

UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARANÁ

LETÍCIA ROCHA BATISTA

**TRATAMENTO DA BAIXA ESTATURA IDIOPÁTICA: EXPERIÊNCIA DA
UNIDADE DE ENDOCRINOLOGIA PEDIÁTRICA**

CURITIBA

2017

LETÍCIA ROCHA BATISTA

**TRATAMENTO DA BAIXA ESTATURA IDIOPÁTICA: EXPERIÊNCIA DA
UNIDADE DE ENDOCRINOLOGIA PEDIÁTRICA**

Artigo apresentado como requisito parcial à conclusão do Curso de Especialização em Endocrinologia Pediátrica do Departamento de Pediatria do Setor de Ciências da Saúde da Universidade Federal do Paraná.

Orientadora: Prof^a. Dr^a. Rosana Marques Pereira

CURITIBA

2017

TRATAMENTO DA BAIXA ESTATURA IDIOPÁTICA: EXPERIÊNCIA DA UNIDADE DE ENDOCRINOLOGIA PEDIÁTRICA

Autores: Letícia Rocha Batista¹

Gabriela de Carvalho Kraemer²

Julienne Angela Ramires de Carvalho³

Luiz De Lacerda⁴

Marcella Rabassi de Lima⁵

Mônica Nunes Lima Cat⁶

Suzana Nesi França⁷

Rosana Marques Pereira⁸

1- Médica Residente de Endocrinologia Pediátrica, Departamento de Pediatria, Hospital de Clínicas, Universidade Federal do Paraná

2- Endocrinologista Pediátrica, Unidade de Endocrinologia Pediátrica, Hospital de Clínicas, Universidade Federal do Paraná

3- Professora Adjunta do Departamento de Pediatria, Unidade de Endocrinologia Pediátrica, Hospital de Clínicas, Universidade Federal do Paraná

4- Professor Senior do Departamento de Pediatria, Unidade de Endocrinologia Pediátrica, Hospital de Clínicas, Universidade Federal do Paraná

5- Endocrinologista Pediátrica, Unidade de Endocrinologia Pediátrica, Hospital de Clínicas, Universidade Federal do Paraná

6- Professora Adjunta do Departamento de Pediatria, Hospital de Clínicas, Universidade Federal do Paraná

7- Professora Adjunta do Departamento de Pediatria, Unidade de Endocrinologia Pediátrica, Hospital de Clínicas, Universidade Federal do Paraná

8- Professora Adjunta do Departamento de Pediatria, Unidade de Endocrinologia Pediátrica, Hospital de Clínicas, Universidade Federal do Paraná

Correspondência: Letícia Rocha Batista

leticia.rochatista@gmail.com

Rua Padre Camargo, 250. Unidade de Endocrinologia Pediátrica, Hospital de Clínicas, Universidade Federal do Paraná. CEP 80060-140.

Telefone: (41) 3204-2311

Título abreviado: Tratamento da baixa estatura idiopática

Palavras-chave: Estatura final; baixa estatura idiopática; hormônio de crescimento

Número de palavras: 2711 palavras

Tipo de manuscrito: Artigo original

RESUMO

Objective: To evaluate the efficacy of treatment of children and adolescents with idiopathic short stature (ISS) attended at a Public University Hospital in Brazil.

Patients and methods: Review of 134 charts of patients with indication for recombinant growth hormone (GHR) between May 2007 and May 2017 and collection of the following data: sex, chronological age, weight and length at birth, pubertal stage, Z-score of target stature (TS), GH peak with clonidine and/or insulin hypoglycemia, prescribed GHR dose, adjuvant treatment, duration of treatment, final stature (FS) Z-score. Stature Z-score and Z-score of the final stature prevision (FSP) were obtained pre-treatment and annually.

Results: 65 patients fulfilled the ISS criteria; 33 were on treatment (> 12 months) and 10 reached FS. IGF-1 was normal in 92.3% and all had one or both of the responsive stimulus tests (peak > 5.0 ng/mL). The Z-score of stature at the 1st, 2nd, 3rd, 4th ($p < 0.01$) and 5th ($p = 0.01$) years of treatment were higher than the Z-score of initial stature. The FSP Z-score at the 1st, 2nd, 3rd ($p < 0.01$) and 4th years ($p = 0.01$) of treatment was higher than the Z-score of the initial FSP. All patients who achieved FS used adjuvant treatment. The FS Z-score was not different from the TS Z-score ($p = 0.24$). Stature gain ranged from 0.9 to 7.9 cm.

Conclusion: The treatment of children with ISS is safe and effective, but with great variability of response. Its administration should be individualized considering psychosocial benefits, adverse effects and costs.

INTRODUÇÃO

Baixa estatura idiopática (BEI) é definida como uma condição na qual a estatura de um indivíduo é menor que 2 desvios-padrão (DP) da média da estatura correspondente para uma dada idade, sexo e grupo populacional, sem evidências de anomalias sistêmicas, endócrinas, nutricionais ou cromossômicas (1,2). Esta definição inclui crianças baixas com “atraso constitucional do crescimento e puberdade” e “baixa estatura familiar” (3,4).

