

Secretaria de Estado de Saúde do Governo do Distrito Federal

Hospital Regional da Asa Sul

Residência Médica em Pediatria

CAMILA FREITAS PEREIRA

**SÉRIE DE TREZE CASOS PEDIÁTRICOS DE BAIXA
ESTATURA IDIOPÁTICA EM TRATAMENTO COM
HORMÔNIO DE CRESCIMENTO**

Brasília- DF

2009

www.paulomargotto.com.br

CAMILA FREITAS PEREIRA

**SERIE DE TREZE CASOS PEDIÁTRICOS DE BAIXA
ESTATURA IDIOPÁTICA EM TRATAMENTO COM
HORMÔNIO DE CRESCIMENTO**

Monografia de conclusão da Residência Médica em Pediatria, apresentada à Secretaria de Saúde do Distrito Federal, Hospital Regional da Asa Sul, Unidade de Pediatria, sob orientação da Dra. Mariangela Sampaio, endocrinologista pediátrica.

Brasília – DF

2009

Pereira, Camila Freitas

Série de Treze Casos Pediátricos de Baixa Estatura Idiopática Em Tratamento com Hormônio de Crescimento/ por Camila Freitas Pereira- 2009. 66f. vii

Dissertação (Especialista em Pediatria) – Scretaria de Estado do Governo do Distrito Federal, Hospital Regional da Asa Sul, 2009. “Orientação: Dra. Mariangela Sampaio, endocrinologista pediátrica”.

I. Baixa estatura. II. Baixa estatura idiopática. III. Hormônio de Crescimento.

À minha família: meu pai, incondicionalmente presente na minha vida; minha mãe, maior de todos os exemplos; minha irmã, Carol, apoio constante; meus sobrinhos, Clarinha e Henrique, presentes de Deus.

Agradecimentos

1. A Deus, pela vida.
2. A meus pais, pelo amor, carinho, dedicação e exemplo sempre.
3. À Carol, minha irmã querida, pela constante presença, ajuda. e pelos gráficos feitos com tanto carinho.
4. Ao Jason, pelo amor e paciência.
5. À Dra. Mariangela Sampaio, por me proporcionar o estudo deste tema tão fascinante, pelo aprendizado na elaboração deste trabalho e pelo exemplo de médica.
6. Aos queridos amigos de residência, por fazerem essa fase de nossas vidas tão mais leve e de grande aprendizado, com companheirismo, amizade e amor.
7. A todos dos Staffs da Residência Médica, pelo ensino diário da pediatria. Em especial, ao Dr. Bruno, pelo exemplo de competência e pela compreensão e apoio em todos os momentos da residência. E ao Dr. Filipe, pelo apoio e incansável dedicação ao serviço e aos residentes.
8. Às crianças, atendidas neste serviço, aos pais e à toda equipe do Hospital Regional da Asa Sul que pacientemente me ajudaram no meu início na pediatria. Sou eternamente grata.

Resumo

Introdução: inúmeras são as causas de baixa estatura (BE). Os pacientes com baixa estatura idiopática (BEI) formam um grupo heterogêneo de crianças sem etiologia definida para BE. O hormônio do crescimento (GH) pode ser usado no tratamento destes pacientes. **Objetivos:** definir e classificar BEI por meio de revisão bibliográfica e avaliar o uso do GH em pacientes com BEI. **Métodos:** os pacientes avaliados, acompanhados em clínica privada, preencheram os critérios de inclusão: diagnóstico de BEI e tratamento com GH há, pelo menos, 1 ano. **Resultados:** Treze pacientes atenderam aos critérios de inclusão, 3 (23,1%) meninas e 10 (76,9%), meninos. A média de idade no início do tratamento foi de 9,9 anos, com mediana de 8 anos. A velocidade média no primeiro ano de tratamento foi de 7,64 cm/ano. A média de variação no SDS no primeiro ano de tratamento foi de +0,45. A média do SDS inicial era de -1,8 SDS e ao final do primeiro ano de tratamento era de -1,35 SDS. A média da estatura absoluta no início do tratamento foi de 125,5cm e, no final do primeiro ano, 133,1cm. O IMC dos pacientes variou de 13,8 kg/m² a 19 kg/m². Os pesos ao nascer foram coletados em 12 dos 13 pacientes. Dois dos 12 pacientes (16,7%), ambos meninos, foram recém-nascidos pré-termo e adequados para idade gestacional. O peso médio de nascimento foi 2926g, com mediana de 3000g. A média da estatura-alvo familiar foi de 165,5cm. **Conclusão:** BEI afeta a maioria das crianças com BE. O uso de GH nestes pacientes é eficaz, porém de custo elevado. Vários aspectos devem guiar este tratamento: éticos, psicossociais, econômicos, clínicos e laboratoriais. A base molecular da BEI é um campo promissor que pode proporcionar melhor manejo destes pacientes. **Descritores:** baixa estatura; baixa estatura idiopática; hormônio de crescimento

Abstract

Background: short stature (SS) has many etiologies. Patients with idiopathic short stature (ISS) represents a heterogeneous group with no defined cause for the SS. Growth hormone (GH) can be used to treat these patients. **Objective:** to define and to categorize ISS through a review of the literature and to assess GH use in ISS patients. **Methods:** we studied 13 patients with ISS who were under treatment with GH for, at least, one year. **Results:** 13 patients were studied, 3 (23.1%) females and 10 (76.9%) males. The mean age at the beginning of the treatment was 9.9 years, the median was 8 years. The mean height velocity in the first year of treatment was 7.64cm/year. The mean SDS variation in the first year of treatment was +0.45. The initial mean SDS was -1.8 SDS and, at the end of the first year, -1.35 SDS. The mean initial absolute height was 125.5 cm and after 1 year of treatment, 133.1 cm. Patient's BMI varied from 13.8 kg/m² to 19 kg/m². Birth weight of 12 patients was obtained. Two of the 12 patients (16.7%) were pre-terms, appropriate for gestational age and males. The mean birth weight was 2,926 g, the median was 3,000 g. The mean mid-parental height was 165.6 cm. **Conclusion:** ISS affects most of children with SS. Treatment with GH is effective; however, it presents a high cost. Many aspects may guide the treatment, such as ethical, psychosocial and health-economic. ISS molecular basis is a promise field that might provide patient's best management. **Describers:** short stature; idiopathic short stature; growth hormone.

Lista de Abreviaturas

AIG: Adequado para idade gestacional
BE: Baixa estatura
BEI: Baixa estatura idiopática
BEF: Baixa estatura familiar
BENF: Baixa estatura não-familiar
CIUR: Crescimento intrauterino restrito
DP: Desvio padrão
FDA: Food and Drug Administration
GH: Hormônio de crescimento
GHD: Deficiência de GH
GHBP: Proteína carreadora de GH
GHRH: Hormônio de liberação do hormônio do crescimento
GHS: Secretagogo de GH
IGF: Fator de crescimento insulina símile
IGFBP: Proteínas carreadoras de IGF
IO: Idade óssea
PACAP: Peptídeo de ativação da adenilato-ciclase da hipófise
PIG: Pequeno para idade gestacional
RCCP: Retardo constitucional do crescimento e puberdade
RCIU: Restrição de crescimento intra-uterino
RNM: Ressonância nuclear magnética
SDS: Standard deviation score
SHOX: Short stature homeobox-containing gene
VHS: Velocidade de hemossedimentação

Lista de Figuras

- Figura 1.** Resposta do crescimento após 1 ano de tratamento com GH, em doses diárias, expressa em velocidade de crescimento (ordenada) e idade ao início do tratamento (abscissa) em meninas (E) e meninos (F) pré-púberes. *Height velocity Targets from the National Cooperative Growth Study for the First-Year Growth Hormone Responses in Short Children.pag.355.*²²Pág. 34
- Figura 2.** Pacientes incluídos no estudo.....Pág. 42
- Figura 3.** Distribuição dos pacientes em relação ao gênero.Pág.42
- Figura 4.** Distribuição da idade no início do tratamento.....Pág. 43
- Figura 5.** Velocidade média de crescimento no primeiro ano de tratamento em meninas, meninos e em todos os pacientes.....Pág. 42
- Figura 6..** Estatura em desvio padrão no início e fim do primeiro ano de tratamento A linha azul na vertical separa as meninas dos meninos.....Pág. 45
- Figura 7.** Estatura absoluta no início e no fim do primeiro ano de tratamento.....Pág. 46
- Figura 8.** Estatura absoluta inicial dos pacientes do sexo masculino.....Pág. 46
- Figura 9.** Estatura absoluta inicial dos pacientes do sexo feminino.....Pág. 47
- Figura 10.** IMC dos pacientes do sexo masculina no início do tratamentoPág. 48
- Figura 11.** IMC dos pacientes do sexo feminino no início do tratamento.....Pág. 48
- Figura 12.** Velocidade de crescimento no primeiro ano de tratamento com GH versus índice de massa corporal. Em azul os pacientes do sexo masculino e, em vermelho, os pacientes do sexo feminino.....Pág. 49
- Figura 13.** Peso ao nascer de 12 dos 13 pacientes do estudo.....Pág 50
- Figura 14.** Média do peso ao nascer de 12 dos 13 pacientes.....Pág. 50
- Figura 15.** Estura-alvo familiar de 12 dos 13 pacientes.....Pág. 51
- Figura 16.** Média da estatura-alvo familiar de 12 dos 13 pacientes.....Pág. 51

Sumário

I. INTRODUÇÃO	Pág. 11
II. OBJETIVOS	Pág. 40
III. PACIENTES E MÉTODOS	Pág. 40
IV. RESULTADOS E DISCUSSÃO	Pág. 41
V. CONCLUSÃO	Pág. 51
VI. BIBLIOGRAFIA	Pág. 52
VII. APÊNDICE	
a. Termo de Consentimento Livre e Esclarecido.....	Pág. 56
VIII. ANEXO	
a. Curvas de estatura e peso para idade para meninos.....	Pág. 60
b. Curva de IMC para idade para meninos.....	Pág. 62
c. Curva de IMC para idade para meninas.....	Pág. 64
d. Curvas de estatura e peso para idade para meninas.....	Pág. 66

I. INTRODUÇÃO

1. Baixa Estatura

1.1 Definição

A baixa estatura (BE) é uma condição na qual o indivíduo apresenta estatura menor que o 3º percentil ou menor que 2 desvios-padrão (DP) abaixo da altura média para determinada idade, sexo e grupo populacional. ¹

A baixa estatura pode ser classificada em 3 grupos principais: distúrbios primários do crescimento (condições intrínsecas à placa de crescimento), distúrbios secundários do crescimento (condições que alteram a fisiologia da placa de crescimento) e um terceiro grupo em que nenhuma causa da baixa estatura é identificada. A esse último grupo dá-se a nomenclatura de baixa estatura idiopática (BEI). ¹

1.2 Classificação

1.2.1 Alterações Primárias do Crescimento ²

As alterações primárias do crescimento são melhor exemplificadas pelas osteocondrodisplasias, alterações cromossômicas e restrição do crescimento intrauterino (RCIU); mas condições como resistência ao fator de crescimento (IGF 1 – insulin like growth factor 1) e mutações do gene SHOX (short stature homeobox-containing gene) também fazem parte desta categoria.

As osteocondrodisplasias formam um grupo heterogêneo de doenças caracterizadas por alterações intrínsecas da cartilagem e/ou osso e que apresentam algumas características em comum: transmissão genética, alteração na forma ou tamanho dos ossos dos membros, coluna e/ou crânio e alterações radiológicas gerais dos ossos. A mais comum delas é a acondroplasia. Mas mutações heterozigóticas do gene SHOX e do receptor do peptídeo natriurético podem ser responsáveis por formas leves de osteocondrodisplasia que antes tinham a BEI como diagnóstico. O diagnóstico pode ser difícil e é principalmente baseado na avaliação clínica e radiológica.

Alterações dos cromossomos sexuais ou autossômicos podem causar retardo do crescimento, frequentemente associado a alterações somáticas e retardo mental. A

síndrome de Down é provavelmente a alteração cromossômica mais comumente associada a retardo do crescimento. Assim como em outras alterações autossômicas, a baixa estatura na trissomia do 21 não tem sua etiologia definida. Em meninas com síndrome de Turner a baixa estatura é o achado clínico mais comum e também não tem etiologia bem definida. Essas meninas apresentam vários achados de displasia esquelética além de haploinsuficiência do gene SHOX. O diagnóstico de síndrome de Turner deve ser considerado em todas as meninas com baixa estatura.

Crianças com (RCIU) formam um grupo heterogêneo. Os fatores que levam à RCIU podem estar relacionados ao feto, à placenta ou à mãe.

As doenças intrínsecas ao feto podem ter como causa alterações cromossômicas, infecções congênitas ou síndromes associadas aos distúrbios primários do crescimento, dentre elas podem ser destacadas as síndromes de Russel-Silver, de Noonan e Prader-Willi.

Fazem parte de causas de alterações placentárias a implantação anormal da placenta, insuficiência vascular placentária, infarto placentário e malformações vasculares da placenta.

As alterações maternas incluem desnutrição, limitações ao crescimento uterino, doenças vasculares (hipertensão, toxemia, *diabetes mellitus* grave), malformações uterinas e uso de drogas lícitas e ilícitas (álcool, tabaco, narcóticos).

Apesar de muitas crianças pequenas para idade gestacional (PIG) apresentarem recuperação do crescimento, o chamado *catch-up*, até os 2 anos de idade, uma porcentagem importante ainda permanece pequena. Cerca de 10 a 15 % das crianças PIG irão apresentar BE e este grupo representa 20 % das crianças com diagnóstico de BE. Os mecanismos fisiológicos desse crescimento inadequado podem incluir alterações na produção e secreção do hormônio de crescimento (GH), além de insensibilidade ao GH e à ação do IGF-1.

1.2.2 Alterações Secundárias do Crescimento ²

A desnutrição proteico-calórica é uma condição mundial, constituindo a causa mais comum de retardo de crescimento e que leva a consequências por toda a vida do indivíduo. Tanto no marasmo quanto no kwashiorkor, como também na sobreposição dessas duas condições clínicas de desnutrição, várias deficiências de vitaminas e minerais estão presentes.

No período neonatal, o comprometimento do ganho ponderal precede por um curto período de tempo o comprometimento do crescimento linear da criança. Já em crianças mais velhas, esse período pode durar vários anos.

O sistema GH-IGF é afetado tanto na desnutrição aguda quanto na desnutrição crônica. Na maior parte dos casos de desnutrição, o nível sérico de GH pode ser normal ou aumentado e os níveis séricos de IGF-1 e de proteínas carreadoras de GH (GHBP), reduzidos. Conseqüentemente, a desnutrição pode ser vista como uma forma de insensibilidade ao GH. Deste ponto de vista, a insensibilidade ao GH seria uma resposta adaptativa: as proteínas seriam poupadas pela ação lipolítica e anti-insulinêmica do GH; os níveis diminuídos de IGF-1 desviariam as calorias para as necessidades de sobrevivência em detrimento das necessidades anabólicas e mudanças dos níveis séricos das proteínas carreadoras de IGF (IGFBP) que limitariam a ação do IGF em períodos de desnutrição.

A ingestão inadequada de proteínas-calorias agrava muitas doenças crônicas que são caracterizadas por retardo no crescimento. A hiporexia é uma característica da insuficiência renal e da doença inflamatória intestinal e pode ocorrer nas cardiopatias cianóticas, insuficiência cardíaca, doenças do sistema nervoso central e em outras patologias. A subnutrição pode ser também voluntária. Anorexia nervosa e bulimia são extremos dessa privação calórica voluntária e podem estar associadas a prejuízo no crescimento antes da fusão da epífise, podendo levar a diminuição da altura final.

As doenças gastrointestinais que alteram a absorção de calorias e proteínas, como doença celíaca e doença de Crohn, causam retardo do crescimento que pode preceder outras manifestações dessas doenças gastrointestinais. Os níveis de IGF-1 podem estar reduzidos refletindo a desnutrição. No caso da doença celíaca, o retardo do crescimento pode ser a primeira manifestação clínica da doença, mas o *catch-up* geralmente ocorre rápido, em 6 a 12 meses após o início da retirada do glúten da dieta. Na doença de Crohn, a baixa estatura se relaciona com a gravidade da doença e é influenciada pela combinação de desnutrição, resultado da má absorção e da hiporexia, da inflamação crônica e do uso de corticosteróides. Em 30 % dos pacientes, ocorre déficit na estatura final e, em cerca de 20% dos pacientes, a estatura adulta é 8 cm menor que a estatura alvo familiar.

