

KARINE DE BEM ALCANTARA

**DEFICIÊNCIA DO HORMÔNIO DE CRESCIMENTO:
ESTUDO DA RESPOSTA À TERAPIA DE REPOSIÇÃO
HORMONAL EM 22 CRIANÇAS.**

**Trabalho apresentado à Universidade
Federal de Santa Catarina, para a
conclusão do Curso de Graduação em
Medicina.**

FLORIANÓPOLIS – SANTA CATARINA

2000

KARINE DE BEM ALCANTARA

**DEFICIÊNCIA DO HORMÔNIO DE CRESCIMENTO:
ESTUDO DA RESPOSTA À TERAPIA DE REPOSIÇÃO
HORMONAL EM 22 CRIANÇAS.**

**Trabalho apresentado à Universidade
Federal de Santa Catarina, para a
conclusão do Curso de Graduação em
Medicina.**

Presidente do Colegiado do Curso de Graduação em Medicina: Dr. Edson José Cardoso

Orientadora: Dra. Marilza Leal Nascimento

Co-orientadores: Dr. Genoir Simoni

Dr. Paulo César Alves da Silva

FLORIANÓPOLIS – SANTA CATARINA

2000

AGRADECIMENTOS

Aos meus orientadores Dra. Marilza Leal Nascimento, Dr. Genoir Simoni e Dr. Paulo César Alves da Silva, pelas lições proporcionadas.

À minha amável mãe Maria da Graça de Bem Alcantara, em especial, pelo exemplo de persistência e esperança nos momentos mais difíceis, pela compreensão e estímulo na transposição dos obstáculos e pelo seu imenso amor.

Ao meu pai Amilton Machado Alcantara, que sempre confia e torce pela minha vitória.

Aos meus irmãos Karla e Klauss de Bem Alcantara, pela amizade.

À Sra. Maria Dolores Fidelis de Oliveira, pela presteza na apresentação dos prontuários, fundamentais na coleta dos dados.

Aos meus amigos Renato Wilberto Zilli e Maísa Nogueira Cruzes, pelo coleguismo e colaboração nas ocasiões necessárias.

A todos que cooperaram, incentivaram e apoiaram.

A Deus, que ilumina e guia meu caminho e encoraja meu ser.

ÍNDICE

| | |
|----------------------|----|
| 1. INTRODUÇÃO..... | 1 |
| 2. OBJETIVOS..... | 6 |
| 3. MÉTODO..... | 7 |
| 4. RESULTADOS..... | 10 |
| 5. DISCUSSÃO..... | 21 |
| 6. CONCLUSÕES..... | 33 |
| 7. REFERÊNCIAS..... | 34 |
| NORMAS ADOTADAS..... | 44 |
| RESUMO..... | 45 |
| SUMMARY..... | 46 |
| APÊNDICES..... | 47 |

1. INTRODUÇÃO

O ato de crescer consiste em um estado complexo de alterações nas características físicas e funcionais de uma criança, as quais ocorrem conjuntamente e em etapas subseqüentes, que acabam por demarcar as diferentes fases do crescimento e culminam com a maturação completa e crescimento final de todos os sistemas, determinando o indivíduo adulto.

A estatura é um fator que interfere na dinâmica social em qualquer idade, participando da formação da auto-imagem e do desempenho social e, portanto, é foco freqüente de preocupação dos pais, da criança e do próprio indivíduo quando adulto¹.

O crescimento pode ser dividido em quatro fases, conforme a velocidade de ganho de altura e fatores de regulação (oferta alimentar, influência psicossocial e ambiental e ação hormonal predominante)^{1,2,3}: 1) fase do lactente, estendendo-se até o final do terceiro ano de vida, com velocidade de crescimento (VC) elevada, onde é atingido o canal de crescimento compatível com o potencial genético familiar; 2) fase pré-puberal, a partir do quarto ano até o início da puberdade, com pequena desaceleração na VC, que se mantém constante (5 a 7cm/ano); 3) fase puberal, em média entre os 10 e 15 anos na menina e entre os 12 e 17 anos no menino, com nova aceleração na VC, cujo pico máximo se situa aos 12 anos no sexo feminino e aos 14 anos no sexo masculino, paralelo ao desenvolvimento puberal; 4) fase puberal-final, correspondendo ao crescimento lento (1 a 1,5cm/ano) que ocorre após o estirão puberal e tem uma duração média de três anos^{1,2}.

