

Crescimento e suas alterações: baixa estatura

5

■ Luis Eduardo Arantes de Almeida ■ Carlos Eduardo Martinelli Júnior ■ Inez Tomita ■ Heloísa Bettiol

■ Introdução

Baixa estatura (BE) é definida como qualquer estatura menor ou igual a -2 desvios-padrão (DP) da média populacional, e alta estatura (AE) aquela superior ou igual a $+2$ desvios-padrão, sendo estatura normal as que estão dentro desse intervalo. Como a estatura por idade tem distribuição normal, esses limites correspondem aproximadamente aos percentis 3 (P3) e 97 (P97)¹.

Quanto mais a estatura estiver acima ou abaixo desses limites, maior a chance de se encontrar situações patológicas. Três por cento de crianças perfeitamente normais situam-se abaixo do terceiro percentil para a estatura. Mas as que se situam abaixo de 3 desvios-padrão terão enorme possibilidade de ter doenças².

No estudo do crescimento, as curvas de velocidade (VC) têm maior sensibilidade para detectar problemas, pois há possibilidade de 80% de ocorrer doença quando a velocidade estiver abaixo do percentil 10, e 95% de chance quando estiver abaixo do P3. Entretanto, VC acima do percentil 10, em pacientes com estatura abaixo do P3, não significa garantia de crescimento normal³.

O monitoramento do crescimento das crianças com BE tem como objetivo separar as portadoras de doenças das variantes normais, evitando tratamentos medicamentosos desnecessários.

A investigação da BE ou da estatura normal, mas muito afastada da estatura alvo dada pelo canal familiar, são similares e envolvem:

• História clínica

Detecta sintomas de doenças crônicas atuais ou progressas, particularmente as de comprometimento sistêmico grave, como hormonais, renais, hepáticas, hematológicas, cardíacas, neurológicas, genéticas etc.; obtém informações sobre as condições e duração da gestação, peso e comprimento ao nascer, intercorrências perinatais, alimentação nos primeiros anos de vida, uso crônico de medicamentos, principalmente corticosteroides; consegue medidas prévias de peso e estatura para a avaliação do canal de crescimento e da velocidade de crescimento; investiga histórico familiar de baixa estatura ou de doenças com repercussões sobre o crescimento, incluindo ambiente psicológico.

• Exame físico e antropometria

Deve-se atentar para possíveis sinais das doenças mencionadas anteriormente e para a presença de dimorfismos, já que as síndromes genéticas constituem grupo importante de causa de baixa estatura.

O estadiamento puberal é indispensável na avaliação do crescimento, pois sinaliza o momento em que o estirão deverá ocorrer ou em que fase do estadiamento a criança está.

As medidas utilizadas na avaliação da criança com BE são peso, comprimento ou estatura, estatura sentada, perímetro craniano, envergadura. As medidas dos segmentos corporais auxiliam no diagnóstico diferencial, principalmente quando há suspeita de displasias ósseas. O segmento superior equivale à estatura sentada e o segmento inferior é encontrado subtraindo-se da estatura o valor do segmento superior. Valores normais da relação segmento superior/inferior variam com a idade. Crianças com maior razão segmento superior/inferior em geral têm o crescimento da extremidade diminuído em relação ao crescimento do tronco, entretanto ambas podem estar alteradas. Em contrapartida, o crescimento do tronco é menos afetado do que as extremidades, quando se tem anormalmente baixa proporção. A envergadura dos braços é outro indicador do crescimento das extremidades e usualmente é um pouco menor do que a estatura. Anormalidade na proporção dos segmentos que ocasiona baixa estatura desproporcionada é mais encontrada em doenças ósseas e síndromes genéticas, e proporções normais são mais frequentemente observadas em doenças endócrinas crônicas.

• Avaliação do potencial genético de crescimento

A partir dos 2 anos de idade é possível avaliar o potencial genético de crescimento por meio do canal familiar (CF), traçando-se uma trajetória imaginária a partir da estatura atual, seguindo paralela aos percentis da curva de referência, até atingir a estatura adulta. Se a estatura adulta estiver dentro do canal familiar, a estatura da criança está de acordo com seu potencial genético.

Cálculo do CF

O CF é a média corrigida da estatura dos cônjuges mais ou menos 2 desvios-padrão e obtém-se assim:

$$\text{CF (meninas)} = \frac{(\text{Altura do pai} - 13 \text{ cm}) + (\text{Altura da mãe})}{2} \pm 9 \text{ cm}$$

$$\text{CF (meninos)} = \frac{(\text{Altura do pai}) + (\text{Altura da mãe} + 13 \text{ cm})}{2} \pm 10 \text{ cm}$$

A constante “13” representa a diferença em centímetros que os homens têm a mais que as mulheres ao final do crescimento, decorrentes dos 2 anos de atraso no desenvolvimento puberal dos meninos em relação às meninas, numa fase que as meninas crescem em média 5,5 cm por ano. Isso daria 5,5 cm × 2 anos = 11 cm. Além disso, no estirão, os meninos crescem 2 cm mais que as meninas, chegando-se então ao número 13. Deve-se somar ou subtrair 13 cm de um dos cônjuges para “igualar” sua altura à do cônjuge que tenha o mesmo sexo do propósito.

O CF informa que todos os filhos daqueles cônjuges terão chance de 95% de se situarem dentro dos limites calculados. Só é bom referencial quando utilizado no período de 2 a 3 anos de idade até 9 a 10 anos de idade.

Atenção especial deve ser reservada a CF muito baixo, em que a estatura média parental (média do canal) encontra-se abaixo do P3, pois pode sinalizar um CF anormal; ou situações em que um dos pais mostra estatura muito abaixo do P3⁴.

■ Avaliação da maturação

A maturação pode ser avaliada por meio da diferença entre a idade óssea (IO) e a idade cronológica (IC). Se maior ou menor que 2 desvios-padrão, ela estará avançada ou atrasada, respectivamente. Os valores dos desvios-padrão variam com a idade e estão disponíveis no Atlas de Greulich-Pyle.

A IO se correlaciona mais com o início da puberdade do que a IC; daí sua importância no estudo do crescimento, pois os atrasos puberais não patológicos podem trazer expectativa de estatura final mais alta, a depender do CF.

