

Análise das Alterações Cardiovasculares em Adultos com Deficiência de Hormônio de Crescimento Através da Dopplerecografiografia e do Teste de Esforço Cardiopulmonar

artigo original

*Flávia Lucia Conceição
Adriana F. Martins
Sérgio S. Xavier
Rosane R.O.L. Brasil
Mario Vaisman*

Serviço de Endocrinologia (FLC, RROLB, MV) e Serviço de Cardiologia (AFM, SSX) do Hospital Universitário Clementino Fraga Filho - Universidade Federal do Rio de Janeiro, RJ.

RESUMO

A síndrome de deficiência de hormônio do crescimento (GHD) no adulto está bem estabelecida, assim como os benefícios da terapia com reposição de hormônio de crescimento (GH). Dentre os aspectos mais estudados observam-se as alterações cardiovasculares. Tem sido descrito aumento de mortalidade, maior incidência de aterosclerose e alterações da função cardíaca. Através da análise da função cardíaca sistólica e diastólica pela dopplerecografiografia e do comportamento no teste de esforço cardiopulmonar, foram avaliadas as alterações cardiovasculares em 26 pacientes com GHD, sendo 4 com deficiência desde a infância (cGHD) e 22 com déficit adquirido na vida adulta (aGHD). Notou-se alteração da função cardíaca diastólica em 2 pacientes (7,7%), sem alterações na função sistólica e em 3 pacientes observou-se redução dos valores de stress sistólico do ventrículo esquerdo. Em 1 paciente havia redução da massa ventricular indexada pela superfície corporal. Na análise do teste de esforço observou-se diminuição da capacidade ao exercício (avaliação de VO₂ máximo atingido) em 92% dos pacientes, e resposta inotrópica reduzida representada pelo pulso de oxigênio (VO₂/FC) em 69% dos indivíduos. Conclui-se que adultos com GHD têm capacidade funcional reduzida e disfunção cardíaca sistólica incipiente. A avaliação em repouso pela Dopplerecografiografia não demonstrou alterações expressivas nesta população. (Arq Bras Endocrinol Metab 2001;45/6: 540-546)

Unitermos: Déficit de GH; Alterações cardiovasculares; Dopplerecografiografia; Teste de esforço cardiopulmonar

ABSTRACT

The growth hormone deficiency syndrome in adults (GHD) is well established, as well as the benefits of replacement with recombinant growth hormone (GH). Cardiovascular disease is one of the most studied aspects of this syndrome. Increased mortality, higher incidence of atherosclerosis and impairment in heart performance has been reported. Cardiovascular alterations were sought for in 26 GHD patients: 4 of them had the deficiency since childhood (cGHD) and 22 had acquired GHD in adult life (aGHD). The study was done by analyzing the systolic and diastolic cardiac function by two-dimensional (2-D) Dopplerechocardiographic study and by performance noted on cardiopulmonary effort test. Diastolic dysfunction was noted in 2 patients (7.7%) - without systolic alterations - and reduced left ventricle systolic stress in 3 patients. Reduced left ventricle mass index was present in one patient with cGHD. The effort test results showed reduction of exercise capacity (maximum VO₂ achieved) in 92% of patients and reduced inotropic response represented by oxygen pulse (VO₂/heart rate) in 69%. We concluded that adults with GHD have reduced functional capacity and incipient systolic cardiac dysfunction. The 2-D dopplerechocardiographic evaluation at rest showed no significant alterations in this population. (Arq Bras Endocrinol Metab 2001;45/6: 540-546)

Keywords: GH deficiency; Cardiovascular disease; Dopplerechocardiography; Cardiopulmonary effort test

*Recebido em 18/08/00
Revisado em 09/02/01 e 16/04/01
Aceito em 16/04/01*

RABEN (1) FOI O PRIMEIRO A USAR GH em um adulto com pan-hipopituitarismo. Descreveu em 1962 o caso de uma paciente de 35 anos, que vinha sendo tratada de forma convencional por 8 anos (tiroxina, esteróides sexuais e glicocorticóides), quando foi iniciada terapia com GH humano. Após 2 meses de tratamento, a paciente notou aumento de vigor e sensação de bem estar. Somente na década de 80 com a introdução do GH bio-sintético (recombinante-rhGH), surgiram os primeiros estudos demonstrando os efeitos benéficos de sua reposição (2,3), sendo então descrita a síndrome de deficiência de GH no adulto.