A VC é o critério mais importante de normalidade do crescimento^{1,2}.

Diversas condições fisiológicas, incluindo estágio do sono, estado nutricional, jejum, exercício, estresse e esteróides sexuais, são integradas no

sistema límbico, determinando concentrações variáveis das diversas neuroaminas e neuropeptídeos hipotalâmicos^{1,4-10}. O controle neural exercido por esses fatores leva à interação entre os dois peptídios regulatórios, o hormônio liberador do hormônio de crescimento (*GHRH*) ou somatotropina e a somatostatina (fator inibidor da liberação de somatotropina)^{1,2,4,11-13}. A secreção pulsátil do hormônio de crescimento (*GH*) torna-se, então, resultado de uma redução simultânea na liberação de somatostatina hipotalâmica e aumento na ação do *GHRH*^{1,4,14}. A secreção máxima de *GH* ocorre durante o sono, especialmente no sono de ondas lentas (estágios III e IV)^{1,2,4,15,16}.

A síntese e a secreção de *GH* são também reguladas por um *feedback* exercido pelo fator de crescimento insulina símile (*IGF*), o qual é sintetizado no fígado, agindo como um mediador das ações anabólicas do *GH*^{1-4,17-20}. No entanto, o *GH* também estimula uma variedade de efeitos metabólicos que ocorrem independente do *IGF*, tais como, lipólise, transporte de aminoácidos no diafragma e coração e produção de proteínas hepáticas específicas^{4,21,22}.

Os *IGFs* (somatomedinas) constituem, portanto, uma família de peptídios que são, ao menos parcialmente, *GH*-dependentes e transportados por proteínas carreadoras conhecidas como *IGF-BPs*, existindo seis tipos bem caracterizados^{1,3,4,23}. A concentração do *IGF-I* é mais *GH*-dependente e está correlacionada com a concentração da *IGF-BP3*, que é sua principal transportadora^{1,3,4,23}.

A secreção de *GH* é ainda afetada por uma variedade de hormônios, incluindo os androgênios, os estrogênios, a tiroxina, os glicocorticóides e a insulina^{1,2,4,9,10,24,25}.

O desvio do padrão normal de crescimento pode, então, ser a primeira manifestação de uma grande variedade de processos patológicos, que incluem tanto desordens endócrinas quanto não endócrinas e acabam por envolver qualquer sistema orgânico do corpo^{2-4,26}.

A deficiência do hormônio de crescimento (DHC) é uma condição clínica que existe como um espectro contínuo e varia desde casos típicos, com deficiência total, a quadros de deficiência parcial mínima, ou alterações no ritmo secretório endógeno^{2,3,22,26}.

No Reino Unido, a incidência é de 1:60.000, no Japão é de 1:80.000 e na Noruega, de 1:100.000^{2,4,22,27,28}. Recentemente, foram pesquisadas 48.000 crianças escocesas, revelando uma incidência de 1:4.000, enquanto que na população norte-americana é de pelo menos 1:3.480^{2,4,22,29,30}.

A falta do hormônio de crescimento (HC) pode ocorrer como resultado de uma anormalidade genética, impossibilitando a sua produção e/ou secreção; em decorrência da ausência congênita ou hipoplasia da hipófise; por tumores que afetam a função hipotalâmica (craniofaringioma); conseqüente à histiocitose X; devido a traumas cranianos, como traumatismo de parto (sangramentos durante a gestação, parto pélvico, anóxia neonatal, convulsão pós-natal, toxemia gravídica, uso de fórceps, cesárea por sofrimento fetal, infecção e hiperpirexia pós-natal), espancamentos, torturas e pós-cirúrgico; ou como efeito de irradiação^{2,4,22,23,26}. Uma forma extrema também é observada na condição rotulada nanismo psicossocial ou nanismo por privação emocional^{2,4,22,31,32}. No entanto, a causa idiopática ainda é a principal forma da doença^{2,26}.