A partir do início da puberdade, o estadiamento puberal fornece informações adicionais sobre o ritmo de maturação. Usamos a classificação de Marshall & Tanner^{5,6}.

■ Avaliação da velocidade de crescimento

Pode ser obtida a partir do acompanhamento da criança, com intervalos regulares, e é o principal indicador de doenças. Quando a velocidade cair abaixo do percentil 10, deve-se suspeitar de doença, sobretudo, se abaixo do P3. Nesses casos, é urgente que se esclareça o diagnóstico o mais rapidamente possível.

■ Exames laboratoriais

Se a história e/ou exame físico levarem à suspeita de doenças, ou na presença de velocidade de crescimen-

to anormal, ou se o canal de crescimento não estiver de acordo com o potencial genético, alguns exames podem ser necessários para auxiliar no esclarecimento diagnóstico: cariótipo (principalmente nas meninas, para afastar Síndrome de Turner), investigação de má-absorção (dosagem de anticorpos antigliadina e antiendomísio, teste da d-xilose, gordura fecal, hidrogênio expirado), investigação de erros inatos do metabolismo e análise molecular (em casos específicos), avaliação das funções renais, hepática e pancreática, escanometria óssea etc. Dosagem de IGF-1 (fator de crescimento insulina símile 1), da função tireoidiana e realização de testes para avaliação da secreção do hormônio de crescimento (GH) constituem os passos seguintes, se a investigação anterior apresentar resultados normais, considerando-se a possibilidade de doenças específicas do eixo GH-IGF. Tomografia computadorizada ou ressonância magnética de região hipotalâmica-hipofisária serão realizadas quando indicadas.

■ Causas de baixa estatura

As causas de baixa estatura podem ser divididas em dois grandes grupos: (1) causas genéticas, no qual além das síndromes genéticas podemos incluir as variantes da normalidade (abordadas a seguir) e, (2) deficiência de IGF-1 (Figura 5.1). Esse grupo engloba todas as demais etiologias, incluindo desnutrição, doenças, crônicas, doenças endócrinas etc., uma vez que alteração da bioatividade ou biodisponibilidade do IGF-1 constitui a via final comum em todas elas.

■ Classificação das variantes normais de baixa estatura

No Ambulatório de Problemas de Crescimento e Desenvolvimento do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo utilizamos a seguinte classificação:

• Variantes normais

São crianças que não apresentam sintomas de doenças crônicas atuais ou progressas e o exame físico é normal. O crescimento situa-se logo abaixo do percentil 3 e mantém-se estável ao longo dos anos, portanto com velocidade de crescimento normal. Vários nomes têm sido atribuídos a esses casos: baixa estatura idiopática, baixa estatura constitucional, variante normal da baixa estatura, baixa estatura normal. Neste texto serão considerados três grupos de acordo com os fatores genéticos que determinam a baixa estatura.

• Baixa estatura familiar

Esse diagnóstico é feito quando a criança tem percentil de estatura para idade menor que 3, a estatura é apropriada para seu canal familiar ou potencial genético e não tem idade óssea atrasada. A criança é baixa porque os pais ou outros parentes próximos são baixos. O início da puberdade e o estirão puberal ocorrem na idade cronológica normal e a estatura final termina dentro do canal familiar. O tratamento é expectante e os pais devem ser orientados quanto ao padrão normal e genético do crescimento da criança.

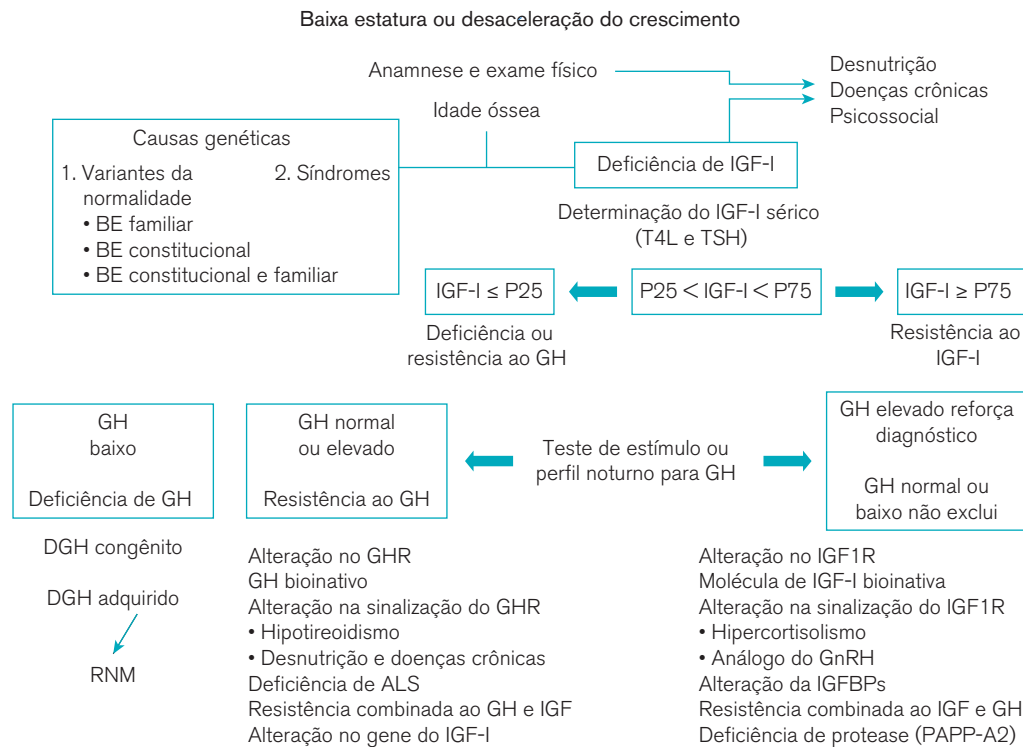


FIGURA 5.1. Fluxograma para investigação diagnóstica de crianças e adolescentes com baixa estatura.

Fonte: Elaborada pela autora.