As crianças com BEI têm peso de nascimento normal, hormônio do crescimento suficiente, proporções corporais normais, ingesta calórica suficiente e ausência de transtorno psiquiátrico (2,5). Este diagnóstico descreve um grupo heterogêneo de crianças que apresentam baixa estatura (BE) sem uma causa identificada, sendo, portanto, um diagnóstico de exclusão. Estima-se que cerca de 60% a 80% de todas as crianças com estatura ≤ -2 DP se encaixam nesta definição (3,6).

A BE pode ser um fator de risco para problemas psicossociais, como imaturidade social, infantilização, baixa autoestima e ocorrência de intimidação (1).

O tratamento da BEI com hormônio do crescimento recombinante (GHR) é controverso. Enquanto alguns estudos prospectivos, randomizados e controlados mostram uma média de estatura final maior nos indivíduos tratados ao longo do crescimento linear (7,8,9); outros referem que o uso do GHR não é eficaz para promover aumento significativo na estatura final (10,11). As respostas ao tratamento são variáveis e os questionamentos sobre os efeitos, custos, riscos e ética do tratamento permanece em discussão (12,13). O GHR é usado para o tratamento de pacientes com BEI desde 2003, quando o *Food and Drug Administration* (FDA), órgão governamental do Departamento de Saúde e Serviços Humanos dos Estados Unidos (EUA), aprovou sua indicação para o tratamento de crianças com estatura $< -2,25$ DP da média, e previsão da estatura final $< 1,60$ cm para meninos e $< 1,50$ cm para meninas. Na Europa, a agência reguladora de medicamentos *European Medicines Agency* (EMA) não aprova o uso de GHR para crianças com BEI (5).

No Brasil, o tratamento com GHr é aprovado pela Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) para pacientes com deficiência de hormônio do crescimento (1988), Síndrome de Turner (2001), pequenos para idade gestacional (PIG) sem *catch-up* (2007), Síndrome de Prader-Willi (2007) e BEI (2011). O Sistema Único de Saúde disponibiliza o GHr para o tratamento de deficiência de hormônio do crescimento e Síndrome de Turner. A Secretaria de Estado da Saúde do Paraná estabeleceu em 2011 uma Câmara Técnica para avaliar a indicação de GHr para crianças com BEI e para outros distúrbios do crescimento não contemplados pelos Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas (PCDT) do Ministério da Saúde.

A Unidade de Endocrinologia Pediátrica (UEP) do HC-UFPR é pioneira na utilização do GHr no Brasil desde 1988, e contribuiu para a estruturação do Programa Estadual de fornecimento do GHr para tratamento de crianças e adolescentes com BE. Este trabalho tem como objetivo avaliar a eficácia do tratamento de crianças com BEI, atendidos em um Hospital Público Universitário do Brasil.

MÉTODO

Trata-se de um estudo observacional, analítico, de coorte, retrospectivo, no qual foram incluídos pacientes de ambos os sexos, tratados por BEI com GHr na UEP do Hospital de Clínicas (HC), Universidade Federal do Paraná (UFPR), no período entre maio de 2007 e maio de 2017. O projeto de pesquisa foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa em Seres Humanos do HC da UFPR.

Foram incluídos no estudo pacientes que preenchessem os critérios para BEI: estatura <3^o percentil, de acordo com as curvas de estatura de Tanner e Whitehouse (14) ou apresentar estatura <2 DP em relação à estatura alvo, que não apresentassem doença sistêmica crônica, doença endócrina, síndrome dismórfica, displasia esquelética, histórico de uso crônico de glicocorticoide ou de ter nascido PIG.

Os seguintes dados foram coletados dos prontuários e registrados no instrumento de coleta de dados: sexo, data de nascimento, idade cronológica (IC) na 1^a consulta, idade gestacional, peso e comprimento ao nascimento, estatura dos pais, estatura alvo, histórico familiar de baixa estatura, valores de GH (ng/mL) nos testes de estímulo (clonidina e/ou hipoglicemia insulínica), IC no início do tratamento, dose (mg/kg/dia) de GHr prescrita, tratamento adjuvante com outras drogas, duração do tratamento, estatura final (cm e escore-Z). Estatura, (cm e escore-Z), peso, estágio puberal, velocidade de crescimento, idade óssea e previsão da estatura final, foram obtidos pré-tratamento e anualmente.

Os dados obtidos foram digitados em planilha eletrônica (*Microsoft Excel*®), conferidos e exportados para posterior análise estatística (*Statistica v 10.0- Statsoft*®).

A classificação dos nascidos PIG foi realizada de acordo com a curva de *Fenton 2013*, sendo excluídos do estudo pacientes com peso e/ou estatura ao nascer <-2 DP (15).

Os testes de estímulo de secreção de GH (clonidina e hipoglicemia insulínica) foram considerados responsivos quando o valor de pico de GH foi maior que 5 ng/mL (16). (Quimioluminescência, *Liaison*® GH).

Os valores de IGF-1 foram classificados de acordo com o percentil e em relação à IC e ao sexo em: baixo (<5º percentil), normal (5º-95º percentil) ou alto (>95º percentil). (Quimioluminescência, *Liaison*® IGF-1).

O escore-Z de estatura dos pacientes, dos pais e de estatura alvo, foram calculados pelo programa da Organização Mundial de Saúde *WHO AnthroPlus v1.0.4* (17). Foi considerada baixa estatura materna ou paterna quando o escore-Z de estatura era ≤ -2 DP.

A idade óssea foi avaliada de acordo com o método de Greulich e Pyle e a previsão da estatura final foi calculada pelo método de Bayley-Pinneau (18).

