

# **Crescimento deficiente: uma abordagem prática.**

## **Diagnóstico diferencial e tratamentos**

**Sonir R. Antonini**

Endocrinologia da Criança e do Adolescente

Departamento de Puericultura e Pediatria



# CRESCIMENTO DEFICIENTE

## CENÁRIOS POSSÍVEIS

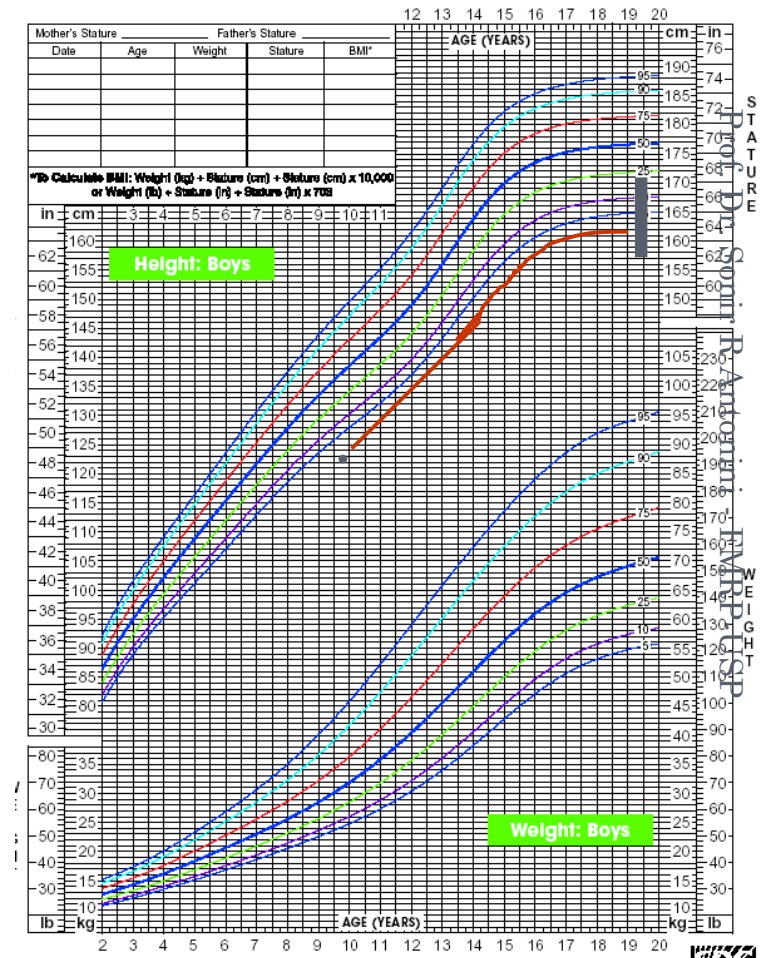
- **Estatura em percentil abaixo do esperado para o potencial familiar.**
- **Estatura abaixo do esperado para a população geral.**
- **Velocidade de crescimento inferior à esperada para o sexo e a idade cronológica.**



# VARIANTES DO CRESCIMENTO NORMAL

## Baixa Estatura Familiar

- Anamnese e Exame Físico dentro da normalidade
- Velocidade de crescimento normal.
- Idade Óssea compatível com a idade cronológica.
- Estatura abaixo do percentil 3 mas compatível com o canal familiar.



# DÚVIDA FREQUENTE

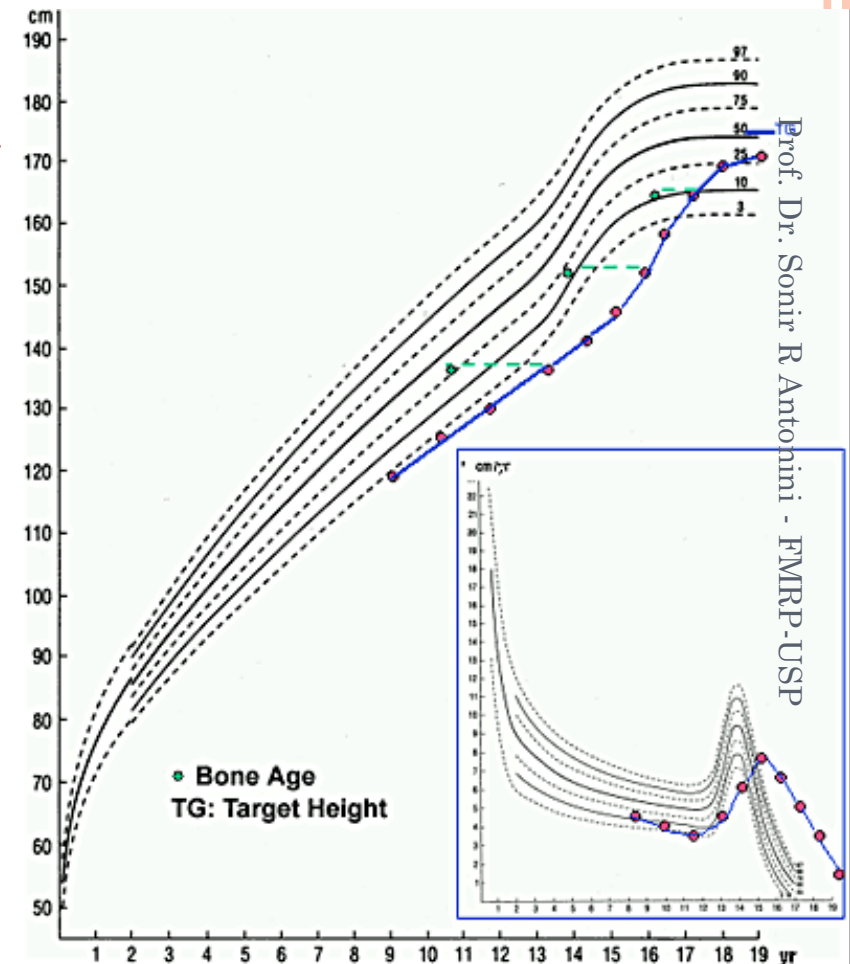
- **O tratamento com terapias promotoras de crescimento (GH e outras) é capaz de aumentar a estatura final nestes indivíduos?**



# VARIANTES DO CRESCIMENTO NORMAL

## Baixa Estatura Constitucional

- Anamnese e Exame Físico dentro da normalidade
- Estatura abaixo do percentil 3.
- Idade Óssea atrasada.
- Velocidade de crescimento normal.



# VARIANTES DA NORMALIDADE - RESUMO

## Differential features of familial short stature and constitutional delay of growth and adolescence

Feature	Familial short stature	Constitutional delay
Parents' stature	Small (one or both)	Average
Parents' puberty	Usual timing	Delayed
Birth length	Normal	Normal
Growth (0 to 2 years)	Normal	Normal to slow
Growth (puberty)	Normal	Slow
Bone age	Normal	Delayed
Timing of puberty	Normal	Delayed
Puberty growth rate	Lower range of normal	Diminished
Adult height	Short	Normal



# CAUSAS PRIMÁRIAS DE CRESCIMENTO DEFICIENTE

## Restrição do Crescimento Intra-Uterino

**Displasias ósseas:** Acondroplasia  
Hipocondroplasia  
Displasias metafisárias

**Síndromes Genéticas:** Sd de Turner  
Sd de Noonan  
Sd de Silver-Russel  
Sd de Seckel  
Sd de Leri-Weill  
Sd de Down



# Restrição do Crescimento Intra-Uterino

Peso e/ou comprimento ao nascer abaixo do 3º percentil para idade gestacional.

Fatores maternos: Desnutrição, fumo, DHEG

Fatores intrínsecos ao feto: Mutações e polimorfismos nos genes do GH e do IGF-I; síndromes genéticas.

10 a 15% não fazem o catch-up até 3 anos de idade.

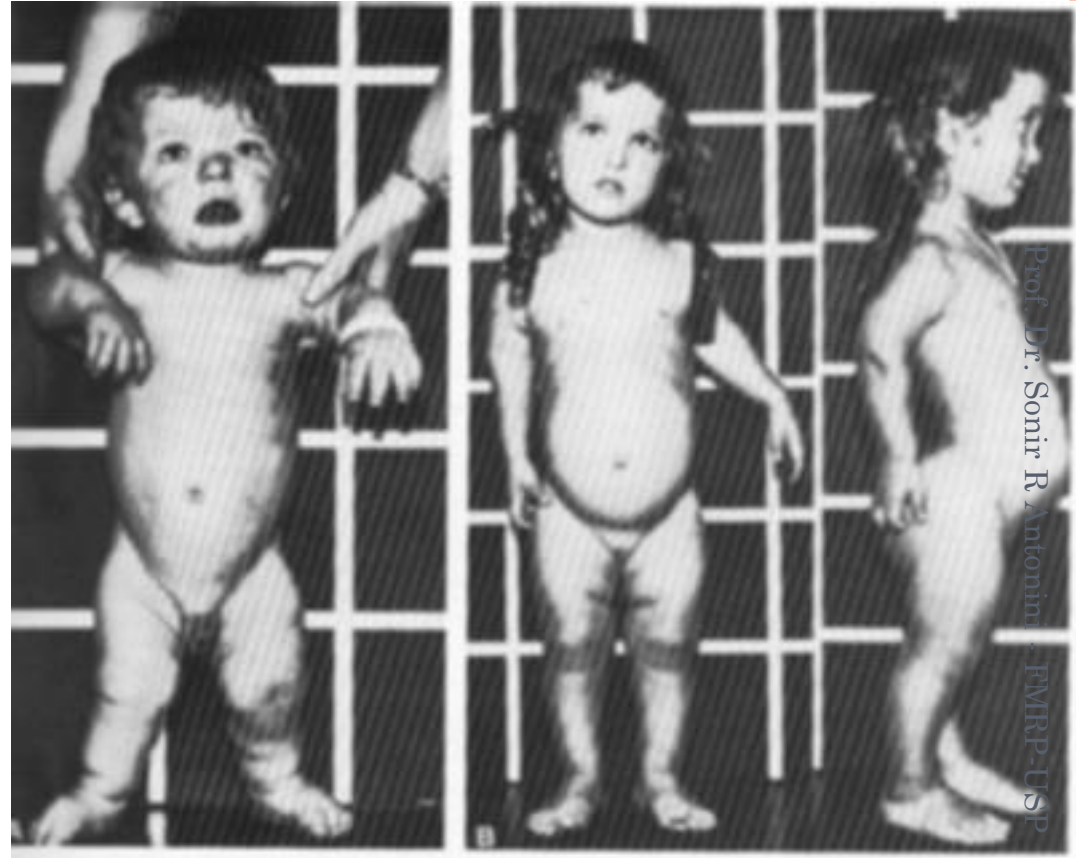
Chance 5 a 10 vezes maior de ter baixa estatura do que crianças com peso adequado à idade gestacional.





# CAUSAS PRIMÁRIAS DO CRESCIMENTO DEFICIENTE

## Acondroplasia

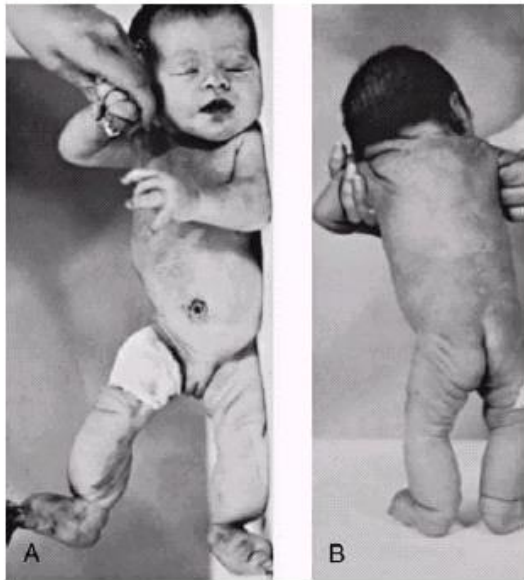


**Atenção para variantes “leves”:**  
Hipocondroplasia – Avaliar proporções corporais



# CAUSAS PRIMÁRIAS DO CRESCIMENTO DEFICIENTE

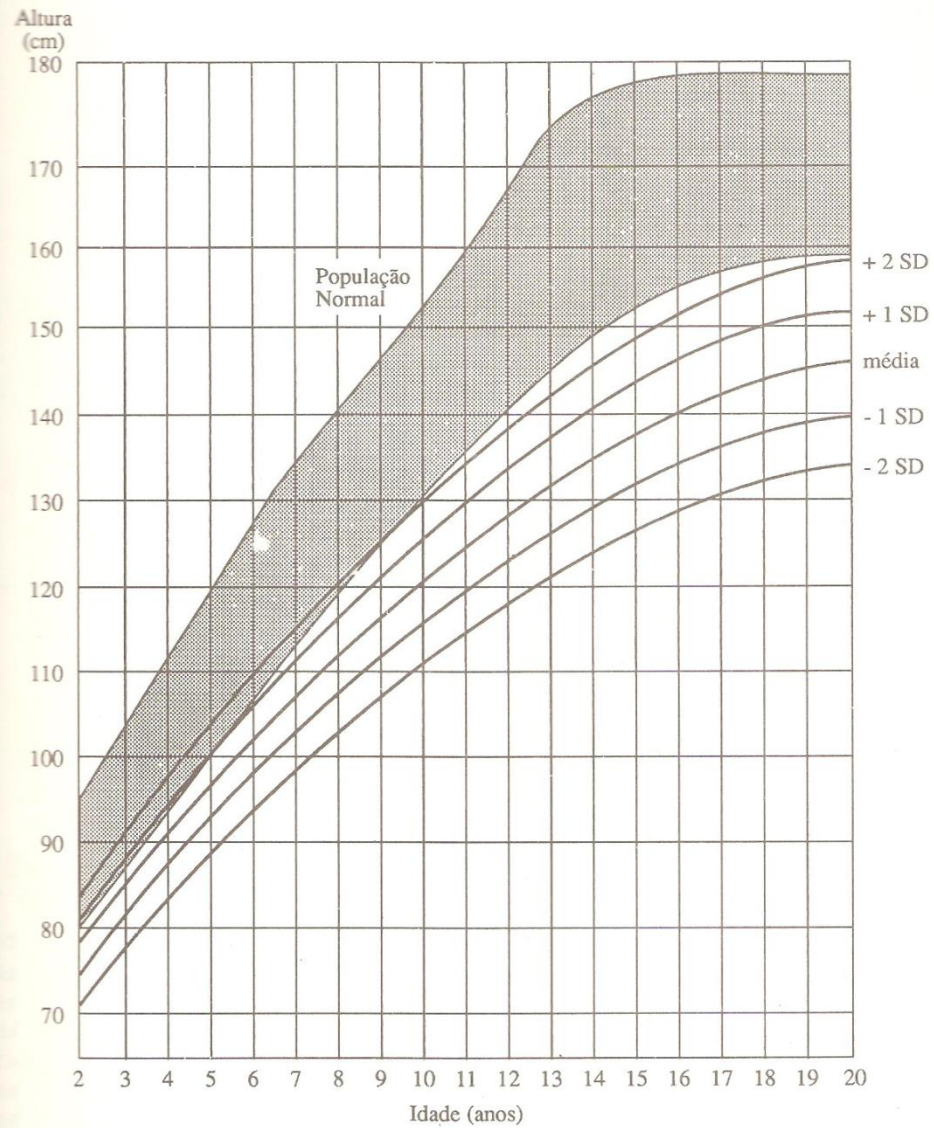
## Síndrome de Turner



Copyright ©2003 Elsevier Science (USA). All rights reserved.