• Baixa estatura constitucional

Causa muito comum atendida em clínicas de problemas de crescimento, o diagnóstico é feito quando a criança tem estatura abaixo do P3, IO atrasada, VC normal e a sua altura está projetada abaixo do CF antes da puberdade. Essas crianças nascem com tamanho normal, crescem normalmente por alguns meses e depois ocorre uma desaceleração do crescimento até que aos 2 anos ficam abaixo do percentil 3. O amadurecimento esquelético decresce de modo paralelo e há atraso do início da puberdade, atraso do estirão de crescimento e, conseqüentemente, continuam a crescer quando seus pares já não estão mais crescendo. O estirão do crescimento pode ser mais lento ou mais amplo, permitindo que se atinja o canal familiar. Muitas vezes há história familiar de atraso do desenvolvimento puberal, o que reforça a importância da anamnese. O acompanhamento periódico dessas crianças, mostrando aos familiares que o crescimento está se desenvolvendo adequadamente, é de suma importância para diminuir a tensão que se instala no núcleo familiar.

• Baixa estatura constitucional com componente familiar

Quando a criança tem estatura menor que P3, seguindo em direção ao CF que se situa parcial ou totalmente abaixo do P3, com idade óssea atrasada, comumente levando ao atraso puberal. A estatura final termina dentro do canal familiar. Aqui também o acompanhamento clí-

nico com orientações sobre a normalidade da situação é a melhor conduta.

■ Síndromes genéticas

Um grande número de síndromes genéticas, resultantes de alterações cromossômicas ou gênicas (Síndrome de Turner, Silver-Russel, Noonan, Rubinstein Taybi, Dubowitz, Bloom, Johanson-Blizzard, Seckel, Cornélia de Lange, Willians etc.)⁷, apresenta deficiência de crescimento pândero-estatural que pode ter início no período intrauterino ou após o nascimento. A presença de deficiência de crescimento precoce (até os 2 anos de idade) sem causa ambiental aparente, acompanhada ou não de atraso no desenvolvimento neuromotor, deve despertar a suspeita de síndromes genéticas e o exame físico deve ser minucioso em busca de distúrbios e desproporções. Das citadas anteriormente as mais frequentes são:

• Síndrome de Turner

Meninas com cariótipo 45X (ou mosaicismos), geralmente com baixa estatura (nem sempre encontrada), e disgenesia gonadal que levará a ausência de puberdade, pode apresentar vários outros distúrbios, como pescoço alado, cabelo em tridentes na nuca, tórax em “escudo”, valgismo cubital, encurtamento do quarto metacarpo, manchas hiperocrômicas, unhas hiperconvexas. Podem ocorrer também alterações cardíacas (coarctação da aorta), renais (rins em ferradura e duplicação ureteral), tireoidite autoimune e déficit de hormônio de crescimento (GH).



Aproximadamente metade das meninas com síndrome de Turner é 45X; os outros casos são mosaicos ou têm estrutura anormal do cromossomo X. O fenótipo pode variar muito e esse diagnóstico deve ser suspeitado em toda menina com baixa estatura.

• Síndrome de Noonan

Anormalidade gênica que ocorre em ambos os sexos, em que o paciente tem características clínicas da síndrome de Turner. A síndrome de Noonan apresenta fácies típica (epicanto, ptose palpebral e hipertelorismo ocular), fenda palpebral oblíqua para baixo, implantação baixa do cabelo e das orelhas, às vezes malformadas, palato ogival, micrognatia, tórax em “escudo”, pectus excavatum, hipertelorismo mamário, cardiopatia congênita (geralmente estenose pulmonar), cubitus valgus, clinodactilia. Anomalias renais e retardo mental podem ocorrer.

• Síndrome de Silver Russell

Apresenta crescimento intrauterino deficiente e se mantém abaixo do percentil 3 até a vida adulta. Pode apresentar clinodactilia do quinto dedo das mãos, fácies triangular com fronte saliente, esclera azulada, comissura labial voltada para baixo, macrocefalia aparente (desproporção cranioface), assimetria de hemicorpo. A idade óssea pode estar atrasada e não é comum o retardo mental.

• Osteocondrodisplasias

Geralmente apresentam desproporção tronco-membros, dependendo do segmento corporal acometido por deformidades. Na acondroplasia ocorrem membros curtos, lordose lombar acentuada, macrocefalia. Na hipocondroplasia os membros também são curtos, mas a baixa estatura pode ser menos acentuada. O diagnóstico é feito clínica-radiologicamente, a partir dos tipos de deformidades presentes.

• Doenças de depósito

Deficiência do crescimento e baixa estatura estão presentes em várias doenças de depósito, particularmente as que permitem vida mais longa para a criança (síndromes de Hurler, Scheie, Hunter, Sanfilipo, Morquio, Maroteaux-Lamy e outras). Retardo do desenvolvimento neuromotor, hepatoesplenomegalia e acometimento de outros órgãos são achados comuns nessas doenças. O diagnóstico é feito por meio das alterações físicas e laboratoriais específicas.

■ Doenças congênitas desencadeadas por agentes ambientais

Álcool é o agente mais importante e causa deficiência do crescimento intrauterino, que se mantém no período pós-natal, retardo do desenvolvimento neuromotor, microcefalia, microftalmia, lábio superior fino, filtro nasal apagado. Outros agentes que podem causar atrasos do crescimento são a hidantoína, trimetadiona, aminopterina, metotrexate, PKU materno (altos níveis de fenilalanina materna de mães portadoras de fenilcetonúria).

■ Desnutrição proteico-calórica

Associada à inadequada ingestão ou má-absorção de proteínas, calorias, macro e micronutrientes. A deficiência de crescimento associada à falta de alimento adequado é resultante também de vários outros fatores que normalmente estão presentes quando as condições socioeconômicas são desfavoráveis, como as infecções de vias aéreas e diarreias agudas de repetição. Quanto mais precoce, mais duradoura e grave for a desnutrição, menor a chance de recuperação do crescimento e, por isso, a incidência de baixa estatura na vida adulta é maior em países pobres.

A restrição do crescimento pode ocorrer em doença inflamatória do intestino, caso da doença celíaca e da mucoviscidose. As causas dessa restrição são também multifatoriais, como desnutrição, baixa ingestão de proteínas, má-absorção de gordura, anemia crônica e insensibilidade ao GH.

■ Doenças endócrinas

Como citado anteriormente, todas as doenças crônicas, inclusive as endócrinas, afetam o crescimento, mediante diminuição absoluta (das concentrações) ou relativa (ação) do IGF-1. Cursam com baixa velocidade de crescimento a partir da instalação da doença com concomitante desaceleração da maturação, levando à baixa estatura, se não diagnosticadas a tempo.