O quadro clínico depende da idade de início, etiologia e severidade da deficiência²⁶. O peso e comprimento ao nascimento são geralmente normais e, apesar de em alguns casos ocorrer retardo no crescimento intra-uterino, este não faz parte do fenótipo clássico^{2,4}. Podem estar presentes hipoglicemia e icterícia prolongada neonatais^{2,4,22,26,33}. Quando a deficiência de *GH* é combinada com as deficiências de hormônio adreno-corticotrófico (*ACTH*) e hormônio estimulante da tiróide (*TSH*), a hipoglicemia pode ser severa^{4,22}. Ao contrário, quando combinada com deficiência de gonadotrofina, podem aparecer micropênis, criptorquidismo e hipoplasia escrotal^{2,4,22,34}. As proporções esqueléticas são

Infantil Joana de Gusmão (HIJG) e Hospital Universitário (HU) da Universidade Federal de Santa Catarina (UFSC). Foram avaliadas as variações na velocidade de crescimento e os prováveis acréscimos na previsão de estatura final ou altura final ao término do tratamento, no intuito de fornecer subsídios ao aprimoramento do protocolo utilizado pela Secretaria Estadual de Saúde do Estado de Santa Catarina para o fornecimento do hormônio de crescimento humano.

3. MÉTODO

Esta pesquisa foi retrospectiva, longitudinal e descritiva.

CASUÍSTICA

A população estudada foi representada por 22 pacientes, 12 do sexo masculino e 10 do sexo feminino, com idades entre 2 e 20 anos, portadores de deficiência do hormônio de crescimento, em seguimento endócrino-pediátrico no Hospital Infantil Joana de Gusmão e Hospital Universitário da UFSC, de junho de 1990 a abril de 2000, em Florianópolis, Santa Catarina.

Foram incluídos aleatoriamente no estudo, aqueles pacientes que estavam recebendo hormônio de crescimento humano, para tratamento da baixa estatura, por um intervalo de tempo mínimo de 6 meses e que, previamente ao início do tratamento, apresentavam velocidade de crescimento abaixo do considerado normal para a idade cronológica e/ou um ou dois testes de estímulo da liberação de hormônio de crescimento (clonidina ou insulina) negativos e provas bioquímicas normais.

3.1. PROCEDIMENTOS

As informações obtidas para a organização do trabalho estavam contidas nos prontuários de acompanhamento médico individual e foram selecionadas mediante confecção preliminar de um registro protocolado (apêndice 1).

Todas as crianças eram procedentes do estado de Santa Catarina, a maioria moradora na região da Grande Florianópolis e as demais, residentes em outras regiões estaduais, conforme dados do Instituto Brasileiro de Geografia e

Estatística (IBGE).

A evolução de cada paciente foi realizada em um intervalo de tempo aproximado de 6 meses entre as consultas, avaliando-se dados de idades cronológica e óssea, peso, altura, velocidade de crescimento, estágio puberal e dose do HCh nas consultas posteriores ao início do tratamento.

O peso e a altura foram aferidos pela balança e pelo estadiômetro, respectivamente.

A idade óssea (IO) foi definida através da radiografia de mãos e punhos, baseada no Atlas de Greulich e Pyle⁴⁴.

As previsões de estatura final (PEF) foram calculadas para cada paciente, previamente e na última consulta de uso do HCh, de acordo com o programa Sistema para Análise Antropométrica *Siscre* W, confeccionado pelo Centro de Investigação em Pediatria (CIPED) da Universidade de Campinas (UNICAMP), utilizando-se o método de Bayley e Pinneau⁴⁵. A altura final foi observada na última consulta dos pacientes que encerraram o tratamento.

Os testes farmacológicos de estímulo da liberação de hormônio de crescimento utilizados foram o da clonidina e o da tolerância à insulina. O método aplicado foi o radioimunoensaio, considerando-se como resposta negativa os resultados inferiores a 7ng/mL, baseado em Wilson e Rosenfeld³. Para alguns pacientes, solicitou-se as dosagens de IGF-I e IGF-BP3.

Outros exames radiológicos solicitados foram a radiografia de sela túrcica e a tomografia axial computadorizada (TAC) de crânio e ressonância nuclear magnética (RNM) de crânio, quando necessárias.