Esta síndrome caracteriza-se por alterações no metabolismo lipídico (aumento de colesterol total e LDL, redução de HDL e hipertrigliceridemia), no metabolismo glicídico (resistência insulínica), na composição corporal (obesidade com predomínio de gordura visceral), redução da densidade mineral óssea com maior prevalência de osteoporose, capacidade ao exercício diminuída, pior qualidade de vida. O envolvimento cardíaco é comum e têm papel importante no prognóstico (4,5).

Evidências epidemiológicas têm sugerido que existe um aumento na mortalidade por doença cardiovascular em adultos deficientes de GH (6,7), particularmente com uma maior incidência de aterosclerose prematura, infarto agudo do miocárdio e insuficiência cardíaca responsiva à reposição com rhGH. Em adultos jovens com deficiência de GH desde a infância, a massa ventricular esquerda pode encontrar-se reduzida e a função sistólica alterada (8-10).

Em um grupo de pacientes com deficiência de GH, avaliamos as funções cardíacas sistólica e diastólica utilizando ecodopplercardiografia, e a presença de alterações clínicas e eletrocardiográficas de isquemia miocárdica, a capacidade funcional e resposta ventilatória através do teste de esforço cardiopulmonar.

PACIENTES E MÉTODOS

Foram avaliados 26 pacientes, 10 homens e 16 mulheres, com idades entre 21 e 62 anos (média de 40 anos). Todos tinham déficit de GH por mais de 1 ano. Quatro apresentavam deficiência desde a infância (cGHD) com diagnóstico de hipopituitarismo idiopático e 22 hipopituitarismo adquirido na vida adulta (aGHD), com tempo de duração da doença que variou de 2 a 25 anos. Cinco com déficit isolado de GH (todos do grupo aGHD) e 21 com mais de uma deficiência hormonal. Foram incluídos pacientes que apresentaram pico de GH menor que 5ng/ml em pelo menos 2 testes farmacológicos: teste de tolerância à insulina e teste do

glucagon (1mg - IM). Foi realizada dosagem basal de IGF-1 em todos os indivíduos, com média $85,2 \pm 64,5$ ng/ml (normal: 80 a 500). Os pacientes estavam em terapia de reposição com glicocorticóides, tiroxina e esteróides gonadais com doses estáveis por pelo menos 3 meses antes de iniciar o estudo. Adotamos como critérios de exclusão: presença de doença mental, gravidez, diabetes mellitus, hipertensão arterial descompensada (PA sistólica >160 e/ou PA diastólica >90mmHg), uso de GH nos últimos 12 meses, doença aguda severa, doença hepática ou renal crônica e história de malignidade.

O ecocardiograma bidimensional foi realizado nas projeções pára-esternal e apical para a análise qualitativa das dimensões e função ventricular global e segmentar, e também para avaliação das estruturas e função valvares. A ecocardiografia unidimensional foi utilizada para a mensuração das dimensões e espessuras musculares do ventrículo esquerdo em sístole e diástole e das dimensões do átrio esquerdo, de acordo com as recomendações da Sociedade Americana de Ecocardiografia (11). Os cálculos derivados dessas medidas avaliam a função sistólica, a saber, fração de ejeção pela fórmula de Teichholz (12), percentual de encurtamento sistólico do ventrículo esquerdo (13), "stress" sistólico do ventrículo esquerdo (14) e massa ventricular pela fórmula de Devereux (15) indexada pela superfície corporal. Através do estudo dos fluxos com Doppler, a função diastólica do ventrículo esquerdo foi avaliada pelas velocidades de ondas E e A do fluxo mitral e sua relação (15,16), pelo tempo de desaceleração da onda E e pelo tempo de relaxamento isovolumétrico, que é o tempo transcorrido entre o fechamento da válvula aórtica e abertura da válvula mitral.