# CURVAS



## Síndrome de Turner

Fig. 70.9 — Evolução estatural na síndrome de Turner. Ref.: Ranke et al. Turner syndrome: spontaneous growth in 150 cases and review of the literature. *Eur J Pediatric* 141:81-88, 1983.



## DIAGNÓSTICO

- Baixa estatura e anomalias esqueléticas graves
- Pescoço alado
- Disgenesia gonadal (ausência de desenvolvimento puberal, amenorreia primária e infertilidade)
- Pterigium colli (excesso de prega cervical)
- Alargamento do diâmetro bi-acromial do tórax
- Implantação baixa do cabelo
- Escoliose
- Quarto metacarpo curto

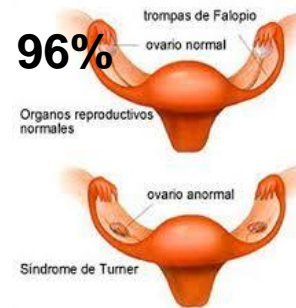
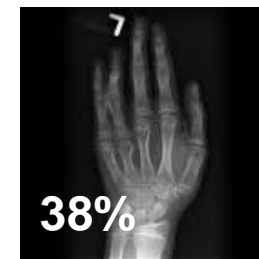


Figura 3 - Criança com 6 anos Síndrome de Turner





# SINDROME DE TURNER

## DIAGNÓSTICO

- Rotação e dismorfias dos pavilhões auriculares de implantação baixa
- Palato ogival
- Unhas displasicas
- Retrognatia
- Epicanto
- Ptose palpebral
- Hipertelorismo ocular
- Nevus
- Sobrancelhas espesas
- Alterações dentárias
- Inteligência preservada
- Prejuízo seletivo nas habilidades para matemáticas

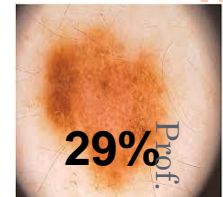


Figura 2. Distúrbio (aumento de) de melanócitos com redução da atividade da tirosinase e consequente redução da produção de melanina. Áreas de hiperpigmentação periférica e global, mas com margens perfeitas e regulares.



Figura 1 Unhas displásicas; perda de pregueamento cutâneo sobre a interfalange distal.

Figura 2 - Deformidades reduções em pescopo de cine



Sorria Antonini - FMRRP-USP



Figura 1 - Características faciais e óculo-orbitárias do paciente com Síndrome de Noonan



SINDROME DE TURNER

## DIAGNÓSTICO

### PÓS – NATAL

- RN
  - Linfedema sinal mais comum
  - excesso de pele na nuca
  - pescoço alado
- Lactente : sopro cardíaco, coartação da aorta
- Idade escolar: baixa estatura e  
↓ VC
- Adolescência: ↓ estatura, atraso puberal
- Idade adulta: amenorreia 1ª ou 2ª e infertilidade.



# **BAIXA ESTATURA**



## AValiação Complementar

### CARIÓTIPO

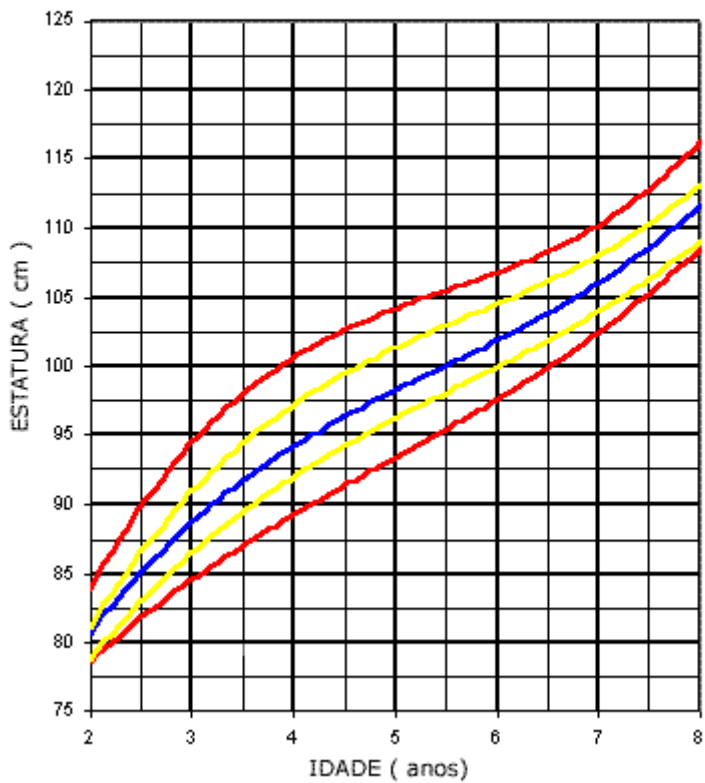
- O diagnóstico da ST é realizado por meio de cariótipo, usualmente de sangue periférico. Devem ser analisadas pelo menos 30 -50 células.
- Desta forma é possível detectar mosaicismos.
- A presença de 2 ou 3% de células 45,X ou 46,XX com defeitos estruturais já confirma o diagnóstico



- o estudo citogenético de um segundo tecido, por exemplo biópsia de pele ou esfregaço bucal, deve ser considerado em indivíduos com cariótipo 46,XX somente se houver, uma suspeita elevada fenotípica de ST

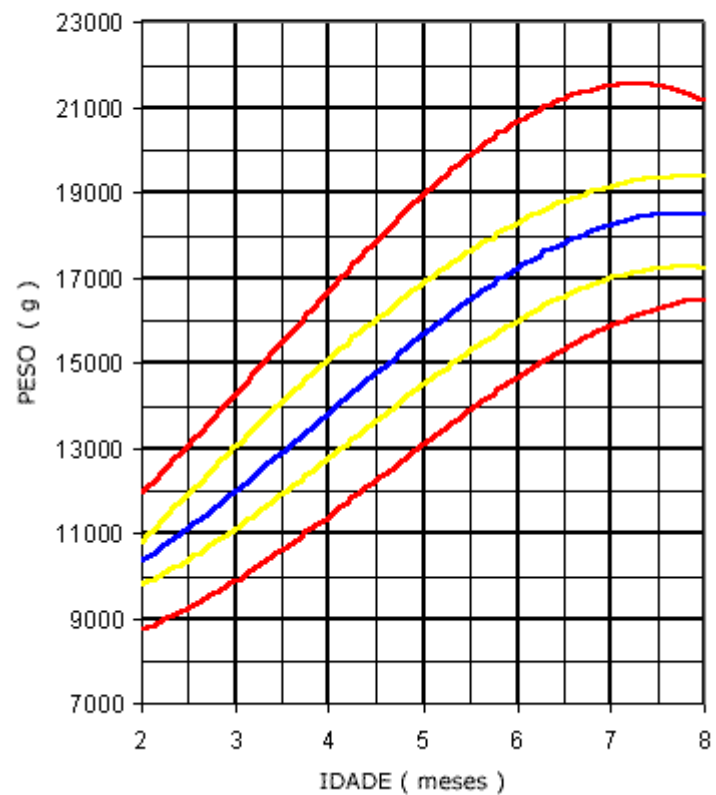


### SÍNDROME DE DOWN MENINAS 2-8 ANOS



Fonte: Tese Doutorado/USP - Zan Mustacchi - São Paulo/Brasil  
Orientador: Prof. Dr. Daniel Giannella Neto - 2002

### SÍNDROME DE DOWN MENINAS 2-8 ANOS



Prof. Dr. Sonia R. Antognini - FMRP-USP  
Fonte: Tese Doutorado/USP - Zan Mustacchi - São Paulo/Brasil  
Orientador: Prof. Dr. Daniel Giannella Neto - 2002



# DÚVIDA FREQUENTE

- **Realizar Cariótipo em menina com baixa estatura com mínimos ou nenhum outro estigma?**



# SINDROME DE TURNER

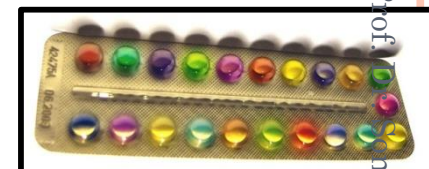
**T  
R  
A  
T  
A  
M  
E  
N  
T  
O**



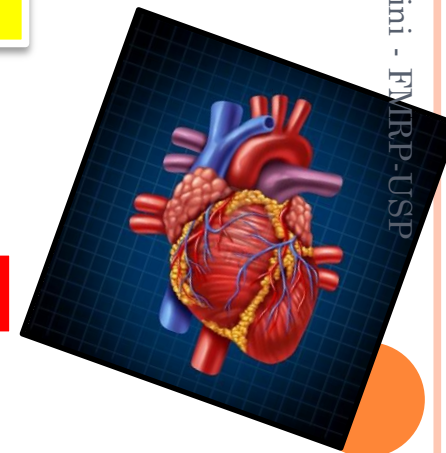
**AUMENTAR A ALTURA**



**INDUZIR A PUBERDADE**



**CORRIGIR ANOMALIAS  
SOMÁTICAS**



**PREVENIR COMPLICACOES**

**O tratamento com GHr quando utilizado de maneira adequada, aumenta a altura final da maioria destas pacientes.**

### BENEFICIOS DO GHr

1. Melhora as proporções corporais
2. Melhora pressão arterial diastólica
3. Melhora os níveis de Colesterol
4. Melhora estatura final na ST - Depende:
  - Momento do início da terapêutica
  - Dose implementada
  - Duração do tratamento
  - Fatores genéticos que modulam a resposta ao GH



# SINDROME DE TURNER

## TRATAMENTO

### MOMENTO DO INICIO DA TERAPÊUTICA

**Estatura dos pais**

**Menor idade no início do tratamento**

**LEMBRAR**

**A altura adulta é maior em pacientes com ST com estatura mais alta no início do tratamento**

**90% das pacientes com ST (Cariótipo 45X) vai cair abaixo do P3. Desta forma, o tratamento com GH é justificado mesmo antes deste evento.**

# TRATAMENTO

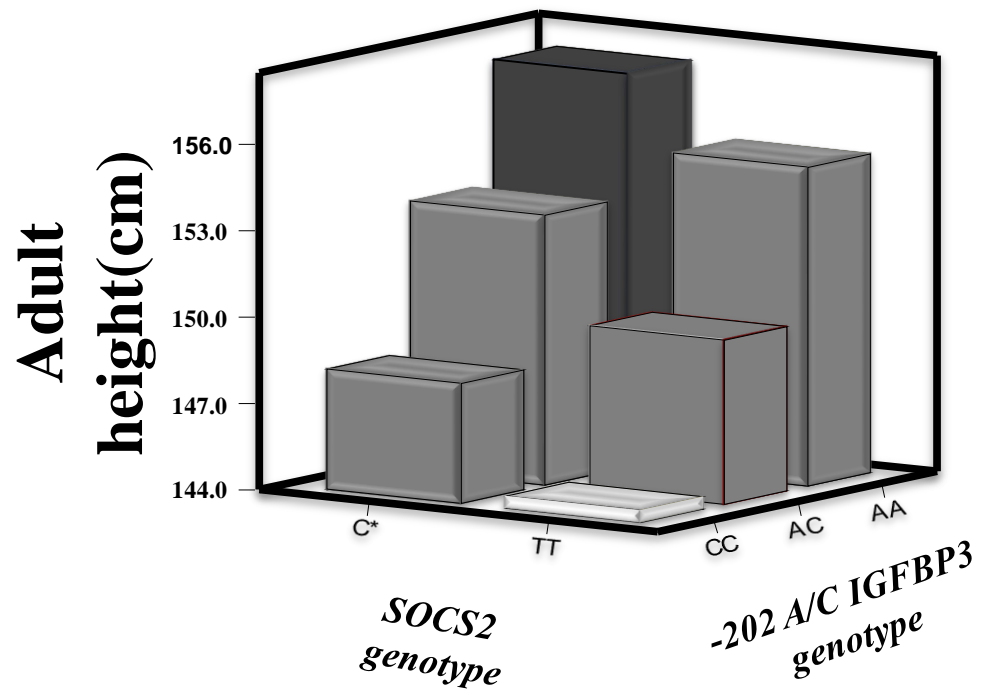
### DOSE DO GH

- 0.375 MG /KG Semana (= 0,15unidades/kg/dia)
- Complicações como epifisiólise femoral e Hipertensão Intracraniana parecem ocorrer em uma taxa mais elevada em pacientes com ST
- É importante o controle de IGF1 E VC para ajustar a dosagem e evitar tratamento excessivo.



# FATORES QUE MODULAM A RESPOSTA AO GH

## FARMACOGENÉTICA

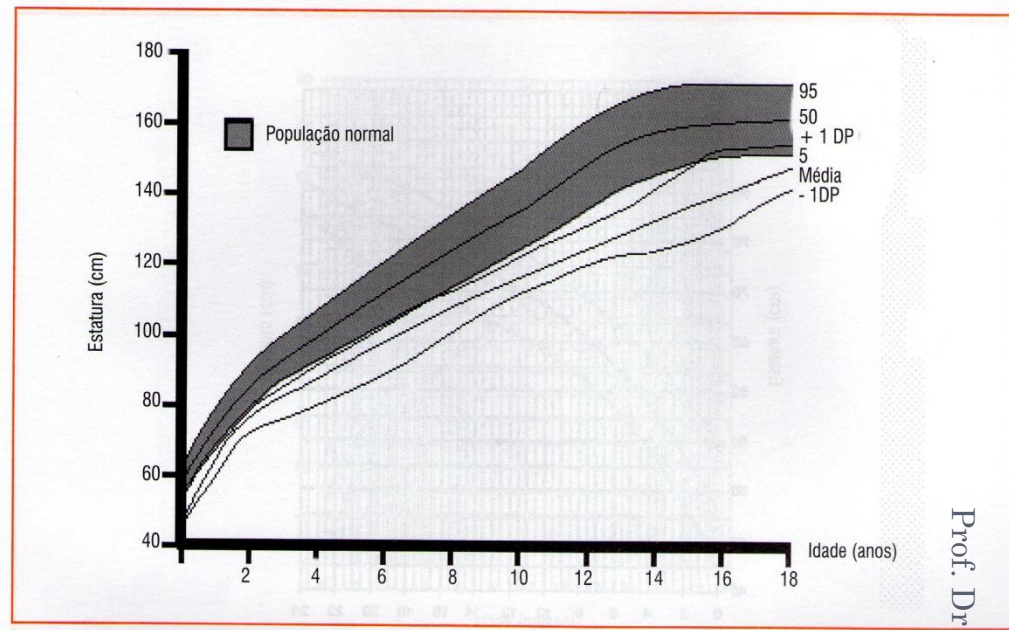


# Síndrome de Noonan

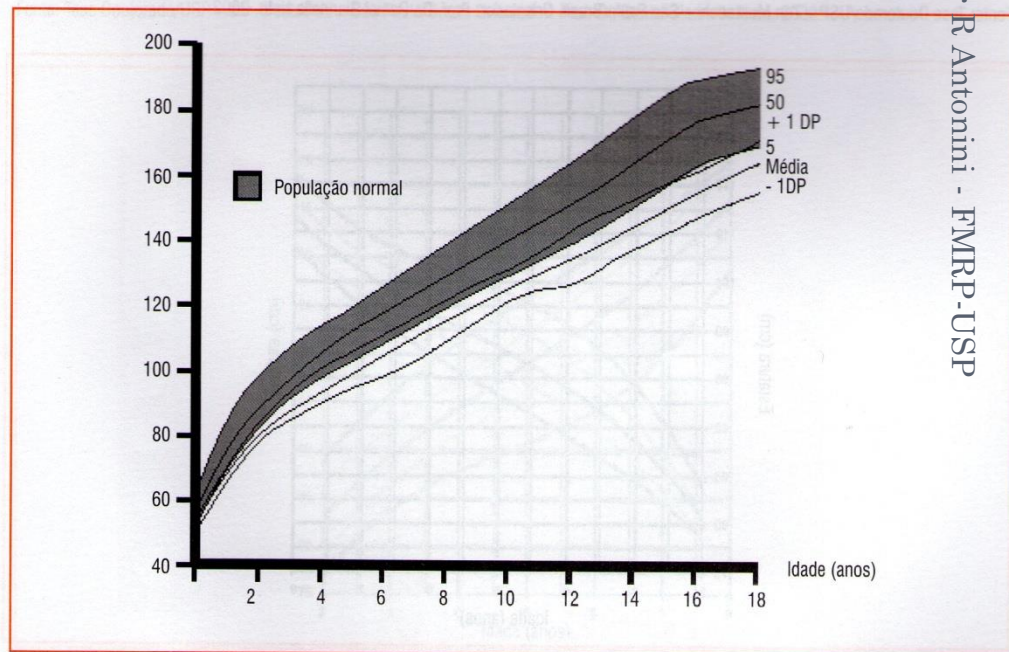




# Síndrome de Noonan



**Fig. 59** –Gráfico de estatura em meninas com síndrome de Noonan (0 a 18 anos). Ref.: Witt Dr et al. Growth curves for height in Noonan syndrome. Clinical Genetics 30: 150-3; 1986.