A estatura final foi definida por velocidade de crescimento ≤ 2 cm/ano em ambos os sexos e/ou idade óssea ≥ 15 anos para meninas e ≥ 17 anos para meninos.

A dose inicial prescrita de GHr foi de 0,05 mg/kg/dia, sendo ajustada na evolução conforme o peso, valores de IGF-1 e eficácia do tratamento.

As medidas de tendência central e de dispersão foram expressas em médias e desvio padrão (média \pm DP) para as variáveis contínuas de distribuição simétrica e em medianas, valores mínimo e máximo (mediana, mínimo – máximo) para as de distribuição assimétrica. As variáveis categóricas foram expressas em frequências absolutas e relativas.

A estimativa da diferença de variáveis contínuas de distribuição normal foi realizada pelo teste paramétrico, teste t de *Student*, enquanto que para variáveis de distribuição assimétrica, o teste não-paramétrico, teste de Mann-Whitney e Anova de Friedman com teste post hoc de Wilcoxon. Para todos os testes foi considerado um nível mínimo de significância de 5% e poder de teste mínimo de 90%.

RESULTADOS

Foram revisados 134 prontuários de pacientes em uso de GHr de acordo com CID E34.3 (nanismo sem causa definida). Entretanto, apenas 65 preencheram os critérios de BEI. Destes, 11 abandonaram o tratamento; cinco tiveram indicação de tratamento, mas não o fizeram; e um teve o tratamento suspenso por não responder ao mesmo. Dos 48 pacientes restantes, 15 estavam em tratamento há menos de um ano, e dos outros 33, dez pacientes tinham atingido estatura final.

Dos 65 pacientes, 37 eram meninos (56,9%). A média da IC na primeira consulta foi de 9,2 anos \pm 2,8. História familiar de baixa estatura estava presente em 41 pacientes (63%). Em 31 destes, baixa estatura foi observada em 17 mães, em 10 pais e, em 4, em ambos os genitores.

Os valores de IGF-1 estavam dentro da normalidade em 60 pacientes (92,3%), eram baixos em 2 (3,1%) e altos em 3 pacientes (4,6%). Dos dois pacientes com valores baixos de IGF-1, um apresentou teste de clonidina responsivo, o outro não responsivo, porém teste de hipoglicemia insulínica normal.

Todos os pacientes apresentaram pelo menos um teste de estímulo de GH responsivo. O de clonidina foi responsivo em 62 pacientes (95,4%) e não responsivo em dois (3,1%). O teste de hipoglicemia insulínica foi responsivo nos 14 pacientes que o realizaram.

A Tabela 1 mostra a comparação entre meninas e meninos quanto à idade cronológica, idade óssea e características auxológicas no início do tratamento com GHr.

Onze pacientes (18,3%) abandonaram o tratamento, entre três e 60 meses (mediana de 24 meses) de uso de GHr.

Ao longo do tratamento, nove pacientes receberam somente GHr (27,3%) e 24 (72,7%) receberam tratamento adjuvante: 17 pacientes (51,5%) análogos do GnRH para bloqueio puberal, 5 pacientes (15,2%) oxandrolona e/ou inibidor da aromatase, e dois (6,1%) oxandrolona. A mediana da dose de GHr utilizada foi 0,04 mg/kg/dia (0,03-0,05).

Ao se comparar o escore-Z de estatura inicial com os escore-Z de estatura a cada ano de tratamento, observa-se um ganho estatural significativo nos 1º, 2º, 3º, 4º ($p < 0,01$) e 5º ($p = 0,01$) anos de tratamento (Figura 1).

O escore-Z da previsão da estatura final foi significativamente diferente ($p < 0,01$) quando se comparam os valores iniciais e após 12 meses de tratamento. Essa diferença permanece significativa ao final dos 2º, 3º ($p < 0,01$) e 4º anos ($p = 0,01$) de tratamento (Figura 2).

Seis meninos e quatro meninas atingiram estatura final, e destes, seis tinham história familiar de baixa estatura. A média da IC no início do tratamento foi de 12 anos \pm 1,5 e a mediana do tempo de tratamento foi de 38 meses (24-63 meses). Estes pacientes receberam tratamento adjuvante: bloqueio puberal em seis, bloqueio puberal com oxandrolona em três e oxandrolona em um.

Como mostra a Figura 3, não se observou diferença significativa entre o escore-Z de estatura final e o escore-Z da média de estatura dos pais ($p = 0,24$). No mesmo gráfico observa-se diferença entre o escore-Z de estatura final com escore-Z de estatura inicial ($p = 0,01$), e escore-Z da previsão da estatura final do início tratamento ($p < 0,001$).

Os dados da estatura alvo, estatura final, previsão da estatura final inicial e ganho estatural dos 10 pacientes que atingiram a estatura final estão apresentados na Tabela 2.

A mediana da diferença entre a estatura final e a previsão de estatura final inicial foi de 4,1 cm (0,9-7,9 cm).

DISCUSSÃO

O tratamento de crianças e adolescentes com GHr para BEI é controverso pelo fato dos pacientes responderem ao tratamento de forma variável, e por haver pouca evidência de que o tratamento traga algum benefício psicossocial. Enquanto alguns estudos sugerem que o tratamento tenha efeito positivo na adaptação, função psicossocial ou qualidade de vida (19,20), outros não apresentam estas conclusões (21,22).