Para o teste de esforço cardiopulmonar utilizamos protocolo com cicloergômetro de membros inferiores, em que a carga inicial e a razão de aumento eram calculadas de maneira que o paciente chegasse à exaustão em 10 minutos (17). Os seguintes valores foram medidos: frequência cardíaca, ventilação pulmonar (VE), fração expirada de O₂ (FeO₂), fração expirada de CO₂ (FeCO₂), variação de PA sistólica e diastólica (variação absoluta e relativa, comportamento pós-esforço, padrão de curva). A partir destes, foram calculados: equivalentes ventilatórios de O₂ e CO₂ ($EVO_2 = VE/VO_2$) e limiar anaeróbico (identificado visualmente a partir de exponenciação da curva de VE em relação ao VO₂). O volume sistólico foi estimado através do pulso de oxigênio = VO_2/FC (ml/b). Avaliamos ainda a presença de alterações clínicas e/ou eletrocardiográficas sugestivas de isquemia

miocárdica, sendo considerado positivo para isquemia aquele com infradesnívelamento de segmento ST de mais de 0,1mV e duração maior que 0,08s. Para assegurar que o paciente chegou à seu esforço máximo utilizamos a escala subjetiva de Borg (17).

Para o cálculo de VO₂ (ml/min) máximo previsto utilizamos as seguintes fórmulas:

Homens sedentários:

$$\text{VO}_2 \text{ max previsto} = \text{peso} \times \text{cycle factor}$$

Se peso abaixo do ideal:

$$\text{VO}_2 \text{ max} = [(\text{peso ideal} + \text{atual})/2] \times \text{cycle factor}$$

Se peso acima do ideal:

$$\text{VO}_2 \text{ max} = (\text{peso ideal} \times \text{cycle factor}) + 6 \times (\text{peso atual} - \text{ideal})$$

$$\text{Cycle factor} = 50,72 - 0,372 \times \text{idade}$$

Mulheres sedentárias:

$$\text{VO}_2 \text{ max previsto} = (\text{peso} + 43) \times \text{cycle factor}$$

Se peso abaixo do ideal:

$$\text{VO}_2 \text{ max} = [(\text{peso ideal} + \text{atual} + 86)/2] \times \text{cycle factor}$$

Se peso acima do ideal:

$$\text{VO}_2 \text{ max} = [(\text{peso ideal} + 43) \times \text{cycle factor} + 6 \times (\text{peso atual} - \text{ideal})]$$

Para o cálculo da frequência cardíaca máxima (bpm) = 220-idade

Para o cálculo do valor esperado para o pulso de oxigênio (ml/b), utilizamos a seguinte fórmula:

$$\text{Pulso de O}_2 = \frac{\text{VO}_2 \text{ max previsto (ml/min)}}{\text{frequência cardíaca max prevista}}$$

O protocolo de pesquisa foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa do HUCFF/Faculdade de Medicina - UFRJ. Todos os pacientes assinaram um consentimento livre e esclarecido antes de serem incluídos no estudo.

ANÁLISE ESTATÍSTICA

Os resultados serão expressos em média e desvio-

padrão e percentuais. Para cálculo de correlação entre variáveis, utilizamos o coeficiente de Pearson.

RESULTADOS

Os valores encontrados de fração de ejeção e percentual de encurtamento sistólico foram normais para todos os pacientes, com média de 67,5% e 38,9%, respectivamente, demonstrados na tabela 1. Os valores de massa ventricular indexada pela superfície corporal foram normais, com exceção de um paciente do sexo masculino com cGHD, com valor de 48,2g/m². Em relação ao "stress" sistólico do ventrículo esquerdo encontramos valores inferiores à normalidade em apenas 3 pacientes, sendo 1 com cGHD e em outros dois com tempo de doença superior a 6 anos. A função diastólica foi anormal em 2 pacientes, caracterizada por relação E/A inferior a 1 e prolongamento do tempo de desaceleração da onda E do fluxo mitral.

A avaliação do teste de esforço cardiopulmonar mostrou redução de capacidade funcional em 92% dos pacientes estudados (média ± DP: 59,9 ± 9,9%), demonstrada pela percentagem de VO₂ máximo atingida. Foi encontrada também resposta inotrópica reduzida durante esforço em 69% dos pacientes, representada pelo pulso de oxigênio (VO₂/FC) (média ± DP: 8,4 ± 2,8ml/b). Os valores expressos em média e desvio-padrão dos principais parâmetros avaliados são encontrados na tabela 2. Três pacientes apresentaram alteração eletrocardiográfica sugestiva de isquemia miocárdica, 2 já foram submetidos à angiografia coronária que não revelou lesões obstrutivas.