As doenças hepáticas crônicas levam a um retardo do crescimento através de vários fatores: hiporexia, disabsorção de gordura e vitaminas lipossolúveis, deficiência de microelementos e alterações no sistema GH-IGF.

A ingesta inadequada de calorias constitui a principal causa de retardo de crescimento em pacientes com cardiopatia congênita e está geralmente associada a anorexia e vômitos. A insuficiência cardíaca congestiva é associada à má absorção, o que inclui enteropatia perdedora de proteína, linfangiectasia intestinal e esteatorréia. A taxa metabólica basal dessas crianças é aumentada devido ao aumento do trabalho cardíaco e respiratório. O grau de cianose e hipóxia se correlacionam com o grau de retardo do crescimento. A correção cirúrgica definitiva da patologia restabelece o crescimento normal. O tratamento nutricional dessas crianças inclui alimentação com alta densidade calórica devido a uma restrição de líquidos, suplementação de cálcio, devido ao uso de diuréticos que espoliam cálcio, e de ferro para manter a elevada taxa de eritropoiese.

Todas as patologias que prejudicam a função renal podem prejudicar o crescimento. Os mecanismos responsáveis pelo retardo do crescimento são vários: formação inadequada de 1,25 dihidroxicalciferol, levando à osteopenia; anorexia; acidose metabólica; perda de eletrólitos e proteínas necessários para o crescimento adequado; resistência à insulina; anemia crônica; alteração da função cardíaca além da produção e ação prejudicadas do GH e do IGF. O nível de GH pode ser normal ou aumentado a depender do grau de insuficiência renal. Geralmente, os níveis de IGF-1 e IGF-2 são normais, mas o aumento do nível sérico do IGFBPs pode inibir a ação do IGF. Uma exceção é a síndrome nefrótica, em que os níveis de IGF-1 e IGFBP3 são diminuídos devido à perda urinária dos complexos IGF-IGFBP.

Doença renal crônica com produção e níveis aumentados de GH, baixos níveis de IGF-1 e crescimento insuficiente é um estado de resistência relativa ao GH e, em alguns casos, ao IGF-1 também. O tratamento prolongado com glicocorticóides em várias patologias renais pode exacerbar o retardo do crescimento pela diminuição na secreção de GH e diminuição da ação do IGF na placa de crescimento. Mesmo após transplante renal o crescimento pode não ser normal. A importância da estatura no momento do transplante na determinação da estatura adulta final apesar dos problemas de saúde pós-transplante corrobora a importância de se melhorar a velocidade de crescimento e estatura absoluta antes do transplante. A terapia com GH acelera o

crescimento esquelético e é aprovada pelo Food and Drug Administration (FDA) em pacientes com insuficiência renal crônica.

As anemias crônicas, assim como a doença falciforme, são caracterizadas por retardo do crescimento. A oxigenação tecidual comprometida, o aumento do trabalho do sistema cardiovascular, o aumento do gasto energético para a hematopoiese e o comprometimento nutricional são as causas do retardo no crescimento desses pacientes.

Na doença falciforme, o sistema GH-IGF não parece ter um papel importante no retardo do crescimento. Na talassemia, o retardo de crescimento ainda é uma característica comum sendo resultado da anemia crônica e das deficiências endócrinas que podem ser oriundas de transfusões crônicas e consequente hemossiderose. Nesses pacientes, a anemia, o comprometimento da síntese de IGF-1, o hipotireoidismo, a insuficiência gonadal e o hipogonadismo hipogonadotrófico contribuem para o retardo do crescimento. Em alguns casos de pacientes com talassemia, observa-se produção adequada de GH com níveis baixos de IGF-1, sugerindo insensibilidade ao GH. Em casos em que a produção de GH parece diminuída, vários grupos mostram aumento do crescimento, ao menos inicialmente, com uso de GH. Em um estudo de longo prazo, observou-se um aumento sustentado na velocidade de crescimento quando o tratamento com GH foi iniciado em pacientes mais jovens (7.2 anos) ³, quando o início do tratamento se deu em pacientes mais velhos (13.6 anos), não houve aumento da estatura final. ⁴

Os erros inatos do metabolismo, como doença de depósito de glicogênio, mucopolissacaridoses, glicoproteinoses e mucopolidoses podem ser acompanhados de retardo do crescimento o qual pode ser pronunciado. Em um pequeno número de pacientes com acidoses orgânicas, os níveis de IGF-1 são baixos e os níveis de GH normais, sugerindo um estado de insensibilidade ao GH relacionado ao estado nutricional.

Uma diminuição do crescimento de crianças asmáticas não parece estar associada a alteração do eixo GH-IGF, mas sim à nutrição inadequada, ao aumento das necessidades energéticas e ao estado de estresse crônico, especialmente na asma noturna e pela produção de glicocorticóide endógeno aumentada. A corticoterapia em dias alternados ou em aerosol geralmente melhora o retardo do crescimento. O uso sensato de corticoterapia inalada resulta em uma estatura adulta normal apesar da exposição a longo prazo e da diminuição inicialmente na velocidade de crescimento. Entretanto,

independentemente da via de administração, a corticoterapia pode diminuir o crescimento e impedir o funcionamento da glândula adrenal. De maneira geral, a estatura adulta é dentro da normalidade.

O retardo do crescimento em pacientes com fibrose cística pode ser explicado por diversos fatores: infecção pulmonar crônica com bronquiectasia; insuficiência pancreática, endócrina e exócrina; desabsorção e desnutrição. O grau de retardo do crescimento está mais relacionado à gravidade e variabilidade da doença pulmonar do que com a insuficiência pancreática. A estatura final dos pacientes que alcançam a fase adulta é dentro da normalidade.

A maioria das crianças com diabetes insulino-dependente apresenta crescimento adequado; entretanto, retardo do crescimento pode ocorrer naqueles com controle glicêmico persistentemente inadequado. Os fatores que contribuem para o retardo no crescimento desses pacientes incluem desnutrição, o estado de acidose intermitente crônica, produção aumentada de glicocorticóide, hipotireoidismo e equilíbrio prejudicado do cálcio. Há aumento da produção de GH e níveis diminuídos de IGF-1 e IGFBP3, refletindo um estado de insensibilidade adquirida ao GH. Os níveis de GHBP estão diminuídos, o que sugere alteração do número ou função do receptor de GH. Além disso, a hipoinsulinemia resulta em níveis elevados de IGFBPs-1, o que pode inibir a atividade do IGF. A síndrome de Mauriac, caracterizada por diabetes insulino-dependente com mau controle, insuficiência de crescimento grave e hepatoesplenomegalia devido ao excesso de depósito de glicogênio hepático, tem se tornado rara nos dias atuais com o avanço no manejo e tratamento do diabetes.

O crescimento, a densidade mineral óssea e a maturação esquelética em crianças portadoras de hipotireoidismo congênito tratadas adequadamente são normais. Fato que demonstra a importância da tiroxina no crescimento linear no primeiro ano de vida. Nos casos de hipotireoidismo adquirido, a manifestação clínica mais comum é o retardo do crescimento e pode levar anos para ser clinicamente evidente, mas, uma vez presente, é grave e progressiva. A idade óssea é geralmente atrasada em relação à idade cronológica. A terapia de reposição do hormônio tireoidiano resulta em um *catch-up* rápido. Quando o tratamento é iniciado próximo da puberdade, a recuperação do crescimento pode ser comprometida.

Independentemente se a síndrome de Cushing é causada por administração de glicocorticóide, hipersecreção de ACTH ou tumor adrenal, o glicocorticóide prejudica

o crescimento esquelético e interfere no metabolismo ósseo por meio da inibição da atividade osteoblástica e do aumento da reabsorção óssea. Uma vez que a secreção de GH e a concentração sérica de IGF e IGFBPs são, geralmente, normais, os efeitos dos glicocorticóides são provavelmente em nível da epífise. Quanto maior a duração e a intensidade do excesso de glicocorticóide, menos provável é a recuperação do crescimento.

O pseudohipoparatiroidismo é outro exemplo de patologia que tem o retardo do crescimento como característica. Além da baixa estatura, o pseudohipoparatiroidismo tem como manifestações clínicas a obesidade central, metacarpos curtos, calcificações subcutâneas, facies arredondada e retardo mental.

A hipovitaminose D constituía a maior causa de baixa estatura no passado, geralmente em associação com outras causas de retardo do crescimento como desnutrição, prematuridade, desabsorção, doença hepática e insuficiência renal crônica. Nas síndromes hipofostáticas, como no raquitismo hipofosfatêmico, os benefícios do tratamento da doença de base para crescimento dependem de quando esse tratamento é iniciado. Ainda não há uma clara associação entre a secreção endógena de GH, níveis de IGF-1 ou de fosfato e a estatura nesta patologia. Todavia, em 8 estudos, incluindo 83 pacientes, a terapia com GH mostrou melhora no crescimento e na densidade mineral óssea.^{5, 6, 7} A associação do polimorfismo do gene do receptor da vitamina D com o comprimento ao nascimento, a taxa de crescimento, a estatura final e a densidade mineral óssea enfatiza a importância da vitamina D no crescimento normal.

O IGF tem um papel central tanto no crescimento pré como pós-natal. O uso do conceito de deficiência de IGF para avaliar e categorizar pacientes com algumas formas de retardo de crescimento tem sido proposto. A dificuldade do diagnóstico clínico e bioquímico da deficiência de GH é um das razões dessa proposta, além da valorização do papel do sistema IGF no crescimento. Apesar de ser útil, esta categorização a partir do sistema IGF apresenta ainda algumas limitações: a acentuada dependência da concentração sérica do IGF-1 em relação à idade e estágio puberal; os efeitos do grau nutricional e da inflamação crônica nos níveis séricos de IGF-1; o declínio lento dos níveis séricos de IGF-1 nos pacientes com deficiência de GH (GHD), principalmente naqueles pós-irradiação do crânio; além da falta de valores normativos padronizados.

As síndromes de deficiência de IGF-1 podem ser divididas em primárias e secundárias.

A deficiência primária de IGF-1 é formada por um vasto grupo de patologias moleculares e adquiridas em que os níveis de IGF-1 são baixos e os de GH são normais ou até mesmo aumentados. Essa categoria inclui os pacientes portadores de insensibilidade ao GH.⁸ Mais de 250 casos envolvendo o gene do GHR foram reportados, incluindo 60 mutações diferentes no GHR.⁹ Oito defeitos moleculares foram identificados como causa de deficiência primária de IGF: alteração do receptor de GH que modifica a ligação do GH; distúrbio do receptor de GH que interfere na sua dimerização; modificação do receptor de GH afetando sua “ancoragem”; defeito do receptor alterando a transdução de sinal do GH; anomalias de sinalização do receptor de GH; deleções do gene que codifica o IGF-1; mutação da subunidade ácido-lábil (ASL) e bioinativação do IGF-1.

Os defeitos adquiridos são exemplificados por doença hepática, denutrição, estados de catabolismo, doença inflamatória, anticorpos circulantes que inibem a ação do GH e anticorpos circulantes do receptor de GH.

As características clínicas da insensibilidade clássica ao GH são: peso ao nascimento próximo da normalidade, comprimento ao nascimento discretamente diminuído, grave retardo do crescimento pós-natal, atraso de idade óssea, atraso puberal de 3 a 7 anos, função sexual e fertilidade normais, fronte proeminente, circunferência craniana normal, com disproporção craniofacial devido ao hipodesenvolvimento dos ossos da face, ponte nasal hipoplásica, órbitas rasas, escleras azuis, erupção dentária atrasada, voz aguda, atraso no desenvolvimento motor, osteopenia, extensão limitada dos cotovelos, displasia de quadril, necrose avascular da cabeça do fêmur, hipoglicemia nas crianças e sintomas de jejum em alguns adultos, pele fina com envelhecimento precoce.

As deficiências secundárias de IGF-1 incluem todas as patologias em que a deficiência é secundária à deficiência na produção de GH, seja por disfunção hipotalâmica, por disfunção hipofisária, por deleção do gene do GH ou por mutações inativadoras do gene do GH (bioinativação).

A disfunção do hipotálamo e/ou hipófise pode ser consequência de trauma, infecção, tumor, irradiação, inflamação ou até defeitos moleculares no desenvolvimento hipofisário.

Os fatores hipotalâmicos envolvidos na regulação da síntese e secreção do GH incluem: hormônio de liberação do hormônio do crescimento (GHRH), secretagogos de

GH (GHSs), os peptídeos endógenos de secreção de GH como a grhulina, peptídeo de ativação da adenilato-ciclase da hipófise (PACAP), galanina e somatostatina. Mutações nos genes que codificam estes peptídeos ou quaisquer outros peptídeos hipotalâmicos podem explicar alguns casos de deficiência de IGF por disfunção hipotalâmica.

Malformações congênitas envolvendo o hipotálamo ou o cérebro são causas comuns de hipopituitarismo. Os pacientes com diagnóstico precoce de deficiência de GH (GHD) geralmente apresentam haste hipofisária anormal, ectopia de hipófise posterior e hipoplasia de hipófise anterior. A deficiência de GH pode estar associada a deficiências de outros hormônios hipofisários, além de apresentar aumento na sua incidência nos casos de lábio leporino e/ou fenda palatina. A síndrome de displasia septo-óptica é rara na sua forma completa e combina hipoplasia ou ausência do quiasma óptico e/ou nervos ópticos, agenesia ou hipoplasia do septo pelúcido e/ou corpo caloso e insuficiência hipotalâmica. Nesta síndrome, a deficiência de GH pode ser isolada ou em associação com deficiência de TSH, ACTH, e/ou gonadotropinas. O diagnóstico deve ser considerado em qualquer criança com retardo do crescimento associado a nistagmo rotatório ou pendular ou alteração da visão e com displasia de disco óptico.

Em muitos trabalhos, a deficiência de GH idiopática é associada a achados à ressonância nuclear magnética (RNM) de ectopia de neurohipófise, disginesia de haste hipofisária e hipoplasia ou aplasia de pituitária anterior. Os pacientes com deficiências graves de GH apresentam maior frequência de alterações morfológicas significantes. A elevada incidência de apresentação pélvica e trauma durante o parto com asfixia neonatal no hipopituitarismo congênito idiopático levou à hipótese de que este seria resultado da apresentação pélvica e trauma durante o parto. Entretanto, a síndrome de disginesia da haste hipofisária associada ao hipopituitarismo congênito é, provavelmente, consequência de um desenvolvimento anormal e não das complicações durante o parto.

Traumatismo craniano pode levar a deficiência de GH isolada ou a múltiplas deficiências de hipófise anterior. Infecções bacterianas, virais ou fúngicas podem resultar em deficiências hipotalâmicas e/ou hipofisárias.

Tumores cranianos podem causar deficiência hipotalâmico-hipofisária. Os tumores mais associados às deficiências hipotalâmicas são especialmente os de linha média como germinomas, meningiomas, gliomas, ependimomas e gliomas do nervo óptico. Por outro lado, os craniofaringiomas constituem a maior causa de insuficiência hipofisária.

Radiação craniana pode ser uma causa crescente de disfunção hipotalâmico-hipofisária. Doses mais baixas geralmente causam deficiência isolada de GH e doses mais elevadas podem levar a deficiência hipofisária múltipla. A quimioterapia, isoladamente, pode prejudicar a estatura final, porém nada comparado ao prejuízo à estatura final que a radioterapia pode causar.

Na síndrome de Prader-Willi os pacientes apresentam baixa estatura devido a uma alteração hipotalâmica ainda não definida. É uma síndrome complexa, que inclui hipotonia neonatal e subsequente diminuição da massa muscular e de força, com estatura adulta menor que 2 DP abaixo da média. Criptorquidia e micropênis estão presentes na fase neonatal e hipogonadismo hipogonadotrófico pode persistir até a vida adulta. Com o passar dos anos a hiperfagia e a obesidade se acentuam. A composição corporal é semelhante à vista na deficiência clássica de GH, mãos e pés pequenos, massa de gordura aumentada, massa muscular e densidade mineral óssea diminuídas. É uma condição de deficiência de IGF devido à produção inadequada de GH. Esta síndrome é uma indicação formal do FDA, órgão regulador americano, para o tratamento com GH. Essa terapêutica está disponível para pacientes da Secretaria de Saúde do Distrito Federal. Tal tratamento resulta em aumento da velocidade de crescimento, possível normalização do potencial genético de estatura final, aumento da massa muscular e da força e diminuição do percentual de gordura corporal.