Os critérios para tratamento variam de acordo com parâmetros auxológicos e geográficos. Apesar das autoridades reguladoras dos EUA e de outros 7 países aprovarem o tratamento para crianças com média da estatura $<-2,25$ DP e previsão da estatura final $<1,60$ para meninos e $<1,50$ para meninas, em outros países são propostos limites ainda inferiores (5). Nesse cenário, observa-se que a indicação do tratamento na UEP segue padrões menos rigorosos pois o tratamento é considerado em pacientes que crescem abaixo do 3º percentil e/ou <2 DP da estatura alvo.

Apesar da literatura apontar que os meninos com BE recebem tratamento preferencialmente em relação às meninas, proporção relatada de até 2:1 dependendo do diagnóstico específico e sendo ainda maior na BEI; neste estudo, não houve um forte predomínio masculino, 34 pacientes (56,66%) que iniciaram o tratamento eram meninos e 26 (43,33%) eram meninas (23,24).

Não houve diferença de gênero para estatura inicial, altura materna, paterna e estatura alvo, porém, a previsão de estatura final inicial foi maior nos meninos em relação às meninas. Tais achados corroboram com o estudo israelense que analisou características clínicas e auxológicas de 184 crianças e adolescentes no início do tratamento com GHr (25).

Embora alguns autores descrevam que as meninas apresentam um déficit estatural maior em relação aos meninos (22), este estudo não encontrou diferença significativa assim como outros realizados na Austrália e nos EUA (24,26).

Apesar da média da IC na primeira consulta ser semelhante entre meninos e meninas, os meninos iniciaram a terapia mais tarde assim como demonstrado por Cohen P, *et al* (3). Estes

achados vão ao encontro dos dados de registro do KIGS, estudo *Pfizer International Growth Database*, que mostram a média da idade dos meninos no início do tratamento de 11 anos e de 10 anos para as meninas (27). Tal fato pode ser explicado pelas meninas iniciarem a puberdade mais precocemente que os meninos, período em que há maior preocupação em relação à estatura.

A maioria dos pacientes recebeu tratamento adjuvante no início ou na evolução do tratamento com GHr, para controle da progressão puberal, refletindo a demora do início do tratamento. Os análogos do GnRH, inibidores da aromatase ou oxandrolona associados ao GHr são eficazes em melhorar a velocidade de crescimento e retardar o tempo de fechamento da cartilagem de crescimento, melhorando a previsão da estatura final (28,29,30).

Seja em regime de monoterapia, ou em associação terapêutica, o tratamento com GHr foi eficaz em acrescentar ganho estatural nos primeiros 5 anos de tratamento e em melhorar a previsão da estatura final nos primeiros 4 anos de tratamento. Todavia, o pequeno número de pacientes que mantiveram o tratamento após 4 anos não permitiu comparação com os dados iniciais para mostrar manutenção do ganho estatural.

Estudos prospectivos, controlados e randomizados sobre a terapia hormonal do crescimento e a altura adulta na BEI, mostram média de altura mais elevada nos adultos tratados, com respostas variáveis (7,8,31). Três revisões sistemáticas concluíram que o tratamento pode resultar em maior altura adulta, mas um déficit de altura pode permanecer (32,33,34). Os estudos diferem em relação aos critérios de inclusão, severidade da BE, idade no início do tratamento, dose utilizada, duração, frequência de injeções, entre outros.

O consenso da Sociedade de Pesquisa de Hormônio do Crescimento, da Sociedade de Endocrinologia Pediátrica *Lawson Wilkins* e da Sociedade Européia de Endocrinologia Pediátrica, concluiu que a terapia com GHr pode aumentar a altura adulta em crianças com BEI entre 3,5 a 7,5 cm (média de tempo de tratamento de 4-7 anos) tendo perfil de segurança semelhante a outras indicações de GH (3). Neste estudo, em um tempo médio de 3 anos, observamos um ganho médio de 4,1 cm com variabilidade individual (0,9 cm a 7,9 cm). Nenhum efeito adverso foi relatado. Estudo semelhante realizado na América Latina que incluiu 47 pacientes com BEI,

evidenciou um ganho estatural de $2,67 \text{ cm} \pm 5,8$ em 18 pacientes que atingiram a estatura final com média do tempo de tratamento de 1,5 anos (35).

Não obstante a terapia com GHr ter se mostrado eficaz, e a maioria ter alcançado estatura normal na vida adulta, 2 pacientes permaneceram baixos e 7 pacientes permaneceram abaixo da estatura alvo. A média da IC no início do tratamento de $12 \text{ anos} \pm 1,5$ justifica o fato de todos os pacientes necessitarem de tratamento adjuvante e a demora para o início terapêutico.

Apesar da taxa de abandono ser baixa considerando a complexidade do tratamento, nos serve de reflexão para que através de apoio e orientação aos paciente e familiares possamos diminuir ainda mais a evasão.

Conclui-se que o tratamento de crianças com BEI com GHr é seguro e eficaz, porém, não deve ser recomendado de rotina pela grande variabilidade individual de resposta e pela falta de evidência de melhora na qualidade de vida. A decisão deve ser individualizada considerando benefício psicossocial, efeitos adversos e custos do tratamento. Os pacientes e familiares devem ser aconselhados quanto a expectativa de ganho estatural, porém com heterogeneidade desta resposta e quanto ao tempo prolongado do tratamento.