Após análise estatística, foi encontrada correlação entre massa de VE e nível sérico de IGF-1 (p= 0,35), massa de VE e fração de ejeção de VE (p= 0,000), bem como massa de VE e percentual de encurtamento sistólico de VE (p= 0,000). Foram encontradas ainda correlações entre pulso de O₂ e nível sérico de IGF-1 (p= 0,002), pulso de O₂ e BMI (p=0,007). Dentre os índices de função diastólica, foram encontradas correlações entre relação E/A e IGF-1 (p=0,024), tempo de

Tabela 1. Média e desvio-padrão das principais variáveis de função sistólica e diastólica pela Ecodopplercardiografia.

Parâmetro	Média	Desvio-padrão	Valor normal
Fração de Ejeção do VE	67,5	5,1	> 55%
% de encurtamento sistólico VE	38,9	3,8	24 a 45%
"Stress" sistólico do VE (x 10dyn/cm ²)	56,1	12,6	64 ± 19 x10dyn/cm ²
Massa Ventricular indexada pela superfície corporal	75,5	20,7	H: 93 ± 22g/m ² M: 76 ± 18g/m ²
Relação velocidade onda E/ velocidade onda A	1,62	0,54	> 1
Tempo de desaceleração de onda E mitral	179,1	33,2	200 ± 40ms
Tempo de relaxamento isovolumétrico	83,6	14,2	100 ± 20ms

Tabela 2. Média e desvio-padrão de principais variáveis do teste de esforço cardiopulmonar.

Parâmetros	Média	Desvio-padrão
% VO ₂ previsto atingido	59,9	9,9
VO ₂ /FC (ml/b)	8,4	2,8
EVO ₂	44,0	5,6
EVCO ₂	49,8	11,1
% FC prevista atingida	93,2	8,2

VO₂: consumo de oxigênio; VO₂/FC: pulso de oxigênio
 EVO₂: equivalente ventilatório de O₂; EVCO₂: equivalente ventilatório de CO₂

relaxamento isovolumétrico (TRIV) e IGF-1 (p=0,030), TRIV e massa de VE (p=0,005), TRIV e relação E/A (p=0,015).

DISCUSSÃO

Desde a publicação em 1990 do estudo de Rosén e Bengtsson (18) cresceu o interesse sobre a possível associação entre deficiência de GH e aumento de mortalidade por doença cardiovascular. Neste estudo retrospectivo de 333 pacientes com pan-hipopituitarismo em terapia de reposição de rotina diagnosticados entre 1956 e 1987, houve um aumento de duas vezes na mortalidade por doença cardiovascular nos pacientes comparados com a população controle, sendo sugerido que a deficiência de GH poderia explicar este aumento na mortalidade.

A síndrome de deficiência de GH no adulto é associada com vários fatores de risco para doença cardiovascular. Caracteriza-se por alteração na composição corporal, com diminuição de massa magra (massa muscular), aumento de gordura e distribuição anormal da mesma, com acúmulo de gordura abdominal (medido através de antropometria, bioimpedância e tomografia computadorizada), aumento na incidência de intolerância à glicose e dislipidemia, prevalência aumentada de hipertensão arterial sistêmica, diminuição da atividade fibrinolítica plasmática (níveis elevados de PAI-1 e fibrinogênio), mudanças estas que podem ser revertidas com a reposição de GH (19-25).

Espessamento da íntima arterial, com aumento na formação de placas ateromatosas nas artérias femorais e carótidas foi observado em adultos deficientes de GH comparados com população saudável (26), mesmo na ausência de fatores de risco clássicos para aterosclerose (27). Aumento do enrijecimento da carótida e alteração da dilatação arterial (28) dependente do endotélio sugerem alterações funcionais nas artérias de pacientes com deficiência de GH (29), sendo também descrita uma redução na complacência aórtica em pacientes com deficiência de GH (30).

O GH tem efeitos diretos ou indiretos nos

órgãos alvo, que são mediados principalmente pelo IGF-1. A expressão do gene do receptor de GH já foi demonstrada no miocárdio (em maior extensão do que na maioria dos tecidos) e a administração de GH a ratos hipofisectomizados aumenta o conteúdo miocárdico de IGF-1, bem como a expressão de RNAm de IGF-1 (13,21).