• Hipotireoidismo

A baixa estatura ocorre tanto no hipotireoidismo congênito quanto no adquirido, quando não tratados. No hipotireoidismo congênito primário (defeito na glândula tireoide) o comprometimento maior é no desenvolvimento neurológico e menos no crescimento intrauterino. Em geral é decorrente de ectopia ou agenesia da glândula tireoide ou defeitos na síntese da tiroxina. Quando de causa central (hipotireoidismo secundário ou terciário) o hipotireoidismo congênito é em geral diagnosticado pelo crescimento pobre e baixa estatura. Nesses casos, não há comprometimento neurológico significativo.

O hipotireoidismo adquirido primário (p. ex., tireoidite autoimune de Hashimoto) ou secundário (p. ex., falência hipofisária) causam baixa estatura e baixa velocidade de crescimento; porém podem levar muito tempo para serem detectadas. Interessante notar que o hipotireoidismo pode ter como única expressão clínica a baixa estatura. O atraso da idade óssea depende do tempo de doença, sendo maior o atraso nos casos de demora diagnóstica.

Além das dosagens de T4 livre e total (baixas) e de TSH (altas) procura-se a presença de anticorpos dirigidos contra a tireoide. A reposição hormonal acarreta aceleração do crescimento e da maturação óssea (*catch up*).

• Déficit isolado de hormônio de crescimento (DGH)

Baixa estatura por DGH não é comum. Diferenciar crianças com deficiência parcial de GH de crianças baixas sem deficiência de GH permanece um desafio. A DGH congênita idiopática é a causa mais comum de deficiência

isolada de GH, mas a DGH pode ocorrer devido a tumores da região hipotalâmica-hipofisária (craniofaringioma), malformação (displasia do septo ótico), traumas, lesão cirúrgica, irradiação, doenças inflamatórias (meningite) etc. Nesses casos, em geral, associados à deficiência de mais hormônios hipofisários caracterizando situações de hipopituitarismo anterior ou mesmo pan-hipopituitarismos (quando, além da deficiência de todos os hormônios produzidos na hipófise anterior, ocorre também deficiência do hormônio antidiurético e consequentemente *diabete insipidus*). A suspeita diagnóstica é mais forte quando há associação de achados clínicos, como baixa velocidade de crescimento (em geral abaixo do percentil 3) e atraso da IO, peso e comprimento ao nascer normais com desaceleração do crescimento mais evidente depois dos 2 ou 3 anos de idade (ou quando se instala a causa adquirida); hipoglicemia no período neonatal; fronte proeminente; fâcies pequenas com traços delicados (fâcies de querubim; atraso da dentição; tonalidade alta da voz; distribuição centrípeta de gordura corporal; pênis geralmente pequeno na infância (quando associado a deficiência de LH e FSH); e atraso puberal. Concentrações séricas baixas de IGF-I determinam a necessidade de avaliação das concentrações de GH mediante testes de estímulo farmacológicos ou perfil noturno com coletas seriadas a cada 20 minutos durante 12 horas. Concentrações séricas de GH abaixo das esperadas confirmam o diagnóstico⁸⁻¹⁰.

• Insensibilidade ao GH

Concentrações séricas reduzidas de IGF-I podem ser devido a estados de insensibilidade ao GH. Essa insensibilidade pode ser primária (síndrome de Laron), em que ocorre deficiência nos receptores de GH (GHR), ou devido a defeitos na transmissão do sinal do GHR. Pode ser também secundária, devido a anticorpos que inibam a ação do GH, desnutrição e doenças crônicas sistêmicas em geral. Deficiência da síntese de IGF-1 devido a deleção do gene do IGF-I, deficiência do receptor tipo 1 de IGF-1 (IGF1R) ou defeito na transmissão do sinal do IGF1R podem também ocorrer. Fluxograma para investigação pode ser visto na Figura 5.2^{8,11}.

• Hiper cortisolismo

Hiper cortisolismo endógeno ou exógeno está associado à desaceleração do crescimento podendo levar a BE. O excesso de glicocorticosteroide compromete intensamente o crescimento por interferir na ação dos IGF, impedindo a transmissão do sinal do IGF1R. A desaceleração do crescimento constitui-se num dos principais sinais clínicos no diagnóstico diferencial entre hiper cortisolismo e obesidade primária¹².

■ Baixa estatura psicossocial

Caracterizada por pouco crescimento, atraso de maturação óssea, sexual e emocional em situações de estresse emocional. Pode estar associada a situações de abuso ou negligência, mas também pode ser observado em situações de nascimento de irmãos, separação dos pais, ingresso na escola, perda de entes queridos etc. O diagnóstico é obtido pela história clínica. A investigação do eixo GH-IGF

é em geral normal, mas supressão do eixo pode também ser observada caracterizando deficiência de GH transitória. Removendo a criança do ambiente agressivo ou removendo o fator estressante ela poderá retornar aos padrões normais do crescimento¹³.

■ Baixa estatura idiopática

Definida como baixa estatura na infância, sem causa definida, pode apresentar velocidade de crescimento normal. Pode ou não ser familiar e estar associada ou não a atraso puberal¹⁴. Acredita-se que alguns desses pacientes apresentem estados de anormalidade do eixo GH-IGF ainda não diagnosticados pelos métodos investigativos atuais, e a terapêutica com hormônio de crescimento (GH) é preconizada. O tratamento com GH pode trazer incrementos de 3 a 7,1 cm na estatura final¹⁵.

Bloqueio puberal com análogo do hormônio liberador de gonadotrofina (GnRH) associado ao uso de GH pode ser considerado em situações específicas para ambos os sexos, desde que a idade óssea não seja igual ou superior a 12 anos, para que não haja comprometimento do estirão puberal. Nesses casos, o uso do GH deve ser mantido até estatura final, mesmo após interrupção do bloqueio puberal¹⁶. Também em associação com o GH, no sexo masculino, o uso de inibidor de aromatase pode ser considerado em pacientes púberes como forma de retardar o avanço da idade óssea; entretanto, a hipervirilização consequente ao aumento das concentrações de testosterona e os possíveis efeitos colaterais, como alterações na morfologia vertebral, devem ser ponderados^{14,17}. Em todas essas tentativas terapêuticas devem ser avaliados os riscos em relação aos benefícios eventuais^{14,18}. Em situações em que o atraso puberal trazer consequências emocionais o uso de esteroides sexuais por curto período de tempo pode ser eventualmente considerado.