Este estudo apresenta limitações pelo desenho retrospectivo, que não permitiu a avaliação dos aspectos psicossociais da decisão de iniciar a terapia, o número reduzido de pacientes, tempo de tratamento e a ausência de grupo controle. Apesar das limitações, este estudo se destaca por ser o primeiro a relatar as características auxológicas e de estatura final de crianças brasileiras tratadas com GHr na BEI.

Atualmente 38 pacientes estão em tratamento com GHr na UEP, o que proporcionará em um futuro próximo, a coleta de novos dados para comprovação dos achados atuais.

Tabela 1. Comparação dos valores (média \pm DP) de idade cronológica, idade óssea e parâmetros auxológicos entre meninas e meninos

	Meninas (n=26) 43,3%	Meninos (n=34) 56,6%	p
Idade cronológica (anos)	10,1 (\pm 2)	11,7 (\pm 2)	p=0,004
Estatura inicial (escore-Z)	-2,5 (\pm 0,74)	-2,36 (\pm 0,72)	p=0,321
Idade óssea (anos)	8,7 (\pm 2,46)	10,5 (\pm 2,50)	p=0,009
Previsão da estatura final (escore-Z)	-2,41 (\pm 0,77)	-1,89 (\pm 0,73)	p=0,016
Estatura alvo (escore-Z)	-1,27 (\pm 0,73)	-1,08 (\pm 0,90)	p=0,286
Estatura da mãe (escore-Z)	-1,43 (\pm 0,95)	-1,17 (\pm 0,96)	p=0,335
Estatura do pai (escore-Z)	-1,09 (\pm 0,93)	-0,98 (\pm 1,13)	p=0,506

Figura 1. Comparação entre os escore-Z de estatura inicial e aos 1º, 2º, 3º, 4º, 5º e 6º anos de tratamento

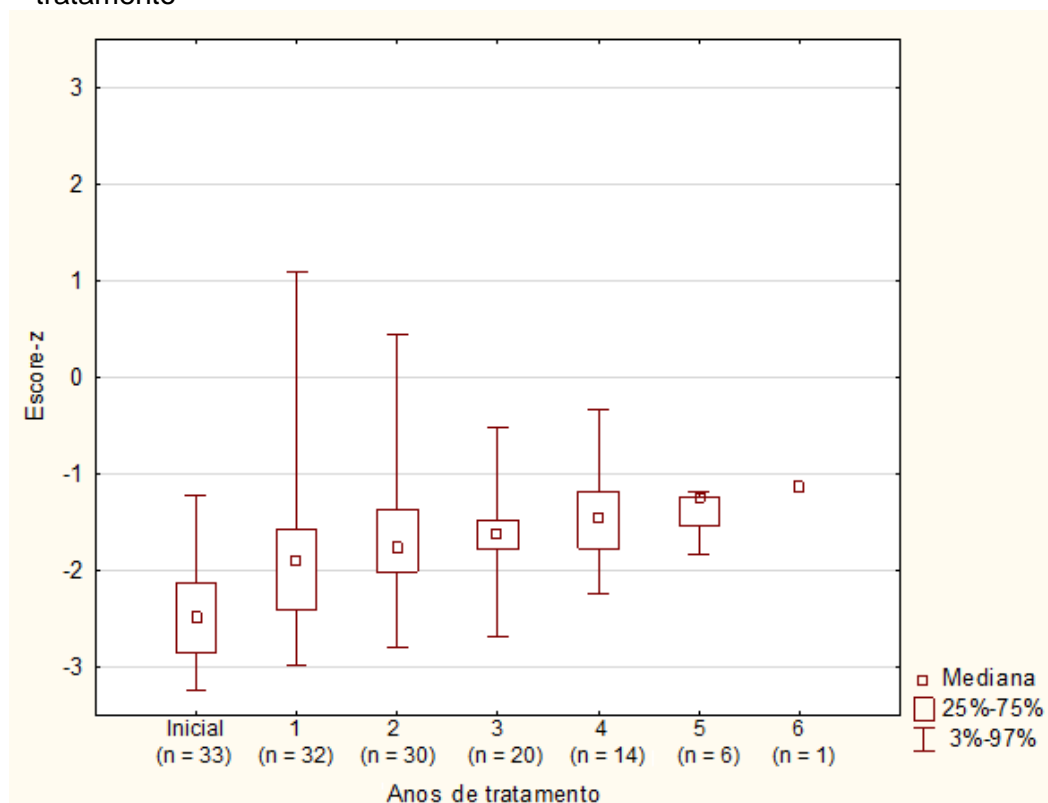


Figura 2. Comparação entre os escore-Z da previsão da estatura final inicial e aos 1º, 2º, 3º, 4º, 5º e 6º anos de tratamento