**Fig. 60** –Gráfico de estatura em meninos com síndrome de Noonan (0 a 18 anos). Ref.: Witt Dr et al. Growth curves for height in Noonan syndrome. Clinical Genetics 30: 150-3; 1986.

# Síndrome de Noonan



**Table 2.** Noonan syndrome diagnostic criteria (adapted from van der Burgt et al. [16])

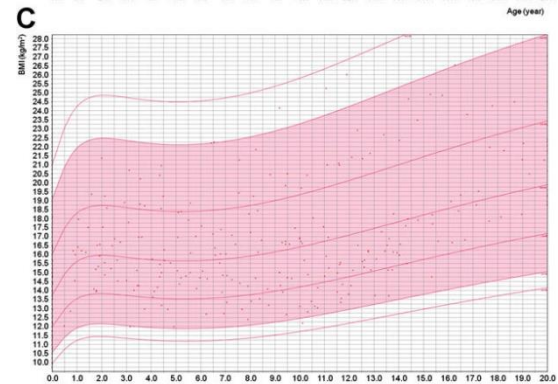
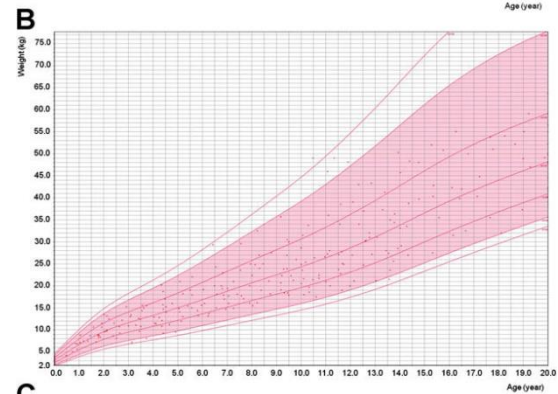
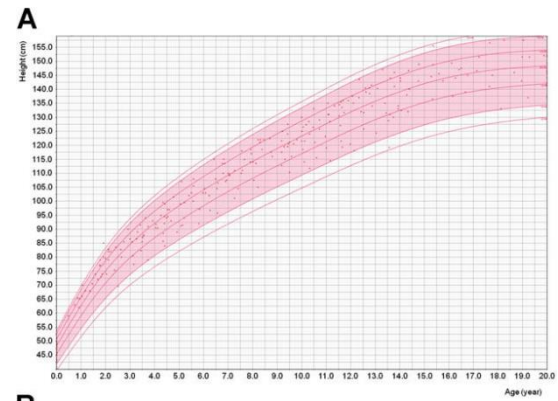
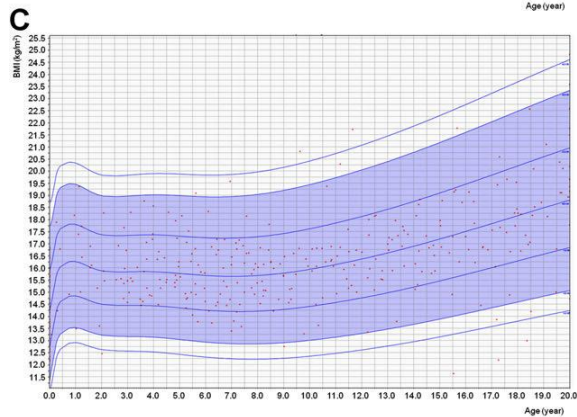
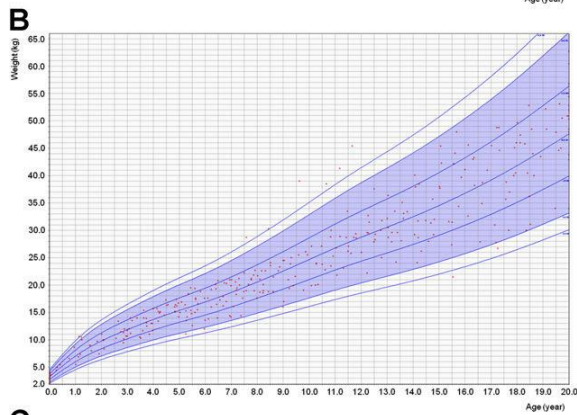
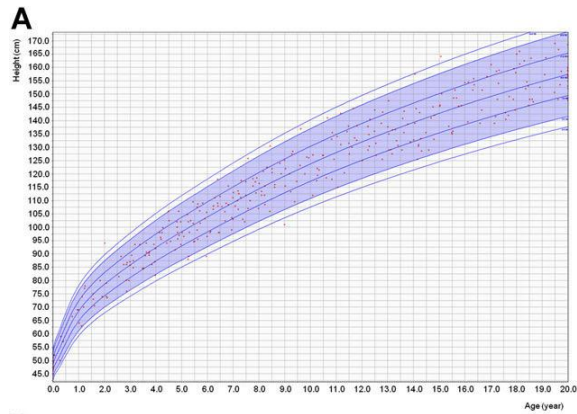
Clinical characteristics	Major	Minor
1 Facial	typical face	suggestive face
2 Cardiac	pulmonary valve stenosis and/or typical ECG	other defects
3 Height	<3rd centile	<10th centile
4 Chest wall	pectus carinatum/excavatum	broad thorax
5 Family history	first-degree relative with definite diagnosis	first-degree relative with suggestive diagnosis
6 Other:	all 3	any of the 3
	Mental retardation	
	Cryptorchidism	
	Lymphatic dysplasia	

Definite NS: typical face + one major or two minor clinical characteristics or suggestive face + two major or three minor clinical characteristics.





# SINDROME DE NOONAN



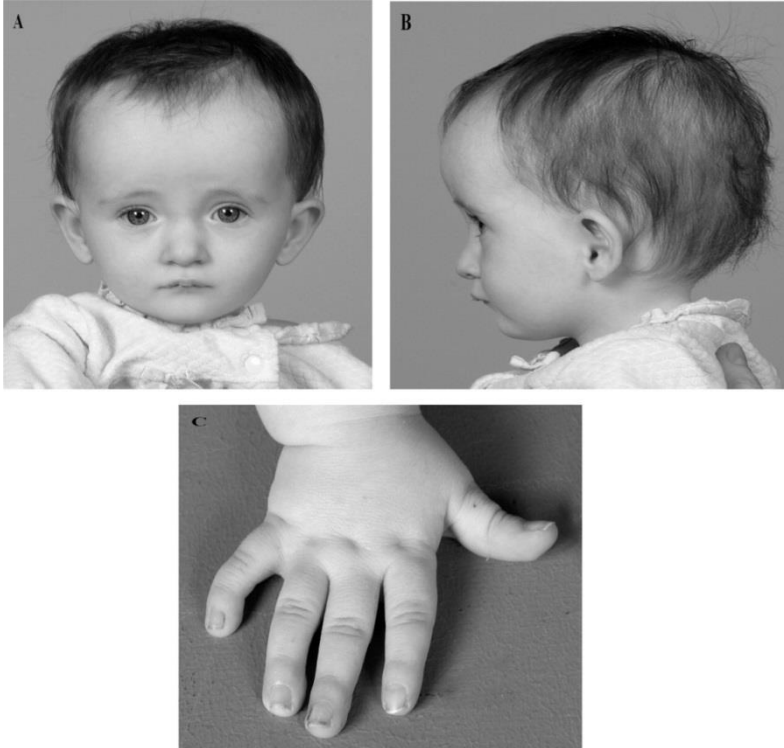
# Síndrome de Silver–Russell syndrome (SRS)

- Seu diagnóstico pode não passar despercebido frequentemente...



# Síndrome de Silver–Russell syndrome (SRS):

## Características Clínicas



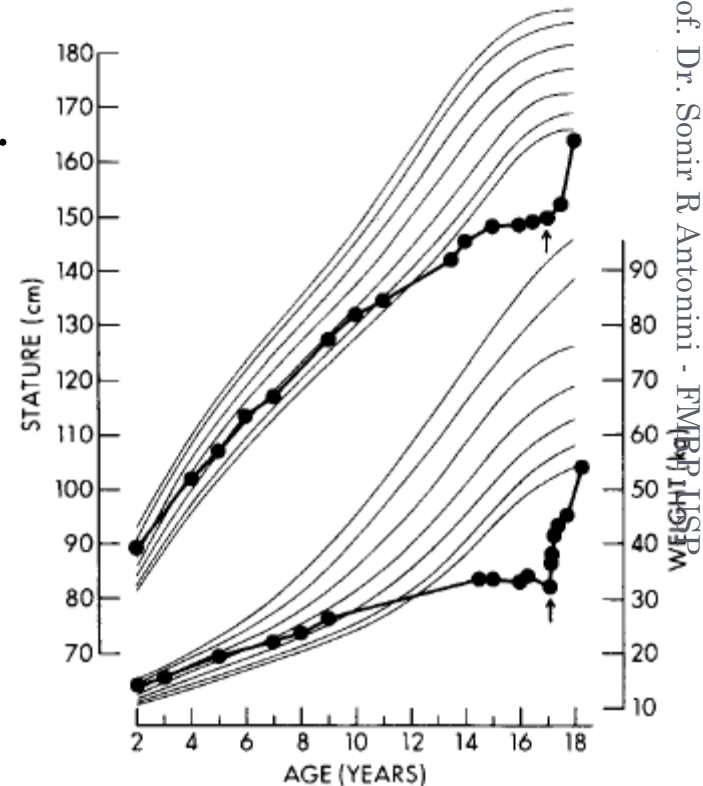
- Face Triangular
- Fronte Proeminente / Macrocefalia relativa
- Rima bucal invertida
- Micrognatia
- Clinodactilia (5° falange)
- Assimetria Corporal
- Dificuldades Alimentares
- Dificuldades leves de aprendizagem / fala
- Nasce PIG
- Ausência de catch up



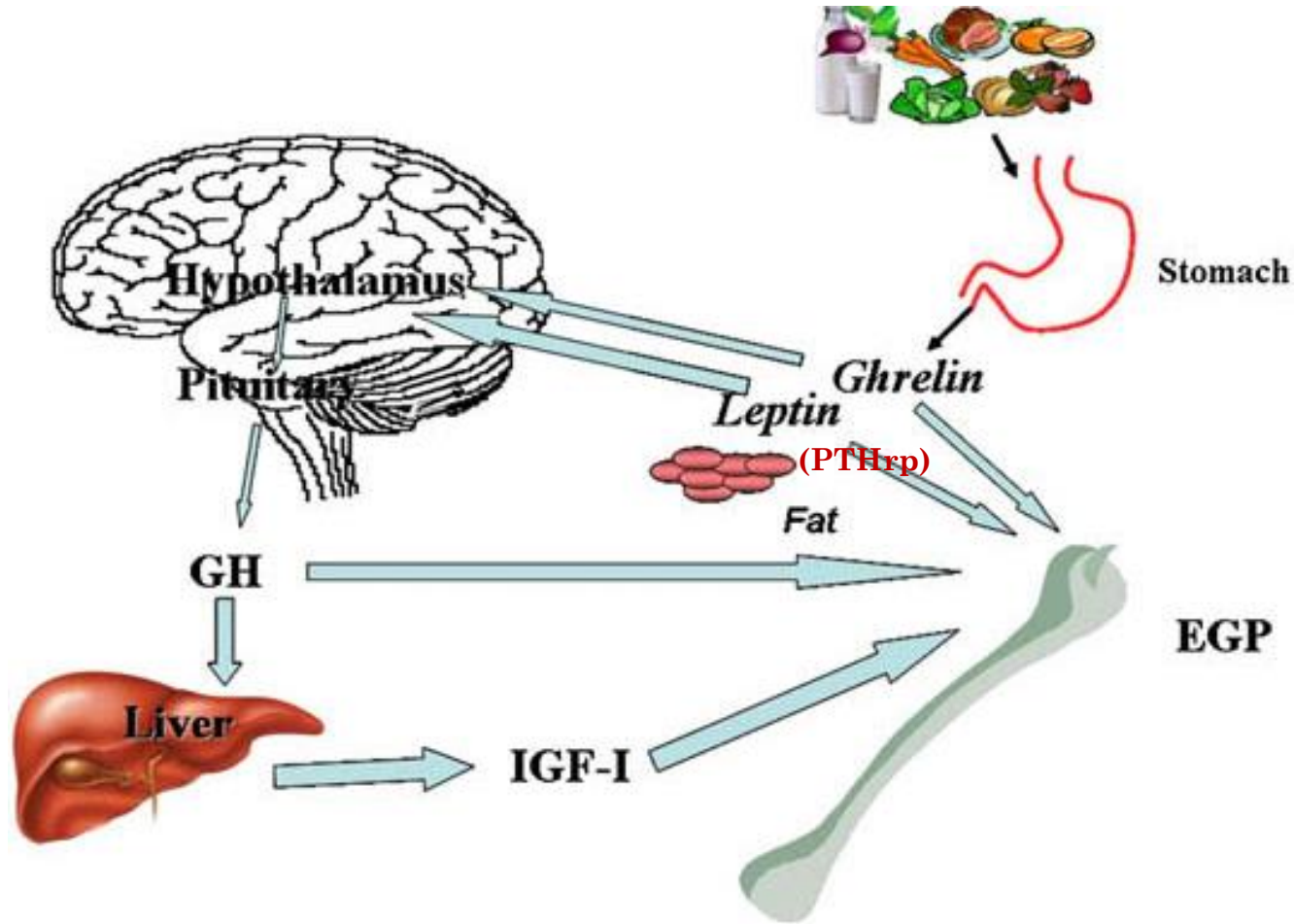
# CAUSAS SECUNDÁRIAS DO CRESCIMENTO DEFICIENTE

## Desnutrição

- Redução da Velocidade de crescimento.
- Idade Óssea atrasada.
- Insulina baixa com IGFBP-1 alta.
- Diminuição do IGF-I \*
- GH elevado
- Cortisol elevado.