Através de avaliação ecocardiográfica da função ventricular de pacientes com deficiência de GH já foi demonstrada alteração de função sistólica com redução de fração de ejeção e alteração de estrutura cardíaca com massa ventricular esquerda diminuída, sendo encontrada correlação significativa entre esta e a concentração sérica de IGF-1 (10). O exame com doppler evidencia a disfunção diastólica com aumento do tempo de relaxamento isovolumétrico e enchimento ventricular alterado (31). A alteração da função cardíaca foi confirmada mais recentemente com o uso de angiografia com radionuclídeos tanto em repouso como durante exercício físico (9,32). Em casos extremos cardiomiopatia dilatada e insuficiência cardíaca grave responsiva à reposição com rhGH (8,33).

Os mecanismos subjacentes às anormalidades cardíacas ainda não estão completamente elucidados. Poderíamos tentar conceituar os dados de acordo com as seguintes linhas de raciocínio: a deficiência de GH poderia ser responsável por crescimento muscular cardíaco reduzido; a performance cardíaca estaria alterada pela diminuição da massa miocárdica e/ou por causa de uma ação direta do GH na contratilidade miocárdica; a deficiência de GH reduz a massa e função cardíaca predominantemente ou exclusivamente através da ativação de mecanismos indiretos (34).

A deficiência de GH parece então estar associada com redução de massa ventricular, alteração da performance cardíaca, frequência cardíaca reduzida, constituindo uma síndrome hipocinética. Estas alterações são particularmente evidentes durante exercício físico, podendo contribuir para a diminuição da performance física vista nestes pacientes (31). A síndrome hipocinética é bem documentada em pacientes jovens

com deficiência de GH desde a infância (cGHD), enquanto que os dados em adultos (aGHD) são menos consistentes, sugerindo que as consequências da deficiência de GH são mais relevantes se a doença se iniciar durante o desenvolvimento cardíaco (35,36).

Com relação às funções sistólica e diastólica avaliadas pela ecodopplercardiografia, não notamos alterações significativas quando analisamos os resultados de acordo com critérios bem estabelecidos pela Sociedade Americana de Ecocardiografia. Apenas um paciente apresentou redução de massa ventricular esquerda, paciente este com cGHD e 3 apresentaram redução do "stress" sistólico do ventrículo esquerdo, incluindo pacientes com aGHD e cGHD. Apenas 2 pacientes apresentaram disfunção diastólica (sendo 1 hipertenso de longa data). Talvez estes achados possam ser explicados pelo fato de que a maioria dos nossos pacientes apresente deficiência de GH adquirida na vida adulta (somente 4 dos pacientes avaliados têm deficiência desde a infância), visto que as alterações de função cardíaca sistólica tendem a ser mais acentuadas naqueles pacientes com cGHD. Por outro lado, vários estudos avaliando pacientes com aGHD mostraram função sistólica normal, com alguns demonstrando alteração de função diastólica. Isto pode ser devido ao fato que pacientes com deficiência adquirida já completaram seu desenvolvimento quando do início da doença e têm um período de tempo menor de falta de GH do que os com cGHD (35,37,38).

Porém, mesmo não encontrando alterações significativas na avaliação ecocardiográfica, quando estudamos a função cardíaca através do teste de esforço cardiopulmonar notamos que 69% dos pacientes têm resposta inotrópica reduzida, avaliada através do pulso de oxigênio (VO_2/FC), indicando alteração precoce da função cardíaca. A análise estatística mostrou correlações significativas entre pulso de O_2 e IGF-1, bem como entre pulso de oxigênio e índices de função sistólica na avaliação ecocardiográfica.

Encontramos ainda correlações significativas entre os índices de função cardíaca sistólica e diastólica e IGF-1, indicando o papel do GH na manutenção da função cardíaca normal. Quanto ao papel do GH na estrutura cardíaca, houve correlação significativa entre a massa de VE e IGF-1.

Três pacientes apresentaram alterações eletrocardiográficas sugestivas de isquemia miocárdica, dois já submetidos à angiografia coronária, sem evidências de lesões obstrutivas.

Outro achado interessante foi que a maioria dos nossos pacientes apresentou capacidade funcional diminuída, avaliada pelo VO_2 máximo atingido.