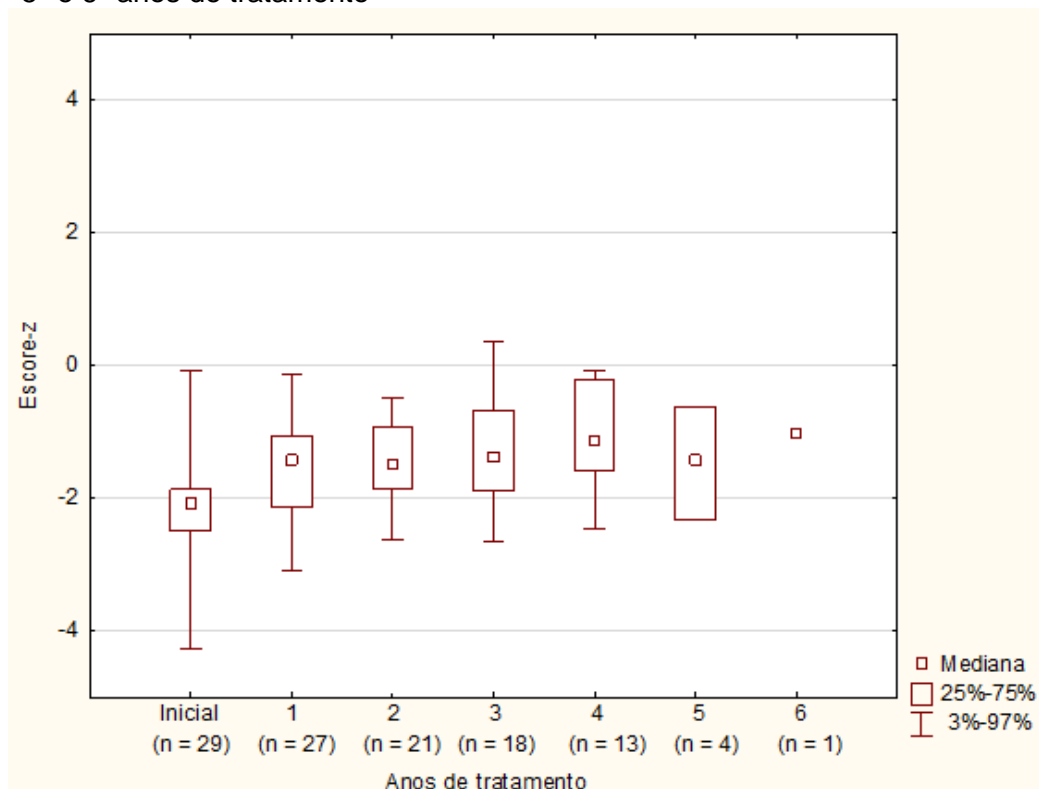
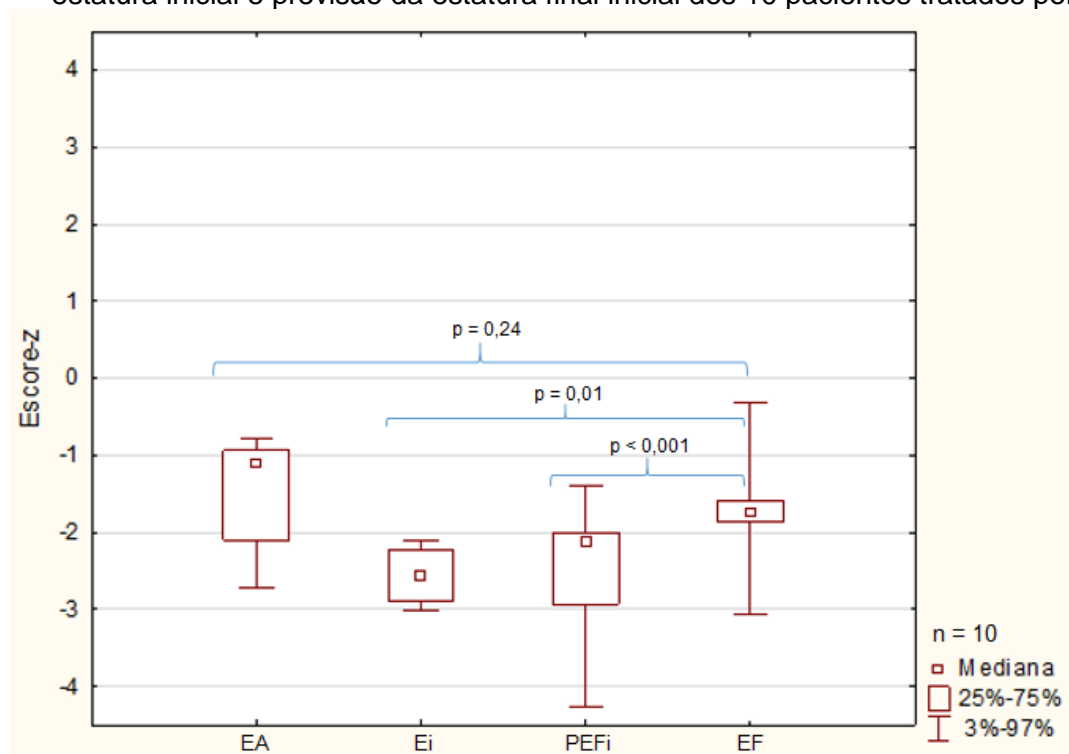


Figura 3. Comparação dos valores de escore-Z de estatura final em relação à estatura alvo, estatura inicial e previsão da estatura final inicial dos 10 pacientes tratados por BEI



EA: estatura alvo, Ei: estatura no início do tratamento, PEFi: previsão da estatura final no início do tratamento, EF: estatura final

Tabela 2: Dados auxológicos dos 10 pacientes tratados por BEI que atingiram estatura final