# Fatores de Crescimento que Estimulam a Placa de Crescimento



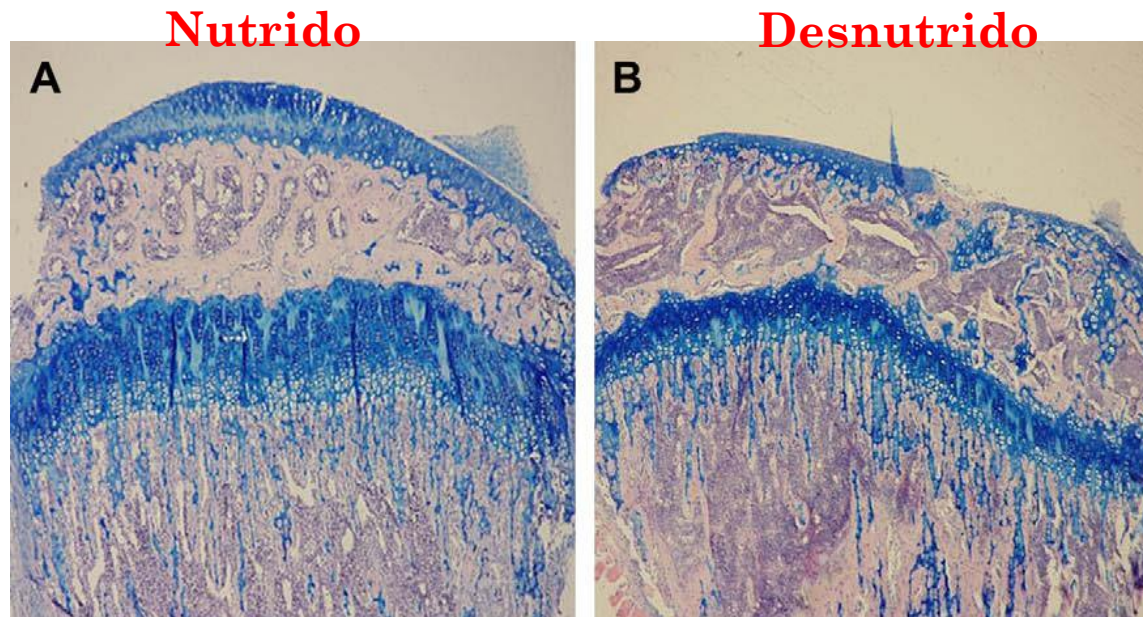


# Repercussão da Desnutrição na placa de crescimento

The effect of nutritional restriction on the height of the growth plate.

(A) EGP taken from 34-day-old rats fed ad libitum.

(B) EGP taken from 34-day-old rats subjected for the preceding 10 days to 40% food restriction (FR).



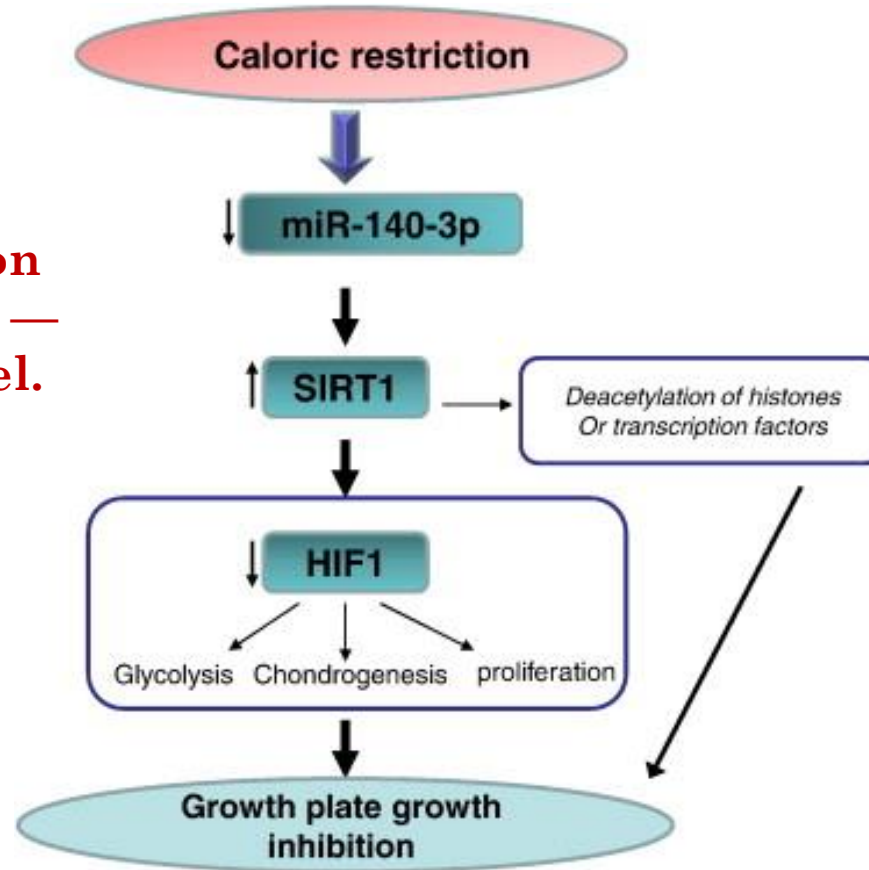
- Serum IGF-I and leptin levels were reduced during FR and increased during catch-up growth.
- Following 40% FR, there was a significant decrease in the level of GHR and IGF-IR in the EGP which may explain the reduced effect of GH treatment

Gat-Yablovnski et al, 2009



# Mecanismo da inibição do crescimento na Desnutrição

Calorie restriction effect on the EGP — a suggested model.

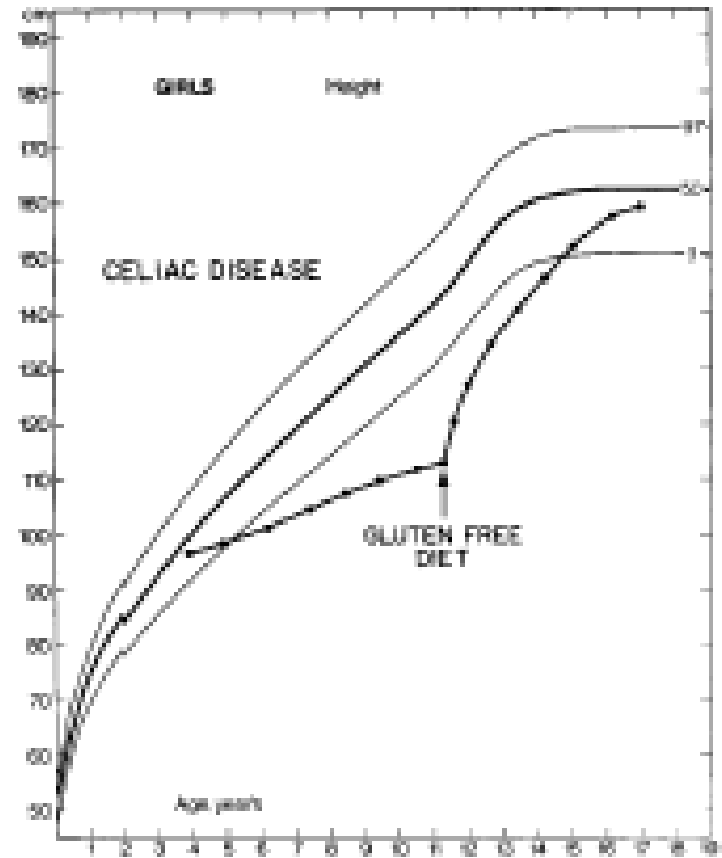


Calorie restriction reduces by an as yet unknown mechanism the level of miRNA-140-3p. This reduction relieves the inhibition on SIRT1 translation, leading to an increase in SIRT1 protein levels and a possible concomitant increase in deacetylation of HIF1 $\alpha$ . The reduction in its level and activity leads to a reduction in glycolysis, chondrogenesis and proliferation. Deacetylation of additional proteins such as histones and transcription factors may contribute to the EGP growth attenuation.

# CAUSAS SECUNDÁRIAS DO CRESCIMENTO DEFICIENTE

## Doença Gastrointestinal:

- **Doença celíaca**
- **Doença Inflamatória Intestinal**

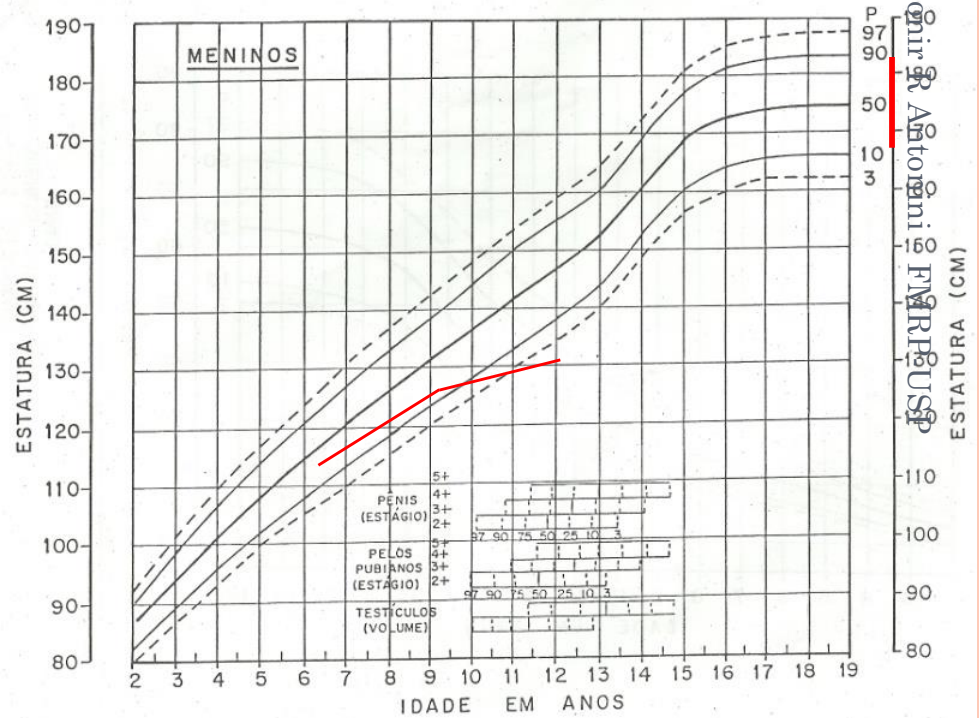
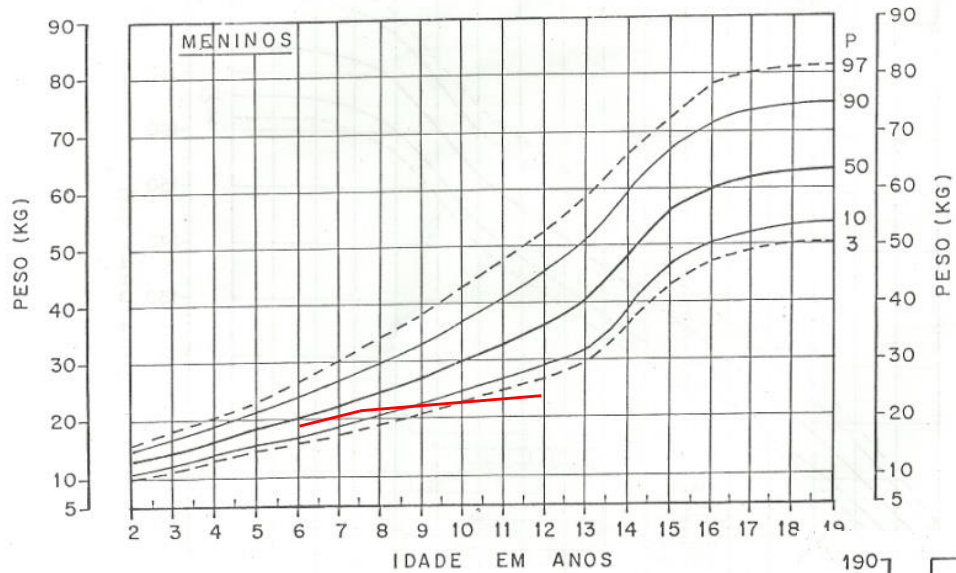


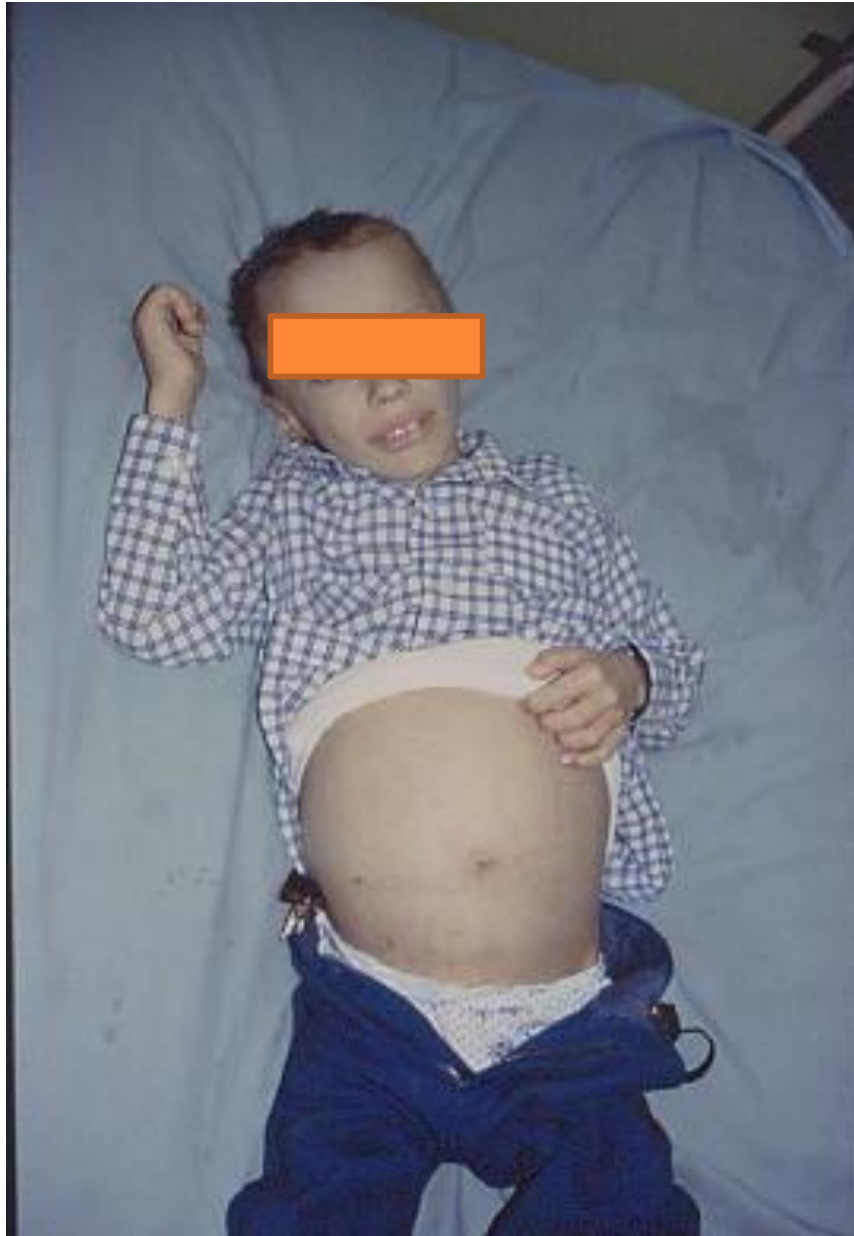
# CASO CLÍNICO

- **ID: PPD, 12 anos, masc.**
- **QD: Parou de crescer há dois anos**
- **HMA: Relata que cresceu bem até os dez anos, quando percebeu que estava ficando menor que seus colegas.**
- **IDA: Nega cefaléia ou desmaios**

**Hábito intestinal irregular, alternando constipação com diarréia leve ocasional. Relata dor abdominal esporádica desde os 8 anos de idade.**







**\* Atenção para quadro leve de desnutrição**



○ Exames:

RX IO: IC=12 anos e IO= 9 anos.

