reprodutibilidade intra-individual, quando os mesmos testes são realizados em dias diferentes ou entre dois diferentes testes realizados nos mesmos dias ou em dias diferentes^{68,69}.

Além da falta de valores de referência normais, outras limitações dos testes provocativos se referem ao uso de diferentes estímulos farmacológicos, utilização de diferentes valores de corte, dependência de parâmetros fisiológicos (idade, estágio puberal e peso corporal), baixa reprodutibilidade dos resultados, diferentes métodos laboratoriais, preparações variadas para calibração na mensuração plasmática do GH⁴⁶. Apesar de todas essas limitações, os testes de estímulo ainda são essenciais para a decisão de tratamento com GH, sendo utilizados para a regulação do uso deste hormônio em muitos países, inclusive no Brasil.

A secreção do GH é considerada um *continuum* entre secreção normal e anormal^{44,46,70}, sendo arbitrária a estipulação de um valor de corte que determine a diferença entre normalidade e deficiência. Na literatura, o ponto de corte da concentração sérica do GH pós-estímulo considerado normal tem variado substancialmente nos últimos 25 anos⁷¹.

Na década de 60, quando os testes tornaram-se disponíveis, o suprimento do GH derivado da hipófise era extremamente limitado. Os estudos pioneiros com os testes de estímulo do GH^{57, 72} estabeleceram como valor de corte 5 ng/ml. Com o aumento da disponibilidade do hormônio, a partir do desenvolvimento do GH recombinante⁷³, esses valores foram aumentando gradualmente para 7 ng/ml⁷⁴ e, mais recentemente, para 10 ng/ml⁷⁵, em ensaios do

GH utilizando RIA com anticorpos policlonais, beneficiando pacientes com formas mais leves de deficiência. Na definição de resposta subnormal, as concentrações séricas do GH foram originalmente determinadas por RIAs policlonais utilizando preparações para calibração de origem hipofisária³⁰. Com o desenvolvimento de ensaios mais sensíveis e específicos, é necessária nova definição de valor de corte, não existindo consenso nacional ou internacional sobre o assunto⁴⁴.

Na avaliação do GH durante os testes de estímulo, vários fatores relacionados ao paciente, tais como: idade, desenvolvimento puberal e grau de adiposidade influenciam a resposta ao teste, limitando sua especificidade e precisam ser considerados. Dados da literatura demonstram que a obesidade exógena ou simples é caracterizada por marcante diminuição na produção do GH pós-estímulo⁷⁶, bem como na liberação espontânea do GH⁷⁷.

Efeitos da obesidade sobre o hormônio de crescimento

A obesidade, definida como excesso de gordura corporal⁷⁸, é de origem multifatorial, tendo base genética e interação de fatores ambientais, em particular a ingestão alimentar e a atividade física, é a chamada obesidade simples ou exógena. A obesidade patológica pode estar presente em crianças com distúrbios hipotalâmicos ou associada a retardo mental, que geralmente se faz acompanhar da ingestão alimentar exagerada. As clássicas causas hormonais de obesidade são: hipotireoidismo, hipercortisolismo e deficiência de hormônio de crescimento, que respondem por uma fração muito pequena dos casos⁷⁹.

No diagnóstico diferencial da obesidade, a avaliação do padrão de crescimento é essencial. De fato, a obesidade de origem nutricional resulta em estatura normal ou elevada, velocidade de crescimento normal ou elevado, com aceleração da idade óssea. A estatura é normal para a idade óssea, e o prognóstico para estatura de adulto também é normal⁷⁹. Crianças com obesidade simples ou exógena diferem de crianças com deficiência de hormônio de crescimento (que freqüentemente apresentam um grau de obesidade troncular) em um aspecto clínico importante: o crescimento estatural está aumentado no primeiro e diminuído no último¹³.

A obesidade humana está associada com algumas anormalidades no eixo GH-IGF-1 e resulta em um estado de hipo-somatotropismo relativo, com diminuição da secreção endógena e da resposta do GH a vários estímulos conhecidos. Diversos estudos já comprovaram que o aumento do índice de massa corpórea (IMC) está relacionado a uma diminuição da meia-vida¹¹, na produção, frequência e amplitude^{80,81} dos episódios secretórios do GH. A gravidade da deficiência secretória de GH parece proporcional ao grau de obesidade⁸². De uma forma geral, a taxa de secreção e produção do GH diminui em 6% para cada unidade aumentada no IMC⁸⁰ e é quase quatro vezes menor em pacientes obesos do que em controles normais¹¹. Essa deficiência relativa de GH pode contribuir para o desenvolvimento ou a manutenção do estado da obesidade⁸³. Todas essas alterações, entretanto, são parcialmente reversíveis com a perda de peso, chegando à normalização em casos em que o emagrecimento é maciço^{84,85}. A reversibilidade do defeito sugere fortemente que o impedimento na secreção do GH é uma consequência metabólica da obesidade mais que um efeito primário⁸⁴.

Crianças e adolescentes obesas também apresentam secreção endógena do GH deprimida²⁴, além de respostas diminuídas não apenas a estímulos provocativos tais como; hipoglicemia insulínica, clonidina, arginina, glucagon e sono, mas também ao GHRH^{13,14,15,16,86}. A diminuição na liberação do GH em crianças e adolescentes obesos correlaciona-se inversamente com o IMC⁸⁷, porém a correlação aumenta quando medidas específicas de gordura regional são usadas no lugar de IMC⁸⁷.

Em adultos, a inibição da secreção do GH nos testes farmacológicos, como arginina e clonidina, relaciona-se inversa e independentemente com o teor de gordura visceral, medida por tomografia computadorizada⁸⁸. Além do mais, o *pool* do GH nas 24 horas também se mostrou inversamente relacionado com a gordura visceral^{81,89}. Isto sugere que a inibição do eixo do GH está mais relacionada com a gordura visceral do que com o grau de obesidade. Portanto, as alterações do eixo somatotrófico, relacionadas à obesidade, parecem estar primariamente associadas com o padrão de distribuição central (abdominal) de gordura^{90,91}, ou seja, ao que tudo indica, são ocasionadas mais por fatores associados à síndrome plurimetabólica do que ao simples aumento do tecido adiposo.

A secreção do GH da hipófise anterior é governada por uma intrínseca interação entre dois neuropeptídeos hipotalâmicos, o estimulatório GHRH e o inibitório somatostatina. Sua ação periférica se dá primariamente através da regulação periférica do IGF-1 e das IGFBPs 1 a 5, além de possuir uma ação direta na maioria das células do corpo humano. A deficiência do GH leva não somente a déficit de crescimento, mas também a uma ampla variedade de distúrbios metabólicos. Da mesma forma, os mecanismos neuroendócrinos que governam o ritmo de secreção de GH estão sujeitos a influências modulatórias de fatores metabólicos.

A patogênese do hipo-somatotropismo na obesidade é complexa e pouco esclarecida⁹², sendo sugerido, como causas, altos níveis de ácidos graxos livres, aumento do tônus somatostinérgico, hiperinsulinemia, níveis alterados de IGF-1 e IGFBPs, hiperleptinemia e diminuição da ghrelina.

A quantidade do tecido adiposo está diretamente relacionada aos níveis plasmáticos de ácidos graxos livres (AGL)⁹³. GH e AGL mantêm uma clássica auto-regulação por mecanismo de contra-regulação. A secreção do GH promove um aumento de AGL, através de lipólise e, por outro lado, um aumento de AGL inibe a secreção do GH, enquanto uma redução nos AGL estimula a liberação do GH⁹⁴. Observa-se que os AGL estão mais aumentados em pacientes com obesidade central-visceral, e já foi demonstrado que elevações agudas ou crônicas nos AGL são capazes de inibir a liberação do GH pela hipófise^{95,96,97}. Casanueva et al (97) demonstraram que a adição de ácido oléico e caprílico a células somatotróficas *in vitro* é capaz de induzir um bloqueio direto da liberação do GH. Trabalhos utilizando acipimox^{95,96}, uma droga que inibe a liberação de AGL periféricamente, demonstraram que o bloqueio na liberação do GH é parcialmente reversível quando existe uma redução significativa dos AGL, sugerindo assim que níveis anormalmente altos de ácidos graxos livres em obesos podem constituir um fator contribuinte para o bloqueio da secreção do GH na obesidade.

Também tem sido postulado que o aumento da secreção da somatostatina hipotalâmica pode estar envolvido no bloqueio da secreção do GH na obesidade¹⁵. A utilização de piridostigmina, um agonista colinérgico capaz de

suprimir a liberação da somatostatina, é capaz de recuperar parcialmente a liberação do GH, em pacientes obesos^{98,99}. Entretanto, mesmo após a administração de piridostigmina, a resposta do GH, após estímulos semelhantes em sujeitos obesos, foi sempre menor que nos não obesos. Portanto, o aumento do tônus somatostinérgico é incapaz de explicar completamente o alterado controle do GH na obesidade⁹⁵.

A hiperinsulinemia também é um dos fatores reguladores do eixo somatotrófico na síndrome metabólica e potencialmente toda criança obesa tem alguma evidência de hiperinsulinemia⁷⁹. Foi demonstrado que a insulina exerce efeito inibitório direto na liberação do GH pela célula somatotrófica¹⁰⁰. Porém, a hiperinsulinemia por si só não parece contribuir para os baixos níveis do GH encontrados em crianças obesas. De fato, a redução dos altos níveis de insulina durante uma dieta com baixas calorias tem somente um pequeno ou quase nenhum efeito na concentração integrada de GH¹⁰¹.

A supressão do GH na obesidade pode estar relacionada a mudanças na produção do IGF-1¹⁰². Níveis elevados de insulina estão associados ao aumento da fração livre do IGF-1, através do bloqueio hepático na produção das IGFBPs e, conseqüentemente, da IGF-1 total^{97,103}. A diminuição das IGFBPs (principalmente a IGFBP-1 e 2), entretanto, aumenta a biodisponibilidade da IGF-1 livre, que exerce efeito inibitório na liberação do GH pela hipófise¹⁰³. Tem sido sugerido que a fração livre do IGF-1 é a responsável pelo crescimento normal de crianças e adolescentes obesos, apesar dos níveis baixos do GH⁷⁹.

Dessa forma, discute-se atualmente se a síndrome metabólica pode ser realmente considerada um estado de hipo-somatotropismo ou se mecanismos compensatórios são suficientes para preservar ações primárias do GH, principalmente em crianças e adolescentes¹⁰⁴. Tem sido observado que a administração de baixas doses do IGF-1 recombinante inibe a responsividade somatotrófica ao GHRH em obesos tanto quanto em indivíduos normais, indicando que a sensibilidade somatotrófica ao efeito inibitório do IGF-1 recombinante está preservada na obesidade, tornando menos provável que a hiposecreção de GH na

obesidade seja devida a uma maior inibição somatotrófica por níveis de IGF-1 circulante¹⁰⁵.