Paciente	Sexo	EA (cm)	EF (cm)	PEFi (cm)	EF-PEFi (cm)	EF-PEFi (escore-Z)	Tempo de tratamento (meses)
1	F	148	143,1	135,2	7,9	1,2	37
2	M	170,8	165	161	4	0,55	38
3	F	156,6	158	154	4	1,09	24
4	M	156,8	163,8	157,9	5,9	0,8	46
5	F	155	150,9	144	6,9	1,06	38
6	M	170,5	167,8	161	6,8	0,93	62
7	F	157	152,2	150	2,2	0,34	26
8	M	161,3	163,9	161	2,9	0,4	63
9	M	168,5	158,2	154	4,2	0,8	59
10	M	168,6	163,6	162,7	0,9	0,13	33

F: feminino, M: masculino, EA: estatura alvo, EF: estatura final, PEFi: previsão da estatura final no início do tratamento, EF-PEFi: diferença da estatura final e previsão estatural final

AGRADECIMENTOS

A Deus, pela minha vida e por ter permitido a conclusão de mais uma etapa da minha jornada.

A minha família, pelo apoio e amor incondicional nesses dez anos de trajetória, permitindo que o caminho fosse mais ameno com momentos tão felizes junto a vocês.

Ao meu noivo, e melhor amigo, por continuar sendo meu alicerce, com muita paciência e alegria.

Às amigadas construídas durante todo o curso de Endocrinologia Pediátrica pelo apoio, auxílio e incentivo nas horas difíceis.

À toda equipe de profissionais da Unidade de Endocrinologia Pediátrica que não mediram esforços na ajuda da realização deste trabalho.

À Prof^a. Dr^a. Rosana Marques Pereira e ao Prof. Dr. Luiz De Lacerda pela generosidade em compartilhar seus conhecimentos e ensinamentos durante todas as orientações e supervisões, sem as quais não seria possível a concretização desse trabalho.

À Dra. Mônica Nunes Lima Cat pelo inestimável auxílio com a análise estatística.

E por fim, agradeço a banca examinadora, que avaliará este projeto com destreza, utilizando seus imensos conhecimentos.

CONFLITOS DE INTERESSE

Os autores não apresentam conflitos de interesse ao presente trabalho.

REFERÊNCIAS

1. Backeljauw PF, Dattani MT, Cohen P, Rosenfeld RG. Distúrbios da Secreção e Ação do Hormônio de Crescimento/Fator de Crescimento Insulina-Símile. Sperling MA. *Endocrinologia Pediátrica*. 4.ed. Rio de Janeiro: Elsevier; 2008. p. 248-343.
2. Ranke MB. Towards a Consensus on the Definition of Idiopathic Short Stature. *Horm Res*. 1996; 45(2):64-66.
3. Cohen P, Rogol AD, Deal CL, Saenger P, Reiter EO, Ross JL, 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*. 2008; 93(11):4210-4217.
4. Wit JM. International Classification of Pediatric Endocrine Diagnoses. *Horm Res Paediatr*. 2016; 86:212-214.
5. Wit JM, Clayton PE, Rogol AD, Savage MO, Saenger PH, Cohen P. Idiopathic short stature: Definition, epidemiology, and diagnostic evaluation. *Growth Horm IGF Res*. 2008; 18(2):89-110.
6. Kim H, Yang SW, Yoo H, Suh BK, Suh BK, Ko CW, et al. Efficacy of Short-Term Growth Hormone Treatment in Prepubertal Children with Idiopathic Short Stature. 2014. *Yonsei Med J* 55(1):53-60.
7. McCaughey ES, Mulligan J, Voss LD, Betts PR. Randomised trial of growth hormone in short normal girls. *The Lancet*. 1998; 351:940-944.
8. Leschek EW, Rose SR, Yanovski JA, Troendle JF, Quigley CA, Chipman JJ, et al. Effect of Growth Hormone Treatment on Adult Height in Peripubertal Children with Idiopathic Short Stature: A Randomized, Double Blind, Placebo-Controlled Trial. *J Clin Endocrinol Metab*. 2004; 89(7):3140-3148.
9. Albertsson-Wikland K, Aronson AS, Gustafsson J, Hagenäs L, Ivarsson SA, Jonsson B, et al. Dose-Dependent Effect of Growth Hormone on Final Height in Children with Short Stature without Growth Hormone Deficiency. *J Clin Endocrinol Metab*. 2008; 93(11):4342-4350.