A evolução dos métodos diagnósticos tem contribuído para que mais e mais casos anteriormente classificados como BE idiopática ou variantes da normalidade sejam reclassificados. Alguns têm sido caracterizados como deficiência ou insensibilidade parcial ao GH/IGF-I^{8,14,19}, e mutações nos genes que codificam fatores de regulação da condrogênese na placa de crescimento têm sido identificadas como causa de baixa ou alta estatura²⁰.

■ Considerações finais

Pacientes com baixa estatura podem não ser reconhecidos, se medidas antropométricas rotineiras e precisas não forem realizadas. Avaliação precisa do crescimento requer medições confiáveis e correto uso de referências. Isso pode ser feito em ambulatório de cuidados primários.

Quando se avaliam crianças com baixa estatura, dados prévios de crescimento, história alimentar, história do nascimento, altura dos pais e história do desenvolvimento puberal dos pais são extremamente importantes. Se o diagnóstico da causa não for feito pela história e exame físico, exames laboratoriais individualizados para cada paciente podem determiná-lo. Algumas crianças necessitam de testes especializados, como cariótipo ou provas de estímulo para liberação de GH. A terapêutica para baixa estatura depende da etiologia.

CASO CLÍNICO

Menino, 8 anos e 2 meses, natural e procedente de Pontal, São Paulo, zona urbana, estudante.

- QD: "Cresce pouco".
- HMA: mãe afirma que a criança sempre cresceu pouco e é menor que crianças de mesma idade. Nega ter apresentado problemas de saúde; alimenta-se bem.
- Antecedentes pessoais: gestação sem intercorrências, parto normal a termo, peso 3.100 g, comprimento 49 cm. Aleitamento materno exclusivo até 6 meses e desmame aos 2 anos. Nega cirurgias ou doenças prévias. Desenvolvimento neuromotor adequado. Frequenta 2º ano do Ensino Fundamental, com bom rendimento.
- Antecedentes familiares: mãe com 28 anos, saudável, peso 53.200 g, estatura 155 cm, menarca com 13 anos e 4 meses. Pai com 30 anos, saudável, estatura 163 cm. Nega problemas de crescimento na família.
- Exame físico: peso 17.500 g, estatura 116 cm, PC 49 cm, estatura sentada 63 cm.

Bom estado geral, ativo, corado, face triangular. Assimetria discreta em tórax anterior, clinodactilia de quinto quirodáctilos, sem encurtamento de falanges, sem desproporção entre segmentos corporais. Genitália masculina sem fimose, G1P1.

- Exames realizados:
 - Idade óssea (IO) com leitura pelo método de Greulich-Pyle:
 - Idade cronológica (IC): 8 anos e 9 meses; IO: 7 anos (com atraso).
 - IC: 11 anos; IO: 9 anos (com atraso).
 - IC: 13 anos 2 meses; IO: 11 anos e 6 meses (com atraso).
 - IC: 15 anos; IO: 13 anos (com atraso).
 - IC: 16 anos 1 mês; IO: 14 anos (com atraso).
 - IC: 18 anos 1 mês; IO: 17 anos (sem atraso).
 - Dosagens hormonais aos 14 anos por desaceleração da velocidade de crescimento:
 - IGF-1: 117 (entre percentis 3 e 10 para idade).
 - TSH: 1,09; T4: 1,1 (normais).
 - Repetiu IGF-1 com 15 anos: 204 (percentil 25 para idade).

Avaliado no Ambulatório de Genética Médica devido às distorções descritas no exame físico, descartada hipótese de síndrome de Silver Russell ou outras síndromes genéticas.

- Evolução: apresentou trajetória de crescimento no percentil 3, dentro do canal familiar, com atraso de idade óssea até os 16 anos. Após os 12 anos afastou-se da curva devido ao início mais tardio da puberdade (13 anos e 7 meses) e do estirão (15 anos), mas ao final deste ultrapassou o percentil 3, terminado o crescimento próximo ao centro do canal familiar, sem baixa estatura.
- Diagnóstico: baixa estatura constitucional com componente familiar.

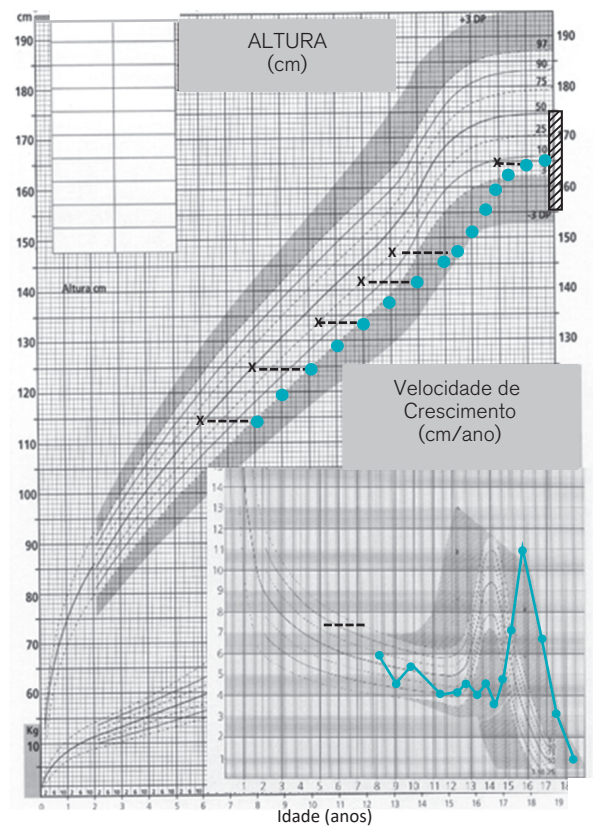


FIGURA 5.2. Curva de crescimento (altura por idade) e de velocidade de crescimento (cm/ano). As aferções de idade óssea estão marcadas por "X". A área hachurada corresponde ao canal familiar.

Fonte: Tanner e Whitehouse²¹.