IGF-I= 30ng/mL (VR= 175 a 450).

Anti-transglutaminase positivo.

Endoscopia digestiva com biópsia:

Mucosa estágio 4 de Marsh.

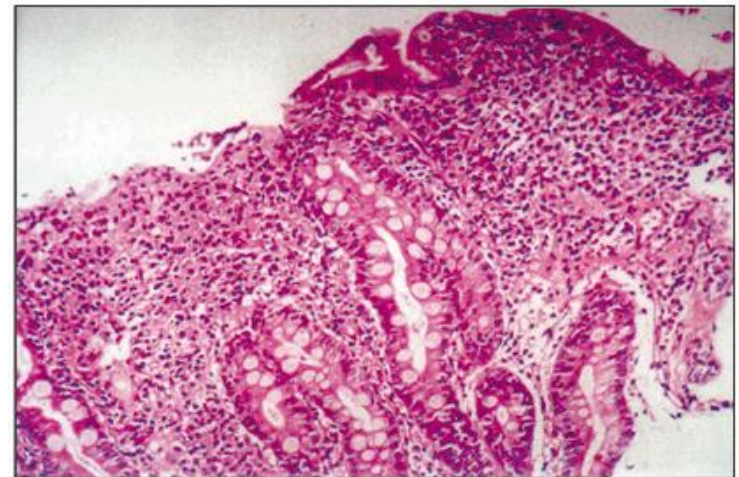


Fig 3. Biópsia de intestino delgado: intensa atrofia de vilosidades com infiltrado linfoplasmocitário no córion e numerosos linfócitos intraepiteliais. (HE; 40x).

**Diagnóstico: Doença Celíaca**

# Desnutrição → Baixa Estatura:

## Desnutrição Crônica

- Desaceleração ou perda do ganho ponderal
- ↓
- Desaceleração do crescimento estatura (altura)

### **Atenção:**

No deficiência de crescimento por desnutrição (primária ou secundária) o prejuízo ponderal antecede e é "mais" significativo que o estatura





# CAUSAS SECUNDÁRIAS DE CRESCIMENTO DEFICIENTE

- **Doença Renal Crônica**
- **Doença Hepática Crônica**
- **Terapia com Glicocorticóides \***
- **Doença Cardíaca**
- **Erros Inatos do Metabolismo**
- **Doenças Hematológicas**

\* **Avaliação Clínica e Triagem Laboratorial são Fundamentais em todos os pacientes com crescimento deficiente**





# CAUSAS ENDÓCRINAS DO CRESCIMENTO DEFICIENTE

## Hipotireoidismo

Causa hormonal mais frequente

Diagnóstico “óbvio”



Diagnóstico “mais difícil”



# Hipotireoidismo

## Diagnóstico Laboratorial:

↓ T4 livre ou T4 total

↑ TSH



**Hipotireoidismo Primário: comum**

↓ T4 livre ou T4 total

**TSH Normal ou reduzido**



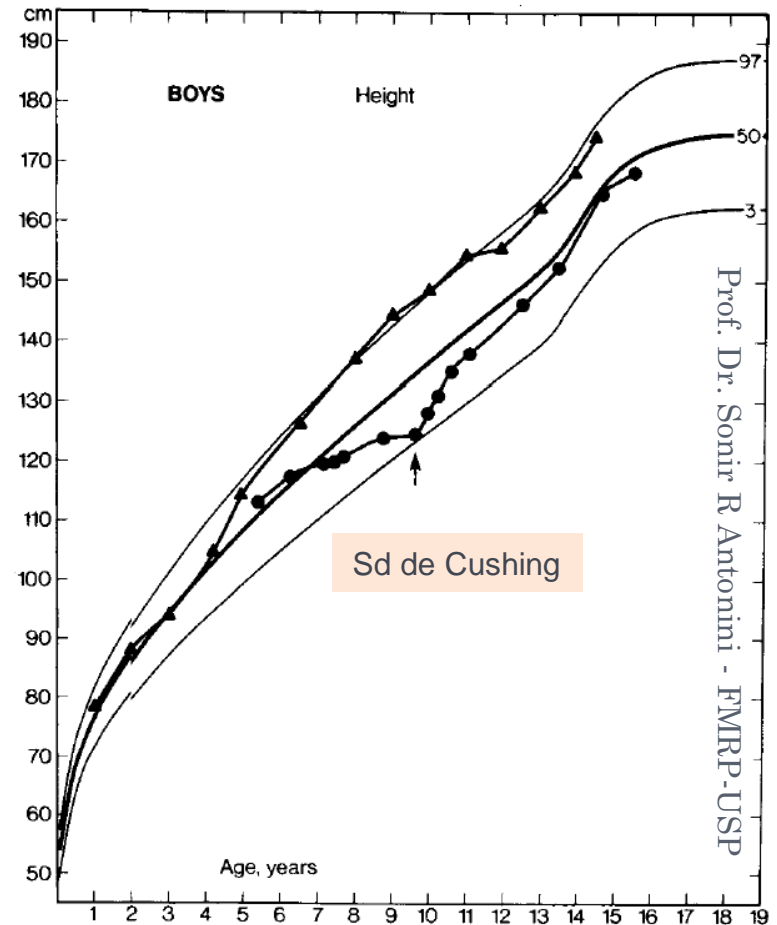
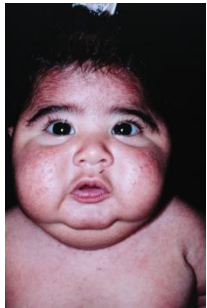
**Hipotireoidismo Central:**

- raro
- sempre associado a hipopituitarismo



# CAUSAS ENDÓCRINAS DO CRESCIMENTO DEFICIENTE

## Síndrome de Cushing



### Dissociação

**Ganho de Peso e Desaceleração do Crescimento**



# CAUSAS ENDÓCRINAS DO CRESCIMENTO DEFICIENTE

## Diabetes Mellitus:

Controle inadequado leva ao comprometimento da estatura final

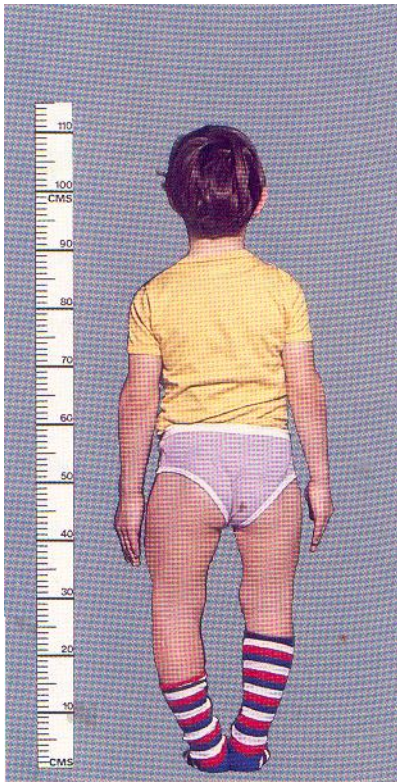
↓ Insulina

↓ IGF-I e ↑ IGFBP-I



# CAUSAS ENDÓCRINAS DO CRESCIMENTO DEFICIENTE

## Raquitismo

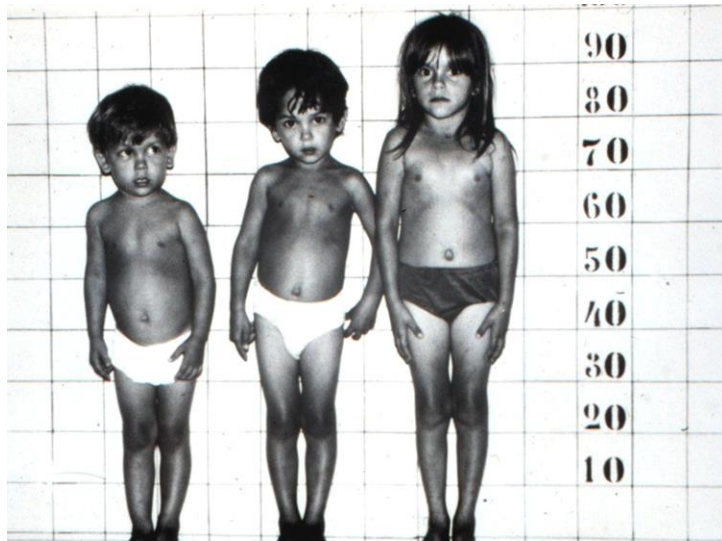


## Pseudohipoparatiroidismo

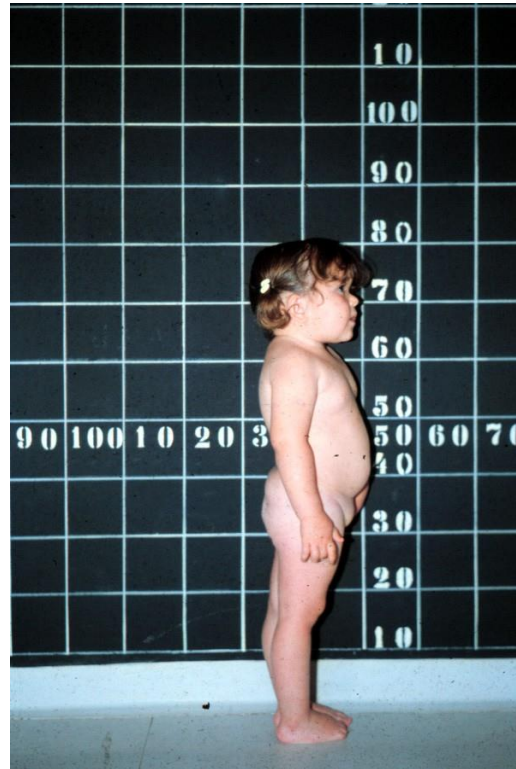




# DEFICIÊNCIA DE GH



4 anos 7 anos 9 anos

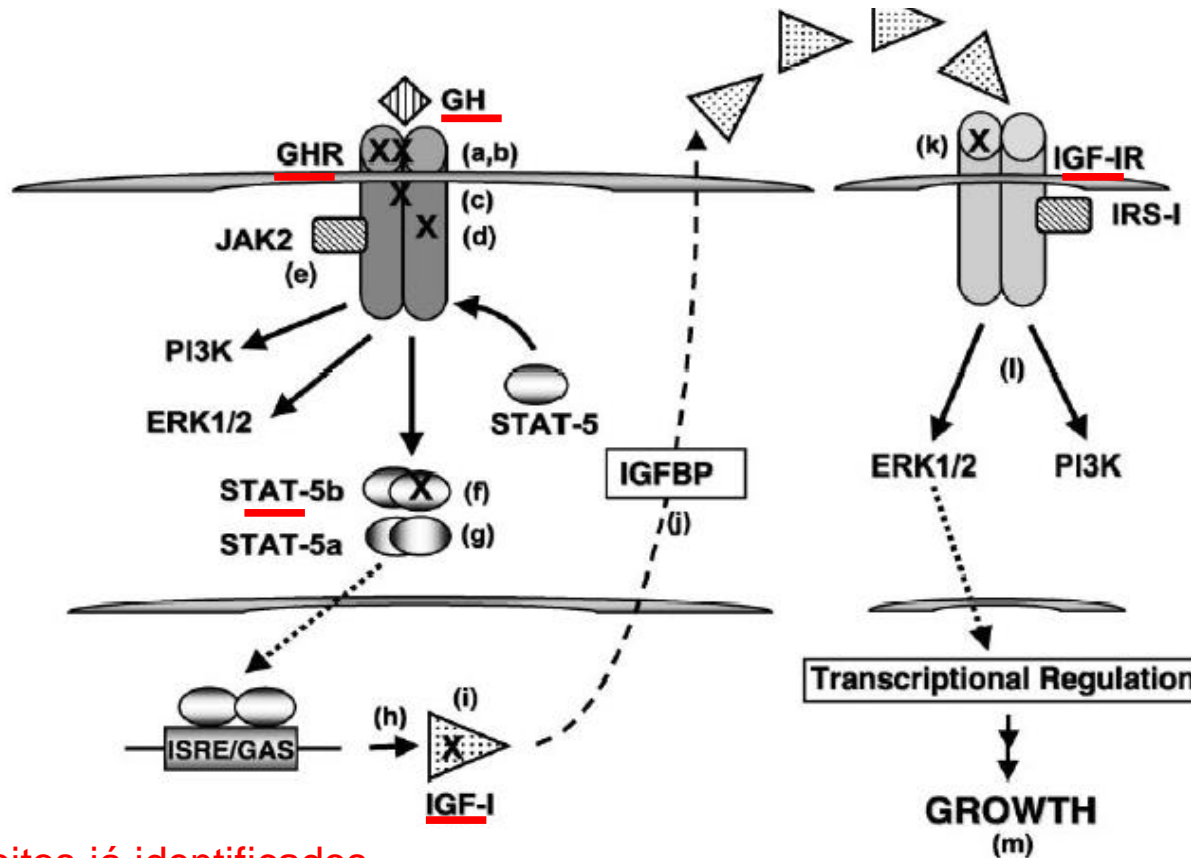


Prof. Dr. Sotir R. Antonini - FMPP-USP





# DEFICIÊNCIA DE GH - IGF-I



— Defeitos já identificados

## 1- Deficiência de GH (DGH)

2- Resistência ao GH: Alteração do receptor do GH ou pós receptor

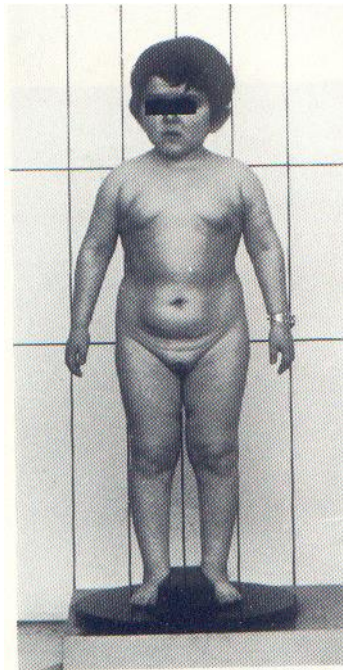
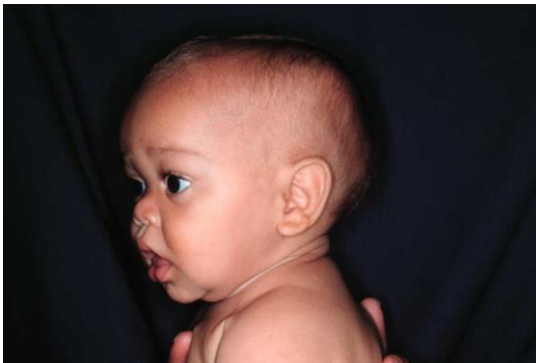
3- Déficit primário de IGF-I por alterações no gene do IGF-I

4- Resistência ao IGF-I

5- Alterações nas IGFBPs

# DGH – QUADRO CLÍNICO

- Baixa estatura
- Baixa velocidade de crescimento
- Idade óssea atrasada
- Fronte olímpica
- Maxilares pequenos
- Voz com tonalidade elevada
- Pele e cabelos finos
- Obesidade troncular
- Hipoglicemia neonatal
- Micropênis



# DIAGNÓSTICO DA DEFICIÊNCIA DE GH - IGF-I

## 1- Clínico: Baixa estatura

Baixa velocidade de crescimento

Fenótipo compatível com déficit de GH

## 2- Idade óssea: Atrasada

## 3- Laboratorial

Dosagem de IGF-I basal – TRIAGEM\*

- Se IGF-I baixo, nas ausências de outras causas, fazer testes de secreção de GH.
- Se IGF-I normal observar e reavaliar o diagnóstico.