10. MacGillivray MH, Baptista J, Johanson A. Outcome of a four-year randomized study of daily versus three times weekly somatropin treatment in prepubertal naive growth hormone-deficient children. *J Clin Endocrinol Metab.* 1996; 81(5):1806-1809.
11. Coutant R, Rouleau S, Despert F, Magontier N, Loisel D, Limal JM. Growth and Adult Height in GH-Treated Children with Nonacquired GH Deficiency and Idiopathic Short Stature: The Influence of Pituitary Magnetic Resonance Imaging Findings. *J Clin Endocrinol Metab.* 2001; 86(10):4649-4654.
12. Jeong HR, Shim YS, Lee HS, Hwang JS. The effect of growth hormone treatment on height in children with idiopathic short stature. *J Pediatr Endocrinol Metab.* 2014; 27(7-8): 629-633.
13. Grimberg A, DiVall SA, Polychronakos C, Allen DB, Cohen LE, Quintos JB, et al. Guidelines for Growth Hormone and Insulin-Like Growth Factor-I Treatment in Children and Adolescents: Growth Hormone Deficiency, Idiopathic Short Stature, and Primary Insulin-Like Growth Factor-I Deficiency. *Horm Res Pediatr.* 2016; 86:361-397.
14. Tanner JM, Whitehouse RH. Clinical longitudinal standards for height, weight, height velocity, weight velocity, and stages of puberty. *Arch Dis Child.* 1976; 51(3):170-179.
15. Rodrigues FP, Martinelli S, Bittar RE, Francisco RP, Zugaib M. Comparison between two growth curves for small for gestational age diagnosis. *Rev Bras Ginecol Obstet.* 2015; 37(2):59-63.
16. De Paula LP, Czepielewski MA. Avaliação dos métodos diagnósticos para deficiência de GH (DGH) na infância: IGFs, IGFbPs, testes de liberação, ritmo de GH e exames de imagem. *Arq Bras Endocrinol Metab.* 2008; 52(5):734-744.
17. WHO AnthroPlus software. World Health Organization. Disponível em: <<http://www.who.int/growthref/tools/en/>>. Acesso em: 22 out. 2017.
18. Greulich WW, Pyle SI. Radiographic Atlas of Skeletal Development of the Hand and Wrist. Stanford, CA: Stanford University Press; 1959.
19. Stabler B, Siegel PT, Clopper RR, Stoppani CE, Compton PG, Louis E. Behavior change after growth hormone treatment of children with short stature. *J Pediatr.* 1998; 133:366-373.

20. Chaplin JE, Kriström B, Hägglöf B, Tuvemo T, Aronson AS, Dahlgren J, et al. Improvements in behaviour and self-esteem following growth hormone treatment in short prepubertal children. *Horm Res Paediatr.* 2011;75(4):291-303.
21. Theunissen NC, Kamp GA, Koopman HM, Zwinderman KA, Vogels T, Wit JM, et al. Quality of life and self-esteem in children treated for idiopathic short stature. *J Pediatr.* 2002; 140(5):507-15.
22. Ross JL, Sandberg DE, Rose SR, Leschek EW, Baron J, Chipman JJ, et al. Psychological adaptation in children with idiopathic short stature treated with growth hormone or placebo. *J Clin Endocrinol Metab.* 2004; 89(10):4873-4878.
23. August GP, Lippe BM, Blethen SL, Rosenfeld RG, Seelig SA, Johanson AJ, et al. Growth hormone treatment in the United States: demographic and diagnostic features of 2331 children. *J Pediatr.* 1990;116(6): 899-903.
24. Hughes IP, Choong CS, Cotterill A, Harris M, Davies PS. Gender bias in children receiving growth hormone treatment. *J Clin Endocrinol Metab.* 2010; 95(3):1191-1198.
25. Ben-Ari T, Lebenthal Y, Phillip M, Lazar L. Initiation of growth hormone therapy in idiopathic short stature: do gender differences exist? *J Pediatr Endocrinol Metab.* 2015; 28(1-2):101-104.
26. Lee JM, Davis MM, Clark SJ, Kemper AR. Threshold of evaluation for short stature in a pediatric endocrine clinic: differences between boys versus girls? *J Pediatr Endocrinol Metab.* 2007; 20(1):21-26.
27. Grimberg A, Stewart E, Wajnrajch MP. Gender of pediatric recombinant human growth hormone recipients in the United States and globally. *J Clin Endocrinol Metab.* 2008; 93(6):2050-2056.
28. Longui CA. Uso de GH em pacientes com Baixa Estatura Idiopática. *Arq Bras Endocrinol Metab.* 2008; 52(5):750-756.
29. Mauras N, Ross JL, Gagliardi P, Yu YM, Hossain J, Permuy J, et al. Randomized trial of aromatase inhibitors, growth hormone or combination in pubertal boys with Idiopathic short stature. *J Clin Endocrinol Metab.* 2016; 101(12):4984-4993.

30. Sheanon NM, Backeljauw PF. Effect of oxandrolone therapy on adult height in Turner syndrome patients treated with growth hormone: a meta-analysis. J Pediatr Endocrinol. 2015; 2015(1):18.
31. Albertsson-Wikland K, Aronson AS, Gustafsson J, Hagenäs L, Ivarsson SA, Jonsson B, et al. Dose-dependent effect of growth hormone on final height in children with short stature without growth hormone deficiency. *J Clin Endocrinol Metab*. 2008; 93(11):4342-4350.
32. Deodati A, Cianfarani S. Impact of growth hormone therapy on adult height of children with idiopathic short stature: systematic review. *BMJ*. 2011;342:7157.
33. Finkelstein BS, Imperiale TF, Speroff T, Marrero U, Radcliffe DJ, Cuttler L. Effect of Growth hormone therapy on height in children with idiopathic short stature: a meta-analysis. *Arch Pediatr Adolesc Med*. 2002; 156(3):230-240.
34. Bryant J, Baxter L, Cave CB, Milne R. Recombinant growth hormone for idiopathic short stature in children and adolescents. *Cochrane Database Syst Rev*. 2007; 18(3):CD004440.
- 35- Espinoza CA, Melero CB, Aguayo AM, Bruce HG. Estatura final en niños con talla baja idiopática tratados con hormona del crecimiento. *Rev Chil Pediatr*. 2016; 87(1):37-42.