Alterações no gene que codifica o GHRH ainda não foram identificadas. Entretanto, mutações homozigóticas do gene do receptor do GHRH (GHRH-R) foram encontradas em várias famílias. A maior família com mutação neste gene já identificada é brasileira. São pacientes com baixa estatura acentuada, normalmente menor que -5 DP e que apresentam alterações importantes do eixo GH-IGF, porém sem outras características presentes na GHD como micropênis, obesidade central e hipoglicemia. Apresentam boa resposta ao tratamento com GH.

O gene que codifica o GH é localizado no cromossomo 17q23. Quatro formas de deficiência isolada de GH devido a alterações neste gene foram identificadas. A forma IA é herdada como traço autossômico recessivo. Nesses casos, não há produção de GH nem mesmo na vida fetal, os pacientes são imunologicamente intolerantes ao GH e, geralmente, produzem anticorpos anti-GH quando tratados. Quando os anticorpos impedem os pacientes de responder ao GH, esta forma de deficiência de GH pode ser vista como uma forma de insensibilidade ao GH, podendo-se pensar em terapia com

IGF-1 para estes pacientes. Uma forma menos grave de GHD é a tipo IB. Neste caso os pacientes geralmente respondem ao tratamento com GH sem produção de anticorpos. A forma de GHD tipo II é herdada como traço autossômico dominante e o tipo III é herança ligada ao cromossomo X com associação com hipogamaglobulinemia.

O nanismo psicossocial ou nanismo por privação emocional é uma forma extrema de retardo do crescimento caracterizada por um ambiente inóspito e emocionalmente inadequado. Há melhora no ganho ponderal e do crescimento assim que a criança é retirada do ambiente disfuncional. A secreção de GH é baixa em resposta a estímulo farmacológico, porém, também retorna à normalidade após o afastamento do local de origem. Os mecanismos neuroendócrinos envolvidos nesta forma de retardo do crescimento ainda não foram elucidados. Apesar da secreção de GH ser diminuída, a terapêutica com GH geralmente não oferece benefício até que a criança seja afastada do ambiente inadequado.

Enquanto as deficiências secundárias de IGF geralmente respondem ao tratamento com GH (com raras exceções de pacientes que desenvolvem anticorpos anti-GH), as deficiências primárias graves de IGF geralmente mostram pouca ou nenhuma resposta ao tratamento com GH.⁹

2. Baixa Estatura Idiopática

2.1 Definição:

Os principais pontos na conceituação de BEI são a definição de BE, a descrição da doenças que devem ser excluídas e a investigação necessária para tal.

A baixa estatura idiopática é uma condição na qual o indivíduo apresenta estatura menor que o 3º percentil ou maior que 2 DP abaixo da altura média para determinada idade, sexo e grupo populacional, sem evidência de doença sistêmica, endócrina, nutricional ou alterações cromossômicas.^{1,10} O diagnóstico de BEI engloba um grupo heterogêneo de crianças em que nenhuma causa para a baixa estatura é identificada.¹⁰ São crianças sem deficiência do hormônio do crescimento, sem história de terem nascido pequenas para idade gestacional, que apresentam proporções do corpo normais, boa ingestão calórica e não apresentam doença psiquiátrica.¹ BEI é, portanto, um diagnóstico de exclusão.¹

2.2 Epidemiologia

Estima-se que cerca de 60 a 80% das crianças com estatura igual ou abaixo de 2 DP se enquadram na definição de BEI.¹⁰ Estimativa precisa da incidência e da prevalência de BEI é difícil de se obter, uma vez que a BEI não é determinada por critérios diagnósticos, mas é geralmente definida por uma combinação de fatores.¹¹ A frequência de procura por auxílio médico por baixa estatura depende do nível socioeconômico.¹⁰ A BEI é encontrada mais em meninos que em meninas, independentemente da classe social.¹⁰

2.3 Subclassificação

A BEI pode/deve ser subclassificada de acordo com critérios antropométricos, radiológicos e bioquímicos. Na prática, para auxílio de acompanhamento clínico, os critérios antropométricos são os mais úteis e os mais utilizados.^{1,10}

De acordo com critérios antropométricos, a baixa estatura idiopática pode ser dividida em baixa estatura familiar (BEF) e em baixa estatura não familiar (BENF).

Na baixa estatura familiar, a criança apresenta estatura menor que a da população, mas se mantém dentro do seu canal familiar.¹ A velocidade de crescimento é geralmente normal, assim como a idade óssea é concordante com a idade cronológica. O início da puberdade é normal ou até mesmo um pouco adiantado. A estatura dos pais é baixa, na maioria das vezes menor que o percentil 10, e a duração da puberdade é normal. O sistema GH-IGF é normal, entretanto, terapia com GH exógeno pode aumentar a velocidade de crescimento linear sem aumento desproporcional da maturação óssea. Muitas doenças orgânicas têm o retardo do crescimento como característica e são transmitidas geneticamente, muitas delas já foram mencionadas anteriormente, são exemplos: pseudohipoparatiroidismo, diabetes mellitus, algumas formas de hipotireoidismo, insensibilidade ao GH, osteocondrodisplasias, erros inatos do metabolismo, doenças renais, talassemia, além de síndromes dismórficas relacionadas ao RCIU. A causa de base do retardo do crescimento deve ser pesquisada, mesmo quando a BE é identificada como sendo uma herança genética.²

Na baixa estatura não familiar (BENF), a criança apresenta baixa estatura tanto em relação à população quanto ao seu canal/alvo familiar. Dentro do grupo de pacientes com baixa estatura não familiar, existe outra subclassificação dos pacientes com retardo

constitucional do crescimento e puberdade (RCCP). São crianças baixas para seu canal familiar e que apresentam puberdade tardia. Os parâmetros observados neste grupo de pacientes são a idade óssea e a idade do início da puberdade. De acordo com o consenso firmado a partir do encontro em 2007, a idade do início da puberdade é considerada como o melhor parâmetro, já que a idade óssea apresenta problemas para sua determinação.^{1,10} O diagnóstico de retardo constitucional do crescimento e puberdade só pode ser dado após o início da puberdade.¹ Os critérios para o diagnóstico presuntivo de RCCP são os critérios de BEI, de puberdade tardia com idade óssea atrasada e estatura preditiva dentro da normalidade. Por definição, os pacientes com RCCP puro devem apresentar atraso na idade óssea suficiente para ter estatura preditiva final normal (acima de 150 cm nas mulheres e 163 cm nos homens). A maioria das crianças com RCCP começam a desviar da curva de crescimento normal nos primeiros anos de vida e, com 2 anos de idade, estão no quinto percentil ou abaixo dele. Apesar disso, a estatura final permanece dentro da normalidade para população e no limite inferior do seu canal familiar. A estatura final preditiva geralmente é maior do que a estatura final da criança. Há relato de osteopenia em homens com passado de RCCP, o que pode ser devido a alteração importante no acréscimo mineral ósseo normal da puberdade ou devido a um déficit pré-puberal e contínuo na massa óssea, que é intrínseco do RCCP. São crianças com tendência de serem magras e há relato de estado de hipermetabolismo que contribui para prejuízo no anabolismo.^{2,12}

De acordo com os critérios bioquímicos, a subclassificação pode ser feita de acordo com o papel do GH ou de acordo com o papel do IGF-1. Em relação ao GH, podem ocorrer alterações sutis na sua secreção, na sua sensibilidade ou por combinações de fatores genéticos que alteram diretamente a biologia da placa de crescimento.¹ Já de acordo com papel do IGF-1, como discutido anteriormente, podem ocorrer: deficiência primária; deficiência secundária de IGF; resistência ao IGF ou outras causas podem existir. Há argumentos favoráveis aos dois tipos de abordagem, porém vale ressaltar que o GH age não somente por meio do IGF-1, mas também diretamente no osso e na cartilagem.¹

BEI pode ser classificada em relação à idade óssea, em presença ou ausência de atraso de idade óssea, sendo este um critério radiológico.¹ Como ponto de corte define-se idade óssea atrasada se menor que 2DP. Um atraso na idade óssea poderia indicar RCCP.¹⁰ Porém, um consenso firmado em reunião de experts em 1995 defende a idéia

de que achados radiológicos não são relevantes para se definir subgrupos específicos de BEI.¹

2.4 Base Molecular da BEI

A base molecular da BEI é um grande desafio para a área de pesquisa do crescimento.^{13, 14} Rosenfel et al¹³ questionam a distribuição gaussiana da estatura. Patologias como deficiência do hormônio de crescimento, hipotireoidismo, doenças crônicas e desnutrição contribuiriam para a distribuição não-gaussiana da estatura em uma população.

Como discutido anteriormente, considerando a importância do papel do sistema IGF, pode-se utilizá-lo para categorizar a baixa estatura. A deficiência secundária de IGF-1 é definida como resultado de defeitos de produção ou secreção de GH, como a deficiência de GH com origem hipofisária ou hipotalâmica. A deficiência primária de IGF-1 ocorre na presença de produção normal ou até elevada de GH. Nestes casos, o nível sérico de IGF-1 é baixo e várias causas são definidas: deleções ou mutações do gene IGF-1; deleções ou mutações do gene do receptor de GH (síndrome de Laron); alterações na cascata de sinalização pós-receptor do GH, como em mutações do gene STAT-5. Estas formas de deficiência grave de IGF-1 não são confundidas com BEI, porém servem de exemplo para se especular os tipos de alterações moleculares, que de uma maneira mais branda podem resultar em um fenótipo clínico e bioquímico que atualmente é definido como BEI.¹³ Dessa maneira, várias hipóteses para base molecular da BEI podem ser feitas. Nos casos em que há baixas concentrações de IGF-1, deficiência de IGF-1, as causas podem ser: polimorfismos do gene IGF-1, resultando em alteração da transcrição e/ou na eficiência da translação; alterações nas proteínas ligadoras de IGF (IGFBPs); discretas alterações no receptor do GH; mutações ou deleções heterozigóticas do gene do receptor de GH; leves defeitos na sinalização pós receptor de GH (sistema JAK/STAT). Já nos casos de níveis séricos normais ou até elevados de IGF-1, resistência ao IGF-1, as causas podem ser: IGF-1 bioinativo, resultado de mutações que inativam o gene do IGF-1; alterações nas IGFBPs; leves alterações no receptor do IGF; leves defeitos na sinalização pós-receptor do IGF; resistência a ação do IGF na placa de crescimento.¹³

Vários estudos têm demonstrado que cerca de 25% dos pacientes com BEI apresentam deficiência primária de IGF-1.^{13,14} Neste grupo de pacientes os defeitos

genéticos do eixo GH-IGF representam um campo fértil de investigação genética. Alguns genes já foram propostos, incluindo GHI, GHR (tanto na forma homozigótica como heterozigótica), JAK-2, STAT5b, e outros componentes da cascata de sinalização de GH, e IGF-1.¹⁴

2.5 Diagnóstico

O processo diagnóstico é iniciado com objetivo de achar a causa para a BE por meio de história médica, exame físico, testes laboratoriais e exames radiológicos. Como descrito anteriormente, na ausência de patologia detectável que justifique a BE, dá-se o diagnóstico de BEI.¹

Uma história médica cuidadosa e um exame físico detalhado devem ser o passo inicial da investigação diagnóstica.

2.5.1 História médica

Existem alguns elementos na história médica que devem ser pesquisados. Informações sobre a gestação, como pesquisa de crescimento intra-uterino restrito, intoxicação com drogas e infecções; dados do nascimento como peso, comprimento, circunferência cefálica, idade gestacional, apresentação ao nascimento e asfixia; intercorrências no período neonatal, como icterícia, são dados importantes. Sabe-se que a disfunção de hipófise está associada à icterícia prolongada e apresentação pélvica, fato discutido anteriormente.

Na história patológica pregressa os pontos importantes a serem abordados são a idade do início de sinais de puberdade: telarca, pubarca, menarca, para pesquisa de puberdade precoce ou tardia; informações sobre doenças prévias, cirurgias ou uso de medicações. Na revisão de sistemas pesquisam-se doenças sistêmicas. O padrão alimentar, privação emocional e anorexia nervosa também devem ser avaliados. Definir nacionalidade e etnicidade para decidir qual curva será utilizada. Pesquisa para consangüinidade, pois aumenta muito a incidência de doenças genéticas homozigóticas.

Na história familiar, deve-se pesquisar doenças auto-imunes, doenças endócrinas, alterações de crescimento e ósseas para avaliar doença genética. Dados antropométricos dos pais, como a altura, são úteis para calcular o canal familiar e estatura alvo. Outras informações parentais, como idade da puberdade materna e paterna, são úteis para avaliar um padrão familiar de atraso de puberdade. A presença de

retardo mental pode estar associada a síndromes, alterações cromossômicas e doenças metabólicas.

Deve-se avaliar o ambiente social e a dinâmica psicossocial familiar, o desempenho escolar, comportamento, personalidade, o papel e atuação dos pais. Além de avaliar a percepção e a preocupação da criança e dos pais em relação à BE.^{1,10}

A Organização Mundial de Saúde (OMS) preconiza o uso de curvas de crescimento recentemente lançadas por eles em crianças menores de 5 anos. Em crianças acima desta idade, é preferível que seja utilizada uma curva específica para sua etnia, se houver.^{10,15} Por ter sido elaborada com um número maior de indivíduos em diferentes estágios puberais, as curvas de Tanner são consideradas mais adequadas para avaliar o crescimento, justamente por levar em consideração as variações de início e tempo de puberdade.

2.5.2 Exame físico

Ao exame físico, deve ser feita medição do comprimento ou altura com estadiômetro de Harpende, da circunferência cefálica (em crianças menores de 4 anos), segmento inferior do corpo e comprimento do antebraço, além de aferir o peso. Deve-se procurar dismorfismos, avaliar tonsilas, tireóide, reflexo aquileu, hipertensão arterial, gordura abdominal, hepatomegalia ou esplenomegalia, distensão abdominal, estágio puberal, criptorquidia, micropênis, virilização, hipotonia ou atrofia muscular, avaliação oftalmológica, sinais de negligência, abuso ou privação emocional.^{1,10}

2.5.3. Exames laboratoriais

Não há consenso de quais doenças sistêmicas devem ser excluídas antes do diagnóstico de BEI ser fechado. Se não são detectadas alterações na história médica e ao exame físico, testes laboratoriais devem ser feitos, incluindo pesquisa para doença celíaca, para síndrome de Turner nas meninas, hipotireoidismo, anemia, doença inflamatória crônica e acidose renal. Dentre as doenças endócrinas que devem ser excluídas estão hipotireoidismo, síndrome de Cushing, deficiência de GH, resistência ao GH.¹

Sendo assim, os seguintes exames laboratoriais são indicados: hemograma completo e ferritina para avaliar anemia; velocidade de hemossedimentação (VHS) para excluir infecção e doença inflamatória intestinal; avaliação de função hepática e renal,

determinando transaminase, gama-glutamil transferase, bilirrubinas, creatinina, sódio, potássio; verificação do metabolismo ósseo por dosagem de cálcio, fosfato, fosfatase alcalina; níveis de albumina sérica são úteis na avaliação do estado nutricional; pesquisa de pH urinário e elementos anormais (glicose, proteína, sangue e sedimentação) para pesquisa de doença renal; distúrbios do equilíbrio ácido-básico em crianças menores de 3 anos para pesquisar acidose tubular renal; afastar doença celíaca pela determinação de anticorpos IgA antiendomísio e antitransglutaminase para pesquisa de doença celíaca; TSH e T4 livre para avaliar hipotireoidismo; dosagem de IGF-1 para avaliar deficiência ou resistência ao hormônio de crescimento; cariótipo em meninas para pesquisa de síndrome de Turner e em meninos com alterações em genitália. A biópsia intestinal está indicada nos casos em que há forte suspeita de que a BE seja secundária a uma doença de base, porém todos os exames são normais, incluindo anticorpos anti-endomísio e antitransglutaminase. ^{1,3}

2.5.4 Testes genéticos

Como dito anteriormente, um dos pontos importantes na definição de BEI é a descrição de doenças que devem ser excluídas e a investigação necessária para tal. Síndromes dismórficas são um importante grupo de doenças que devem ser excluídas. Na investigação de BEI é importante discutir-se quais testes genéticos devem ser feitos para se dizer que a BE é idiopática. ¹ Em situações que um diagnóstico genético associado à BE é suspeitado, como síndrome de Noonan ou de insensibilidade ao GH, os genes de interesse devem ser analisados. Existe consenso de que todas as meninas com BE sem motivo aparente devem ser testadas para síndrome de Turner. Entretanto, ainda não existe consenso se todas as crianças com BE devem ser testadas para mutação ou deleção heterozigótica do SHOX, que tem sido descrita em 2.5% das crianças com BEI. Uma vez que defeito no SHOX é uma indicação recente de terapia com GH nos EUA e Europa, o seu diagnóstico se tornou mais relevante. Deve ser considerado o cariótipo em meninos com BE que apresentem dismorfismos ou anomalias genitais. ¹

2.5.5 Outras doenças a serem pesquisadas

Outro grupo de doenças que devem ser excluídas são displasias esqueléticas. Baixa estatura associada a alterações nas proporções corpóreas deve ser considerada mais como uma forma de osteocondrodistrofia do que como BEI. Baixa estatura

persistente em crianças que nasceram pequenas para idade gestacional (PIG) também deve ser excluída.