\* Atenção: o IGF1 é fisiologicamente baixo nos primeiros 2-3 anos de vida



# DIAGNÓSTICO DA DEFICIÊNCIA DE GH (DGH)

- GH basal (1 amostra) não tem valor diagnóstico

## Testes de Secreção de GH

### Testes de Estímulo Farmacológicos:

- Hipoglicemia Insulínica (ITT)
- Glucagon
- L-Dopa
- Clonidina
- Arginina
- GHRH

### Cut offs GH após o estímulo (método IFMA)

**< 5 ng/ml: déficit clássico de GH**

**5 - 7 ng/ml: Possível DGH**

**> 7 ng/mL: Normal**



# DIAGNÓSTICO DA DGH

## Testes de Secreção de GH

- São necessários 2 testes com GH baixo para se firmar diagnóstico.
- Estes testes não são 100% reprodutíveis
- Dificuldades Técnicas / Cuidados
- o ITT (padrão ouro) não deve ser realizado em crianças muito pequenas (<3-4 anos) e/ou com crises convulsivas prévias



# DGH

- **Isolada**
- **Combinada: hipopituitarismo**
- **Necessidade de se avaliar os outros eixos hipofisários**



# ETIOLOGIA DA DGH

- **Congênita**

- **Adquirida**

\* Todo paciente com DGH deve ser avaliado com Imagem (RNM do SNC- região selar e supra-selar)





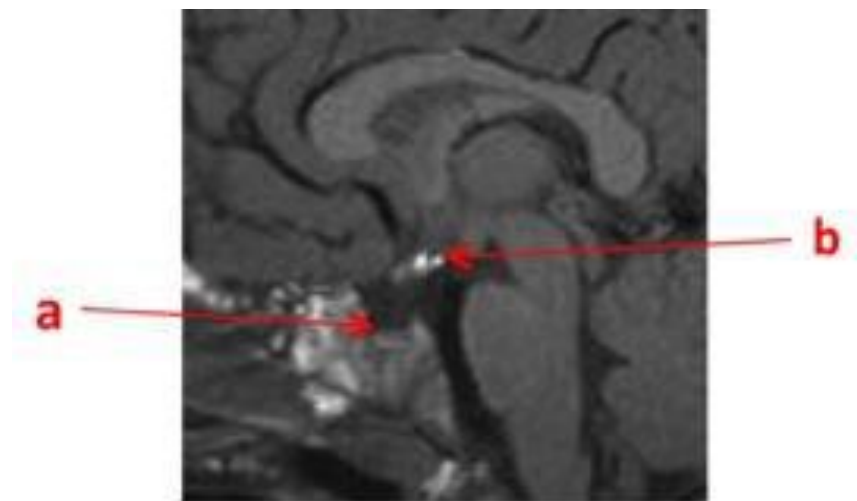
# HIPOPITUITARISMO CONGÊNITO

- Deficiência combinada de Hormônios da Hipófise Anterior: parcial ou total. ( ou Hipopituitarismo Anterior)
- Deficiência isolada de GH
- Diabetes insípido

## Anormalidades Neurorradiológicas

- Tríade clássica: - Hipoplasia da hipófise anterior (a)  
- Neurohipófise ectópica (b)  
- Alteração da haste hipofisária

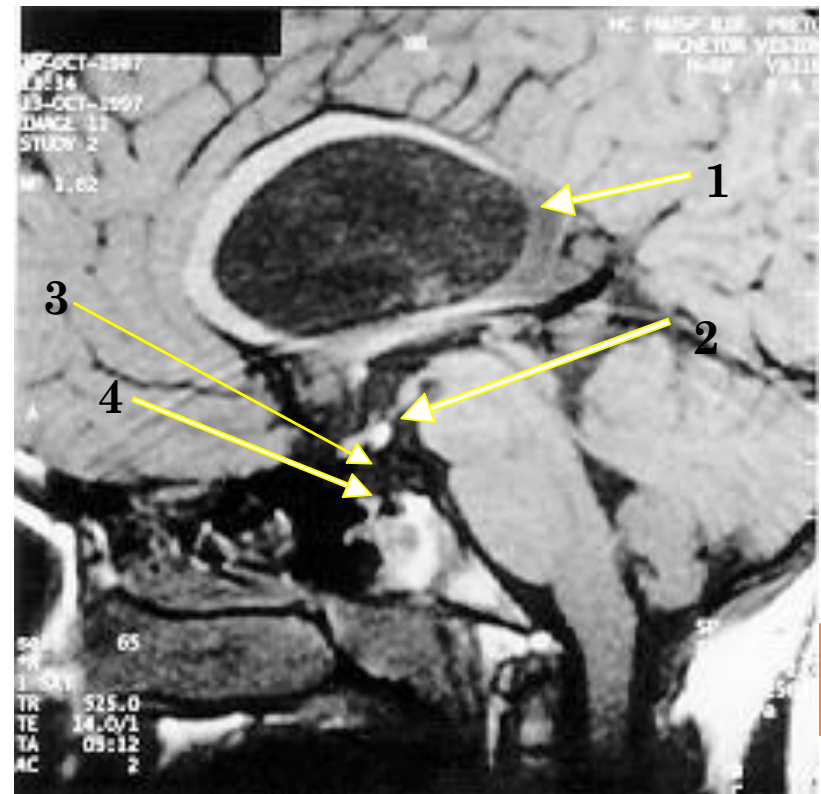
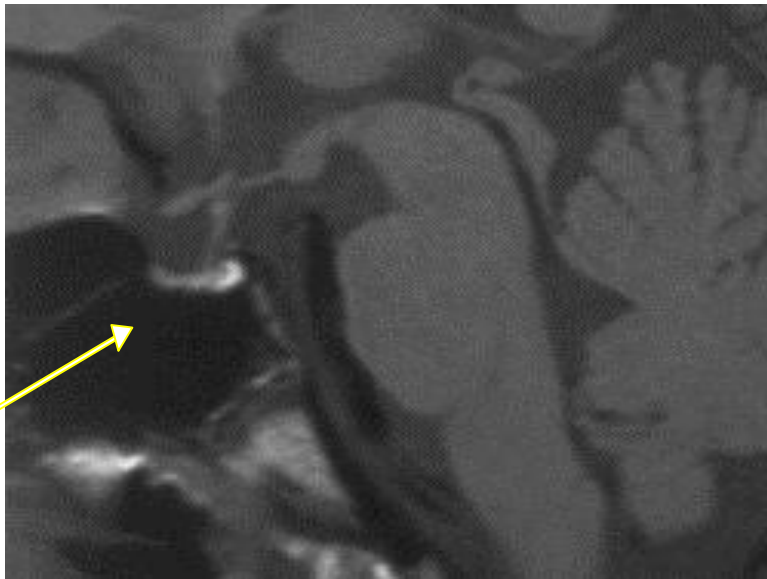
Síndrome da interrupção da haste hipofisária



# Hipopituitarismo Congênito - RM

- Sela túrcica de tamanho reduzido
- Adenohipófise hipoplásica (4)
- Haste hipofisária ausente(3)
- Neurohipófise ectópica (2)
- Corpo caloso hipoplásico (1)**

Adenohipófise hipoplásica  
Neurohipófise tópica





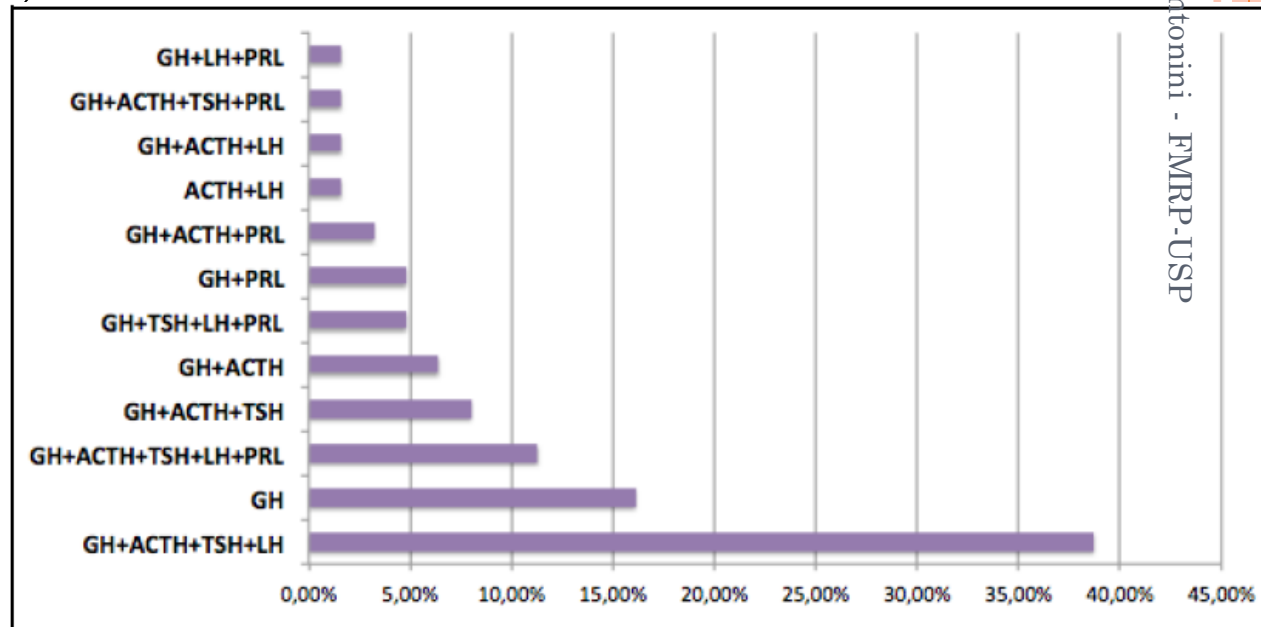
# Grupo Hipopituitarismo

- 46 masculinos / 16 femininos.
- Idade ao diagnóstico: 1,2 a 69 anos
  - Média:  $10,7 \pm 9,5$  anos
  - Mediana: 9,3 anos
- Escore Z estatura:  $-3,75 \pm 1,32$ .

HC-FMRP-USP

Deficiências hormonais:

- Múltiplos hormônios: 52 (83,9%).
- GH isolado: 10 (16,1%).

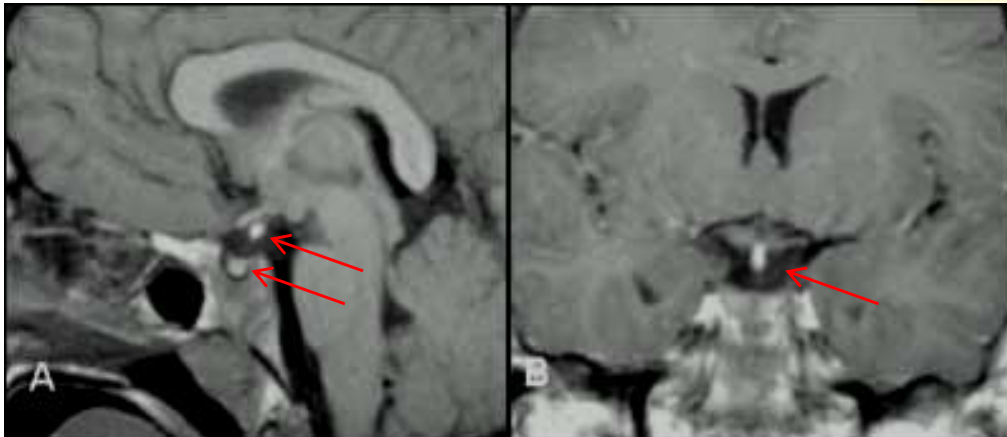
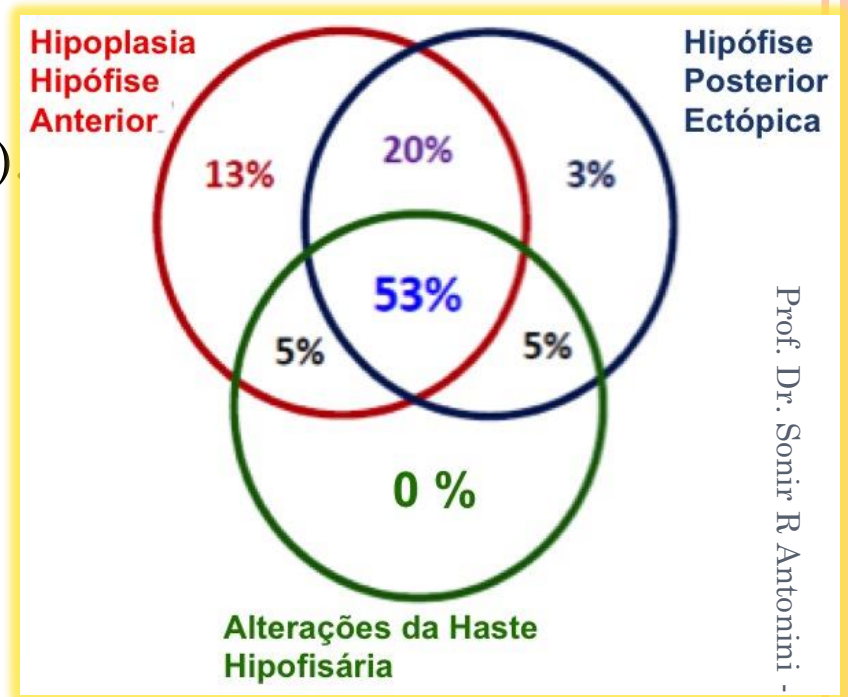


Sabrina Paulo,  
Doutorado 2012

# Hipopituitarismo

RNM:

- Hipoplasia hipófise anterior: 56 (91%)
- Hipófise posterior ectópica: 50 (81%).
- Alteração de haste: 39 (63%).



# TRATAMENTO DA DHG

Tratar a causa de base, se houver.