Referências bibliográficas

1. Marcondes E. Abordagem da criança com baixa estatura. In: Marcondes E, Yassuhiro O, Costa Vaz FA, Ramos JLA, organizadores. *Pediatria básica: Pediatria geral e neonatal*. 9.ed. São Paulo, Sarvier; 2006. p.755-60.
2. Tanner JM. Métodos auxológicos no diagnóstico diferencial da baixa estatura. *Anais Nestlé*. 1985;41/2:1-16.
3. Cowell CT. Short stature. In: Brook CGD. *Clinical Paediatric Endocrinology*. 3rd Ed. London: Blackwell Science Ltd; 1995. p.136-72.
4. Barbieri MA, Gutierrez MR, Bettiol H, Tomita I, Almeida LEA. Crescimento e estado nutricional. Avaliação da baixa estatura. In: Santoro JR. *Ecologia e Desenvolvimento Humano*. Ribeirão Preto, FUNPEC Editora; 2008. p.133-83.
5. Marshall WA, Tanner JM. Variations in pattern of pubertal changes in girls. *Arch Dis Child*. 1969;44:291-303.
6. Marshall WA, Tanner JM. Variations in the patterns of pubertal changes in boys. *Arch Dis Child*. 1970;45:213-23.
7. Jones KL. Smith padrões reconhecíveis de malformações congênitas [revisão técnica Márcia Gonçalves Ribeiro; tradução Carlos André Oighenstein...et al.]. Rio de Janeiro, Elsevier; 2007.
8. Martinelli Jr CE, Oliveira CRP, Brito AV, Costa FO, Silva PRC, Serpa MG, Aguiar-Oliveira MH. Diagnóstico da Deficiência de Hormônio de Crescimento, a Rigor de IGF-1. *Arq Bras Endocrinol Metab*. 2002;46:27-33.
9. Souza AHO, Salvatori R, Martinelli Jr. CE, Carvalho WMO, Menezes CA, Barreto ESA et al. Hormônio do crescimento ou somatotrófico: novas perspectivas na deficiência isolada de GH a partir da descrição da mutação no gene do receptor do

- GHRH nos indivíduos da cidade de Itabaianinha, Brasil. *Arq Bras Endocrinol Metab.* 2004;48:406-13.
10. Murray PG, Dattani MT, Clayton PE. Controversies in the diagnosis and management of growth hormone deficiency in childhood and adolescence. *Arch Dis Child.* 2016;101:96-100.
 11. Martinelli Jr CE, Custódio RJ, Aguiar-Oliveira MH. Fisiologia do eixo GH-sistema IGF. *Arq Bras Endocrinol Metab.* 2008;52:717-25.
 12. Martinelli Jr CE, Palhares HMC. Tratamento com hrGH da baixa estatura induzida pelo uso crônico de glicocorticoide em crianças. *Arq Bras Endocrinol Metab.* 2008;52:809-17.
 13. Tanner JM. *Foetus into Man.* Cambridge, Harvard University Press; 1990.
 14. 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;93:4210-17.
 15. Allen DB, Cuttler L. Short Stature in Childhood – Challenges and Choices. *N Engl J Med.* 2013;368:1220-8.
 16. van Gool SA, Kamp GA, Visser-van Balen H, Mul D, Waelkens JJ, Jansen M et al. Final height outcome after three years of growth hormone and gonadotropin-releasing hormone agonist treatment in short adolescents with relatively early puberty. *J Clin Endocrinol Metab.* 2007;92:1402-8.
 17. McGrath N, O'Grady MJ. Aromatase inhibitors for short stature in male children and adolescents. *Cochrane Database Syst Rev.* 2015;8(10):CD010888.
 18. Ranke MB. Treatment of children and adolescents with idiopathic short stature. *Nat Rev Endocrinol.* 2013;9:325-34.
 19. Cardoso DF, Martinelli Jr. CE, Campos VC, Gomes ES, Rocha IES, Oliveira CRP et al. Comparison between the growth response to growth hormone (GH) therapy in children with partial GH insensitivity or mild GH deficiency. *Arq Bras Endocrinol Metab.* 2014;58:23-9.
 20. Baron J, Säwendahl L, Luca F, Dauber A, Phillip M, Wit JM et al. Short and tall stature: a new paradigm emerges. *Nat Rev Endocrinol.* 2015;11:735-46.
 21. Tanner JM, Whitehouse RH. *Archives of Disease in Childhood.* 1976;51:170.

**TABELA A14.2. Analgésicos dissociativos.**

Medicamentos	Propriedades	Doses	Metabolismo	Efeitos colaterais
Ketamina® Frasco 500 mg/10 ml	Sedação, analgesia e amnésia. Broncodilatador. Medicamento de escolha para intubação e sedação de pacientes asmáticos. Efeito limitado na mecânica respiratória. Preserva estabilidade cardiovascular. Alternativa na depressão miocárdica por benzodiazepínicos ou opioides. Uso associado a benzodiazepínicos em procedimentos invasivos (causa menos depressão respiratória).	EV: 0,5 a 2 mg/kg em <i>bolus</i> (em 1 min). Duração: 10 a 15 min EV contínuo: 0,5 a 2 mg/kg/h. IM: 2 a 6 mg/kg Retal: 6 a 10 mg/kg Pico de ação retal e IM: 5 a 20 min VO: 6 a 10 mg/kg Intranasal: 6 mg/kg	Eliminação hepática	Bradycardia, hipotensão arterial, depressão respiratória, ataxia, confusão, depressão, incontinência urinária, erupção cutânea, trombose venosa, flebite local, boca seca.

Legenda: EV: via endovenosa. IM: via intramuscular. VO: via oral.
Fonte: Adaptada de Matsuno e Carlotti²⁷.

TABELA A14.3. Agonistas dos receptores α 2-adrenérgicos.