A leptina é um hormônio regulado pelo gene *ob* e constitui um importante marcador da quantidade de tecido adiposo. Embora seja produzida principalmente pelos adipócitos, sua principal ação é regulação da saciedade ao nível hipotalâmico, além de uma importante função na reprodução humana^{106,107}. Tem sido postulado que o tecido adiposo exerce um importante papel no controle do GH, em humanos⁹⁴. Níveis de leptina estão elevados na obesidade e correlacionam-se com a percentagem de gordura corporal e com o índice de massa corpórea¹⁰⁸. A injeção de anticorpos anti-leptina, em ratos, acarretou a uma diminuição na secreção do GH, o que sugere a existência de uma relação entre os níveis de leptina e GH¹⁰⁹. Porém, desta forma, seriam esperados níveis elevados e não diminuídos do GH em pacientes obesos, secundários à hiperleptinemia. Alguns dados recentes sugerem que a secreção reduzida do GH na obesidade não se deve a níveis elevados de leptina que ocorrem neste estado¹¹⁰.

A secreção do GH é principalmente dependente da interação entre GHRH, ghrelina e somatostatina^{111,112}, bem como da ação de vários neurotransmissores, hormônios periféricos e sinais metabólicos¹¹¹. A ghrelina é um aminopeptídeo, produzido predominantemente pelo estômago, que promove uma forte liberação do GH, estando seus níveis plasmáticos diminuídos em crianças e adultos obesos quando comparados com magros^{113,114,115}. A ghrelina plasmática e as concentrações do GH estão inversamente relacionadas ao IMC^{80,115}, sugerindo que a diminuição da secreção de ghrelina poderia ser responsável, ao menos em parte, pela hiposecreção do GH na obesidade. No entanto, estudo recente demonstrou que perda de peso resultou em aumento da secreção do GH, mas não afetou os níveis da ghrelina⁸¹. Um outro estudo evidenciou que a administração de ghrelina, isolada ou combinada com GHRH, representa o mais potente estímulo à liberação de GH, em pacientes obesos, porém, é menos efetiva que em sujeitos saudáveis¹¹⁶, o que sugere a existência de outro defeito implicado na alterada secreção de GH na obesidade¹¹⁷.

Todos esses dados sugerem que o mecanismo fisiopatológico responsável pela hiposecreção de GH na obesidade é provavelmente multifatorial¹¹⁸, ocorrendo concomitantemente um estado crônico de hipersecreção da somatostatina, aumento dos ácidos graxos livres e diminuição da ghrelina¹¹⁶.

Considerações Finais

Dados da literatura demonstram que a obesidade exógena é caracterizada por bloqueio da resposta do GH aos testes provocativos. Com o rápido aumento da prevalência da obesidade infanto-puberal, especula-se que o GH estaria sendo liberado para crianças e adolescentes com baixa estatura, obesos e com falso diagnóstico de deficiência do GH, baseado em testes provocativos. Para permitir o correto diagnóstico e orientar a distribuição do medicamento para aqueles que realmente se beneficiariam dele, a avaliação do padrão de crescimento é essencial.

Como regra, poderia se assumir que, quando a obesidade não é de origem hormonal, o crescimento estatural é normal. Quando a velocidade de crescimento cai, uma causa endócrina deve ser investigada. Assim, o mais valioso e simples achado para o diagnóstico diferencial da obesidade é a vigilância do crescimento estatural.

Referências Bibliográficas

1. Rosenbloom AL, Vilar L. Investigação da criança com baixa estatura. In: Vilar L (Ed). Endocrinologia clínica, 3 ed. Rio de Janeiro; Guanabara Koogan; 2006.p 155-77.
2. Lindsay R, Feldkamp M, Harris D, Robertsson J, Rallison M. Utah growth study: growth standards and the prevalence of growth hormone deficiency. J Pediatr 1994; 125:29-53.

3. Wood P. Growth hormone: its measurement and the need for assay harmonization. *Ann Clin Biochem* 2001; 36: 471-82.
4. Popii V, Baumann G. Laboratory measurement of growth hormone. *Clin Chem Acta* 2004;350:1-16.
5. Strasburger CJ. Methods in determining growth hormone concentrations: an immunofunctional assay. *Pediatrics* 1999;104:1024-8.
6. Rakover Y, Lavi I, Masalah R, Issam T, Weiner E, Ben- Shlomo I. Comparison between four immunoassay for growth hormone (GH) measurement as guide to clinical decisions following GH provocative tests. *J Pediatr Endocrinol Metab* 2000;13: 637-43.
7. Rose SR, Ross JL, Uriarte M, Barnes KM, Cassorla FG, Cuttler GB. The advantage of measuring stimulated as compared with spontaneous growth hormone levels in the diagnosis of growth hormone deficiency. *New England J Med* 1988;319:201-7.
8. Carel JC, Coste J, Gendred C, Chaussain JL. Pharmacological testing for the diagnosis of growth hormone deficiency. *Growth Horm & IGF Res* 1998; 8 (Suppl) A:1-8.
9. Fisker S, Jorgensen JO, Christiansen JS. Variability in growth hormone stimulation tests. *Growth Horm & IGF Res* 1998; 8 (Suppl. A):31-5.
10. Paidan R, Nakamoto JM. Rational use of laboratory for childhood and adult growth hormone deficiency. *Clin Lab Med* 2004;24 (1): 147-74.
11. Veldhuis JD, Iranmanesh A., Ho KKY, Waters MJ, Johnson MI, Lizarralde G. Dual defect in pulsatile growth hormone secretion and clearance subserve the hyposomatotropism of obesity in man. *J Clin Endocrinol Metab* 1991; 72:51-9.

12. Topper E, Gil-Ad I, Bauman B, Josefsberg Z, Laron Z. Plasma growth hormone response to oral clonidine as compared to insulin hypoglycemia in obese children and adolescents. *Horm Metab Res* 1984;16:127-30.
13. Van Vliet G, Bosson O, Rumens E, Robyn C, Wolter R. Evidence against growth hormone-releasing factor deficiency in children with idiopathic obesity. *Acta Endocrinol* 1986;279 (Suppl): 403-8.
14. Loche S, Pintus S, Cella SG, Boghen M, Vannelli S, Benso L et al. The effect of galanin on baseline and GHRH-induced growth hormone secretion in obese children. *Clin Endocrinol* 1990;33:187-92.
15. Volta C, Bernasconi S, Iughetti L, Ghizzoni L, Rossi M, Costa M et al. Growth hormone response to growth hormone-releasing hormone (GHRH), insulin, clonidine and arginine after GHRH pretreatment in obese children: evidence of somatostatin increase? *Eur J Endocrinol* 1995;132:716-21.
16. Coutant R, Lahlou N, Bouvattier C, Bougneres P. Circulating leptin level and growth hormone response to stimulation tests in obese and normal children. *Eur J Endocrinol* 1998;139:591-7.
17. Baumann G. Growth hormone heterogeneity: genes, isohormones, variants and binding proteins. *Endocr Rev* 1991;12: 424-49.
18. Strasburger CJ. Laboratory assessment of GH. *Growth Horm & IGF Res* 1998;8(SupplA): 41-6.
19. Ranke MB, Oskov H, Brishow AF, Seth J, Bauman G. Consensus of how to measure growth hormone in serum. *Horm Res* 1999;51(Suppl):27-9.
20. Baumann G. Growth hormone binding proteins and various forms of growth hormone implications for measurements *Acta Paediatr Scand* 1990;370 (Suppl):72-80.

21. Ronsenfeld RG, Albertsson-Wikland K, Cassorla F, Frasier SD, Hasegawa Y, Hintz RL et al. Diagnostic controversy: the diagnosis of childhood growth hormone deficiency revisited. *J Clin Endocrinol Metab* 1995;80:1532-40.
22. Casanueva FF, Burguera B, Tome MA, Lima L, Tresguerres JA, Devesa J, Dieguez C. Depending of the time of administration, dexamethasone potentiates or blocks growth hormone-releasing hormone induced growth hormone release in man. *Neuroendocrinology* 1988;47:46-9.
23. Zadik Z, Chalew SA, McCarter Jr RJ, Meitas M, Kowarski A. The influence of age on the 24-hour integrated concentration of growth hormone in normal individuals. *J Clin Endocrinol Metab* 1985;60:513-6.
24. Martha PM, Gorman KM, Blizzard RM, Rogol Ad, Veldhuis JD. Endogenous growth hormone secretion and clearance rates in normal boys, as determined by deconvolution analysis: relationship to age, pubertal status and body mass. *J Clin Endocrinol Metab*. 1992;74:336-44.
25. Yamashita S, Weiss M, Melmed S. Insulin-like growth factor 1 regulates growth hormone secretion and messenger ribonucleic acid levels in human pituitary tumor cells. *J Clin Endocrinol Metab* 1986;63:730-5.
26. Dieguez C, Casnueva FF. Ghrelin: a step forward in the understanding of somatotroph cell function and growth regulation. *Eur J Endocrinol* 2000; 142: 913-17.
27. Seick D, Boguszeswski MCS. Testes de secreção de hormônio de crescimento e suas implicações no tratamento da baixa estatura. *Arq Bras Endocrinol Metabol* 2003;47: 303-11.
28. Seth J, Ellis A, Al-Sadie R. Serum growth hormone measurements in clinical practice: an audit of performance from the UK National External Quality Scheme. *Horm Res* 1999;51 (Suppl 1): 13-9.

29. Jorge AAL, Lando VS, Kohek MBF, Mendonça BB. Métodos de dosagem hormonais em neuroendocrinologia. In: Cukiert A, Liberman B(Eds). Neuroendocrinologia clínica e cirúrgica. São Paulo: Lemos Editorial; 2002. p.152-66.
30. Reiter EO, Morris AH, MacGillivray MH, Weber D. Variable estimates of serum growth hormone concentrations by different radioassays systems. J Clin Endocrinol Metab 1988;66:68-71.
31. Celniker AC, Chen AB, Wert Jr RM, Sherman BM. Variability in the quantitation of circulating growth hormone using commercial immunoassays, J Clin Endocrinol Metab 1989;68:469-76.
32. Chatelain P, Bouillat B, Cohen R, Sassolas G, Souberbielle JC, Ruitton A et al. Assays of growth hormone levels in human plasma using commercial kits: analysis of some factors influencing the results. Acta Paediatr Scand 1990; 370(Suppl): 56-61.
33. Granada ML, Sanmarti A, Lucas A, Salinas I, Carrascosa A, Foz M et al. Assay-dependent results of immunoassayable spontaneous 24-hour growth hormone secretion in short children. Acta Paediatr Scand 1990; 370(Suppl):63-70.
34. Sizonenko PC, Clayton PE, Cohen P, Hintz RL, Tanaka T, Laron Z. Diagnosis and management of growth hormone deficiency in childhood and adolescence. Part 1: Diagnosis of growth hormone deficiency. Growth Horm & IGF Res 2001;11:137-65.
35. Jan T, Shaw MA, Baumann G. Effects of growth hormone-binding protein on serum growth hormone measurements. J Clin Endocrinol Metab 1991; 72:378-91.
36. Jansson C, Boguszewski C, Rosberg S, Carlsson L, Albertsson-Wikland K. Growth hormone (GH) assays: influence of standard preparations, GH isoforms, assays characteristics, and GH-binding protein. Clin Chem 1997;43:950-6.