Reposição do GH: GH humano recombinante (hGHr):

- Derivado humano nas décadas de 70 e 80: doença de Creutzfeld-Jacob
- GHr produzido na década de 1980
- Uso em injeções sub-cutâneas diárias (noite)
- Tratamento prolongado (muitos anos)
- Custo elevado
- Eficaz nos casos bem indicados e boa segurança





# Tratamento com GH humano recombinante (GHhr)



# hGHr : Usos aprovados pelo FDA - USA

---

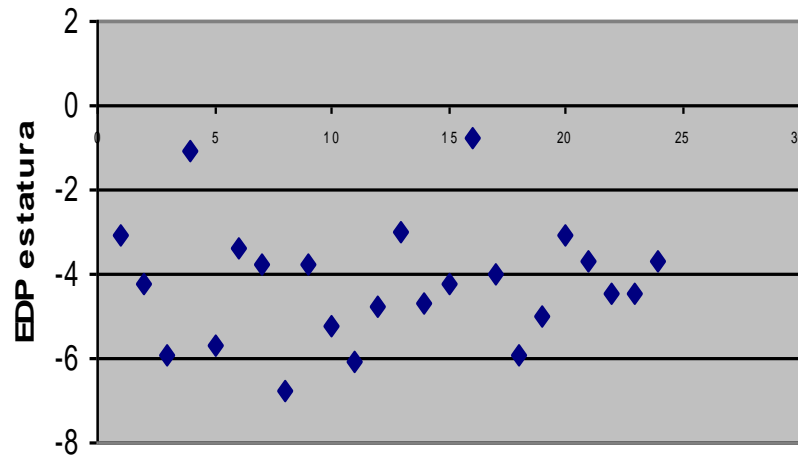
- Deficiência de GH (DGH): isolada e hipopituitarismo
- Síndrome de Turner
- Síndrome de Prader-Willi
- Baixa estatura em crianças com Insuficiência Renal Crônica
- Crianças nascidas Pequenas para Idade Gestacional, sem *catch-up*
- Baixa Estatura Idiopática

**SUS**  
**cobre o**  
**tratamento**

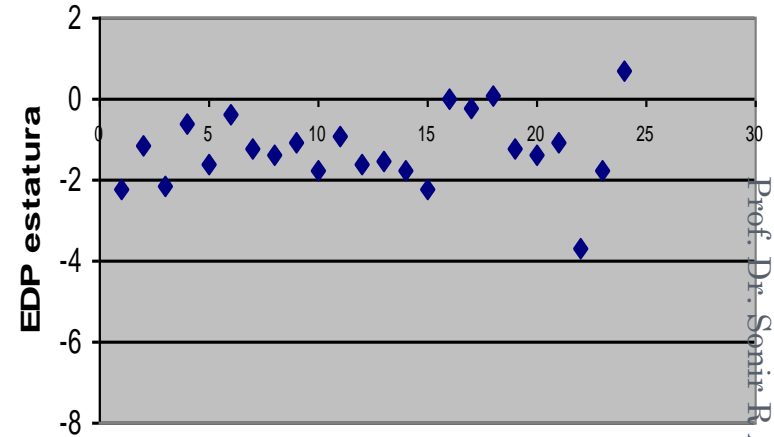


# Experiência do HC-FMRP-USP

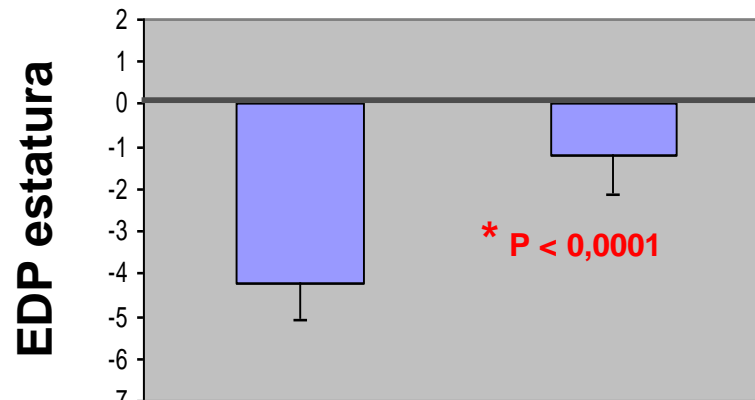
## GHr em Pacientes com Hipopituitarismo Congênito



Pré-tratamento



Pós-tratamento

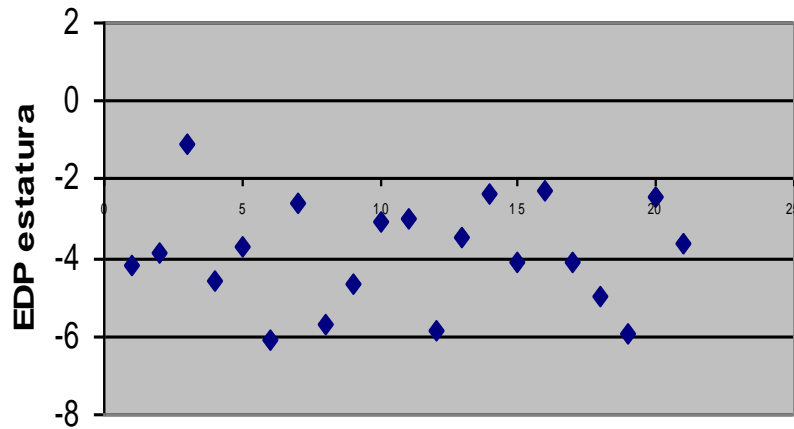


Pré-tratamento Pós-tratamento

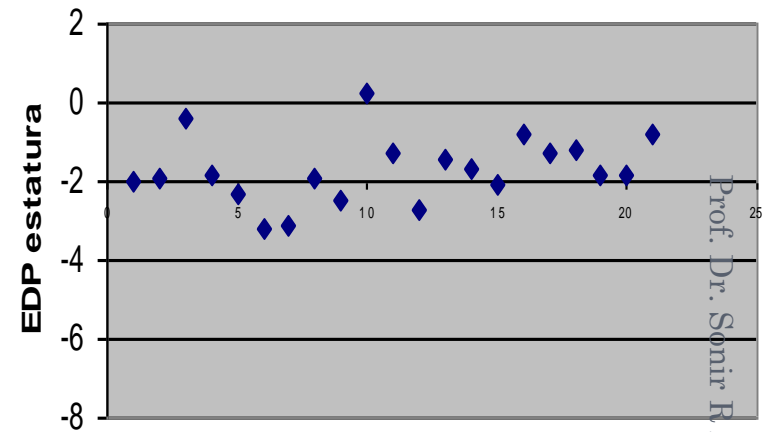


# Experiência no HC-FMRP-USP

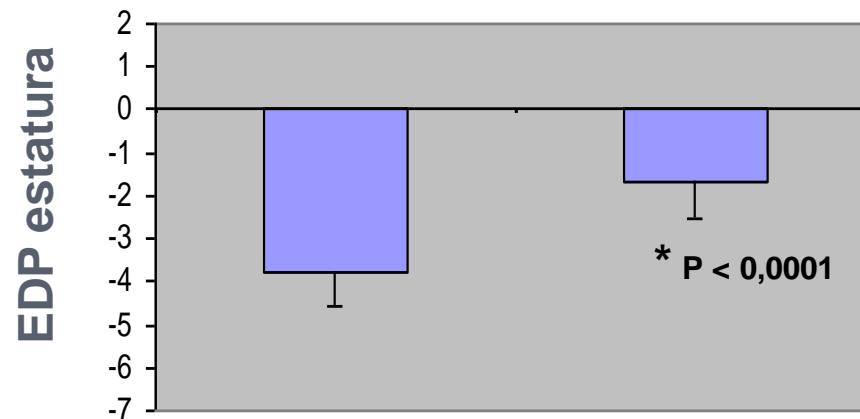
## GHhr em Pacientes com DGH isolada



Pré-tratamento



Pós-tratamento



Pré-tratamento

Pós-tratamento



# **GHhr na Baixa Estatura Idiopática**

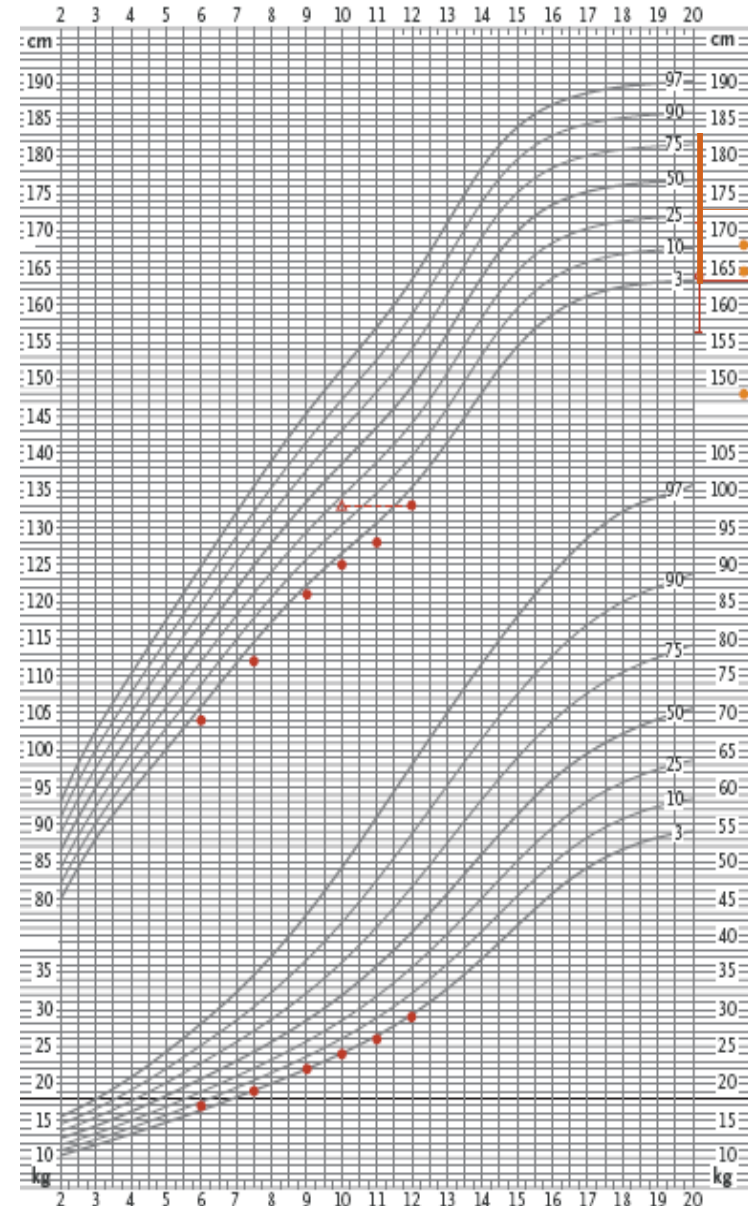
**?**



# Baixa Estatura Idiopática (BEI)

## DEFINIÇÃO

- **Peso e comprimento adequados ao nascimento**
  - **Paciente sem doenças sistêmicas**
  - **Fenotipicamente normal**
  - **Idade óssea dentro do limite normal**
  - **Avaliação laboratorial: dentro da normalidade**
  - **Eixo GH-IGF-1 normal**
  - **Velocidade de crescimento normal (5 cm/ano)**
- 
- **Deve este paciente ser tratado com GHhr?**





# **GHr na Baixa Estatura Idiopática (BEI)**

- Uso aprovado pelo FDA em 2004
- No Brasil o custo não é coberto pelo sistema público de saúde.

## **Questão n° 1:**

### **Definição de BEI**

- Estatura menor que -2,25 DP da média (<P3).
- Paciente é normal, exceto pela baixa estatura de causa desconhecida  
(necessária investigação criteriosa de situações relacionadas a crescimento deficiente).
- Não há deficiência de GH-IGF1.

**\* É possível que muitos pacientes considerados como tendo BEI que foram/são incluídos em grupos tratados com hGHr tenham outras alterações não detectadas.**



# GHr na Baixa Estatura Idiopática (BEI)

## Questão nº 2

### Eficiência

- Se qualquer ganho estatural é o objetivo, esse tratamento é efetivo:  
Embora existam exceções, estudos têm demonstrado ganho médio de 4 cm.
- Duração média do Tx= 4 a 7 anos.
- Porém nem todos os pacientes têm ganhos significativos.

### Atenção:

- Alguns destes pacientes melhorariam a estura final independente do Tx: **B.**

### E. Constitucional

- Se o objetivo é a melhora no aspecto psico-social e/ou no bem-estar através do incremento estatural, os resultados não são conclusivos:

Nenhum estudo representativo demonstrou, de maneira conclusiva, melhora nesse quesito.



?

- 4 cm a mais (ganho médio do tratamento com GH) traz impacto na vida de um adulto que tem BEI ?



# GHr na Baixa Estatura Idiopática

## Estudo randomizado e placebo controlado

J CE&M, 89, 3140-8, 2004. [Trial.](#)

### Leschek et al.

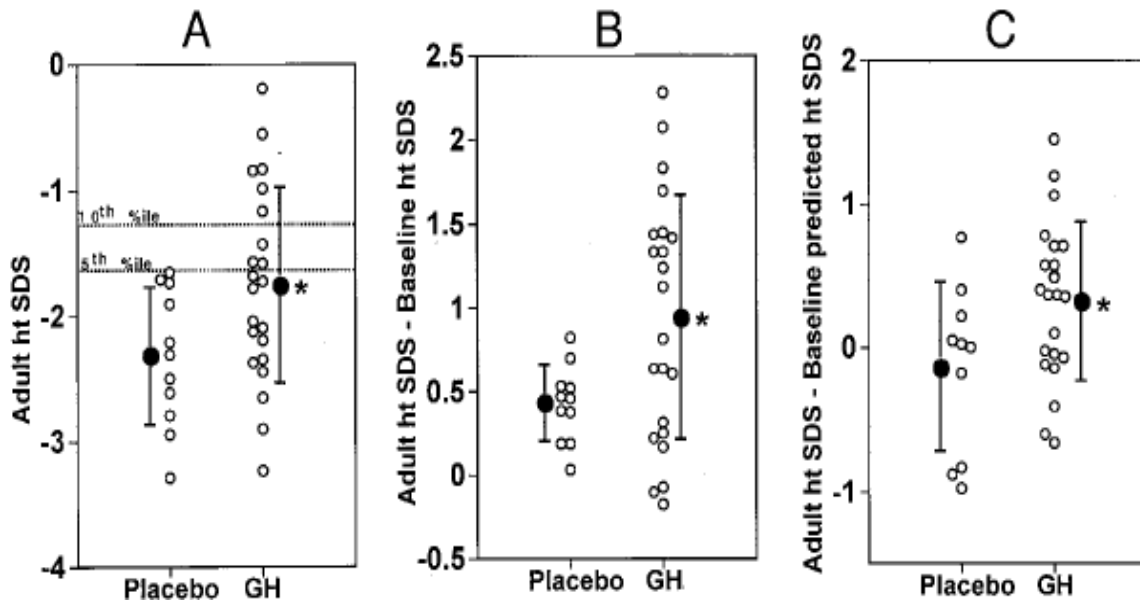
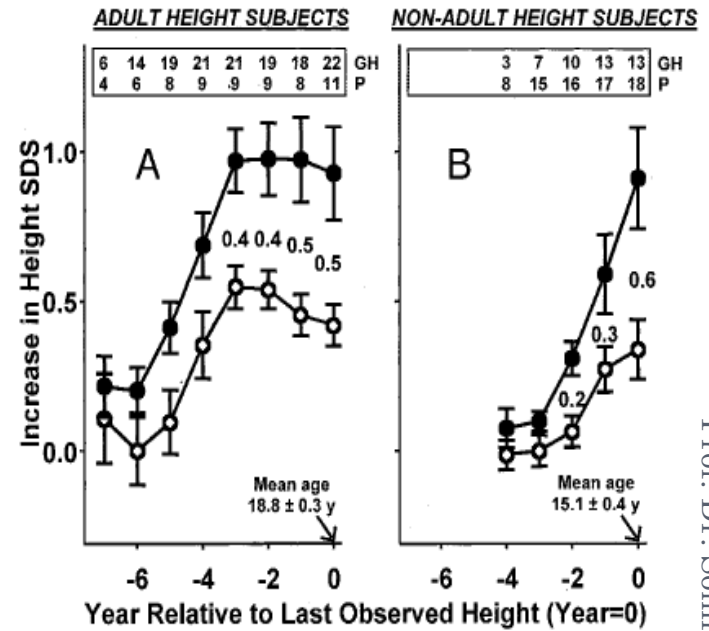
• On behalf of the National Institute of Child Health Human Development, Eli Lilly and Company Growth Hormone Collaborative Group.