Não existe consenso de quando iniciar a análise de secreção do GH. Há a alternativa de ser feito o teste de GH, assim como o nível sérico de IGF-1 e IGFBP3 em todos os pacientes com BE. Porém, sabe-se que em um número substancial de pacientes esses testes não são necessários, além de dispensarem tempo, custo elevado e de serem invasivos.

Deficiência de GH (GHD) deve ser excluída na investigação de BEI. São necessárias avaliações clínicas e bioquímicas já que não há um teste único ou um conjunto de testes que defina GHD. A dosagem de GH deveria ser realizada em qualquer paciente com exame físico e história clínica compatíveis com GHD ou naqueles que apresentem baixa velocidade de crescimento ou baixos níveis de IGF-1. A maioria dos especialistas concorda que se o paciente apresenta BE, porém tem velocidade de crescimento normal, sem atraso de idade óssea e com níveis normais de IGF-1 para idade, este paciente não necessita de dosagem de GH. Uma minoria de especialistas recomenda que deve ser feita dosagem de GH independentemente dos níveis de IGF-1.¹⁰ A secreção do GH pode ser testada de várias maneiras. Em 1999, foi realizada uma pesquisa pelos médicos da Sociedade Européia de Endocrinologia Pediátrica que identificou 13 testes de estimulação de secreção de GH em uso. Não há teste ideal. Todos apresentam efeitos colaterais. Historicamente, o teste com estímulo de insulina tem sido utilizado em muitos centros, por se acreditar no seu potente estímulo à secreção de GH. Porém muitos não o utilizam devido ao risco de hipoglicemia e suas possíveis conseqüências. O teste com clonidina pode levar à hipotensão e sonolência; o teste com arginina pode levar a náusea, vômito, cefaléia e, muito raramente, à hipoglicemia. O teste com L-dopa em associação com propanolol pode causar hipotensão. O teste de exercício não apresenta efeitos adversos, porém seu valor preditivo positivo é provavelmente menor em comparação com os outros testes. Os valores do ponto de corte devem ser específicos para cada tipo de teste. Esses testes podem apresentar resultados falso-positivos, por isso, um segundo teste para confirmar a deficiência de GH tem sido feito. O uso de esteróides em altas doses por um curto período de tempo antes do teste de secreção de GH, ao qual se dá o nome de “priming”, é defendido em alguns centros na tentativa de diminuir os resultados falso-positivos. Porém não há consenso na sua prática.¹ Não é indicada como rotina a dosagem da

secreção espontânea de GH (noturno ou de 24 h) 10. A dosagem de IGF-1 é recomendada, já a dosagem de IGFBP-3 é recomendada somente em crianças menores de 3 anos, já que nesses casos ela pode ser útil para o diagnóstico de DGH. ¹⁰

A insensibilidade ao GH deve ser suspeitada e avaliada quando os níveis de IGF-1 são baixos (<2SDS) ou muito baixos (<3SDS), o pico de GH durante o teste de estimulação é normal ou aumentado. Outra indicação para se pesquisar insensibilidade ao GH é quando se tem uma resposta inadequada ao tratamento com GH em doses adequadas e adesão ao tratamento. Quando os níveis de IGF-1 são normais, não há necessidade de se pesquisar insensibilidade ao GH. ¹

2.5.6 Avaliação por imagem

A avaliação da idade óssea por meio do raio-X de mão e punho esquerdos é recomendada já que o grau de atraso de idade óssea pode auxiliar a definir o grupo de doença em que se encaixa o paciente e é usada para calcular a previsão da estatura final. A ausência de atraso de idade óssea praticamente exclui o diagnóstico de deficiência de GH. Pseudohipoparatiroidismo pode ser pesquisado se metacarpos curtos forem observados ao raio-X.

Uma avaliação radiológica é útil quando há suspeita de displasia esquelética a partir do exame físico. Radiografias de crânio (pósterio-anterior e perfil), coluna (ântero-posterior e perfil, tórax (ântero-posterior), pélvis (ântero-posterior), membros superiores e inferiores (ântero-posterior) e mão e punho esquerdos são recomendadas. ¹

Na avaliação da criança com BE, o exame de RNM do hipotálamo e hipófise dever ser realizado se o diagnóstico de GHD for feito ou se houver a suspeita de lesão intracraniana. Se o diagnóstico de BEI é feito, não há necessidade de se realizar uma RNM. ¹⁰

3. Consequências psicossociais da BEI

O impacto da BE na adaptação psicossocial é difícil de ser avaliado, já que não há dados na literatura. Baixa estatura pode ser um fator de risco para problemas psicossociais como imaturidade social, infantilização e baixa auto-estima, principalmente naqueles pacientes encaminhados para avaliação. ¹⁰

Há recomendação de que as consequências psicossociais da BEI devam ser analisadas em três níveis. Primeiramente, em relação à exposição a estressores

atribuídos à BE. Segundo, o processo adaptativo a esses estressores. E, finalmente, a ocorrência ou o desencadeamento de uma patologia psicológica.⁸

A associação da BE com experiências sociais negativas, como infantilização, tem sido observado em vários estudos. Entretanto, essa mesma literatura sugere que as competências sociais, as funções comportamentais e emocionais e a qualidade de vida dos pacientes com BE estão dentro da faixa da normalidade.⁸

A variabilidade dos achados entre os estudos pode ser atribuída às diferenças na metodologia, incluindo a escolha da população estudada; os parâmetros estudados (estressores psicossociais, adaptação psicossocial e psicopatologias); os instrumentos de investigação; diferenças no grupo estudado, pacientes, pais, professores, colegas; a faixa etária e sexo dos pacientes estudados; além dos vários fatores de proteção e risco.^{8,16}

Em uma revisão feita em 2006 por Balen e col., foi observado que as crianças com BEI que são encaminhadas ao especialista apresentam, segundo seus pais, mais problemas psicossociais que crianças com estatura dentro da faixa da normalidade e que crianças com BE que não são encaminhadas ao especialista.¹⁶

4. Tratamento

O uso de outras terapias, alternativas ao tratamento com GH, está indicado em muitos casos. Esteróides anabolizantes, IGF-1, análogos de GnRH (GnRHa), inibidores de aromatase, além de aconselhamento psicológico.⁸

4.1 Oxandrolona e testosterona

Dentre os anabólicos esteróides, a oxandrolona e a testosterona têm sido utilizadas.^{8, 10} Em meninos com idade entre 10 e 14 anos, com BE e provável diagnóstico de RCCP, a administração oral de oxandrolona tem sido usada com menos efeitos de virilização comparado com a testosterona. Os efeitos de promoção de crescimento da oxandrolona parecem estar relacionados aos seus efeitos anabólicos e androgênicos. Este tratamento aumenta a velocidade de crescimento nos primeiros anos, entretanto, a aceleração na idade óssea é correspondente, o que pode resultar em nenhum benefício na estatura final. Do ponto de vista do crescimento linear, se o aumento na estatura final for mais importante, esta terapêutica não está indicada; porém, se o aumento no crescimento do adolescente for considerado mais relevante, a oxandrolona deve ser utilizada.⁸ Baixas doses de testosterona causam uma aceleração

de curto prazo no crescimento linear com mínimo ou até mesmo sem avanço de idade óssea ou diminuição no potencial de altura final. O objetivo principal do tratamento com testosterona é de iniciar ou aumentar o desenvolvimento de caracteres sexuais secundários e, simultaneamente, aumentar a velocidade de crescimento e a massa muscular.⁸ Ambas as drogas podem ser utilizadas no tratamento de meninos com RCCP com BE leve a moderada. Porém a testosterona é mais apropriada para meninos com RCCP com predição de altura na fase adulta dentro da normalidade. A vantagem da oxandrolona é ser administrada oralmente, entretanto, tem como desvantagem ser um andrógeno fraco e ter como efeito colateral risco remoto de hepatotoxicidade.¹⁰

4.2 IGF-1

Nos EUA, Japão e Europa, o uso de IGF-1 é aprovado em crianças com BE e grave deficiência de IGF-1, a qual é definida arbitrariamente como nível de IGF-1 menor que 3 DS associada à secreção normal de GH.^{8, 17} O grupo de crianças com BEI é heterogêneo e muitas delas parecem apresentar algum grau de resistência ao GH. Cerca de 25 % das crianças categorizadas como portadoras de BEI apresentam baixas concentrações de IGF-1 apesar de níveis normais de GH, o que pode ser definido como deficiência primária de IGF-1, como discutido anteriormente.^{8,13, 18} Na medida em que o conhecimento das bases moleculares evolui, alterações genéticas podem ser identificadas nesses pacientes. E o tratamento com IGF-1 pode ser uma opção, ou até a sua combinação com GH, lembrando a necessidade de estudos clínicos nessa área.¹⁷ Em crianças com BEI que não respondem ao tratamento com GH, a terapia com IGF-1 é teoricamente uma opção, mas não há dados sobre eficiência e segurança desse tratamento nesse grupo de crianças.¹⁰

4.3 Análogos do GnRH (GnRHa)

Os análogos do GnRH (GnRHa) reduzem a taxa de crescimento e a progressão da idade óssea. Em crianças com BEI sem puberdade precoce, o efeito do GnRHa isolado está limitado a 0-4 cm. Quando o tratamento é combinado com GH, observa-se aumento na estatura de meninas com BE e puberdade normal; em meninas e meninos com deficiência de GH na puberdade e em meninas adotadas no início da puberdade. O tratamento com GH combinado com análogos de GnRH (GnRHa) tem um grande valor quando estes são administrados por no mínimo 3 anos. Já a monoterapia com GnRHa

em meninos ou meninas tem mostrado efeitos pequenos e muito variáveis no ganho de altura final, não sendo recomendado rotineiramente.¹⁰ O objetivo do tratamento com GnRHa não é aumentar a estatura no primeiro ano de tratamento. O seu uso estende em vários anos o tempo disponível para que o paciente cresça, o que pode possibilitar uma estatura final maior. O uso de GnRHa deve ser avaliado considerando os prós e os contras. Mas o seu uso deve ser feito por no mínimo 3 – 4 anos e a terapia com GH deve continuar até a estatura final para maximizar a eficácia.⁸

4.4 Inibidores da aromatase

Sabe-se que o estrógeno acelera a maturação da idade óssea. Estudos em pacientes com mutações no gene do receptor de estrógeno ou da enzima aromatase demonstraram que o estrógeno é responsável pela fusão da epífise.^{8,19} Aumento na previsão de estatura tem sido mostrado em meninos com BEI, porém dados da estatura final não são disponíveis, além da eficiência e segurança em longo prazo não terem sido demonstradas. Os inibidores da aromatase podem facilitar o crescimento na presença de andrógenos, a inibição da produção de estrógeno diminui o avanço da idade óssea. Os inibidores da aromatase podem ser uma alternativa à combinação de GH e GnRHa em meninos.⁸ Seu uso está restrito a estudos controlados e realizados em centros acadêmicos.

4.5 Hormônio de crescimento humano recombinante

O GH humano recombinante (somatotropina) é disponível desde 1985, quando seu uso foi aprovado para tratamento de crianças com GHD pelo FDA.^{11,20} Nos anos subsequentes, este órgão norte americano aprovou sua utilização para tratamento em BE de outras patologias: em 1993, na doença renal crônica; em 1996, na síndrome de Turner; em 2000, na síndrome de Prader-Willi; em 2001, em pacientes nascidos PIG sem recuperação espontânea do crescimento; e, finalmente, em 2003, na BEI.²⁰ Atualmente, um número significativo de pacientes tratados com GH recombinante humano corresponde a pacientes com BEI.¹⁷

Geralmente os critérios para tratamento de BEI são a idade e critérios antropométricos. Entretanto, o ponto de corte preciso depende da medicação utilizada e da política de reembolso de tal droga. Nos Estados Unidos, a medicação é aprovada pelo FDA para crianças com estatura ≤ 2.25 DP associada a uma taxa de crescimento que

provavelmente não permitirá uma altura final na faixa de normalidade. A idade deve ser levada em consideração na decisão de iniciar o tratamento. A maioria dos estudos sobre a terapia com GH em crianças com BEI observaram crianças maiores que 3 a 4 anos de idade. Não existem critérios bioquímicos para se iniciar a terapia com GH em crianças com BEI. ⁸

A dose de GH é calculada de acordo como o peso do paciente. Em crianças com BEI, há dados sobre segurança da droga na dose de até 0,05 mg/kg/dia. O tratamento é feito com doses diárias, 7 dias por semana nas doses de 0,005 mg/kg/dia a 0,066 mg/kg/dia. A maior dose usada em crianças com outras patologias é de 0,07 mg/kg/dia, mas a possibilidade do seu uso depende da economia de saúde do país. ^{1,10,21}

A dosagem dos níveis de IGF-1 pode ajudar na avaliação da aderência ao tratamento e da sensibilidade ao GH. A redução da dose deve ser considerada quando IGF-1 atinge níveis acima de 2,5 SDS. ¹⁰

Quando o paciente apresenta estatura preditiva abaixo de 2 SDS no momento em que a puberdade se inicia, o uso de GnRHa deve ser considerado, assim como o uso de inibidores da aromatase em meninos. Entretanto, não há dados em longo prazo de eficácia e segurança sobre nenhuma das duas intervenções. Assim como o impacto do atraso da puberdade no desenvolvimento somático e psicológico também não é conhecido. ¹⁰

Há duas escolas de pensamento sobre o tempo de tratamento com GH. Uma delas defende que o tratamento deve ser suspenso quando a estatura adulta é quase alcançada, ou seja, quando a velocidade de crescimento é menor que 2 cm/ano e/ou quando a idade óssea é maior que 16 anos em meninos e maior que 14 anos em meninas. Outra escola defende que o tratamento deve ser suspenso quando a estatura está na faixa normal para adulto, o que seria acima de 2SDS ou que tenha alcançado outro ponto de corte de referência para população adulta. A decisão de parar o tratamento é influenciada pela satisfação do paciente e da família com os resultados do tratamento, pelo custo-benefício ou quando é desejo da criança parar o tratamento por razões outras.

A resposta ao primeiro ano de tratamento pode ser definida por 3 diferentes parâmetros: a velocidade de crescimento absoluta no primeiro ano definida em cm/ano; a velocidade de crescimento no primeiro ano expressa por meio da média do desvio padrão para determinada idade e idade óssea; e por meio da diferença do desvio padrão

da altura entre o início e o fim do primeiro ano de tratamento (delta SDS). Desses parâmetros, a velocidade de crescimento absoluta somente pode ser utilizada se a idade for considerada uma co-variante e participar da análise, já que a velocidade de crescimento diminui com a idade antes da puberdade.⁸ Rosenfeld e col. em estudo de 2008²² propuseram gráficos para avaliar a resposta ao tratamento com GH em várias patologias, incluindo a BEI. Os gráficos são separados por gênero e patologia, a abscissa é a idade cronológica do paciente e a ordenada é a velocidade absoluta de crescimento. Os autores propõem que uma velocidade de crescimento menor que um DP médio indica uma resposta “pobre” ao tratamento e que estas curvas devam ser usadas para identificar os pacientes que podem se beneficiar com ajuste da dose; para avaliar aderência ao tratamento ou até mesmo para questionar o diagnóstico inicial.