37. Felder RA, Hall RW, Martha PJ, Barker G, Hellman P, Wills MR et al. Influence of matrix on concentration of somatotropin measured in serum with commercial immunoradiometric assays. *Clin Chem* 1989;35:1423-6.
38. Huayllas MKP. Testes de avaliação hormonal do eixo hipotálamo-hipofisário. In: Cukert A, Liberman B, (Eds.). *Neuroendocrinologia clínica e cirúrgica*. São Paulo: Lemos Editorial; 2002. p.167-82.
39. Seth J, Hanning I. Factors associated with the quality of laboratory performance in the United Kingdom external quality assessment scheme for serum growth hormone. *Clin Chem Acta* 1988;174:185-96.
40. DPC. Immulite Growth Hormone. Los Angeles, USA, 2004,[28p.].
41. Fisker S, Jorgensen J, Oskov OL, Christiansen JS. L-Arginine and insulin-tolerance tests in the diagnosis of adult growth hormone deficiency: influence of confounding factors. *Clin Endocrinol* 1998;48:109-15.
42. Ghigo E, Bellone J, Aimaretti G, Bellone S, Loche S, Cappa M et al. Reliability of provocative tests to assess growth hormone secretory status. Study in 472 normally growing children. *J Clin Endocrinol Metab* 1996;81:3323-7.
43. Rochiccioli P, Enjaume C, Tauber MT, Pienkowski C. Statistical study of 5473 results of nine pharmacological stimulation tests: a proposed weighting index. *Acta Pediatr* 1993;82:245-8.
44. Growth Hormone Research Society. Consensus guidelines for diagnosis and treatment of growth hormone (GH) deficiency in childhood and adolescence: summary statement of the GH Research Society. *J Clin Endocrinol Metab* 2000; 85:3990-7.
45. Carel JC, Tresca JP, Letrait M, Chaussain JL, Lebouc Y, Job JC et al. Growth hormone testing for the diagnosis of growth hormone deficiency in childhood: a population register-based study. *J Clin Endocrinol Metab* 1997;82:2117-21.

46. Shalet SM, Toogood A, Rahim A, Brennan BMD. The diagnosis of growth hormone deficiency in children and adults. *Endocr Rev* 1998;19(2): 203-23.
47. Dickinson WP, Berry DH, Dickinson L, Irvin M, Schedewie H, Fiser RH et al. Differential effects of cranial irradiation on growth hormone response to arginine and insulin infusion. *J Pediatr* 1978; 92;754-7.
48. Chrousos GP, Poplack D, Brown T, O'Neill D, Schwade J, Bercu BB. Effects of cranial radiation on hypothalamic-adenohypophyseal function abnormal growth hormone secretory dynamics. *J Clin Endocrinol Metab* 1982; 54(6):1135-9.
49. Gil-Ad I, Topper E, Laron Z. Oral clonidine as a growth hormone stimulation test. *Lancet* 1979;2:278-9.
50. Gil-Ad I, Leibowitch N, Josefsberg Z, Wasserman M, Laron Z. Effect of oral clonidine, insulin-induced hypoglycemia and exercise on plasma GHRH levels in short-stature children. *Acta Endocrinol* 1990;122(1):89-95.
51. Magnan E, Cataldi M, Guillaume V, Mazzocchi L, Dutour A, Razafindraibe H et al. Role of growth hormone (GH)-releasing hormone and somatostatin in the mediation of clonidine-induced GH release in sheep. *Endocrinology* 1994;134: 562-7.
52. Fraser NC, Seth J, Brown NS. Clonidine is a better test for growth hormone deficiency than insulin hypoglycaemia. *Arch Dis Child* 1983;58:355-8.
53. Milner RDG, Burns EC. Investigation of suspected growth hormone deficiency. *Arch Dis Child* 1982; 57:944-7.
54. Laron Z, Gil-Ad I, Topper E, Kaufman H, Josefsberg Z. Low oral dose of clonidine: an effective screening test for growth hormone deficiency. *Acta Paediatr Scand* 1982;71:847-8.

-
55. Lanes R, Hurtado E. Oral clonidine -an effective growth hormone-releasing agent in prepubertal subjects. *J Pediatr* 1982;100:710-4.
56. Roth J, Glick SM, Yallow RS, Berson SA. Hypoglycemia: a potent stimulus of secretion of GH. *Science* 1963; 140:987-8.
57. Kaplan SL, Abrams CA, Bell JJ, Conte FA, Grumbach MM. Growth and growth hormone. I. Changes in serum level of growth hormone following hypoglycemia in 134 children with growth retardation. *Pediatr Res* 1968; 2: 43-63.
58. Shah A, Stanhope R, Matthew D. Hazards of pharmacological tests of growth hormone secretion in childhood. *BMJ* 1992;304:173-4.
59. Hindmarsh P, Swift PGF. An assessment of growth hormone provocation tests. *Arch Dis Child* 1965;72:362-8.
60. Cappa M, Loche S. Evaluation of growth disorders in the paediatric clinic. *J Endocrinol Invest* 2003;26 (Suppl 7):54-63.
61. Penny R, Blizzard RM, Davis WT. Sequential arginine and insulin tolerance test on the same day. *J Clin Endocrinol Metab* 1968;29:1499-1501.
62. Mitchell ML, Byrne MJ, Sanchez Y, Sawin CT. Detection of growth hormone deficiency. *New England J Med* 1970;282:539-41.
63. Pertzalan A, Keret R, Bauman B, Ben-Zeev Z, Olsier DB, Szoke B et al. Plasma growth hormone response to synthetic GH-RH₁₋₄₄ in 52 children and adults with growth hormone deficiency. *Horm Res* 1985; 22:24-31.
64. Gelato MC, Malozowski S, Caruso- Nicoletti M, Ross JL, Pescovitz OH, Rose S et al. Growth hormone (GH) response to GH-releasing hormone during pubertal development in normal boys and girls: comparison to idiopathic short stature and GH deficiency. *J Clin Endocrinol Metab* 1986;63:174-9.

65. Valetto MR, Bellone J, Baffoni C, Savio P, Aimaretti G, Gianotti L et al. Reproducibility of the growth hormone response to stimulation with growth hormone-releasing hormone plus arginine during lifespan. *Eur J Endocrinol* 1996;135:568-72.
66. Zadik Z, Chalew S, Kowarski A. Assessment of growth hormone secretion in normal stature children using 24-hour integrated concentration of GH and pharmacological stimulation. *J Clin Endocrinol Metab* 1990;71:932-6.
67. Marin G, Domené H, Barnes K, Blackwell RJ, Cassorla F, Cuttler GB. The effects of estrogens priming and puberty on the growth hormone response to standardized treadmill exercise and arginine-insulin in normal girls and boys. *J Clin Endocrinol Metab* 1994;79:537-41.
68. Eddy R, Gilliland PF, Ibarra JD Jr, Thompson JO. Human growth hormone release: comparison of physiologic and pharmacological assessment of growth hormone secretion. *Am J Dis Child* 1984;138:540-3.
69. Siegel SF, Becker DJ, Lee PA, Gutai PJ, Foley TP Jr, Drash AL. Comparison of physiologic and pharmacologic assessment of growth hormone secretion. *Am J Dis Child* 1984;138:540-3.
70. Wilson TA, Rose SR, Cohen P, Pinchas MD, Rogol AD, Backeljauw P et al. Update for the use of growth hormone in children: the Lawson Wilkins pediatric endocrinology society drug and therapeutics committee. *J Pediatr* 2003; 143(4): 415-21.
71. Mauras N, Walton P, Nicar M, Welch S, Rogol AD. Growth hormone stimulation testing in both short and normal statured children: use of an immunofunctional assay. *Pediatr Res* 2000;48:614-8.

72. Youlton R, Kaplan SL, Grumbach MM. Growth and growth hormone. IV. Limitations of the growth hormone response to insulin and arginine and of the immunoreactive insulin response to arginine in the assessment of the growth hormone deficiency in children. *Pediatrics* 1969;43:989-1004.
73. Loche S, Bizzarri C, Maghnie M, Faedda A, Tzialla C, Auteli M et al. Results of early reevaluation of growth hormone secretion in short children with apparent growth hormone deficiency. *J Pediatr* 2002; 140:445-9.
74. Frasier SD. A review of growth hormone stimulation tests in children. *Pediatrics* 1974;53(6):928-37.
75. Tillmann V, Buckler JMH, Kibirige MS, Price DA, Shalet SM, Wales JRH et al. Biochemical tests in the diagnosis of childhood growth hormone deficiency. *J Clin Endocrinol Metab* 1997;82:531-5.
76. Loche S, Cappa M, Borrelli P, Faedda A, Crino A, Cella A, Corda R et al. Reduced growth hormone response to growth hormone-releasing hormone in children with simple obesity: evidence for somatomedin –C mediate inhibition. *Clin Endocrinol* 1987;27:145-53.
77. Argente J, Caballo N, Barrios V, Pozo J, Munoz MP, Chowen JA et al. Multiple endocrine abnormalities of the growth hormone and insulin-like growth factor axis in prepubertal children with exogenous obesity: effect of short and long term weight reduction. *J Clin Endocrinol Metab* 1997;82:2076-83.
78. World Health Organization – Preventing and managing the global epidemic: Report of a WHO Consultation on Obesity. Geneva: WHO; 1997. p.17-36.
79. Vanderschueren-Lodeweyckx M. The effect of simple obesity on growth and growth hormone. *Horm Res* 1993;40:23-30.