Fármacos	Propriedades	Doses	Metabolismo	Efeitos colaterais
Clonidina® Amp. 150 mcg/ml	Efeito sedativo, analgésico e ansiolítico. Não causa depressão respiratória significativa. Útil nos casos de síndrome de abstinência por opioide e/ou benzodiazepínicos. Alternativa para pacientes tolerantes a opioide ou com dificuldade de sedação (p. ex., síndrome de Down).	VO: 1 a 5 mcg/kg/dose a cada 8 horas EV contínuo: 0,2 a 2 mcg/kg/hora	Metabolismo hepático com excreção renal	Tonturas, enjoo, boca seca, desmaios e constipação. Hipotensão arterial e bradicardia, devido à redução do tônus simpático e ao aumento do tônus vagal. Efeito rebote (hipertensão arterial, taquicardia e agitação), se suspensão abrupta após uso prolongado (> 5 dias).
Dexmedetomidina® Frasco 100 mcg/ml	Efeito sedativo, analgésico e ansiolítico. Não causa depressão respiratória significativa. Útil nos casos de síndrome de abstinência por opioide e/ou benzodiazepínicos. Alternativa para pacientes tolerantes a opioide ou com dificuldade de sedação (p. ex., síndrome de Down). Comparada à clonidina, possui maior especificidade para receptores α 2 que α 1-adrenérgicos e meia-vida mais curta (2 a 3 horas <i>versus</i> 8 a 12 horas).	EV contínuo: 0,2 a 2 mcg/kg/hora Início de ação: 30 min	Metabolismo hepático com excreção renal	Tonturas, enjoo, boca seca, desmaios e constipação. Hipotensão arterial e bradicardia, devido à redução do tônus simpático e ao aumento do tônus vagal. Efeito rebote (hipertensão arterial, taquicardia e agitação), se suspensão abrupta após uso prolongado (> 5 dias).

Legenda: EV: via endovenosa. VO: via oral.
Fonte: Adaptada de Matsuno e Carlotti²⁷.

TABELA A14.4. Opioides.

Medicamentos	Propriedades	Doses	Metabolismo	Efeitos colaterais
Morfina Amp. 10 mg/ml Comp. 10 mg Solução 10 mg/ml	Ação lenta. Longa duração. Venodilatação.	EV, SC e IM: 0,05 a 0,2 mg/kg a cada 2 a 4 horas Máximo: 15 mg VO: 0,2 a 0,5 mg/kg a cada 4 a 6 horas EV contínuo: 10 a 40 mcg/kg/hora Início de ação: EV 1 min IM 5 min SC até 30 min VO até 60 min	Metabolismo hepático e renal	Liberação de histamina, hipotensão e prurido; espasmo no trato biliar e aumento da pressão do ducto biliar comum, depressão do reflexo de tosse, diminuição do fluxo sanguíneo cerebral, da taxa metabólica cerebral e da pressão intracraniana, miose, bradicardia, rigidez muscular de tronco (injeção rápida), convulsões em recém-nascidos e em altas doses, náuseas, vômitos, retenção urinária, íleo e efeito prolongado em insuficiência renal.
Fentanil® Frasco 500 mcg/ 10 ml Amp. 100 mcg/ 2 ml	100 vezes mais potente que a morfina. Não provoca liberação de histamina. Maior volume de distribuição e menor meia-vida que a morfina.	EV: 0,5 a 2 mcg/kg. Início de ação: < 1 min Duração: 30 a 60 min EV contínuo: 1 a 5 mcg/kg/hora	Metabolismo hepático	Miose, bradicardia, rigidez muscular de tronco e de glote com injeção rápida, hipotensão, apneia, convulsões, visão borrada, náuseas, vômitos, retardo do esvaziamento gástrico, constipação intestinal, retenção urinária aguda, depressão respiratória, principalmente quando associado a outros sedativos e em crianças abaixo de 3 meses.
Meperidina® Amp. 100 mg/ 2 ml	Narcótico sintético. Início de ação mais rápido e duração de ação semelhante à morfina. Potência 1/10 da morfina. Metabólito: normoperidina, com efeitos no SNC, com tremores e convulsões. Uso restrito em pediatria e dor crônica.	EV: 1 a 2 mg/kg. Início de ação: < 1 min Pico de ação: 20 min EV contínuo: 0,2 a 0,4 mg/kg/hora IM: 1 a 3 mg/kg Pico de ação: 50 min	Metabolismo hepático	Hipotensão, parada cardíaca, depressão respiratória, laringoespasmo, euforia, convulsões, obstipação, espasmo do trato biliar, rigidez da parede torácica, urticária e prurido.
Metadona® Amp. 10 mg/ml Comp. 5 mg Comp. 10 mg	Potência igual à da morfina. Meia-vida longa: 12-24 h. Usada no tratamento de síndrome de abstinência por opioides.	EV ou VO: 0,05 a 0,1 mg/kg/dose a cada 4 a 12 horas Início de ação: 10 a 20 min Duração: 6 a 12 horas	Metabolismo hepático e excreção renal	Liberação de histamina: Taquicardia, hipotensão arterial, sudorese. Constipação, depressão respiratória, confusão mental.
Codeína® Gotas 20 mg/ml	Derivado opioide usado para alívio da dor leve a moderada, comumente utilizado em pós-operatório de pediatria, em combinação com acetaminofen.	IM ou SC: 0,5 mg/kg ou 15 mg/m ² a cada 4 a 6 horas Pico de ação: 30 a 60 min Equivalência: 120 mg (IM) 200 mg (VO) = 10 mg de morfina	Metabolismo predominante renal Através da desmetilação hepática é transformada em morfina	Constipação, sonolência, depressão respiratória, broncoespasmo, reações alérgicas, liberação de histamina, edema e laringoespasmo, náuseas, vômitos, convulsões, alucinações e rigidez muscular. Contraindicações: hiperssecreção brônquica, colite pseudomembranosa, dependência de drogas, hipertensão intracraniana, arritmias cardíacas, cirurgia recente do trato urinário ou intestinal. Não recomendado para crianças prematargas ou recém-nascidas.

(Continua)

(Continuação)

TABELA A14.4. Opioides.