Figura 1.

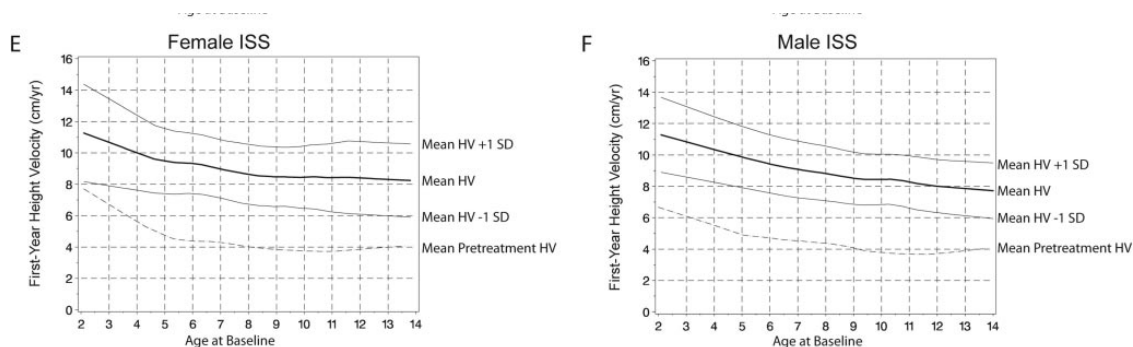


Figura 1. Resposta do crescimento após 1 ano de tratamento com GH, em doses diárias, expressa em velocidade de crescimento (ordenada) e idade ao início do tratamento (abscissa) em meninas (E) e meninos (F) pré-púberes. *Height velocity Targets from the National Cooperative Growth Study for the First-Year Growth Hormone Responses in Short Children.* pag.355.²²

Em relação ao parâmetro que leva em consideração a mudança no desvio padrão da estatura (delta SDS), o melhor ponto de corte para resposta adequada ou inadequada é desconhecido, mas é por volta do ganho de 0.3-0.5 SD no primeiro ano de terapia com GH. Entretanto, vale ressaltar que esse parâmetro também varia com a idade. Gráficos que utilizam tal parâmetro específico para idade e sexo estão sendo desenvolvidos.⁸

Fatores bioquímicos também podem ser medidos. Dosagens seriadas de IGF-1 são úteis para avaliar a eficácia, segurança e aderência do paciente ao tratamento e têm

sido utilizadas como ferramenta para ajustar a dose de GH, como explanado anteriormente.^{8,10}

4.5.1 Resultados do tratamento com GH

Resultados em curto prazo devem levar em consideração idade, estágio puberal e grau de retardo de crescimento. Na maioria das crianças com BEI, a mudança no SDS de altura é o melhor indicador de resposta ao tratamento. Como já mencionado, outros parâmetros também podem ser utilizados na avaliação da resposta ao tratamento como a velocidade de crescimento, o SDS da velocidade de crescimento e a alteração na velocidade de crescimento ou no SDS.⁸

Após 1 ano de tratamento, recomenda-se decidir se a dose do hormônio será mantida, aumentada, ou suspensa. Se, neste período de tratamento, a resposta não é adequada, alguns fatores devem ser pesquisados: aderência ao tratamento; a adequação da dose do GH por meio dos níveis de IGF-1; repensar o diagnóstico inicial; presença de outras causas de retardo do crescimento; presença de comorbidades ou doenças – condições de base; e funcionalidade do eixo GH-IGF.⁸

Em relação a resultados em longo prazo, os parâmetros antropométricos que definem o sucesso do tratamento incluem o SDS da estatura adulta, a diferença entre os SDS da estatura ao final do tratamento e ao início do tratamento, a diferença entre a estatura final e a estatura prevista, e a diferença entre a estatura adulta e a estatura alvo. Devem, também, ser avaliados resultados psicossociais e metabólicos em longo prazo dos pacientes em vigência do tratamento com GH.¹⁰

O aumento médio na altura final atribuída ao tratamento com GH de duração de 4 a 7 anos em crianças com BEI é de 3,5 a 7,5 cm comparado com controles históricos, com a altura preditiva dos próprios pacientes antes do tratamento, com grupos controles de pacientes não tratados ou que usaram placebo. As respostas são muito variáveis e são dose-dependentes. Preocupação de que doses mais altas de GH (maiores que 0,053mg/kg/dia) possam avançar idade óssea e adiantar início da puberdade surgiu com um estudo de Kamp e cols.²³, porém esses dados não foram observados em outros estudos.¹⁰ Uma meta-análise de 2002⁸ que analisou 10 estudos controlados e 28 estudos não controlados mostrou que o tratamento com GH em pacientes com BEI aumenta o crescimento a curto e longo prazos. Nesta meta-análise, observou-se um ganho médio de 4 a 6 cm na altura adulta nos pacientes com BEI tratados com GH.

Múltiplos fatores afetam a resposta ao tratamento com GH, e muitos são desconhecidos. As crianças que apresentam a melhor resposta são as mais jovens e mais pesadas, que recebem maiores doses de GH e que apresentam estatura menor em relação à estatura alvo no início do tratamento.²⁵ Ranke et al²⁴, em um estudo com 4685 crianças, concluíram que a idade ao início do tratamento e a resposta no primeiro ano de tratamento com GH em crianças com BEI são determinantes.

Variação inter-individual na resposta ao tratamento com GH a curto e longo prazos tem sido observada nos estudos. Parte desta variação pode refletir diferenças na sensibilidade ao GH, mas também pode ser resultado das imperfeições na aferição dos resultados.⁸ Em um estudo com 256 crianças com diagnóstico de BEI²⁴ foi desenvolvido um modelo matemático multivariado para prever o primeiro ano de crescimento durante o tratamento com GH nestes pacientes com BEI. Foi observado que 39% da variação na resposta ao primeiro ano de tratamento era explicada por 4 variáveis: dose de GH, idade, peso em SDS e déficit da estatura (estatura no início em SDS-estatura média dos pais em SDS). A idade era a variável mais importante, sendo responsável por 21% da variação, seguida pela dose de GH (11%), peso em SDS (4%) e o déficit da estatura (4%). Deste modo, a melhor resposta ao tratamento no primeiro ano ocorre em crianças mais novas e em uso de doses mais altas. A equação da velocidade de crescimento preditiva no primeiro ano (PHV) é a seguinte²⁴:

$$\text{PHV (cm-ano)} = 9.3 + (-0,3 \times \text{idade no início em anos}) + (0,31 \times \text{peso no início em SDS}) + (0,74 \times \text{dose de GH em mg-kg-semana}) + (-0,33 \times (\text{estatura no início em SDS} - \text{estatura média dos pais em SDS})) - 1.2.$$

Além da dose de GH, outras variáveis preditivas no início do tratamento têm sido relatadas, como a velocidade de crescimento antes do tratamento, níveis de IGF-1 e IGFBP-3, GHBP e o atraso na idade óssea, mas nenhum desses parâmetros é bom preditor para fins clínicos da resposta no crescimento.⁸

O GH tem efeito não somente na estatura, como também na composição corporal. A massa magra tem um maior aumento do que a massa gorda; a gordura central diminui mais que a gordura periférica e a densidade mineral óssea podem diminuir.⁸ Em um estudo em meninos adolescentes com BEI foram avaliadas as alterações na composição corporal e no metabolismo das proteínas, gorduras e glicose e na sensibilidade à insulina após 4 meses de tratamento com GH. Neste estudo foram observadas significativas mudanças na composição corporal como aumento na massa

magra, diminuição da massa gorda e melhora no perfil lipídico para risco cardiovascular, além de aumento na produção hepática de glicose e dos níveis de insulina no jejum. Concluiu-se que, durante a puberdade masculina, a resistência à insulina e a hiperinsulinemia são mais provavelmente atribuídas ao aumento de GH-IGF-1 do que dos esteróides sexuais.¹⁸

4.5.2 Acompanhamento durante o tratamento com GH

As crianças tratadas com GH devem ser monitorizadas para avaliação auxológica a cada 3 ou 4 meses com aferição da estatura, peso, avaliação do desenvolvimento puberal e ocorrência de efeitos adversos. A idade óssea deve ser feita periodicamente para reavaliar a altura preditiva e considerar intervenção para modificar o início da puberdade. A avaliação bioquímica pode ser feita por meio dos níveis de IGF-1 que podem ser dosados a cada 6 ou 12 meses com objetivo de avaliar a adesão do paciente ao tratamento, avaliar a sensibilidade ao GH e para ajustar a dose de GH, entretanto não se sabe a significância de níveis excessivamente elevados de IGF-1. Além do IGF-1, são dosados T4 livre e TSH após 3 ou 6 meses do início do tratamento e, a partir de então, anualmente para garantir que a função tireoidiana permaneça normal durante a terapia, uma vez que o GH pode aumentar a conversão de T4 em T3 e aumentar o metabolismo hormonal tireoidiano levando ao quadro de hipotireoidismo subclínico. Não há fortes evidências para monitorizar a tolerância à glicose, exceto nos pacientes obesos. Contudo, agências reguladoras têm enfatizado a necessidade de avaliar regularmente os níveis séricos de glicose. Estudos clínicos em que os parâmetros do metabolismo da glicose têm sido estudados observaram aumento do nível de insulina em jejum e da sua reposta à sobrecarga de glicose.⁸ Em um estudo em meninos adolescentes com BEI, após 4 meses de tratamento com GH, foi observado aumento no nível de insulina de jejum e da produção hepática de glicose em jejum, sem alteração da glicemia de jejum.¹⁸

Nas consultas de acompanhamento, deve-se avaliar a aderência ao tratamento, questionando quem aplica as injeções. Ao exame físico, devem-se avaliar as áreas da pele onde são administradas as injeções à procura de locais com fibrose; observar regularmente a presença de escoliose, hipertrofia de tonsilas, papiledema e sinais de deslizamento da cabeça do fêmur.⁸ Deve-se avaliar o estágio puberal a cada 6 meses, pois há relato de início da puberdade e aceleração na idade óssea em aproximadamente

1 ano em meninos e meninas que iniciaram tratamento com GH aos 8 anos de idade com a dose de $70\mu\text{g} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{dia}^{-1}$.²⁶ Entretanto outros dois estudos não mostraram qualquer efeito do GH no início da puberdade em ambos os sexos, em pacientes em uso de GH nas doses: $50\mu\text{g} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{dia}^{-1}$ e $30 \text{ UI} \cdot \text{m}^2 \cdot \text{semana}^{-1}$.²⁸

Existe recomendação a de que, após 1 ano de terapia com GH, as crianças com BEI devam ser avaliadas por meio da velocidade de crescimento SDS assim como a mudança do SDS da altura.¹⁰

A terapia com hormônio de crescimento é contra-indicada em casos de atividade tumoral e não deve ser usado em pacientes que apresentem as epífises fechadas.¹¹

4.5.3 Possíveis efeitos colaterais do tratamento com GH

Os possíveis efeitos colaterais do uso de GH em crianças com BEI são semelhantes aos relatados em pacientes em terapia com GH por outras indicações, porém a frequência desses efeitos adversos é geralmente menor naquelas com BEI. Não há relato de efeitos adversos de longa duração.

Os efeitos colaterais possíveis descritos são cefaléia, alterações visuais, náusea, vômito, edema periférico, artralgia, mialgia, parestesia, produção de anticorpos, hipotireoidismo e reações no local da injeção.¹¹ Em relação a efeitos colaterais de curto prazo, nenhum relato de caso de edema periférico, pancreatite ou hipertensão intracraniana benigna foi reportado. A incidência de efeitos adversos sérios tem sido baixa: desenvolvimento de deslizamento da cabeça do fêmur em 0.04% e alteração do metabolismo de carboidratos em 0.07%.⁸

Já em relação a efeitos colaterais de longo prazo, a potencial influência do GH no metabolismo dos carboidratos e a possível associação entre GH, IGF-1 e várias doenças neoplásicas ressaltam a necessidade de vigilância em relação à segurança do GH.⁸

Não há estudos em adultos com BEI que receberam tratamento com GH comparando com grupo controle. Nos pacientes adultos com história de terem nascido PIG e que receberam tratamento com GH, não se observou diferença nos fatores de risco para diabetes *mellitus* tipo 2 ou síndrome metabólica.⁸

Achados laboratoriais de que IGF-1 pode estimular crescimento de células tumorais *in vitro* associados à elevada prevalência de alguns tumores, particularmente

os de intestino, na acromegalia e os achados epidemiológicos da associação entre incidência de tumores e níveis plasmáticos de IGF-1 embasam a teoria de que o GH poderia afetar a formação de tumores.⁸

A diminuição da densidade mineral óssea quando há a associação de GH e GnRHa foi relatada na literatura,^{29,27} porém não há até o momento confirmação em um estudo controlado e randomizado com crianças e adolescentes com BEI. Sabe-se que, em pacientes com DGH, a combinação de GH e GnRHa tem ação transitória na densidade mineral óssea.

Não há consenso na necessidade de acompanhamento após o término do tratamento com GH.

4.5.4 Custo do tratamento com GH

Não há dúvida que o tratamento com GH biossintético é economicamente dispendioso. Em um editorial recente, foi calculado que o custo do tratamento de uma criança com GH varia de U\$ 5.000 a U\$ 40.000, tendo como base o custo de U\$40/mg do hormônio³³. Considerando a dose recomendada de 50µm/kg/dia, o custo estimado por cm de estatura ganho foi calculado entre U\$ 27,200 – U\$ 54,400.^{8,30,31} No Brasil, o custo atual é de R\$ 1.100,00/Kg/ano de tratamento.

4.5.5 Aspectos éticos do tratamento com GH

Não há motivo para que o tratamento da BEI seja visto como inaceitável do ponto de vista ético, se partirmos do conceito de saúde definido pela Organização Mundial de Saúde, de que saúde não é apenas a ausência de patologia, mas sim, um estado de bem-estar físico, mental e social.²¹

Os aspectos éticos do tratamento com GH têm sido extensamente discutidos, assim como o custo.⁸ O interesse da criança deve ser a principal preocupação. Os riscos, benefícios, custo, terapias alternativas devem ser levados em consideração. O primeiro objetivo do tratamento é alcançar uma estatura adulta normal. E o segundo objetivo desejado é o alcance de uma estatura normal durante a infância. Os médicos são responsáveis por envolver as famílias em uma discussão realista que deve abordar as expectativas de tratamento em relação ao ganho de estatura e à variabilidade dos resultados clínicos.¹⁰

II. OBJETIVOS

Os objetivos gerais deste estudo são: definir e classificar baixa estatura e avaliar o uso do hormônio de crescimento em pacientes com baixa estatura idiopática.

Os objetivos específicos são: fazer a revisão recente da literatura sobre baixa estatura idiopática; avaliar a velocidade de crescimento no primeiro ano de tratamento com hormônio de crescimento; avaliar a estatura no início do tratamento e ao final do primeiro ano de tratamento; avaliar o índice de massa corporal ao início do tratamento; avaliar o peso ao nascer dos pacientes e avaliar a estatura-alvo familiar dos pacientes.

III. PACIENTES E MÉTODOS

A revisão da literatura foi feita por meio de pesquisa de artigos científicos no banco de dados do www.pubmed.com, com limites de 1999 a 2009, que continham as palavras chaves: baixa estatura idiopática e hormônio de crescimento no título ou resumo (abstract).

Os pacientes avaliados apresentam o diagnóstico de baixa estatura idiopática, fazem uso de hormônio de crescimento e são acompanhados em clínica privada. Os pacientes fazem parte de um estudo multicêntrico internacional, que reúne treze pesquisadores brasileiros. O estudo e investigadores foram submetidos e aprovados pelo Comitê de Ética da Santa Casa de Misericórdia de São Paulo, que a cada 6 meses recebe relatório do grupo. Os pais e/ou responsáveis dos pacientes assinaram o termo de consentimento livre e esclarecido.

Os critérios de inclusão são pacientes que tenham o diagnóstico de baixa estatura idiopática e que façam uso de hormônio de crescimento como tratamento há, pelo menos, 1 ano.