Shahi e cols. (10) foram dos primeiros a descrever as alterações na função cardíaca em adultos com deficiência de GH. A avaliação foi feita por ecodopplercardiografia, com análise das funções sistólica e diastólica, bem como da massa ventricular esquerda e por teste ergométrico. Dos 26 pacientes estudados, 8 apresentaram disfunção diastólica de VE, porém todos tinham função sistólica normal. Houve uma correlação significativa entre massa de VE (que se encontrava nos limites inferiores da normalidade) e IGF-1 sérico, havendo também correlação entre IGF-1 e duplo produto durante exercício. Dois pacientes mostraram depressão considerável de segmento ST durante o esforço e foram submetidos à angiografia coronária que mostrou artérias coronárias normais.

Longobardi e cols. (39) avaliaram através de angiografia com radionuclídeos, em repouso e durante exercício físico, 11 pacientes com deficiência de GH desde a infância, 9 com deficiência adquirida comparando com 12 controles pareados para idade, sexo, altura e peso. Ambos os grupos de doentes demonstraram alteração na performance sistólica do ventrículo esquerdo em repouso e durante o exercício quando comparados com a população controle saudável, não havendo diferenças entre os grupos de doentes. Os autores especulam que talvez por ser um método mais sensível do que a ecodopplercardiografia (mais utilizado), a angiografia com radionuclídeos possa ter detectado mais precocemente mínimas alterações de função cardíaca em pacientes com GHD adquirida na vida adulta.

Os efeitos da reposição de rhGH na função cardíaca e capacidade ao exercício foram estudados por vários pesquisadores. Foram descritos melhora nas funções cardíacas sistólica e diastólica, aumento da massa de VE, aumento da frequência cardíaca, bem como melhora significativa da tolerância ao exercício (40-42). O GH parece ainda ter várias ações que resultam na melhora da capacidade ao exercício. Dentre elas destacamos aumento da massa muscular (2,43,44), do débito cardíaco (45) e/ou da massa eritrocitária (46).

Em conclusão, não encontramos alterações significativas na função cardíaca em repouso entre nossos pacientes com GHD, mas quando avaliados durante teste de esforço mostram reduzida capacidade funcional e alteração de função sistólica.

REFERÊNCIAS

1. Raben MS. Growth Hormone. *N Engl J Med* 1962;266:82-6.
2. Jorgensen JO, Pedersen SA, Thuesen L, Jorgensen J, Ingemann-Hansen T, Skakkebaek NE, et al. Beneficial effects of