- Tx com hGHr em 22 pacientes X 11 Tx com placebo.
- Dose: 0,22 mg / Kg / semana ( ~ 0,1 UI / Kg / dia).
- Duração média do Tx = 4,6 anos
- Ganho estatural médio: 3,7 cm.



# hGHr na BEI

- O desafio persiste em identificar os subgrupos que se beneficiariam com tal terapêutica.



0.5 Score SD = 3,7 cm



# GHhr na Baixa Estatura Idiopática (BEI)

## Questão nº 3

### Custo

**EUA:**

**5.000 a 40.000 U\$ / ano**

**ou**

**~ 15.000 U\$ / cm ganho ao final do tratamento**

**EUA:**

**-1,2 % das crianças tem baixa estatura**

**-Potencialmente tratar-se-ia ~ 400.000 pacientes / ano =**

**\$\$\$\$.**





# GHhr na Baixa Estatura Idiopática (BEI)

## Questão nº 4

### Segurança

- O uso do GHhr é, em geral, seguro.
- Efeitos colaterais graves são raros.

### Porém

- Não existem estudos a longo prazo ( muitas décadas)
- Estudos Recentes (2011 e 2012): confirmaram a segurança de relativa do GHhr: não parece aumentar o risco de neoplasias.
- É eticamente aceitável usar GHhr em situações como a DGH, apesar do desconhecimento de possíveis efeitos adversos a longo prazo.
- No Tx de pacientes com BEI, por definição saudáveis, vale a pena o potencial risco (mesmo que mínimo) ?

"...O tratamento prescrito  
deve ser para o benefício  
do paciente, de acordo com  
minha habilidade e julgamento..."

Hipócrates, 4 AC



# OBRIGADO PELA ATENÇÃO



# Tratamento com GH em Crianças Nascidas PIG

Prof. Dr. Sonir R Antonini - FMRRP-USP



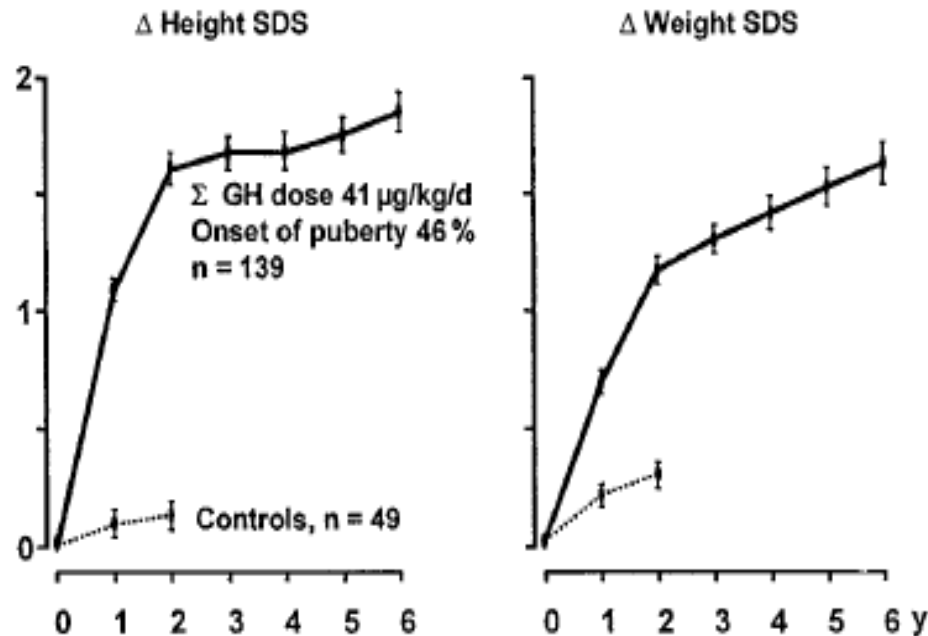
# Tratamento com GH em Crianças Nascidas PIG

Ranke MB, Lindberg A. - Acta Paediatr Suppl. 1996 Oct;417:18-26.

- Growth hormone treatment of short children born small for gestational age or with Silver-Russell syndrome: results from KIGS, including the first report on final height.
- In 16 SGA patients treated to (near) final height with GH (median dose, 0.7 IU/kg/week), height minus target **height SDS was -2.0 at the start of treatment and -1.0 at final height.**
- In conclusion, the results obtained in KIGS indicate that GH treatment of short children born SGA is effective in increasing final height above the predicted height and in achieving the target height.



# Tratamento com GH em Crianças Nascidas PIG



Resposta do tratamento com GH por 6 anos  
Normaliza a estatura de crianças com PIG:  
Ganho médio = + 2 SD ou 10-12 cm (?)

# Tratamento com GH em Crianças Nascidas PIG

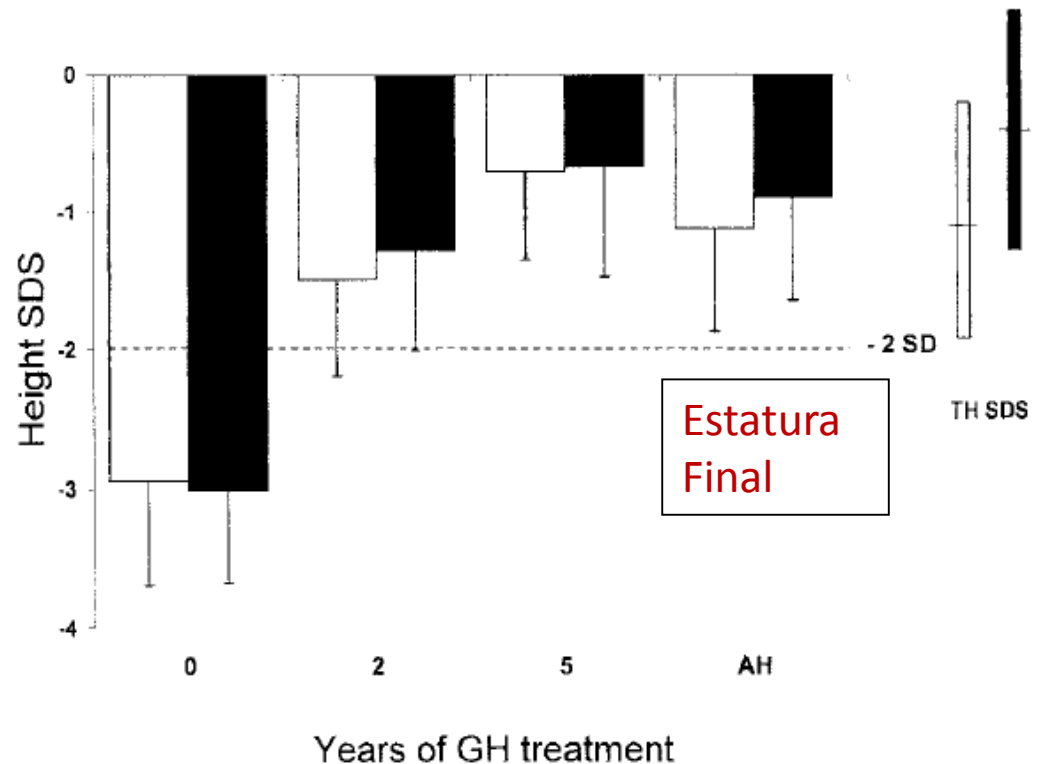
## ESTATURA FINAL

**Adult Height after Long-Term, Continuous Growth Hormone (GH) Treatment in Short Children Born Small for Gestational Age: Results of a Randomized, Double-Blind, Dose-Response GH Trial**

*J Clin Endocrinol Metab*, August 2003, 88(8):3584–3590

YVONNE VAN PAREREN, PAUL MULDER, MIEKE HOUDIJK, MAARTEN JANSEN, MAARTEN REESER, AND ANITA HOKKEN-KOELEGA

- 0,1 U/Kg/dia (n=28)
- 0,2 U/Kg/dia (n=26)





# GHHR EM CRIANÇAS PIG

## FDA- 2001

Crianças > 2 anos com:  
**Estatura < -2DP**

• Peso ao nascimento < 2,500 Kg  
com IG  $\geq$  37 semanas

• Peso ou comprimento ao  
nascimento < 3PC

• Índice ponderal < -2DP

Dose: 0,0685 mg/Kg/d

## CPMP-2003

Crianças > 4 anos com:

• Estatura < -2,5DP

• Estatura < -1DP em relação a TH

• Peso e estatura ao nascimento <  
2DP

Dose: 0,035 mg/Kg/d

# GHr em Crianças PIG

## CONSENSO LATINO AMERICANO

### Exames

- Iniciais: TSH, FT4, IGF-1, glicemia, insulina, lípides
- Anual: TSH, IGF-1, glicemia, HbA1C
- Se evidência de resistência a insulina ou HbA1C >6: 6/6 meses
- Se história familiar de DM2: GTT oral no início, 3 e 6 meses

### Dose:

- Estatura entre -3DPe -2DP: 0,15 Ui/Kg/d\*, ajuste da dose pelo peso.
- Estatura abaixo de -3DP: 0,2 Ui/Kg/d\* sem ajuste da dose pelo peso até 0,047 mg/Kg/d e IGF-1 no limite superior do normal.

# GHr em Crianças PIG

## CONSENSO LATINO AMERICANO

- Resposta + ao tratamento:
  - Se aumento da velocidade de crescimento  $> +0,5$  DP no 1º ano
- Interrupção do tratamento:
  - Velocidade de crescimento  $< 2$  cm/ ano
  - Idade óssea: Meninas  $> 14$  anos  
Meninos  $> 16$  anos
- Eventos adversos
  - Semelhante às demais indicações
  - Observado aumento da insulina, reversível após a descontinuação

# Repercussão no longo prazo do uso GH

## Long-Term Impact of GH Treatment during Childhood on Body Composition and Fat Distribution in Young Adults Born SGA

J Clin Endocrin Metab. First published ahead of print September 14, 2011

P. E. Breukhoven, G. F. Kerkhof, M. van Dijk, and A. C. S. Hokken-Koelega  
Department of Paediatrics, Subdivision of Endocrinology, Erasmus University Medical Center/Sophia Children's Hospital, 3015 GJ Rotterdam, The Netherlands

### •Corte transversal com 377 adultos jovens:

- 59 PIG tratados com GH
- 52 PIG não tratados
- 161 PIG com catch-up
- 105 AIG

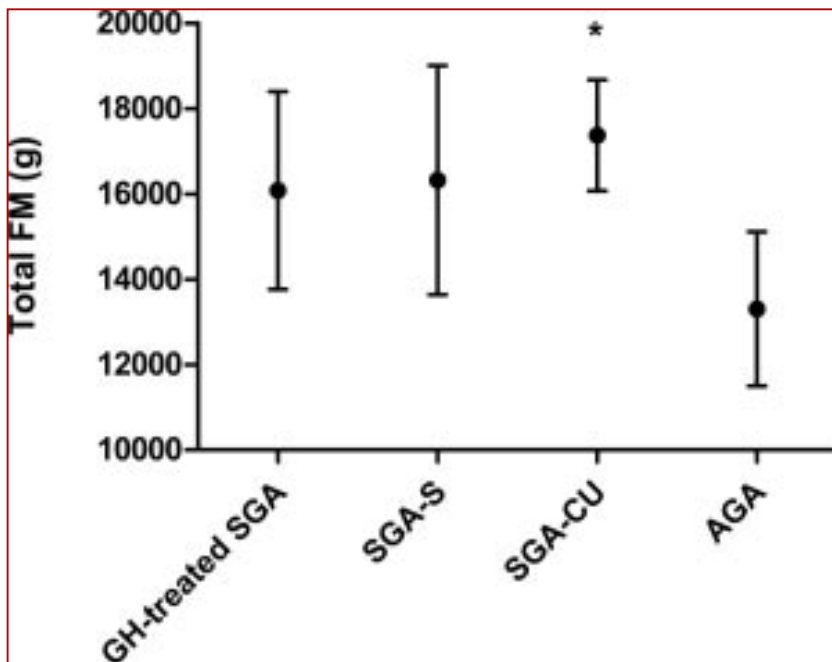
TABLE 1. Unadjusted clinical characteristics

	GH-treated SGA (n = 59)	Untreated SGA-S (n = 52)	P value <sup>a</sup>	SGA-CU (n = 161)	P value <sup>b</sup>	AGA controls (n = 105)	P value <sup>c</sup>
Gender (male/female)	34/25	18/34		72/89		34/71	
Gestational age	36.6 (3.8)	37.9 (3.0)	0.051	36.6 (3.6)	0.892	39.4 (1.5)	<0.001
Birth weight SDS	-2.7 (1.0)	-2.3 (0.8)	0.013	-2.3 (0.7)	0.011	-0.1 (1.1)	<0.001
Birth length SDS	-3.5 (1.3)	-3.0 (0.9)	0.031	-2.7 (1.0)	<0.001	-0.3 (0.9)	<0.001
Age	22.5 (2.0)	20.9 (1.7)	<0.001	20.9 (1.7)	<0.001	20.9 (1.7)	<0.001
Height SDS	-1.6 (1.1)	-2.5 (0.6)	<0.001	-0.4 (0.9)	<0.001	0.1 (1.1)	<0.001
BMI SDS	0.3 (1.2)	0.3 (1.6)	0.799	0.3 (1.4)	0.857	0.1 (0.9)	0.191
Waist circumference SDS	-0.3 (1.3)	-0.2 (1.4)	0.923	0.4 (1.2)	<0.001	0.2 (1.0)	0.018
Ratio SH/height SDS	1.6 (1.3)	1.6 (1.2)	0.950	0.7 (2.8)	0.028	0.2 (1.7)	<0.001
IGF-I SDS	-0.4 (1.0)	-0.5 (0.9)	0.583	-0.4 (0.9)	0.828	-0.4 (1.0)	0.874

# Repercussão no longo prazo do uso GH

Composição corporal após (6,8 anos após interrupção)

Gordura Corporal Total



Gordura Truncal