Os critérios de exclusão são os pacientes que não se encaixem no diagnóstico de baixa estatura idiopática e/ou que façam uso de hormônio de crescimento há menos de 1 ano.

Os prontuários dos pacientes que contemplaram os critérios de inclusão e que assinaram o termo de consentimento livre e esclarecido (**Apêndice 1**) foram analisados e os seguintes dados obtidos: sexo do paciente, idade no início do tratamento, estatura no início do tratamento, estatura ao final do primeiro ano do tratamento, índice de massa corporal do paciente no início do tratamento, peso ao nascer, estatura dos pais.

A idade dos pacientes foi aferida em anos.

A estatura dos pacientes foi utilizada em número absoluto em cm e em forma de desvio-padrão por meio da fórmula:

SDS da estatura = (estatura do paciente – estatura média para idade e sexo) ÷ SD da estatura média para idade e sexo

O índice de massa corporal (IMC) foi calculado por meio da fórmula abaixo, e os valores obtidos foram plotados nos gráficos de IMC do CDC para cada gênero.

IMC (kg / m²): peso em kg ÷ (estatura em metros)²

A estatura-alvo familiar foi calculada por meio da seguinte fórmula proposta por Tanner:

Estatura-alvo familiar para meninos = (estatura do pai + estatura da mãe + 13cm) ÷ 2

Estatura-alvo familiar para meninas = (estatura do pai – 13cm + estatura da mãe) ÷ 2

Foram utilizados os gráficos do CDC (<http://www.cdc.gov/growthcharts>) com os percentis 3 e 97, estatura para idade, peso para idade e índice de massa corporal para idade, para meninos e meninas. **(Anexo 1)**

IV. RESULTADOS E DISCUSSÃO

Treze pacientes atenderam aos critérios de inclusão. **Figura 2** Sendo 3 (23,1%) do sexo feminino e 10 (76, 9%) do sexo masculino. **Figura 3.** Dados que estão de acordo

com a literatura que afirma que a BEI é encontrada mais em meninos que em meninas, independentemente da classe social.¹⁰

Crianças	Sexo	Peso no nascimento (g)	Estatura - alvo familiar (cm)	Idade no início do tratamento (anos)	Peso no início do tratamento (kg)	Estatura no início do tratamento (cm)	Estatura ao final do 1º ano (cm)	SDS da estatura inicial	SDS da estatura ao final do 1º ano
1	masculino	2.800	164,0	9,2	20,9	119,0	123,0	-2,29	-2,37
2	feminino	3.000	149,5	9,5	25,3	122,5	130,5	-1,83	-1,45
3	feminino	2.850	156,3	14,3	36,3	148,0	152,0	-1,98	-1,63
4	masculino	2.300	162,5	8,2	18,5	112,5	122,5	-2,57	-1,76
5	masculino	3.430	170,5	5,9	17,7	105,0	113,5	-1,74	-1,08
6	masculino	2.920	163,5	7,9	22,2	119,5	128,5	-1,05	-0,33
7	masculino	3.100	179,0	8,6	20,5	122,0	130,0	-1,23	-0,68
8	masculino	-	-	12,6	32,0	138,5	147,0	-1,62	-1,22
9	feminino	3.530	160,0	12,5	32,5	138,2	147,0	-1,95	-1,61
10	masculino	1.900	172,5	6,3	21,5	106,5	115,5	-1,88	-1,35
11	masculino	2.850	163,5	8,8	21,8	120,0	127,5	-1,75	-1,26
12	masculino	3.100	177,0	15,2	39,5	154,5	161,0	-1,82	-1,72
13	masculino	3.335	168,0	9,7	21,6	125,0	132,5	-1,67	-1,11

Figura 2. Pacientes incluídos no estudo

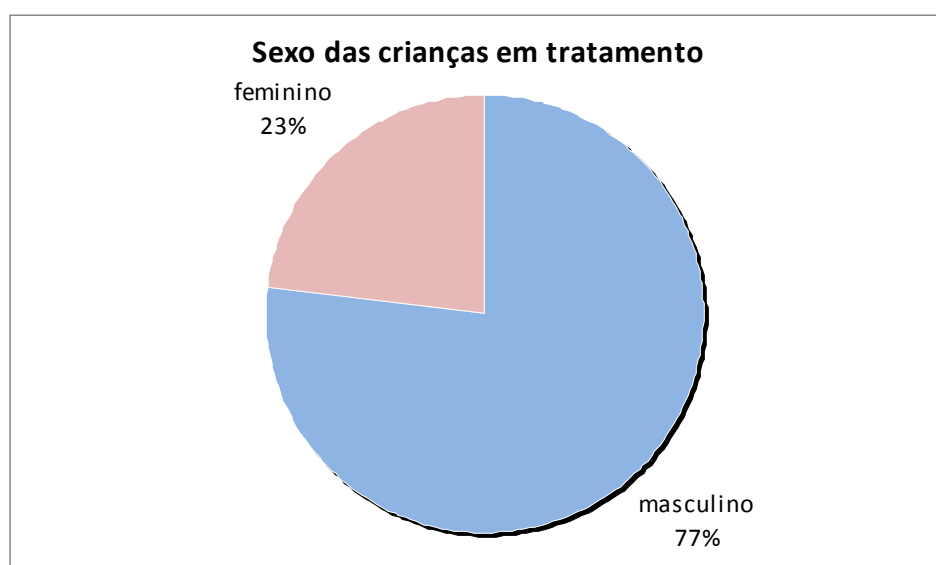


Figura3. Distribuição dos pacientes em relação ao gênero.

A média de idade no início do tratamento foi de 9,9 anos, e a mediana foi 8 anos.

Figura 4. A idade cronológica no início do tratamento é um dos principais fatores que determinam a amplitude da resposta ao GH, durante o primeiro ano de tratamento, sendo a melhor resposta quanto menor a idade cronológica.^{8,17}

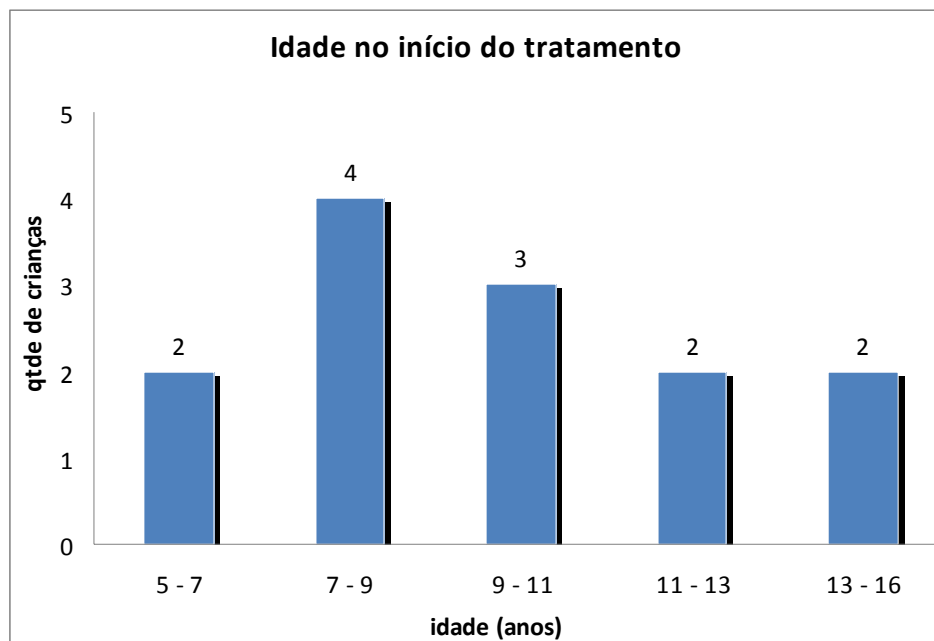


Figura 4. Distribuição da idade no início do tratamento

A velocidade média no primeiro ano de tratamento foi de 7,64 cm/ano, variando de 4 cm/ano a 10 cm/ano. **Figura 5.** Os pacientes que apresentaram menor velocidade no primeiro ano estavam em uso de associação de análogo do GnRH. Um menino apresentou a melhor velocidade no primeiro ano de tratamento. Como discutido anteriormente, a velocidade de crescimento absoluta é influenciada e varia com a idade do paciente. Utilizando o gráfico proposto por Rosenfeld e col.²² que tem como abscissa a idade do paciente no início do tratamento e na ordenada a velocidade de crescimento no primeiro ano de tratamento e levando em consideração o ponto de corte de $\geq -1SD$ como boa resposta ao tratamento, dos 13 pacientes, 11 (84,6%) apresentaram boa resposta ao tratamento e 2 (15,4%) apresentaram uma resposta ruim ao tratamento, sendo uma menina e um menino.

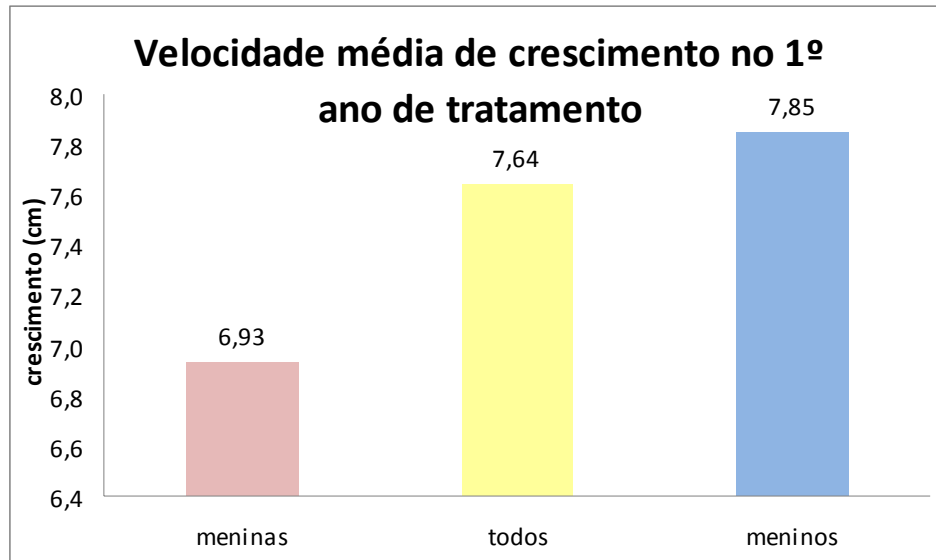


Figura 5. Velocidade média de crescimento no primeiro ano de tratamento em meninas, meninos e em todos os pacientes.

Usando a variação do desvio padrão (delta SDS), a média de variação no primeiro ano de tratamento foi de +0,45, variando de -0,08 a +0,81. **Figura 6.** Os resultados foram concordantes com a literatura que relata que o melhor ponto de corte para resposta adequada ou inadequada é desconhecido, mas uma boa resposta ocorre quando há um ganho aproximado de 0.3-0.5 SD no primeiro ano de terapia com GH. 8

Nos meninos a média foi de +0,47, já nas meninas a média foi de +0,35. Os pacientes que apresentaram o menor e o maior ganho no SDS eram ambos do sexo masculino. A média do SDS inicial dos pacientes, no início do tratamento era de -1,8 SDS e ao final do primeiro ano de tratamento era de -1,35 SDS.

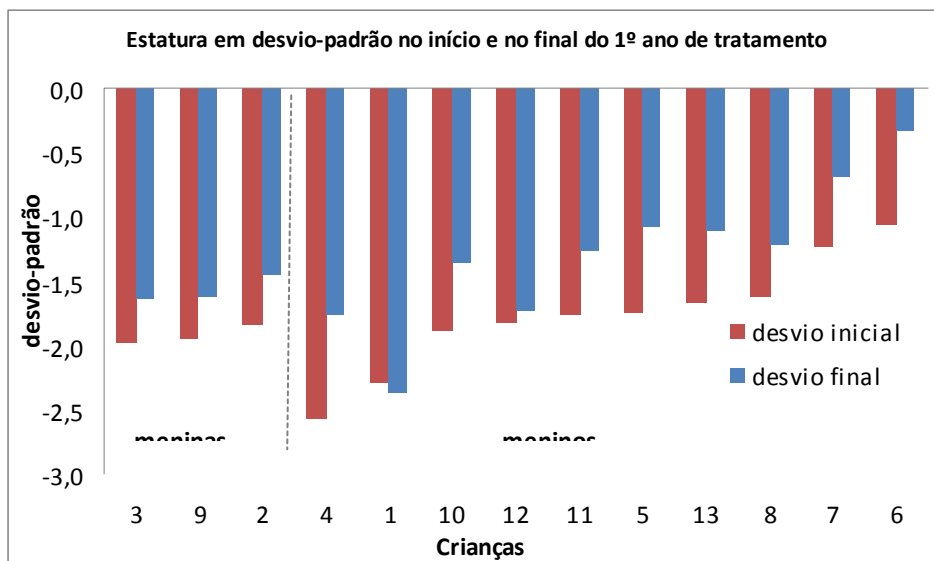


Figura 6. Estatura em desvio padrão no início e fim do primeiro ano de tratamento A linha azul na vertical separa as meninas dos meninos.

A média da estatura absoluta no início do tratamento foi de 125,5cm, variando de 105 cm a 154,5cm. Nas meninas a média da estatura absoluta inicial foi de 136,2cm, variando de 122,5 a 148. Nos meninos esta média foi de 122,3cm, variando de 105 cm a 154,5cm. A média da estatura absoluta ao final do primeiro ano entre todos os pacientes foi de 133,1cm. Entres as meninas esta média foi de 143,2cm. Entre os meninos, 130,1cm. **Figura 7.** As estaturas absolutas ao início do tratamento dos pacientes do sexo masculino e do sexo feminino foram plotadas nos gráficos do CDC (**Figuras 8 e 9**, respectivamente). A severidade da BE em relação a estatura alvo familiar é outro fator importante na resposta ao GH durante o primeiro ano de tratamento.^{8,17}

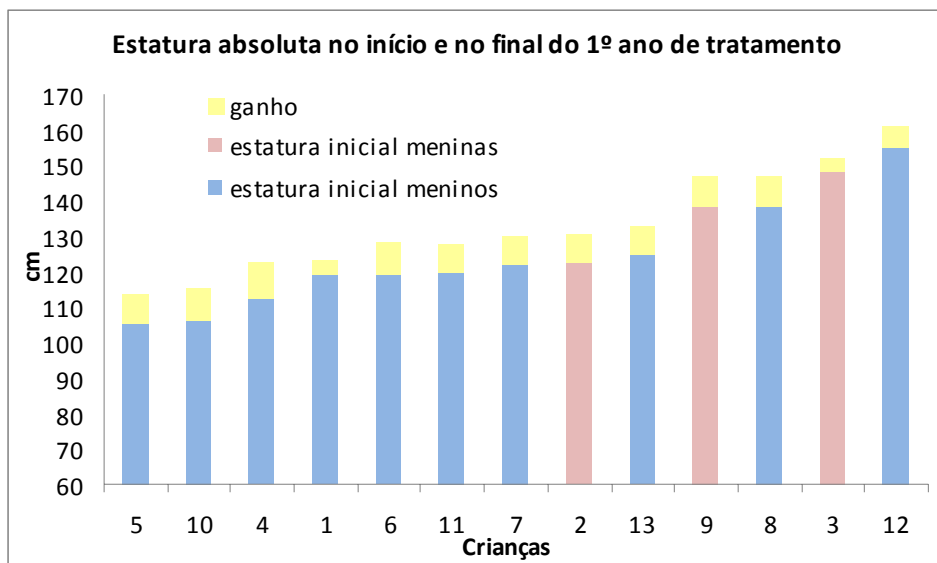


Figura 7. Estatura absoluta no início e no fim do primeiro ano de tratamento.