80. Iranmanesh A, Lizarralde G, Veldhuis JD. Age and relative adiposity are specific negative determinants of frequency and amplitude of growth hormone (GH) secretory bursts and half-life of endogenous GH in healthy man. *J Clin Endocrinol Metab* 1991;73:1081-8.
81. Lindeman JHN, Pijl H, van Dielen FMH, Lentjes EGWM, van Leuven C, Kooistra T. Ghrelin and the hyposomatropism of obesity. *Obesity Res* 2002;10:1161-6.
82. Dieguez C, Casanueva FF. Influence of metabolic substrates and obesity on growth hormone secretion. *Trends Endocrinol Metab* 1995;6:55-59.
83. Furuhashi Y, Kagaya R, Hirabayashi K, Ikeda A, Chang KT, Nishihara M et al. Development of obesity in transgenic rats with low circulating growth hormone levels: involvement of leptin resistance. *Eur J Endocrinol* 2000;143:535-41.
84. Williams T, Berelowitz M, Joffe SN, Thorner MO, Rivier J, Vale W et al. Impaired growth hormone response to growth hormone-releasing factor in obesity. A pituitary defect reversed with weight reduction. *New England J Med* 1984;311:1403-7.
85. Rasmussen MH, Hvidberg A, Juul A, Main KM, Gotfredsen A, Skakkebaek NE et al. Massive weight loss restores 24-hour growth hormone release profiles and serum insulin-like growth factor-1 levels in obese subjects. *J Clin Endocrinol Metab* 1995;80:1407-15.
86. Vanderschueren-Lodeweyck M, Wolter R, Malvaus P, Eggermont E, Boekels R. The glucagon stimulation test: Effect on plasma growth hormone and on immunoreactive insulin, cortisol and glucose in children. *J Pediatr* 1974;85:182-7.
87. Fors H, Matsuoka H, Bosaeus I, Rosberg S, Albertsson-Wikland K, Bjarnason R. Serum leptin levels correlate with growth hormone secretion and body fat in children. *J Clin Endocrinol Metab* 1999;84:3586-90.

88. Vahl N, Jorgensen JO, Skjaerbaek C, Veldhuis JD, Oskov H, Christiansen JS. Abdominal adiposity rather than age and sex predicts mass and regularity of GH secretion in healthy adults. *Am J Physiol* 1997 ;272;1108-16.
89. Vahl N, Jorgensen JO, Jurik AG, Christiansen JS. Abdominal adiposity and physical fitness are major determinants of the age associated decline in stimulated GH secretion in health adults. *J Clin Endocrinol Metab* 1996;81:2209-15.
90. Langendonk JG, Meinders AE, Burggraaf J, Frölich M, Roelen CAM, Schoemaker R et al. Influence of obesity and body fat distribution on growth hormone kinetics in humans. *Am J Physiol* 1999;277: E824-E829.
91. Pijl H, Langendonk JG, Burggraaf J, Frölich M, Cohen AF, Garcia-Mayor RV et al. Altered neuroregulation of GH secretion in viscerally obese premenopausal women. *J Clin Endocrinol Metab* 2001;86:5509-15.
92. Scacchi M, Pincelli AL, Cavagnini F. Growth hormone in obesity. *Int J Obes* 1999;140:159-63.
93. Golay A, Swislocki ALM, Chen Y-DI, Jaspan JB, Reaven GM. Effect of obesity on ambient plasma glucose, free fatty acid, insulin, growth hormone and glucagon concentrations. *J Clin Endocrinol Metab* 1986;63:481-4.
94. Pombo M, Pombo CM, Astorga R, Cordido F, Popovic V, Garcia-Mayor RV et al. Regulation of growth hormone secretion by signals produced by the adipose tissue. *J Endocrinol Invest* 1999;22 :22-6.
95. Cordido F, Peino R, Peñalva A, Alvarez C, Casanueva FF, Dieguez C. Impaired growth hormone secretion in obese subjects is partially reversed by acipimox-mediated plasma free fatty acid depression. *J Clin Endocrinol Metab* 1996;81:914-8.

96. Pontiroli AE, Lanzi R, Monti LD, Pozza. Effect of acipimox, a lipid lowering drug on growth hormone (GH) response to GH-releasing hormone in normal subjects. *J Endocrinol Invest* 1990;13:539-42.
97. Casanueva FF, Villanueva L, Dieguez C, Diaz Y, Cabranes JA, Szoke B et al. Free fatty acids blocks growth hormone (GH) releasing hormone-stimulated GH secretion in man directly at the pituitary. *J Clin Endocrinol Metab* 1987;65:634-42.
98. Cordido F, Casanueva FF, Dieguez C. Cholinergic receptor activation by pyridostigmine restores growth hormone (GH) responsiveness to GH-releasing hormone administration in obese subjects: evidence for hypothalamic somatostatinergic participation in the blunted GH release of obesity. *J Clin Endocrinol Metab* 1989;68:290-3.
99. Ghigo E, Mazza E, Corrias A, Imperiali E, Goffi S, Arvat E et al. Effect of cholinergic enhancement by pyridostigmine on growth hormone secretion in obese adults and children. *Metabolism* 1989;38: 631-3.
100. Melmed S. Insulin suppresses growth hormone secretion by rat pituitary cells. *J Clin Invest* 1984;73: 1425-33.
101. Chalew SA, Lozano RA, Armour KM, Kowarski AA. Reduction of plasma insulin levels does not restore integrated concentration of growth hormone to normal in obese children. *Int J Obes* 1992;16:459-63.
102. Glass AR, Burman KD, Dahms WT, Boahm TM. Endocrine function in human obesity. *Metabolism* 1981; 30:89-104.
103. Attia N, Tamborlane WV, Heptuella R, Maggs D, Grozman A, Sherwin RS et al. The metabolic syndrome and insulin-like growth factor I regulation in adolescent obesity. *J Clin Endocrinol Metab* 1998;83:1467-71.

104. Maccario M, Grotoli S, Procopio M, Oleandri SE, Rosseto R, Gauna C et al. The GH/IGF-1 axis in obesity: Influence of neuro-endocrine and metabolic factors. *Int J Obes* 2000; 24(Suppl 2); S96-9.
105. Maccario M, Tassone F, Gianotti L, Lanfranco F, Grotoli S, Arvat S. et al. Effects of recombinant human insulin-like growth factor 1 administration on the growth hormone (GH) response to GH-releasing hormone in obesity. *J Clin Endocrinol Metab* 2001;86:167-71.
106. Ahima RS, Dushay J, Flier SN, Prabakaran D, Fliers JS. Leptin accelerates the onset of puberty in normal female mice. *J Clin Invest* 1997;99:391-5.
107. Garcia-Mayor RV, Andrade MA, Rios M, Lage M, Dieguez C, Casanueva FF. Serum leptin levels in normal children: relationship to age, gender, body mass index, pituitary hormones and pubertal stage. *J Clin Endocrinol Metab* 1997; 82:2849-55.
108. Considine RV, Sinha MK, Heiman ML, Kriauciunas A, Stephens TW, Nyce MR et al. Serum immunoreactive – leptin concentrations in normal-weight and obese humans. *New England J Med* 1996;334:292-5.
109. Carro E, Señaris R, Considine RV, Casanueva FF, Dieguez C. Regulation of *in vivo* growth hormone secretion by leptin. *Endocrinology* 1997;138(5):2203-6.
110. Ozata M, Dieguez C, Casanueva FF. The inhibition of growth hormone secretion presented in obesity is not mediated by the high leptin levels: a study in human leptin deficiency patients. *J Clin Endocrinol Metab* 2003;88:312-6.
111. Giustina A, Veldhuis JD. Pathophysiology of the neuroregulation of growth hormone secretion in experimental animals and the human. *Endoc Rev* 1998;19:717-97

112. Dieguez C, Casnueva FF. Ghrelin: a step forward in the understanding of somatotroph cell function and growth regulation. *Eur J Endocrinol* 2000; 142: 913-7.
113. Tschöp M, Weyer C, Tataranni A, Devanarayan V, Ravussin E, Heiman ML. Circulating ghrelin levels are decreased in human obesity. *Diabetes* 2001;50:707-9.
114. Shiiya T, Nakazato M, Mizuta M, Date K, Mondal MS, Tanaka M et al. Plasma ghrelin levels in lean and obese humans and the effect of glucose on ghrelin secretion. *J Clin Endocrinol Metab* 2002;87:240-4.
115. Haqq AM, Farooqi S, O’Rahilly S, Stadler DD, Ronsensfeld RG, Pratt KL et al. Serum ghrelin levels are inversely correlated with body mass index, age, and insulin concentration in normal children and are markedly increased in Prader-Willy syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 2003;88: 174-8.
116. Alvarez PC, Isidro ML, Garcia-Buelar J, Leal-Cerro A, Broglio F, Tassone F et al. Marked GH secretion after ghrelin alone or combined with GH-releasing hormone (GHRH) in obese patients. *Clin Endocrinol* 2004; 64: 250–5.
117. Tassone F, Broglio F, Destafinis S, Rovere S, Benso A, Gottero C et al. Neuroendocrine and metabolic effects of acute ghrelin administration in human obesity. *J Clin Endocrinol Metab* 2003;88:5478-83.
118. Alvarez P, Isidro L, Leal-Cerro A, Casanueva FF, Dieguez C, Cordido F. Effect of withdrawal of somatostatin plus growth hormone (GH)-releasing as a stimulus of GH secretion in obesity. *Clin Endocrinol* 2002;56: 487-92.

3 - ARTIGO ORIGINAL



A influência do sobrepeso na resposta do hormônio de crescimento aos testes de estímulos

RESUMO

O diagnóstico laboratorial da deficiência de hormônio de crescimento (GH) é baseado principalmente na resposta do hormônio de crescimento aos testes de estímulos à sua secreção. Anormalidades do eixo GH/IGF-1 foram detectadas em crianças e adolescentes portadores de obesidade. O objetivo desse estudo foi avaliar comparativamente as respostas dos testes de estímulos de GH em crianças e adolescentes com sobrepeso e risco de sobrepeso e crianças e adolescentes com peso adequado. Analisaram-se retrospectivamente 146 crianças e adolescentes com baixa estatura que foram submetidas aos testes de estímulo de GH com clonidina e ao teste de tolerância à insulina (ITT). Entre os 25 pacientes com índice de massa corpórea igual ou acima do percentil 85, o grau de concordância nas respostas dos testes de clonidina e ITT foi de 88% (22/25), não diferindo do grupo com peso adequado, 87%(106/121).As respostas dos testes de clonidina ($p=0,37$) e de ITT($p=0,47$)foram semelhantes em ambos os grupos. Os resultados desse estudo sugerem que o sobrepeso e o risco de sobrepeso não influenciam as respostas do GH aos testes de estímulos. Quando se investiga a relação entre a secreção de GH e composição corporal em crianças e adolescentes, é importante, utilizar os métodos mais acurados e precisos possíveis para análise da composição corporal.

Descritores: deficiência de hormônio de crescimento; diagnóstico; testes de estímulos de GH; obesidade; crianças; adolescentes.

ABSTRACT

Influence of overweight in growth hormone response to provocative tests

Laboratory diagnosis of growth hormone (GH) deficiency is principally based on growth hormone responses to tests provoking its secretion. Abnormalities in the GH/IGF-1 axis have been detected among obese children and adolescents. The aim of the present study was to assess responses to GH provocative tests among overweight children/adolescents and those with risk of overweight in comparison to children/adolescents with adequate weight. A total of 146 children and adolescents with short stature were analyzed in a retrospective way after being subjected to GH provocative tests with clonidine and the insulin tolerance test (ITT). Among the 25 patients with a body mass index equal to or above the 85 percentile, the degree of agreement in responses to clonidine and ITT was 88% (22/25), which did not differ from the group with adequate weight, 87% (106/121). Responses to clonidine ($p=0.37$) and ITT ($p=0.47$) were similar between groups. The results of the present study suggest that overweight has no influence in GH responses to provocative tests. When investigating the relation between GH secretion and body composition among children and adolescents, it is important to use the most accurate, precise methods possible in the analysis of body composition.