- growth hormone treatment in GH-deficient adults. *Lancet* 1989;1(8649):1221-5.
3. Salomon F, Cuneo RC, Hesp R, Sonksen PH. The effects of treatment with recombinant human growth hormone on body composition and metabolism in adults with growth hormone deficiency. *N Engl J Med* 1989;321:1797-803.
 4. Jorgensen JO, Moller J, Wolthers T, Vahl N, Juul A, Skakkebaek N, et al. Growth hormone (GH)-deficiency in adults: clinical features and effects of GH substitution. *J Pediatr Endocrinol* 1994;7:283-93.
 5. Bengtsson BA. The consequences of growth hormone deficiency in adults. *Acta Endocrinol (Copenh)* 1993;128(Suppl.2):2-5.
 6. Rosen T, Bengtsson BA. Premature mortality due to cardiovascular disease in hypopituitarism. *Lancet* 1990;336(8710):285-8.
 7. Bulow B, Hagmar L, Mikoczy Z, Nordstrom CH, Erfurth EM. Increased cerebrovascular mortality in patients with hypopituitarism [see comments]. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1997;46:75-81.
 8. Fazio S, Biondi B, Sabatini D, Cuocolo A, Tommaselli AP, Lombardi G, et al. Long-term growth hormone deficiency as a cause of cardiomyopathy and its reversibility with specific replacement therapy. *J Clin Endocrinol Metab* 1996;81:887-90.
 9. Merola B, Cittadini A, Colao A, Longobardi S, Fazio S, Sabatini D, et al. Cardiac structural and functional abnormalities in adult patients with growth hormone deficiency. *J Clin Endocrinol Metab* 1993;77:1658-61.
 10. Shahi M, Beshyah SA, Hackett D, Sharp PS, Johnston DG, Foale RA. Myocardial dysfunction in treated adult hypopituitarism: a possible explanation for increased cardiovascular mortality. *Br Heart J* 1992;67:92-6.
 11. Sahn DJ, DeMaria A, Kisslo J, Weyman A. Recommendations regarding quantitation in m-mode echocardiography: results of a survey of echocardiographic measurements. *Circulation* 1978;58:1072-83.
 12. Teichholz LE, Kreulen T, Herman MV, Gorlin R. Problems in echocardiographic volume determinations: echocardiographic-angiographic correlations in the presence of absence of asynergy. *Am J Cardiol* 1976;37:7-11.
 13. Otto CM, Pearlman AS. Normal cardiac anatomy, tomographic views, ADN intracardiac flow patterns. *Textbook of Clinical Echocardiography*. W.B. Saunders Co.:Washington 1995;29-63.
 14. Douglas PS, Reichek N, Plappert T, Muhammad A, John Sutton MG. Comparison of echocardiographic methods for assessment of left ventricular shortening and wall stress. *J Am Coll Cardiol* 1987;9:945-51.
 15. Devereux RB, Alonso DR, Lutas EM, Gottlieb GJ, Campo E, Sachs I, et al. Echocardiographic assessment of left ventricular hypertrophy: comparison to necropsy findings. *Am J Cardiol* 1986;57:450-8.
 16. Rokey R, Kuo LC, Zoghbi WA, Limacher MC, Quinones MA. Determination of parameters of left ventricular diastolic filling with pulsed doppler echocardiography: comparison with cineangiography. *Circulation* 1985;71:543-50.
 17. Wasserman K, Hansen JE, Sue DY. *Principles of Exercise Testing and Interpretation*. 2nd Ed. Lee e Febiger:Philadelphia. 1994.
 18. Rosen T, Bengtsson BA. Premature mortality due to cardiovascular disease in hypopituitarism. *Lancet* 1990;336(8710):285-8.
 19. Bengtsson BA, Brummer RJ, Bosaeus I. Growth hormone and body composition. *Horm Res* 1990;33(Suppl.4):19-24.
 20. Johansson JO, Landin K, Johannsson G, Tengborn L, Bengtsson BA. Long-term treatment with growth hormone decreases plasminogen activator inhibitor-1 and tissue plasminogen activator in growth hormone-deficient adults. *Thromb Haemost* 1996;76:422-8.
 21. Johansson JO, Landin K, Tengborn L, Rosen T, Bengtsson BA. High fibrinogen and plasminogen activator inhibitor activity in growth hormone-deficient adults. *Arterioscler Thromb* 1994;14:434-7.
 22. Lonn L, Kvist H, Grangard U, Bengtsson BA, Sjöström L. CT-determined body composition changes with recombinant human growth hormone treatment to adults with growth hormone deficiency. *Basic Life Sci* 1993;60:229-31.
 23. Russell-Jones DL, Watts GF, Weissberger A, Naumova R, Myers J, Thompson GR, et al. The effect of growth hormone replacement on serum lipids, lipoproteins, apolipoproteins and cholesterol precursors in adult growth hormone deficient patients. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1994;41:345-50.
 24. Sacca L. GH deficiency and vascular disease: in search of the linking mechanism [comment]. *Eur J Endocrinol* 1997;136:148-9.
 25. Weaver JU, Monson JP, Noonan K, John WG, Edwards A, Evans KA, et al. The effect of low dose recombinant human growth hormone replacement on regional fat distribution, insulin sensitivity, and cardiovascular risk factors in hypopituitary adults. *J Clin Endocrinol Metab* 1995;80:153-9.
 26. Markkussis V, Beshyah SA, Fisher C, Sharp P, Nicolaides AN, Johnston DG. Detection of premature atherosclerosis by high-resolution ultrasonography in symptom-free hypopituitary adults [see comments]. *Lancet* 1992;340(8829):1188-92.
 27. Capaldo B, Patti L, Oliviero U, Longobardi S, Pardo F, Vitale F, et al. Increased arterial intima-media thickness in childhood-onset growth hormone deficiency. *J Clin Endocrinol Metab* 1997;82:1378-81.
 28. Pfeifer M, Verhovec R, Zizek B, Prezelj J, Poredos P, Clayton RN. Growth hormone (GH) treatment reverses early atherosclerotic changes in GH-deficient adults. *J Clin Endocrinol Metab* 1999;84:453-7.
 29. Evans LM, Davies JS, Goodfellow J, Rees JA, Scanlon MF. Endothelial dysfunction in hypopituitary adults with growth hormone deficiency. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1999;50:457-64.
 30. Lehmann ED, Hopkins KD, Weissberger AJ, Gosling RG, Sonksen PH. Aortic distensibility in growth hormone deficient adults [letter; comment]. *Lancet* 1993;341(8840):309.
 31. Thuesen L, Jorgensen JO, Muller JR, Kristensen BO, Skakkebaek NE, Vahl N, et al. Short and long-term cardiovascular effects of growth hormone therapy in growth hormone deficient adults. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1994;41:615-20.
 32. Cittadini A, Cuocolo A, Merola B, Fazio S, Sabatini D, Nicolai E, et al. Impaired cardiac performance in GH-deficient adults and its improvement after GH replacement. *Am J Physiol* 1994;267(2 Pt.1):E219-E225.