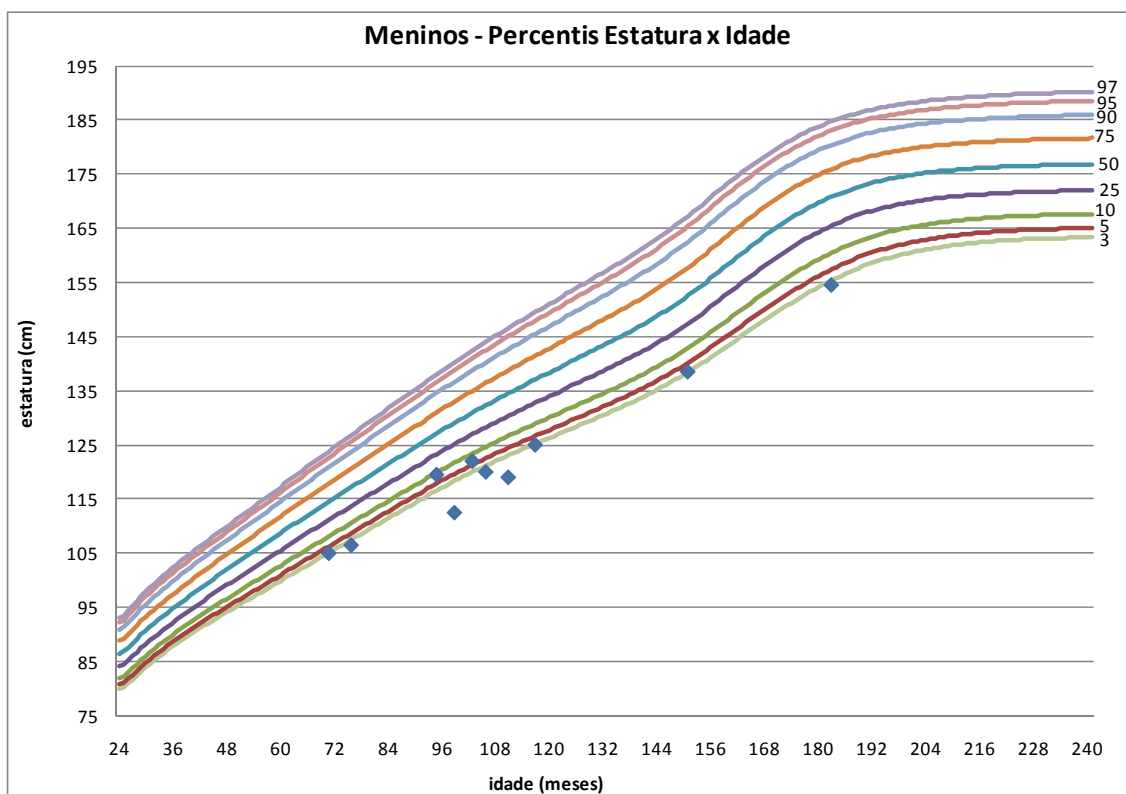


Figura 8. Estatura absoluta inicial dos pacientes do sexo masculino

(<http://www.cdc.gov/growthcharts>)

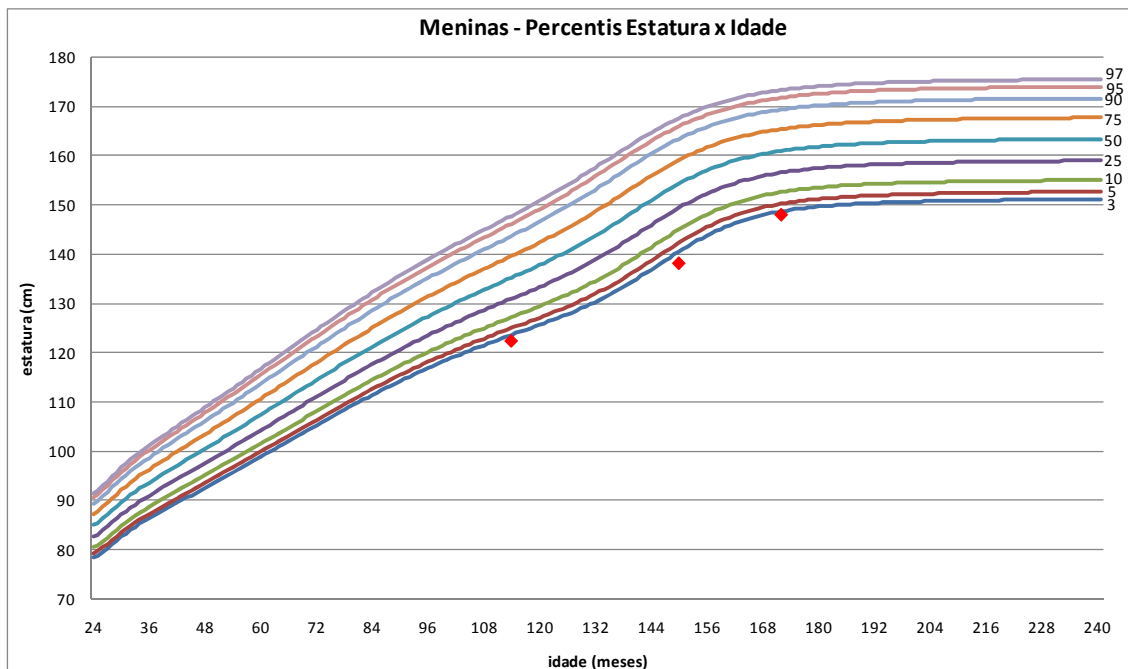


Figura 9. Estatura absoluta inicial dos pacientes do sexo feminino

(<http://www.cdc.gov/growthcharts>)

O IMC dos pacientes variou de 13,8 kg/m² a 19 kg/m². Os valores do IMC das crianças do sexo masculino e feminino foram plotados nos gráficos do CDC (Figuras 10 e 11, respectivamente). Em um estudo com 214 crianças com BEI, observou-se uma diminuição no IMC destas crianças.³²

Embora não tenhamos avaliação estatística, observa-se que os pacientes com maior IMC apresentaram maior velocidade de crescimento. **Figura 12.** Vários são os fatores que afetam a resposta ao tratamento com GH, sendo o peso um deles, quanto mais pesada é a criança melhor a resposta ao tratamento.²⁵

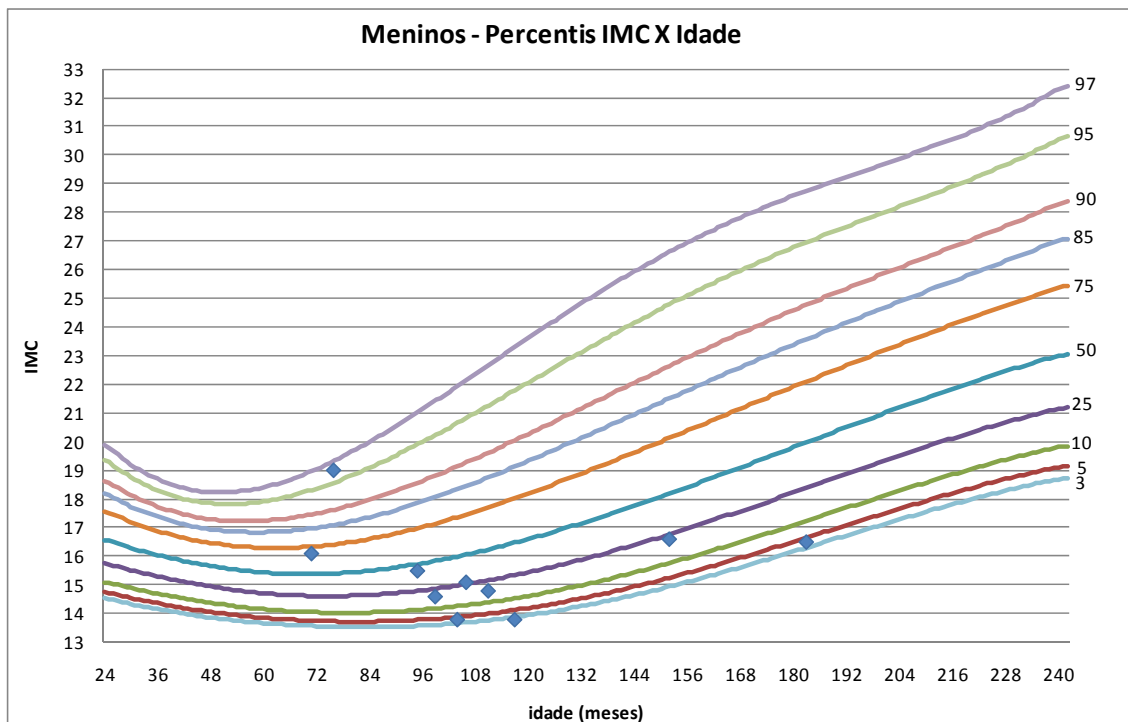


Figura 10. IMC dos pacientes do sexo masculina no início do tratamento (<http://www.cdc.gov/growthcharts>)

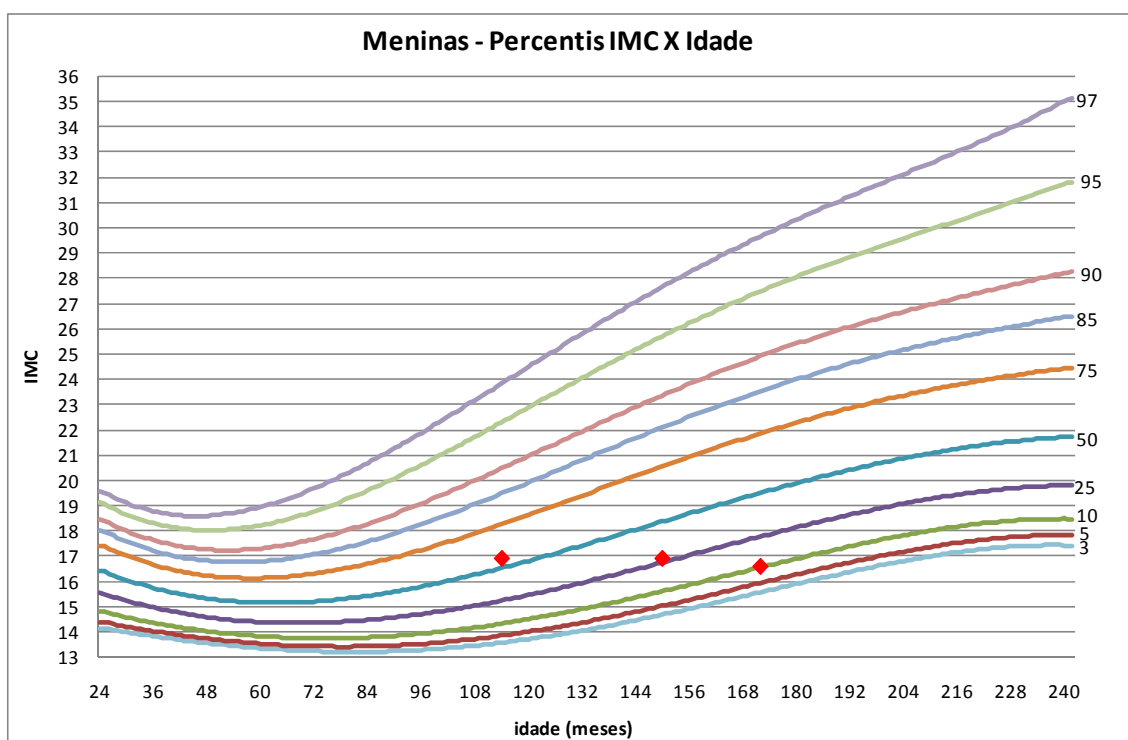


Figura 11. IMC dos pacientes do sexo feminino no início do tratamento (<http://www.cdc.gov/growthcharts>)

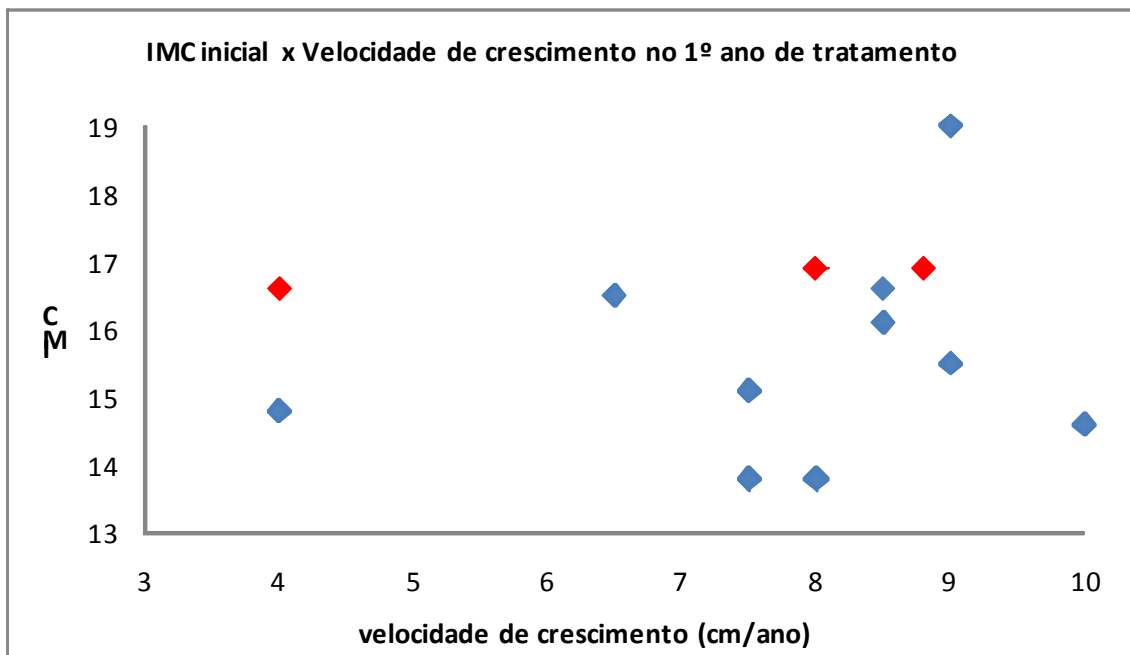


Figura 12. Velocidade de crescimento no primeiro ano de tratamento com GH versus índice de massa corporal. Em azul os pacientes do sexo masculino e, em vermelho, os pacientes do sexo feminino.

Os dados dos pesos de nascimento foram coletados em 12 dos 13 pacientes do estudo. Dois dos 12 pacientes (16,7%), ambos do sexo masculino, foram recém-nascidos pré-termo e adequados para idade gestacional (AIG). Todos os outros pacientes (83,3%) foram recém-nascidos a termo. O peso médio de nascimento foi de 2926g, variando de 1900g a 3530g, com mediana de 3000g. **Figura 13** A média dos pesos nas meninas foi de 3127g e, nos meninos, 2860g. **Figura14**

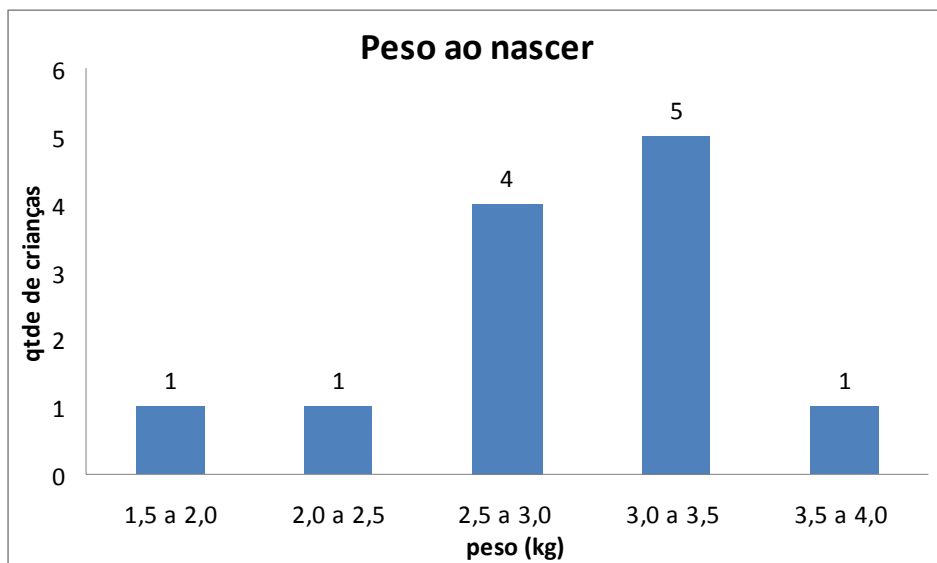


Figura 13. Peso ao nascer de 12 dos 13 pacientes do estudo

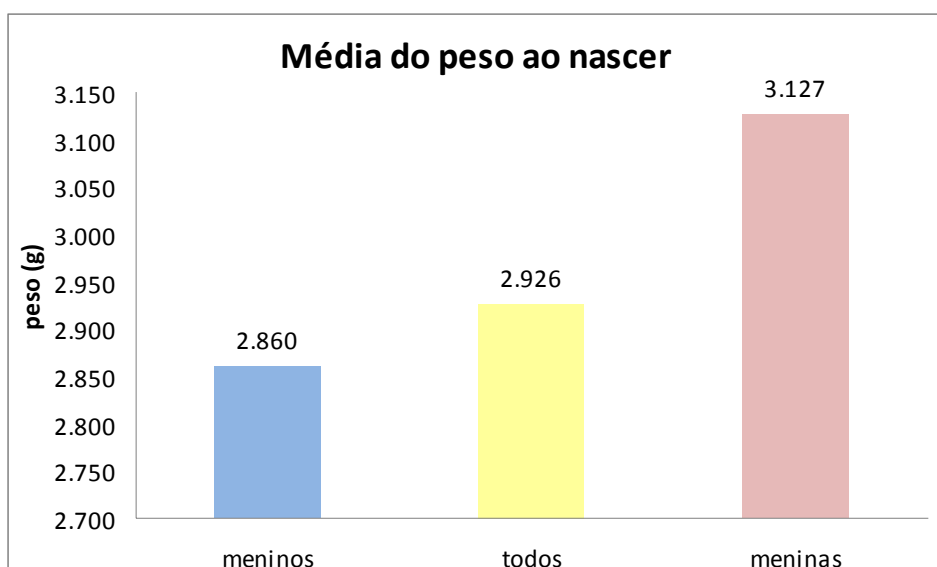


Figura 14. Média do peso ao nascer de 12 dos 13 pacientes.