Descriptors: growth hormone deficiency; diagnosis; GH provocative tests; obesity; children; adolescents.

Introdução

O diagnóstico de deficiência de hormônio do crescimento (GH, do inglês *growth hormone*) tem sido motivo de debates e controvérsias nas últimas quatro décadas(1). Na infância e adolescência, é realizado a partir de uma combinação de dados auxológicos, clínicos, radiológicos e hormonais (1,2). Embora as dosagens do *insulin-like growth hormone factor 1* (IGF- 1) e do *insulin growth factor binding protein- 3* (IGFBP- 3) sejam importantes testes de triagem, o diagnóstico final ainda é baseado na determinação sérica do GH, através de testes com substâncias que estimulam sua secreção hipofisária (3,4).

Os principais testes farmacológicos utilizados (testes de tolerância à insulina, clonidina, arginina e glucagon) são comparáveis quanto à sensibilidade e à especificidade (2). No entanto, 10 a 35% das crianças sem deficiência do GH podem não obter uma resposta adequada durante um teste de estímulo (2); assim, recomenda-se a realização de, no mínimo, dois testes distintos, para comprovação da deficiência de GH (1,5).

Entre os testes de estímulos mais utilizados no país está o teste de clonidina, que estimula a secreção do GHRH (GHRH, do inglês *growth hormone releasing hormone*) através de sua ação α -adrenérgica (6). É considerado por muitos investigadores como similar ou mesmo mais sensível que o teste de tolerância à insulina (6,7). Pode ser usado como *screening* ou como teste definitivo, porém, como tem a vantagem da administração oral, é utilizado frequentemente como teste de estímulo de “primeira linha”, ficando o teste da tolerância à insulina como de “segunda linha” (4). A tolerância à insulina se baseia na resposta hipofisária à hipoglicemia (8), que suprime a secreção de somatostatina e estimula receptores α -adrenérgicos.

Inúmeros fatores, sejam relacionados às dosagens laboratoriais do GH, ao procedimento técnico em si, ou aos pacientes, influenciam a resposta aos testes e limitam sua especificidade (4).

Estudos em crianças e adolescentes obesas com crescimento normal mostram respostas diminuídas do GH a diversos estímulos provocativos, tais como tolerância à insulina, clonidina, arginina e também ao GHRH (9-12). Apesar de haver citações, em alguns livros de referência de endocrinologia, sobre a possibilidade da obesidade exógena interferir na resposta do GH aos testes de estímulos (13,14), outros autores não reconhecem a obesidade como fator limitante da liberação do GH (3,15).

É possível que o GH estivesse sendo prescrito para crianças e adolescentes com baixa estatura, portadores de obesidade, com falso diagnóstico de deficiência deste hormônio, baseado nos testes de estímulos. O objetivo do presente estudo é avaliar comparativamente a resposta do hormônio de crescimento aos testes de estímulos do GH com clonidina e tolerância à insulina, em crianças e adolescentes com baixa estatura e sobrepeso e crianças e adolescentes com baixa estatura e peso adequado.

Casuística e Métodos

Foram analisadas retrospectivamente 392 pacientes portadores de baixa estatura, encaminhados ao Centro de Referência do Programa do Hormônio de Crescimento da Secretaria Estadual de Saúde de Pernambuco para avaliação diagnóstica, no período de janeiro de 1994 a dezembro de 2004. Foram utilizados os critérios de *Growth Hormone Research Society* (4) para o diagnóstico de baixa estatura, que consiste na presença de, ao menos, uma das condições abaixo:

- Estatura abaixo de 3 desvios-padrão da média populacional para a idade, segundo a tabela do NCHS (16).
- Estatura abaixo de 2 desvios-padrão da média populacional para a idade e velocidade de crescimento menor que 1 desvio-padrão, medida por um ano ou mais.
- Estatura abaixo de 1,5 desvio-padrão do previsto pela estatura dos pais.

- Mesmo na ausência de baixa estatura, uma velocidade de crescimento abaixo de 2 desvios-padrão da média populacional, medida em um ano ou mais.
- Redução da altura em 0,5 desvio-padrão ou mais, por ano em crianças acima de 2 anos de idade, ou seja, sempre que apresentar mudança no canal de crescimento, após 2 anos.

Como fonte primária foram utilizadas as informações constantes no banco de dados do Centro de Referência de Hormônio de Crescimento da Secretaria Estadual de Saúde de Pernambuco, criado por orientação da Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos, para avaliação diagnóstica e acompanhamento terapêutico dos pacientes encaminhados para o uso de hormônio de crescimento, cuja avaliação periódica é considerada imprescindível para a dispensa do uso do hormônio de crescimento. O Centro de Referência de Hormônio de Crescimento da Secretaria Estadual de Pernambuco é cadastrado pelo Gestor Estadual e funciona no Hospital da Restauração, entidade pública com atuação na área de assistência médica e de ensino.

As informações clínicas e antropométricas foram obtidas a partir dos prontuários dos pacientes, registradas na admissão, durante o atendimento médico, realizado no Hospital da Restauração por membros da comissão de endocrinologistas do referido centro. Os dados dos exames laboratoriais foram obtidos a partir dos originais ou cópias anexados no prontuário de cada paciente.

Foi construído um banco de dados a partir da seleção das seguintes variáveis clínicas e laboratoriais: idade cronológica, sexo, peso, estatura, *target-height*, idade óssea segundo método Greulich Pyle, teste de estímulo do GH com clonidina e respectivo laboratório e método laboratorial para dosagem do GH, teste de tolerância à insulina e respectivo laboratório, método laboratorial para dosagem do GH além de níveis de glicemia alcançados durante o teste. Foi criada uma nova variável, índice de massa corpórea (IMC), expresso em Kg/m^2 , que foi calculado para cada criança e adolescente. Para a avaliação do estado nutricional, foram utilizados como referência, as curvas do IMC para o sexo e a idade do *National*

Center for Health Statistics (16), que classifica como: baixo peso, a criança ou o adolescente com IMC inferior ao percentil 5; normal, IMC superior ao percentil 5 e inferior ao percentil 85; risco de sobrepeso, IMC igual ou superior ao percentil 85; sobrepeso, IMC igual ou superior ao percentil 95.

Realizou-se um estudo exploratório, comparando dois grupos: crianças e adolescentes com risco de sobrepeso e sobrepeso (grupo: SOBREPESO) e crianças e adolescentes com peso normal (grupo: EUTRÓFICO). Para constituir o grupo SOBREPESO foram selecionados todos os indivíduos maiores de dois anos de idade e com até 20 anos incompletos, portadores de baixa estatura, submetidos aos testes de estímulo de hormônio de crescimento com clonidina (CLONIDINA) e tolerância à insulina (ITT) e que tinham IMC acima do percentil 85 para a idade e o sexo, segundo a curva do NCHS. Foram considerados parte do grupo EUTRÓFICO todos os indivíduos maiores de dois anos de idade e com até 20 anos incompletos, portadores de baixa estatura, submetidos aos testes de estímulo CLONIDINA e ITT e que tinham IMC igual ou superior ao percentil 5 e inferior ao percentil 85 para a idade e o sexo, segundo a curva do NCHS.

Target-Height (estatura-alvo) foi calculada a partir da altura dos pais corrigida para o sexo do paciente, conforme técnica abaixo (58):

$$\text{Meninos} = \frac{\text{Estatura do pai} + (\text{estatura da mãe} + 13\text{cm})}{2}$$

$$\text{Meninas} = \frac{(\text{Estatura do pai} - 13\text{cm}) + \text{estatura da mãe}}{2}$$

Foram excluídos do estudo os pacientes em uso de glicocorticóides ou com baixa estatura secundária a outras causas, como hipotireoidismo, doenças sistêmicas crônicas, doenças esqueléticas, desnutrição, síndromes genéticas.

Os testes de estímulo do GH foram realizados em laboratórios conveniados com a rede pública de saúde ou particulares do Estado de Pernambuco. O laboratório CERPE® realizou 116 (79,5%) dos testes de clonidina e 118 (80,5%) dos testes de tolerância à insulina. A dosagem do GH no teste da clonidina foi medida mais frequentemente através do método laboratorial IFMA (imunofluorimetria) em 66,4% (97/146) dos pacientes, seguida do método ICMA (quimioluminescência) em 21,2% (31/146) dos pacientes. No teste de tolerância à insulina, o método laboratorial mais utilizado foi o IFMA, em 66,4% (97/146) dos pacientes, seguido do método ICMA em 33 (22,6%) dos indivíduos.

O valor de corte para definição de resposta deficiente ao teste de estímulo do GH foi de níveis do GH inferiores a 10 µg/ml, medidos por radioimunoensaio usando anticorpos policlonais (18). Com outras técnicas, como ELISA, quimioluminescência, imunofluorimetria e anticorpos monoclonais foi utilizada como ponto de corte, uma concentração inferior a 7 µg/ml para respostas deficientes (18).

Para interpretação do teste de tolerância à insulina foi necessário que o paciente tivesse feito hipoglicemia (glicemia < 40 mg% ou glicemia menor que 50% do valor basal) (4).

Dentre os 392 pacientes registrados, houve exclusão de 246, de acordo com os seguintes motivos: 18 prontuários não foram encontrados, 35 pacientes com baixa estatura por outras causas (síndromes genéticas, insuficiência renal crônica, displasias ósseas, etc.), 6 pacientes sem registro de peso, 4 pacientes com idade cronológica menor de 2 ou maior de 20 anos, 69 pacientes com IMC inferior ao percentil 5, segundo o gráfico do NCHS, 50 pacientes sem teste de estímulo com clonidina ou com teste incompleto ou sem referência ao método laboratorial usado para dosagem do GH, 52 pacientes sem teste de tolerância à insulina ou com teste incompleto ou sem referência ao método laboratorial para

dosagem do GH, 12 pacientes submetidos ao teste de tolerância à insulina que não alcançaram hipoglicemia ou não tiveram registro da glicemia durante o teste, restando 146 pacientes para o estudo.

Para análise estatística, utilizou-se o programa Epi Info 6-versão 6,04d. A comparação da distribuição de frequência das variáveis categóricas foi analisada através do teste do qui-quadrado (Yates) e do teste exato de Fisher, quando indicado. Calculou-se a proporção de concordância simples entre as repostas aos testes de estímulo do GH com clonidina e de tolerância à insulina nos dois grupos de estudo. Foram utilizados o teste do qui-quadrado e testes não paramétricos para variáveis contínuas (Kruskal Wallis), para comparação entre os grupos. As variáveis contínuas foram expressas em medianas, mais amplitude interquartil. A variável escore z estatural foi calculada através do programa Epi-Info for Windows- versão 3.2. O nível de significância estatística considerado foi de 5% ($p \leq 0,05$).

O estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa do Centro de Ciências da Saúde da Universidade Federal de Pernambuco.

Resultados

Foram estudados 146 pacientes, 58,9% (86/146) do sexo masculino, com idade variando entre 2,1 e 18 anos, com média de $10,5 \pm 2,9$ anos. A distribuição entre as diversas faixas etárias mostrou que 63,7% (93/146) pacientes estavam entre 10 e 20 anos. Dos 146 pacientes, 17 (11,6%) apresentaram risco de sobrepeso e 8 (5,5%) sobrepeso (Tabela 1).

Tabela 1 – Características gerais dos pacientes.

Características	Pacientes (146)	%
Sexo		
Masculino	86	58,9
Feminino	60	41,1
Idade (anos)		
2 — 6	9	6,2
6 — 10	44	30,1
10 — 18	93	63,7
IMC		
Peso adequado	121	82,9
Risco de sobrepeso	17	11,6
Sobrepeso	8	5,5

A estatura mediana dos 146 pacientes foi de 124,1cm, com percentil 25 de 110,6 cm e percentil 75 de 133,0 cm, não havendo diferença significativa entre o grupo SOBREPESO e o grupo EUTRÓFICO. ($p=0,10$). A mediana do escore Z da estatura da amostra foi -2,68, com percentil 25 de -3,14 e percentil 75 de -2,04, sem diferença estatística entre os grupos SOBREPESO e EUTRÓFICO. ($p=0,20$) O escore Z da *Target-Height* (estatura-alvo) foi calculado para 112 pacientes, não havendo diferença estatística entre o grupo SOBREPESO e o grupo EUTRÓFICO ($p=0,33$). A idade óssea encontrava-se atrasada em 60% (15/25) dos pacientes do grupo SOBREPESO e em 82,5%(99/120) do grupo EUTRÓFICO, sendo esta diferença significativa do ponto de vista estatístico ($p=0,03$). (Tabela2).

Tabela 2 – Características antropométricas e idade óssea dos grupos de estudo.

Características	Sobrepeso	Eutrófico	Análise estatística
Estatura (cm) Mediana n = 146	130,0 p25 = 112,0 p75 = 135,0	123,0 p25 = 110,6 p75 = 130,0	p = 0,10*
Z estatural (DP) n = 144	-2,56 p25 = -3,14 p75 = -2,04	-2,70 p25 = -4,33 p75 = -2,13	p = 0,20*
Target-Height (cm) n = 146	164,5 p25 = 161,5 p75 = 168,2	166,5 p25 = 159,5 p75 = 173,0	p = 0,33*
Z Target-Height (DP) n = 112	-1,15 p25 = -2,10 p75 = -0,53	-1,26 p25 = -1,95 p75 = -0,58	p = 0,77*
Idade óssea (Greulich-Pyle) n = 145			
Atrasada	60% (15/25)	82,5% (99/120)	p = 0,03**
Normal	40% (10/25)	17,5% (21/120)	

* Teste de Kruskal-Wallis

** Teste do qui-quadrado

A tabela 3 mostra a distribuição dos resultados dos testes ITT e CLONIDINA na amostra. A análise de concordância dos resultados entre os dois testes de estímulo de GH mostrou que 128 (87,7%) pacientes tiveram resultados concordantes (123 deficientes e 5 normais) e 18 (12,3%) foram discordantes.

Tabela 3 – Distribuição dos resultados dos testes de tolerância à insulina (ITT) em relação aos testes de clonidina (CLONIDINA).

Teste de estímulo	CLONIDINA				Total
	Normal		Deficiente		
	N	%	N	%	
ITT					
Normal	5	3,4	5	3,4	10
Deficiente	13	8,9	123	84,3	136
Total	18		128		146

No grupo SOBREPESO, os resultados apresentaram um grau de concordância de 88% (22/25) nas respostas aos testes CLONIDINA E ITT. No grupo EUTRÓFICO, as respostas aos dois testes concordaram em 106 pacientes e discordaram em 15 (12,4%) pacientes. O grau de concordância foi de 87,6%. (Tabela 4).

Tabela 4 – Distribuição das freqüências de concordância / discordância dos testes de tolerância à insulina (ITT) e clonidina (CLONIDINA) nos grupos SOBREPESO e EUTRÓFICO.

		SOBREPESO* (n = 25)		EUTRÓFICO** (n = 121)	
		CLONIDINA			
		Normal	Deficiente	Normal	Deficiente
ITT	Normal	0 (0%)	1 (4%)	5 (4,1%)	4 (3,3%)
	Deficiente	2 (8%)	22 (88%)	11 (9,1%)	101 (83,5%)

* Concordância: 22 / 25 = 88%

**Concordância: 106 / 121 = 87,6%

Não houve diferença significativa, do ponto de vista estatístico, entre os pacientes do grupo SOBREPESO, quando comparados ao grupo EUTRÓFICO, nos resultados dos testes de tolerância à insulina e nos resultados dos testes da clonidina (Tabela 5).

Tabela 5 – Distribuição dos resultados dos testes de ITT e dos testes de CLONIDINA em relação aos grupos SOBREPESO e EUTRÓFICO.

Teste de estímulo	SOBREPESO (25)	EUTRÓFICO (121)	Total (146)	Análise estatística*
ITT				
Normal	1 (4%)	9 (7,4%)	10	p = 0,47
Deficiente	24 (96%)	112 (92,6%)	136	
CLONIDINA				
Normal	2 (8%)	16 (13,2%)	18	p = 0,37
Deficiente	23 (92%)	105 (86,8%)	128	

*Teste exato de Fisher

No Quadro 1 apresentam-se as principais características auxológicas, clínicas e laboratoriais dos pacientes com sobrepeso e risco de sobrepeso.

Quadro 1 - Principais características auxológicas, clínicas e laboratoriais dos pacientes com sobrepeso e com risco de sobrepeso.

N	I.C. (anos)	Sexo	Peso (KG)	Est. (cm)	ZEst (DP).	IMC (Kg/m ²)	I.O. (anos)	Clon. (ng/ml)	Clon. (Met.)	ITT (Met.)	ITT (ng/ml)
1	11,33	M	37	128,5	-2,4	RSP	6	4,7	IFMA	IFMA	3,5
2	13,33	M	40	131,5	-3,2	RSP	10	0,5	IFMA	IFMA	0,1
3	8,75	M	25	116,5	-2,6	RSP	4a6m	1,6	IFMA	IFMA	0,9
4	11,0	F	39,5	133	-1,7	RSP	11	1,1	IFMA	IFMA	1,1
5	9,42	M	48,5	143	+1,4	SP	8	4,1	IFMA	IFMA	1,4
6	15,83	M	59,7	144,6	-3,9	SP	15	1,9	IFMA	IFMA	1,1
7	6,17	F	24	112	-0,7	SP	2a6m	3,9	IFMA	IFMA	2,7
8	13,42	M	54,5	143,5	-1,3	SP	11	1,1	IFMA	IFMA	1,1
9	9,17	M	22	107	-4,5	RSP	2a6m	0,4	IFMA	IFMA	0,1
10	6,25	F	17	98	-3,6	RSP	4a2m	11,0	ICMA	ICMA	6,7
11	10,08	M	29,4	120	-2,7	SRP	7	0,5	IFMA	IFMA	0,3
12	15,1	M	65	153	-2,0	SP	13a6m	0,03	IFMA	IFMA	0,8
13	13,75	M	42	135	-3,2	RSP	8	0,05	IFMA	IFMA	0,2
14	13,42	M	42	135	-2,9	RSP	10	2,4	IFMA	IFMA	4,0
15	6,75	M	13,2	85,6	-6,9	RSP	6	1,2	IFMA	IFMA	0,7
16	11,0	F	40	130	-2,1	RSP	7a10m	4,6	ICMA	ICMA	5,5
17	11,33	F	36	127,5	-2,8	RSP	7a10m	0,2	IFMA	IFMA	4,0
18	10,42	F	41,5	133,5	-1,1	RSP	10	0,3	IFMA	IFMA	2,7
19	11,25	M	43	129,8	-2,1	SP	9	6,8	ICMA	ICMA	1,4
20	12,42	M	42	137,5	-1,9	RSP	10	5,8	IRMA	IRMA	1,58
21	8,08	M	23	111	-3,0	RSP	6	6,9	IFMA	IRMA	2,68
22	3,08	F	12,5	82,4	-3,2	SP	1a6m	4,6	ICMA	ICMA	4,3
23	11,42	M	41,2	135	-1,5	RSP	10	0,6	IFMA	IFMA	4,6
24	12,58	M	46,6	135,2	-2,3	SP	11a6m	5,04	ICMA	ICMA	29,6
25	6,08	F	19	104	-2,2	RSP	4a2m	8,76	ICMA	ICMA	2,2

Notas:

IC= idade cronológica;

Est = estatura;

Z Est= Z estatural;

IO= Idade óssea (Greulich-Pyle);

IMC= Índice de Massa Corpórea;

SP= sobrepeso;

RSP= risco de sobrepeso;

Clon (Máx)= valor máximo do GH alcançado durante teste da clonidina;

Clon (Met.) = método laboratorial que realizou a mensuração do GH no teste da clonidina;

ITT (Máx)= valor máximo do GH alcançado durante o teste de tolerância à insulina;

ITT (Met.) = método laboratorial que realizou a mensuração do GH no teste de tolerância à insulina;

Discussão

No presente estudo, crianças e adolescentes portadores de baixa estatura, com sobrepeso e risco de sobrepeso, definidos pelo IMC, não apresentaram bloqueio na resposta do GH aos testes de estímulos numa frequência maior que os pacientes com peso adequado. Os resultados sugerem que o

sobrepeso e o risco de sobrepeso não influenciam a resposta do GH aos testes de estímulo, diferindo dos dados da literatura (9-12).

Para a interpretação dos dados, vários aspectos devem ser considerados. O pequeno número de pacientes com sobrepeso e risco de sobrepeso incluídos neste estudo ocorreu em virtude dos critérios de seleção previamente estabelecidos, só sendo incluídos os pacientes com dados completos. Como não se encontrou diferença estatística entre os resultados observados em pacientes com sobrepeso e com risco de sobrepeso, quando analisados separadamente, e devido ao número de pacientes, optou-se por analisá-los como um grupo (SOBREPESO). Porém, no quadro 1, observa-se que, dos oito pacientes com IMC igual ou superior ao percentil 95, apenas um não apresentava níveis baixos do GH, havendo uma tendência a ser mais freqüente a resposta bloqueada do GH nessa categoria de pacientes.