33. Frustaci A, Perrone GA, Gentiloni N, Russo MA. Reversible dilated cardiomyopathy due to growth hormone deficiency [see comments]. *Am J Clin Pathol* 1992;97:503-11.
34. Sacca L, Cittadini A, Fazio S. Growth hormone and the heart. *Endocr Rev* 1994;15:555-73.
35. Caidahl K, Johannsson G, Bengtsson BA. Cardiac consequences of growth hormone deficiency and effects of growth hormone replacement therapy. *Endocrinol Metab* 1997;4(suppl B):21-6.
36. Silverman BL, Friedlander JR. Is growth hormone good for the heart? *J Pediatr* 1997;131(1 Pt.2):S70-S74.
37. Bengtsson BA, Christiansen JS, Cuneo RC, Sacca L. Cardiovascular effects of GH. *J Endocrinol* 1997;152:1-3.
38. Vandeweghe M. Long-term consequences of growth hormone deficiency acquired in childhood. *Acta Endocrinol (Copenh)* 1993;128(Suppl.2):6-8.
39. Longobardi S, Cuocolo A, Merola B, Di Rella F, Colao A, Nicolai E, et al. Left ventricular function in young adults with childhood and adulthood onset growth hormone deficiency. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1998;48:137-43.
40. Beshyah SA, Shahi M, Foale R, Johnston DG. Cardiovascular effects of prolonged growth hormone replacement in adults. *J Intern Med* 1995;237:35-42.
41. Nass R, Huber RM, Klauss V, Muller OA, Schopohl J, Strasburger CJ. Effect of growth hormone (HGH) replacement therapy on physical work capacity and cardiac and pulmonary function in patients with HGH deficiency acquired in adulthood. *J Clin Endocrinol Metab* 1995;80:552-7.
42. Sartorio A, Ferrero S, Conti A, Bragato R, Malfatto G, Leonetti G, et al. Adults with childhood-onset growth hormone deficiency: effects of growth hormone treatment on cardiac structure. *J Intern Med* 1997;241:515-20.
43. Cuneo RC, Salomon F, Wiles CM, Hesp R, Sonksen PH. Growth hormone treatment in growth hormone-deficient adults. I. effects on muscle mass and strength. *J Appl Physiol* 1991;70:688-94.
44. Jorgensen JO, Thuesen L, Muller J, Ovesen P, Skakkebaek NE, Christiansen JS. Three years of growth hormone treatment in growth hormone-deficient adults: near normalization of body composition and physical performance. *Eur J Endocrinol* 1994;130:224-8.
45. Cuneo RC, Salomon F, Wiles CM, Hesp R, Sonksen PH. Growth hormone treatment in growth hormone-deficient adults. II. effects on exercise performance. *J Appl Physiol* 1991;70:695-700.
46. Christ ER, Cummings MH, Westwood NB, Sawyer BM, Pearson TC, Sonksen PH, et al. The importance of growth hormone in the regulation of erythropoiesis, red cell mass, and plasma volume in adults with growth hormone deficiency. *J Clin Endocrinol Metab* 1997;82:2985-90.

Endereço para correspondência:

Mario Vaisman
Rua General Venâncio Flores n°. 368, apto. 302
22.441-090 Rio de Janeiro, RJ
Fax: (21) 590-2958
e.mail: endocrinologia@hucff.ufrj.br