Medicamentos	Propriedades	Doses	Metabolismo	Efeitos colaterais
Tramadol® Amp. 100 mg/2 ml Cápsula 50 mg	Analgésico potente de ação central. Atuação semelhante às endorfinas e encefalinas. Usado no tratamento das dores intensas agudas, subagudas ou crônicas.	VO/EV/SC/IM/Retal: 5 mg/kg/dia a cada 6 a 8 horas Máximo 400 mg/dia. Início de ação: VO 20 a 30 min Duração de ação: 3 a 7 horas Administração EV deve ser lenta (em 30 a 60 min).	Metabolismo hepático e excreção renal	Sudorese, tonturas, náuseas, vômitos, sonolência, convulsões.
Antagonista: Naloxona® Amp. 0,4 mg/1 ml	Antagonista dos opioides. Reverter efeitos colaterais dos opioides, incluindo depressão respiratória, hipotensão e hipoperfusão.	Reversão parcial dos efeitos opioides: 0,01 mg/kg/dose EV. Reversão total dos efeitos opioides: 0,1 mg/kg/dose (máximo 2 mg/dose). Meia-vida curta. Risco de ressedação (doses repetidas podem ser necessárias).		Náuseas, ansiedade, estimulação simpática. Pode precipitar dor intensa em pós-operatório imediato. Risco de convulsões ou síndrome de abstinência se administrado a recém-nascidos de mães usuárias de opioides.

Legenda: EV: via endovenosa. IM: via intramuscular. VO: via oral. SC: via subcutânea. SNC: Sistema nervoso central.
Fonte: Adaptada de Matsuno e Carlotti²⁷.

TABELA A14.5. Anti-inflamatórios não hormonais (ou não esteroidais) e outros analgésicos.

Medicamentos	Propriedades	Doses	Metabolismo	Efeitos colaterais
Cetoprofeno® Amp. 100 mg Caps. 50 mg Comp. revestido 100 mg Gotas 20 mg/ml (20 gotas)	Analgésico, antipirético e anti-inflamatório.	1 mg/kg/dose a cada 8 a 12 hora Máximo: 300 mg/dia. EV: diluição do frasco-ampola 1 mg/ml e infusão lenta, em 20 min	Metabolismo hepático e excreção renal	Desconforto gastrointestinal, dor epigástrica, náusea, vômitos, constipação e diarreia. Ulceração gastroduodenal, hemorragia digestiva e perfuração intestinal. Reações de hipersensibilidade (erupção cutânea, exantema, prurido, exacerbação de urticária crônica, crise asmática, angioedema e choque anafilático). Vertigem, tonturas, sonolência, cefaleia, distúrbios do humor, parestesias e convulsões. Síndrome de Stevens-Johnson e síndrome de Lyell. Visão borrada. Anemia e leucopenia. Agravamento de insuficiência renal pré-existente.
Ibuprofeno® Gotas 50 mg/ml (10 gotas) Comp. 200 mg	Analgésico, antipirético e anti-inflamatório	VO: 5 a 10 mg/kg/dose a cada 6 a 8 horas Máximo: 40 mg/kg/dia ou 2,4 g/dia. Início de ação: 15 a 30 min Duração: 4 a 6 horas	Metabolismo hepático	Náusea, vômito, dor epigástrica, desconforto abdominal, diarreia, constipação intestinal, hemorragia digestiva, ulceração. Reações de hipersensibilidade (erupção cutânea, angioedema, broncoespasmo), ambliopia tóxica, elevação significativa da transaminase no soro, retenção hídrica, edema, hipertensão arterial, inibição da agregação plaquetária, linfopenia, anemia hemolítica, agranulocitose, trombocitopenia, tontura, depressão, insônia e insuficiência renal em pacientes desidratados. Pode aumentar o nível sérico de digoxina. Não utilizar em pacientes com comprometimento da função renal. Uso cauteloso em pacientes com disfunção hepática, comprometimento cardíaco ou hipertensão.

(Continua)

(Continuação)

TABELA A14.5. Anti-inflamatórios não hormonais (ou não esteroidais) e outros analgésicos.

Medicamentos	Propriedades	Doses	Metabolismo	Efeitos colaterais
Paracetamol Gotas 200 mg/ml (15 gotas) Comp. 500 mg Comp. 750 mg Suspensão oral 100 mg/ml	Analgésico e antipirético	VO: 10 a 15 mg/kg/dose a cada 4 a 6 horas Máximo: 60 a 90 mg/kg/dia ou 4 g/dia. Início de ação: 30 min Duração: 4 a 6 horas	Metabolismo hepático	Hepatotoxicidade relacionada a altas doses. Reação de hipersensibilidade (erupções cutâneas, urticária, eritema pigmentar fixo, broncoespasmo, angioedema e choque anafilático). Discrasias sanguíneas (agranulocitose, anemia hemolítica, neutropenia, leucopenia, pancitopenia e trombocitopenia). Hipoglicemia, hematúria.
Dipirona® Gotas 500 mg/ml (20 gotas) Solução oral 50 mg/ml Comp. 500 mg Comp. 1 g Amp. 500 mg/ 2 ml	Analgésico e antipirético	10-15 mg/kg/dose VO ou EV a cada 4 a 6 horas Máximo: 4 g/dia. Início de ação: 30 a 60 min Duração: 4 horas	Metabolismo hepático e excreção renal	Reações anafiláticas/ anafilactoides (prurido, urticária, angioedema, broncoespasmo, arritmias cardíacas e choque circulatório). Síndrome de Stevens-Johnson ou síndrome de Lyell. Hipotensão arterial isolada ou transitória. Leucopenia e, em casos muito raros, agranulocitose ou trombocitopenia. Nefrite intersticial aguda e insuficiência renal aguda. Redução dos níveis plasmáticos de ciclosporina.

Legenda: EV: via endovenosa. VO: via oral. BAV: bloqueio atrioventricular.

Fonte: Adaptada de Matsuno e Carlotti²⁷.**TABELA A14.6. Anestésicos locais.**

Medicamento	Propriedades	Doses	Metabolismo	Efeitos colaterais
Lidocaina®	Anestésica	Infiltração SC: 0,25 a 0,5 mg/kg/dose Dose máxima: 4,5 mg/kg/dose Não repetir antes de 2 horas	Metabolismo hepático	Excitação ou depressão do SNC, hipotensão, bradicardia, depressão respiratória, broncoespasmo, náusea, vômito, metemoglobinemia em doses muito elevadas. Contraindicações: BAV, bloqueio sinoatrial, uso concomitante de antiarrítmicos classe I (quinidina, flecainida, procainamida), ou amiodarona, e síndrome de Wolf-Parkinson-White.

Legenda: SC: via subcutânea. SNC: Sistema nervoso central. BAV: bloqueio atrioventricular.

Fonte: Adaptada de Matsuno e Carlotti²⁷.