Os testes de estímulo do GH foram realizados ao longo de acompanhamentos ambulatoriais prolongados, com intervalos, por vezes, de anos, em relação à data das medidas antropométricas. Como o peso é sujeito a mudanças dinâmicas, é possível que pacientes com IMC normal na época da realização dos testes de estímulo, tenham apresentado um rápido ganho ponderal e se transferido para faixa de IMC igual ou superior ao percentil 85, no momento da consulta inicial no centro de referência.

Ainda por se tratar de um estudo com dados secundários, calculou-se o IMC, para avaliação do estado nutricional, um método antropométrico que pouco informa sobre a composição corporal. Estudos prévios estabeleceram que, em crianças e adolescentes, o IMC superestima o excesso de adiposidade (19), sendo um método relativamente inacurado (20). Portanto, IMC alto pode não representar excesso de gordura e, sim, aumento de massa magra. Existe a possibilidade dessas crianças e adolescentes portadores de sobrepeso ou risco de sobrepeso, calculado através do IMC, não serem portadores de excesso de adiposidade, justificando o nível de concordância das respostas do GH entre o grupo SOBREPESO e o grupo EUTRÓFICO.

A obesidade humana está associada com algumas anormalidades no eixo GH-IGF-1, resultando em diminuição da secreção endógena e da resposta do GH a vários estímulos conhecidos, sendo sugerido, para tanto, altos níveis de ácidos graxos livres, aumento do tônus somatostinérgico, hiperinsulinemia, níveis alterados de IGF-1 e IGFBPs, hiperleptinemia e diminuição de ghrelina.

Hormônio de crescimento e ácidos graxos livres mantêm uma clássica auto-regulação por mecanismo de contra-regulação(21), tendo sido sugerido que níveis anormalmente altos de ácidos graxos livres em obesos podem constituir um fator contribuinte para o bloqueio da secreção do GH na obesidade (22).

Também tem sido postulado que o aumento da secreção da somatostatina hipotalâmica possa estar envolvido no bloqueio da secreção do GH na obesidade (10), embora o aumento do tônus somatostinérgico seja incapaz de explicar completamente a secreção reduzida do GH (23).

A insulina é um dos fatores reguladores do eixo somatotrófico, exercendo efeito inibitório direto na liberação do GH pela célula somatotrófica (24). Porém, a hiperinsulinemia, que ocorre potencialmente em toda criança e adolescente obesos (25), por si só, não parece contribuir para os baixos níveis de GH encontrados na obesidade (26).

A supressão do GH na obesidade pode estar relacionada a mudanças na produção de IGF-1 (27). Níveis elevados de insulina estão associados ao aumento da fração livre de IGF-1, através do bloqueio hepático na produção das IGFBPs e, conseqüentemente, da IGF-1 total (28). A diminuição das IGFBPs (principalmente as IGFBP-1 e 2), entretanto, aumenta a biodisponibilidade da IGF-1 livre, que exerce efeito inibitório na liberação do GH pela hipófise (28). Tem sido sugerido que a fração livre do IGF-1 é a responsável pelo crescimento normal de crianças e adolescentes obesos, apesar dos níveis baixos do GH (25).

A leptina, hormônio produzido principalmente pelos adipócitos, tem seus níveis elevados na obesidade (29). Contudo, alguns dados recentes sugerem

que em pacientes com deficiência congênita de leptina a secreção reduzida de GH na obesidade não se deve a hiperleptinemia que ocorre nessa condição (30).

A ghrelina é um aminopeptídeo produzido predominantemente pelo estômago, cujos níveis plasmáticos encontram-se diminuídos em humanos obesos (31). Os níveis da ghrelina plasmática e do GH estão reciprocamente relacionados ao IMC, sugerindo que a diminuição da secreção da ghrelina poderia ser responsável, ao menos em parte, pela hiposecreção do GH na obesidade. No entanto, estudo recente (32) sugere a existência de outro defeito, referente à secreção alterada do GH, e não à diminuição da ghrelina.

Tem sido postulado que o tecido adiposo exerce um papel importante no controle do GH em humanos (21). A adiposidade pode ser dividida em dois tipos: subcutânea e visceral (intra-abdominal), havendo diferenças consideráveis entre ambas (33). O tecido adiposo visceral é o mais prolífico órgão endócrino do organismo, secretando importantes hormônios, citocinas, substâncias vasoativas e outros peptídeos. Todos eles exercem influências marcantes sobre as funções metabólicas. Assim, indivíduos obesos com maior depósito de gordura visceral sofrem maiores consequências metabólicas adversas que os sujeitos com o mesmo grau de obesidade e estoque de gordura com predomínio em sítios subcutâneos (34).

Em adultos, a inibição da secreção do GH nos testes farmacológicos relaciona-se inversa e independentemente com o teor de gordura visceral, medida por tomografia computadorizada (35). Além do mais, o *pool* do GH nas 24 horas também se mostrou inversamente relacionado com a gordura visceral (36). A diminuição na liberação do GH em crianças e adolescentes obesos correlaciona-se inversamente com o IMC (20), porém esta correlação aumenta quando medidas específicas de gordura localizada são usadas no lugar do IMC (20). Portanto, as alterações do eixo somatotrófico relacionadas à obesidade, parecem estar primariamente associadas com o padrão de distribuição central de gordura (36). Ou seja, a inibição do eixo do GH, ao que tudo indica, é ocasionada mais por fatores associados à gordura visceral do que ao simples aumento do tecido adiposo.

O IMC permite uma avaliação rápida e prática da obesidade, porém, é imperativo lembrar que não reflete necessariamente a adiposidade e não prediz, em paralelo, se há ou não presença de gordura visceral (37). É possível especular que os pacientes do grupo SOBREPESO, apesar de elevado IMC, poderiam não apresentar obesidade visceral e assim justificar as respostas encontradas do GH aos testes de estímulos.

Por outro lado, há a possibilidade de que, tanto os pacientes do grupo SOBREPESO, quanto aqueles do grupo EUTRÓFICO sejam portadores de deficiência de hormônio de crescimento, explicando o porquê de não ter havido diferenças nas respostas aos testes de estímulos entre os dois grupos comparados. Para o diagnóstico diferencial entre a obesidade exógena e a secundária à deficiência do GH é essencial a avaliação do crescimento estatural. Espera-se que crianças e adolescentes com obesidade simples tenham crescimento estatural normal ou mesmo mais elevado com aceleração discreta da idade óssea (9,25). Já crianças e adolescentes com deficiência do GH, além de baixa estatura e IMC alto, apresentam velocidade de crescimento subnormal e atraso de idade óssea (38). Neste estudo, além de não haver diferença nas estaturas-alvo, também não se observou diferença estatística entre as medianas da estatura do grupo SOBREPESO e do EUTRÓFICO, sugerindo que os indivíduos do grupo SOBREPESO fossem portadores de deficiência hormonal. Entretanto, alguns dados divergem dessa interpretação: em primeiro lugar, a idade óssea está mais atrasada no grupo EUTRÓFICO, denotando os efeitos da obesidade exógena sobre o crescimento ósseo no grupo SOBREPESO; em segundo lugar, quando se analisa a estatura dos oito pacientes com IMC igual ou maior que o percentil 95, observa-se que a sua mediana (139,1 cm) é mais elevada que a do grupo controle (123,0 cm), reforçando a idéia de que esses pacientes são portadores de obesidade exógena.

Conclusão

Os resultados deste estudo sugerem que o sobrepeso e o risco de sobrepeso não influenciam a resposta do GH aos testes de estímulos. No entanto, os dados devem ser interpretados com cautela, devido ao reduzido número de

pacientes analisados. A diversidade dos métodos para diagnosticar e quantificar o excesso de adiposidade na faixa etária pediátrica não permite uma adequada comparabilidade entre os pacientes deste estudo e dos estudos prévios. Na análise, uma dificuldade adicional é o emprego de diferentes nomenclaturas. Até recentemente, utilizava-se a classificação que designava os termos obesidade e sobrepeso às crianças e aos adolescentes que apresentavam IMC igual ou superior ao percentil 95 e igual ou superior ao percentil 85, respectivamente (39). Neste estudo, adotou-se o mais recente critério do NCHS 2000 (16), que manteve inalterados os pontos de corte, apesar de substituir os termos obesidade e sobrepeso por sobrepeso e risco de sobrepeso, respectivamente.

Quando se investiga a relação entre a secreção do GH e a composição corporal, em crianças e adolescentes, é importante utilizar métodos mais acurados e precisos. Do ponto de vista clínico, a estimativa de distribuição regional da gordura corporal deve ser de grande importância nos pacientes obesos. Há necessidade de estudos com crianças e adolescentes com sobrepeso, avaliados através de medidas clínicas (IMC, pregas cutâneas, circunferência da cintura e relação cintura-quadril), e de métodos não invasivos, como a impedanciometria e a ultrassonografia. É imprescindível a comparação entre pacientes com excesso de tecido adiposo, com predomínio de gordura em sítios subcutâneos, e pacientes com padrão de distribuição central de gordura, uma vez que dados da literatura sugerem que a inibição do eixo do GH é ocasionada mais por fatores associados à gordura visceral do que ao simples aumento de tecido adiposo.

Referências

1. Sizonenko PC, Clayton PE, Cohen P, Hintz RL, Tanaka T, Laron Z. Diagnosis and management of growth hormone deficiency in childhood and adolescence. Part 1: Diagnosis of growth hormone deficiency. **Growth Horm & IGF Res** 2001;11:137-65.

2. Ghigo E, Bellone J, Aimaretti G, Bellone S, Loche S, Cappa M et al. Reliability of provocative tests to assess growth hormone secretory status. Study in 472 normally growing children. **J Clin Endocrinol Metab** 1996;81:3323-7.
3. Rakover Y, Lavi I, Masalah R, Issam T, Weiner E, Ben- Shlomo I. Comparison between four immunoassay for growth hormone (GH) measurement as guide to clinical decisions following GH provocative tests. **J Pediatr Endocrinol Metab** 2000;13: 637-43.
4. Paidan R, Nakamoto JM. Rational use of laboratory for childhood and adult growth hormone deficiency. **Clin Lab Med** 2004;24 (1): 147-74.
5. Growth Hormone Research Society. Consensus guidelines for diagnosis and treatment of growth hormone (GH) deficiency in childhood and adolescence: summary statement of the GH Research Society. **J Clin Endocrinol Metab** 2000; 85:3990-7.
6. Gil-Ad I, Leibowitch N, Josefsberg Z, Wasserman M, Laron Z. Effect of oral clonidine, insulin-induced hypoglycemia and exercise on plasma GHRH levels in short-stature children. **Acta Endocrinol** 1990;122 (1):89-95.
7. Fraser NC, Seth J, Brown NS. Clonidine is a better test for growth hormone deficiency than insulin hypoglycaemia. **Arch Dis Child** 1983;58:355-8.
8. Kaplan SL, Abrams CA, Bell JJ, Conte FA, Grumbach MM. Growth and growth hormone. I. Changes in serum level of growth hormone following hypoglycemia in 134 children with growth retardation. **Pediatr Res** 1968; 2: 43-63.
9. Van Vliet G, Bosson O, Rumens E, Robyn C, Wolter R. Evidence against growth hormone-releasing factor deficiency in children with idiopathic obesity. **Acta Endocrinol** 1986;279 (Suppl): 403-8.