As estaturas dos pais foram coletadas em 12 dos 13 pacientes. A média da estatura - alvo familiar foi de 165,5cm, variando de 149,5cm a 170,5 cm. **Figura 15** A média entre as meninas foi de 155,3cm e, entre os meninos, 168,9cm. **Figura 16**

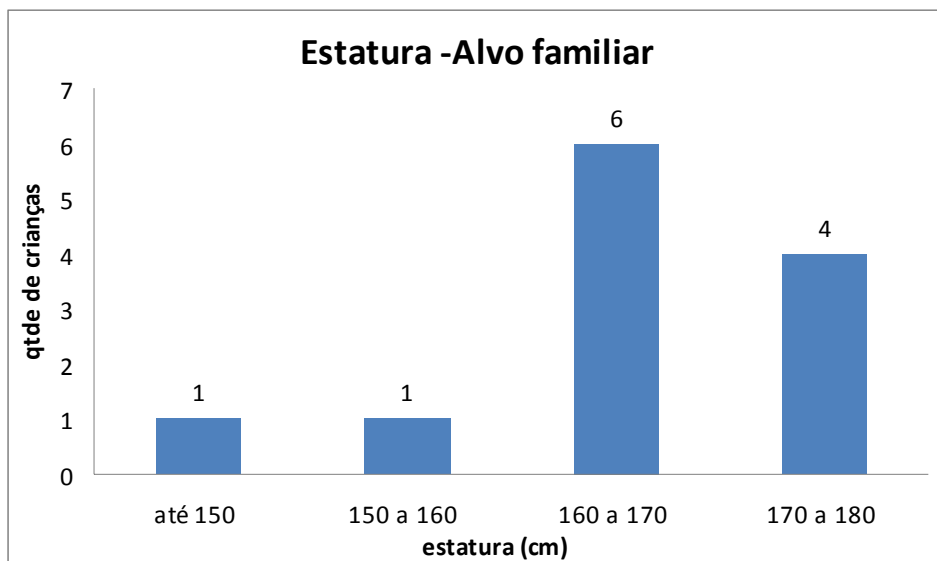


Figura 15. Estura-alvo familiar de 12 dos 13 pacientes

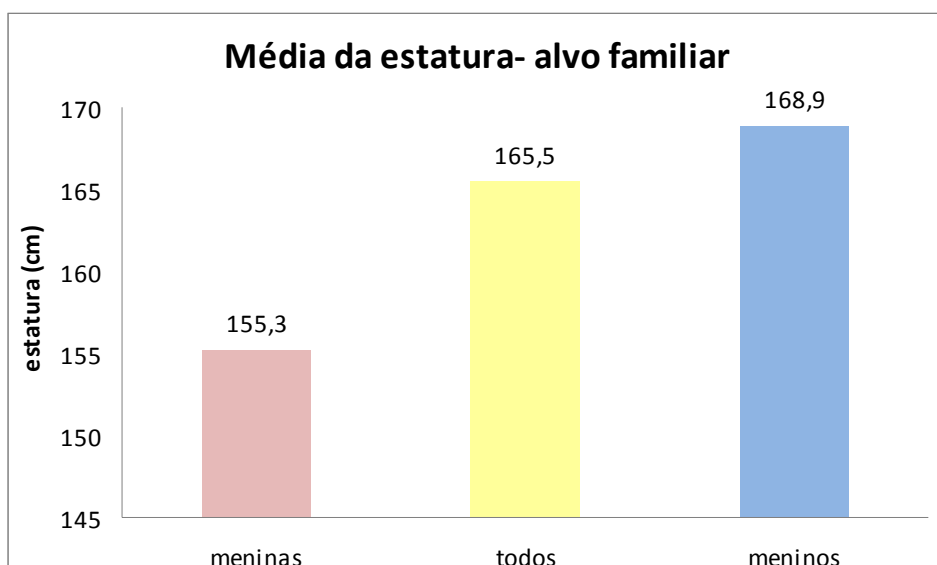


Figura 16. Média da estatura-alvo familiar de 12 dos 13 pacientes

IV. CONCLUSÃO

São várias as etiologias da baixa estura. Os pacientes com BEI formam um grupo heterogêneo e são a maioria das crianças com BE. O tratamento com GH é eficaz na BEI; entretanto, é longo e de alto custo. A decisão terapêutica deve levar em consideração a vontade da criança, os aspectos éticos, psicossociais, econômicos e

critérios clínicos e laboratoriais. A base molecular da BEI constitui um vasto campo e um dos grandes desafios da pesquisa nesta área da medicina.

V. BIBLIOGRAFIA

1. Wit, J. M. et al. Idiopathic short stature: Definition, epidemiology, and diagnostic evaluation. *Growth Hormone and IGF Research* 18(2008) 89-110
2. Williams Textbook of Endocrinology 11th edition. Chapter 23
3. Masala A, Atzeni MM, Alagna S, et al: Growth hormone secretion in polytransfused prepubertal patients with homozygous beta-thalassemia. Effect of long-term recombinant GH (recGH) therapy. *J Endocrinol Invest* 2003; 26:623-628.
4. Cavallo L, De Sanctis V, Cisternino M, et al: Final height in short polytransfused thalassemia major patients treated with recombinant growth hormone. *J Endocrinol Invest* 2005; 28:363-366.
5. Wilson DM, Lee PD, Morris AH, et al: Growth hormone therapy in hypophosphatemic rickets. *Am J Dis Child* 1991; 145:1165-1170.
6. Wilson DM: Growth hormone and hypophosphatemic rickets. *J Pediatr Endocrinol Metab* 2000; 13:993-998.
7. Baroncelli GI, Bertelloni S, Ceccarelli C, et al: Effect of growth hormone treatment on final height, phosphate metabolism, and bone mineral density in children with X-linked hypophosphatemic rickets. *J Pediatr* 2001; 138:236-243.
8. Wit J. M. et al. Idiopathic short stature: Management and growth hormone treatment. *Hormone and IGF Research* 18(2008) 111-135
9. Rosenfeld R.G. IGF-1 therapy in growth disorders. *European Journal of Endocrinology*.(2007) 157 S57-S60
10. Cohen P. et al. Consensus Statement on the Diagnosis and Treatment of Children with Idiopathic Short Stature: A Summary of the Growth Hormone Research Society, the Lawson Wilkins Pediatric Endocrine Society, and the European Society for Paediatric Endocrinology Workshop. *J Clin Endocrinol Metab*. Nov. 2008. 93 (11): 4210-4217
11. Bryant J. et al. Recombinant growth hormone for idiopathic short stature in children and adolescents (Review). *The Cochrane Library* 2009, Issue 1
12. Han JC, Balagopal P, Sweeten S, et al: Evidence for hypermetabolism in boys with constitutional delay of growth and maturation. *J Clin Endocrinol Metab* 2006; 91:2081-2086.

13. Rosenfeld R. G. The molecular basis of idiopathic short stature. *Growth Hormone and IGF Research*. Jul. 2005. S3-S51
14. Rosenfeld R. G. et al. Editorial: Toward a Molecular Basis for Idiopathic Short Stature. *J Clin Endocrinol Metab*. Março 2004; 89 (3):1066-1067
15. World Health Organization 2008 The WHO child growth standards. www.who.int/childgrowth/en
16. Balen H.V. et al. Growing up with idiopathic short stature: psychosocial development and hormone treatment; a critical review. *Arch Dis Child*. 2006; 91:433-439
17. Longui C. A. Uso de GH em Pacientes com Baixa Estatura Idiopática. *Arq Bras Endocrinol Metab* 2008; 52/5.
18. Hannon T. S. et al. Growth Hormone Treatment in Adolescent Males with Idiopathic Short Stature: Changes in Body Composition, Protein, Fat, and Glucose Metabolism. *J Clin Endocrinol Metab*. Agosto 2007;92: 3033-3039
19. Grumbach M. M. Estrogen, bone, growth and sex: a sea change in convention wisdom. *J. Pediatr. Endocrinol. Metab*. 13 2000; Suppl.6: 1439-1455
20. Hintz R. L. Growth hormone treatment of idiopathic short stature: Clinical studies. *Growth Hormone and IGF Research* Jul. 2005. S6-S8
21. Kelnar C. J. H. ET al. Should We Treat Children with Idiopathic Short Stature? *Horm Res* 1999, 52: 150-157
22. Bakker B. et al. Height Velocity Targets from the National Cooperative Growth Study for the First-Year Growth Hormone Responses in Short Children. *J Clin Endocrinol Metab*. Fevereiro 2008; 93 (2):352-357
23. Kamp G. A. et al. High dose growth hormone treatment induces acceleration of skeletal maturation and an earlier onset of puberty in children with idiopathic short stature. *Arch. Dis. Chil*. 2002; 87: 215-220
24. Ranke M.B. et al. Age at Growth Hormone Therapy Start and First-Year Responsiveness to Growth Hormone Are Major Determinants of Height Outcome in Idiopathic Short Stature. *Horm Res* 2007; 68:53-62
25. Finkelstein B.S. et al. Effect of Growth Hormone Therapy on Height in Children With Idiopathic Short Stature. A meta-analysis. *Arch Pediatr Adolesc Med*. 2002;156:230-240
26. Kamp G. A. et al. High dose growth hormone treatment induces acceleration of skeletal maturation and an earlier onset of puberty in children with idiopathic short stature, *Arch. Dis. Child* 2002; 87: 215-220

27. Crowe B. J. et al. Effect of growth hormone dose on bone maturation and puberty in children with idiopathic short stature. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2006; 91: 169-175

28. McCaughey E. S. et al. Randomised trial of growth hormone in short normal girls. *Lancet* 1998; 351: 940-944

29. Yanovski J. A. et al. Treatment with a luteinizing hormone-releasing hormone: a controversial issue. *N. Engl. J. Med.* 2003; 348: 908-917

30. Hindmarsh P. C. et al. Use of growth hormone in children. *Nat, Clin, Pract. Endocrinol. Metab.* 2006; 2:260-268

31. Wit J. M. et al. Spontaneous growth and response to growth hormone treatment in children with growth hormone deficiency and idiopathic short stature. *Horm. Res.* 1996; 39: 295-302

32. Wudy S. A. et al. Children With Idiopathic Short Statura are Poor Eaters and Have Decreased Body Mass Index. *Pediatrics* Julho 2005; 116: e52-e57

33. Freemark M. Editorial: Growth hormone treatment of "idiopathic short stature": not so fast. *J Clin. Endocrinol. Metab.* 2004 ; 89: 3138-3139

APÊNDICE A

Termo de Consentimento Livre e Esclarecido

Prezados Pais (ou representantes legais),

Com o objetivo de aumentar o conhecimento médico sobre o tratamento da deficiência de crescimento em crianças, vários bancos de dados foram desenvolvidos para armazenar e analisar essa informações. O KIGS é um banco de dados internacionalmente existe há 18 anos e é aberto a crianças com deficiência de crescimento que receberam prescrição com Genotropin®, o hormônio de crescimento produzido por laboratórios Pfizer. Os pacientes são acompanhados, sempre que possível, até a altura final na idade adulta. Esse banco de dados é mantido pela Pfizer, na Suécia, e mais de 2000 médicos em mais de 40 países estão envolvidos na construção deste banco de dados. Não há nenhum custo para o paciente e nenhuma indenização é dada aos pacientes durante a coleta desses dados.

Dados do prontuário médico sobre o crescimento da criança, doenças e outros tratamentos durante o período de tratamento com Genotropin® são passados para formulários especiais, pelo próprio médico da criança ou por seu auxiliar. Esses formulários são enviados à central do KIGS. Cada formulário contém um código, ao invés do nome da criança, e os dados colhidos estão vinculados apenas a esse código. Assim, o nome da criança nunca é mencionado nesses formulários, garantindo desta forma, a total confidencialidade das informações relativas à criança. Caso necessário, os dados também podem ser avaliados por representantes das Autoridades de Saúde, Conselho de Revisão Institucional, Comitês de Ética e Pesquisa ou pela Pfizer em conjunto com os monitores e o próprio médico.

Os principais dados coletados são sobre a eficiência e a segurança do tratamento com o Genotropin® e os resultados das análises realizadas com esses dados são publicados uma ou mais vezes por ano. Os resultados nunca estarão ligados à identidade do paciente. Relatórios a respeito da evolução do crescimento de cada criança participante do KIGS são enviados ao médico da criança toda vez que novos dados do paciente são registrados na base de dados.

Em pacientes do sexo feminino, a ocorrência de gravidez durante a participação no KIGS, deve ser prontamente informada ao médico envolvido no KIGS.

A participação no KIGS é voluntária, O tratamento médico não é influenciado pela decisão de participar. Uma criança participante no KIGS sempre tem o direito de solicitar os dados relativos a ela que tenham sido registrados no banco de dados no KIGS, a qualquer momento, sem prejuízo a continuidade de seu tratamento.

Se você tiver qualquer dúvida a respeito do KIGS, o Dr. -----
 -----ficará à sua disposição para reponder, através do telefone-fax----- ou e-
 mail-----.

Portanto, após ler as explicações acima e retiradas as dúvidas que porventura ainda permaneceram, assine o termo abaixo descrito:

“Eu concordo em permitir que o paciente (criança) ----- participe do KIGS. Eu entendo que a participação neste banco de dados internacional é voluntária e que eu tenho o direito de retirar a criança do mesmo a qualquer momento. Eu li as informações sobre o KIGS e todas as minhas dúvidas foram respondidas. Eu concordo que os dados para este banco de dados internacional, sem mencionar o nome da criança, podem ser enviados para avaliação, armazenamento e processamento eletrônico. Entendo que receberei uma cópia deste formulário de consentimento, o qual eu assinei e das informações dos consentimento livre e esclarecido.

Eu fui informado a respeito e permito que os registros da criança sejam também avaliados pelos representantes da Pfizer para fins de monitorização e auditoria, bem como pelas Autoridades de Saúde-Regulatórias”

Nome:

Pai ou representante legal

Assinatura:

Data:

Pai ou representante legal

Atenção: Quando a idade do paciente permitir (crianças maiores e adolescentes), o paciente também assina juntamente com um dos pais ou representante legal:

Nome do paciente:

Assinatura do paciente:

Data:

Declaração do administrados do Termo de consentimento Livre e Esclarecido

“Confirmo que o paciente e seu pai, mãe ou representante legal foram informados sobre a natureza, o significado e as consequências deste banco de dados. As informações para os pais e o paciente foram discutidas e entregues com o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido”.

Nome:

(Administrador do Termo de Consentimento Liver e Esclarecido)

Assinatura:

Data:

ANEXO A

ANEXO B

ANEXO C

ANEXO D