10. Volta C, Bernasconi S, Iughetti L, Ghizzoni L, Rossi M, Costa M et al. Growth hormone response to growth hormone-releasing hormone (GHRH), insulin, clonidine and arginine after GHRH pretreatment in obese children: evidence of somatostatin increase? **Eur J Endocrinol** **1995**;132:716-21.
11. Coutant R, Lahlou N, Bouvattier C, Bougneres P. Circulating leptin level and growth hormone response to stimulation tests in obese and normal children. **Eur J Endocrinol** **1998**;139:591-7.
12. Topper E, Gil-Ad I, Bauman B, Josefsberg Z, Laron Z. Plasma growth hormone response to oral clonidine as compared to insulin hypoglycemia in obese children and adolescents. **Horm Metab Res** **1984**;16:127-30.
13. Reiter EO, Rosenfeld RG. Normal and aberrant growth. In: Larsen PR, Kronenberg HM, Melmed S, Polonski KS, editors. **Williams' textbook of endocrinology**. 10th ed. Philadelphia: Saunders; **2003**, p.1003-114.
14. Rosenfeld FG. Disorders of growth hormone and insulin-like growth factor secretion and action. In: Sperling MA, editor. **Pediatric endocrinology**. Philadelphia: Saunders; **1996**, p.117-69.
15. Dattani M, Preece M. Growth hormone deficiency and related disorders: insight into causation, diagnosis, and treatment. *Lancet* 2004;364:1977-87.
16. National Center for Health Statistics. **2000 CDC Growth Charts: United States**. Disponível em: <http://www.cdc.gov/growthcharts>.
17. Tanner JM, Goldstein H, Whitehouse RH. Standards for children's height at ages 2-9 years allowing for heights of parents. **Arch Dis Child** **1970**;45:755-62.
18. Lima, Luiz Carlos Bueno de. Protocolo clínico e diretrizes terapêuticas, tratamento da deficiência de hormônio do crescimento. **Diário Oficial da União**, Brasília, n.135, 15 jul. **2004**, seção 1, p.87-88.

19. Goulding A, Gold E, Cannan R, Taylor RW, Williams S, Lewis-Barned NJ. DEXA supports the use of BMI as a measure of fatness in young girls. **Int J Obes Relat Disord** 1996;20:1014-21.
20. Fors H, Matsuoka H, Bosaeus I, Rosberg S, Albertsson-Wikland K, Bjarnason R. Serum leptin levels correlate with growth hormone secretion and body fat in children. **J Clin Endocrinol Metab** 1999;84:3586-90.
21. Pombo M, Pombo CM, Astorga R, Cordido F, Popovic V, Garcia-Mayor RV et al. Regulation of growth hormone secretion by signals produced by the adipose tissue. **J Endocrinol Invest** 1999;22 :22-6.
22. Cordido F , Peino R, Peñalva A, Alvarez C, Casanueva FF, Dieguez C. Impaired growth hormone secretion in obese subjects is partially reversed by acipimox-mediated plasma free fatty acid depression. **J Clin Endocrinol Metab** 1996;81:914-8.
23. Cordido F, Casanueva FF, Dieguez C. Cholinergic receptor activation by pyridostigmine restores growth hormone (GH) responsiveness to GH-releasing hormone administration in obese subjects: evidence for hypothalamic somatostatinergic participation in the blunted GH release of obesity. **J Clin Endocrinol Metab** 1989;68:290-3.
24. Melmed S. Insulin suppresses growth hormone secretion by rat pituitary cells. **J Clin Invest** 1984;73: 1425-33.
25. Vanderschueren-Lodeweyckx M. The effect of simple obesity on growth and growth hormone. **Horm Res** 1993;40:23-30.
26. Chalew SA, Lozano RA, Armour KM, Kowarski AA. Reduction of plasma insulin levels does not restore integrated concentration of growth hormone to normal in obese children. **Int J Obes** 1992;16:459-63.

27. Glass AR, Burman KD, Dahms WT, Boahm TM. Endocrine function in human obesity. **Metabolism** **1981**; 30:89-104.
28. Attia N, Tamborlane WV, Heptuella R, Maggs D, Grozman A, Sherwin RS et al. The metabolic syndrome and insulin-like growth factor I regulation in adolescent obesity. **J Clin Endocrinol Metab** **1998**;83:1467-71.
29. Considine RV, Sinha MK, Heiman ML, Kriauciunas A, Stephens TW, Nyce MR et al. Serum immunoreactive – leptin concentrations in normal-weight and obese humans. **New England J Med** **1996**;334:292-5.
30. Ozata M, Dieguez C, Casanueva FF. The inhibition of growth hormone secretion presented in obesity is not mediated by the high leptin levels: a study in human leptin deficiency patients. **J Clin Endocrinol Metab** **2003**; 88:312-6.
31. Haqq AM, Farooqi S, O’Rahilly S, Stadler DD, Ronsensfeld RG, Pratt KL et al. Serum ghrelin levels are inversely correlated with body mass index, age, and insulin concentration in normal children and are markedly increased in Prader-Willy syndrome. **J Clin Endocrinol Metab** **2003**;88: 174-8.
32. Tassone F, Broglio F, Destafinis S, Rovere S, Benso A, Gottero C et al. Neuroendocrine and metabolic effects of acute ghrelin administration in human obesity. **J Clin Endocrinol Metab** **2003**;88:5478-83.
33. Montague CT, O’Rahilly S. The perils of portliness: causes and consequences of visceral obesity. **Diabetes** **2000**; 49:883-9.
34. Lyon CJ, Law RE, Hsueh WA. Minireview: Adiposity, inflammatory and atherogenesis. **Endocrinology** **2003**; 144:2195-200.
35. Vahl N, Jorgensen JO, Jurik AG, Christiansen JS. Abdominal adiposity and physical fitness are major determinants of the age associated decline in stimulated GH secretion in health adults. **J Clin Endocrinol Metab** **1996**; **81**:2209-15.

-
36. Pijl H, Langendonk JG, Burggraaf J, Frölich M, Cohen AF, Garcia-Mayor RV et al. Altered neuroregulation of GH secretion in viscerally obese premenopausal women. **J Clin Endocrinol Metab** 2001;86:5509-15
 37. Desprès JP, Prud'homme D, Poulliot MC, Tremblay A, Bouchard C. Estimation of adiposity –tissue accumulation from simple anthropometric measurement in men. **Am J Clin Nutr** 1991;54:471-7.
 38. Rosenbloom AL, Vilar L. Investigação da criança com baixa estatura. In: Vilar L (Ed). **Endocrinologia clínica**, 3 ed. Rio de Janeiro; Guanabara Koogan; 2006.p 155-77.
 39. Mello ED, Luft VC, Meyer F. Obesidade infantil: como podemos ser eficazes? **J Pediatr (Rio J)** 2004;80(3):173-82.

4 - CONSIDERAÇÕES FINAIS



4 – Considerações finais

A revisão da literatura demonstrou o quão complexa é a questão do diagnóstico laboratorial da deficiência do GH, sendo detectada uma grande variabilidade nos resultados dos ensaios concernentes a este hormônio.

Devido à natureza pulsátil da secreção do GH, os testes de estímulo desempenham um papel crucial no diagnóstico laboratorial da deficiência deste hormônio. Com o resgate da literatura, foi possível a identificação de possíveis fatores que influenciam a resposta dos testes e limitam a sua especificidade, estando a obesidade entre esses fatores.

A comunidade científica tem se empenhado em explicar como a obesidade pode interferir no eixo GH/IGF1. O mecanismo fisiopatológico responsável pela hiposecreção do GH na obesidade é, provavelmente, multifatorial, sendo ocasionada mais por fatores ligados à gordura visceral do que ao simples aumento do tecido adiposo.

No estudo exploratório não se observou influência do sobrepeso e do risco de sobrepeso nas respostas aos testes de estímulo do GH. Estudos futuros são necessários para esclarecimento do verdadeiro papel da obesidade e da gordura visceral no diagnóstico da deficiência do hormônio de crescimento.

5 - ANEXO



5 – Anexos

- Anexo I** – Aprovação do Comitê de Ética envolvendo Seres Humanos do Centro de Ciências da Saúde da Universidade Federal de Pernambuco.
- Anexo II** – Formulário de Pesquisa

Anexo I - Aprovação do Comitê de Ética envolvendo Seres Humanos do Centro de Ciências da Saúde da Universidade Federal de Pernambuco.



**SERVIÇO PÚBLICO FEDERAL
UNIVERSIDADE FEDERAL DE PERNAMBUCO
Comitê de Ética em Pesquisa**

Of. N.º 709/2004-CEP/CCS

Recife, 20 de dezembro de 2004.

Ref. Protocolo de Pesquisa n.º 309/2004-CEP/CCS

Título: "Influência do sobrepeso e da obesidade em crianças e adolescentes na resposta do hormônio de crescimento aos teste de estímulo com clonidina e hipoglicemia insulínica"

Senhor (a) Pesquisador (a):

Informamos que o Comitê de Ética em Pesquisa envolvendo seres humanos do Centro de Ciências da Saúde da Universidade Federal de Pernambuco CEP/CCS/UFPE registrou e analisou, de acordo com a Resolução n.º 196/96 do Conselho Nacional de Saúde, o protocolo de pesquisa em epígrafe aprovando-o e liberando-o para início da coleta de dados em 20 de dezembro de 2004

Ressaltamos que ao pesquisador responsável deverá apresentar relatório, em 30 / 06 / 2005

Atenciosamente,



Prof.ª Maria Clara Albuquerque
Coordenadora do Comitê de Ética
em Pesquisa CCS/UFPE

A

Sra. Thereza Selma Soares Lins
Mestrado da Saúde da Criança e do Adolescente CCS/UFPE

Anexo II – Formulário de Pesquisa

Número Registro: _____

Data de Nascimento: _____

Sexo: _____

Procedência: _____

Data dos dados: _____ Altura da mãe: _____

Altura do Pai: _____

Idade cronológica: _____

Peso: _____

Altura: _____

IMC: _____

Idade osseagrepyle: _____

Diagnosti: _____

Clontest: data: _____

Laborato: _____ Método: _____ Result: HGH: Omin: _____ 30min: _____

45 min: _____ 60 min: _____ 90 min: _____

ITT: data: _____

Laborato: _____ Método: _____ Result: HGH: Omin: _____ 30min: _____

45 min: _____ 60 min: _____ 90 min: _____

Hipoglic: _____

Tanner: _____