Os exames laboratoriais, ao início da investigação, incluíram hemograma, creatinina, fosfatase alcalina, proteínas totais e frações, anticorpo antigliadina, sódio, potássio, cálcio, fósforo, magnésio, parasitológico de fezes, qualitativo de urina, osmolalidade sérica, TSH, T3, T4, T4 livre e carótipo, quando necessário.

Naqueles pacientes em que as dosagens dos hormônios tiroideanos estavam alteradas, instituiu-se tratamento de reposição com levotiroxina sódica.

A dose inicial do HCh usada foi 0,1UI/Kg/dia, via subcutânea, ao deitar.

O estágio puberal foi determinado a partir dos caracteres de desenvolvimento sexual classificados por Marshall e Tanner^{46,47} e pelas dosagens de LH e FSH basais, estradiol nas meninas e testosterona nos meninos.

Alguns pacientes que apresentaram puberdade foram submetidos a bloqueio com análogo de GnRH, na dose de 3,75mg a cada 28 dias.

A velocidade de crescimento foi calculada a partir do programa Sistema para Análise Antropométrica *Siscre W*, confeccionado pelo Centro de Investigação em Pediatria (CIPED) da Universidade de Campinas (UNICAMP).

Todos os pacientes foram colocados no gráfico de desenvolvimento estatural, padronizado pelo *National Center for Health Statistics* (NCHS), 1977⁴⁸, avaliando-se seu ritmo de crescimento ao longo do estudo (apêndice 2).

Os critérios para suspensão do uso do HCh foram: IO a partir de 14 anos para as meninas e 15 anos para os meninos ou VC menor que 4cm/ano, segundo Wilson e Rosenfeld³.

Os dados averiguados foram correlacionados a partir do programa *Excel* 2000 e analisados estatisticamente, calculando-se as médias e desvios-padrão da amostra, através da aplicação do programa *Statistics* 5.0, para aferição dos resultados.

4. RESULTADOS

A população pesquisada compreendeu 22 crianças de ambos os sexos, assim distribuídas: 12 pacientes (55%) do sexo masculino e 10 pacientes (45%) do sexo feminino, conforme representado na figura 1.

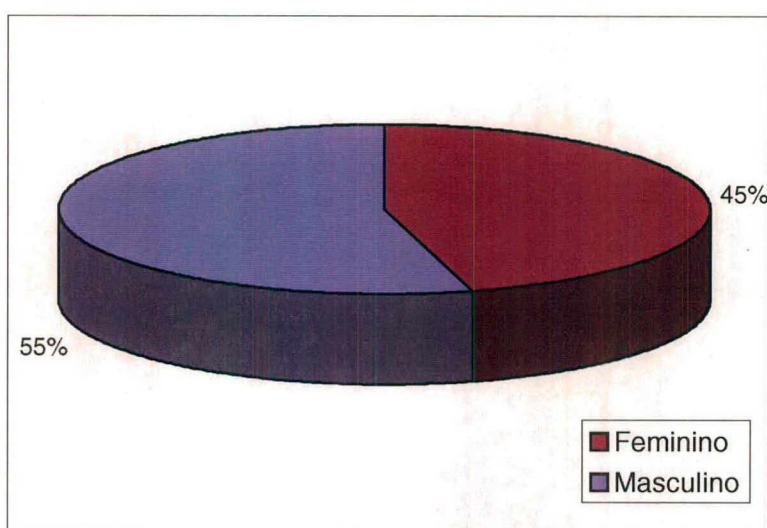


Figura 1: Freqüência por sexo em 22 crianças portadoras de deficiência do hormônio de crescimento.

Em relação à procedência, 12 crianças (54,5%) eram da Grande Florianópolis e 10 (45,5%), de outras cidades do estado de Santa Catarina.

Os parâmetros antropométricos no início da reposição hormonal e na última avaliação clínica foram verificados, cujos dados estão registrados nas tabelas I e II, respectivamente.

Tabela I: Parâmetros antropométricos no início do tratamento com hormônio de crescimento humano em 22 crianças portadoras de deficiência do hormônio de crescimento.

| PACIENTE | SEXO | IC | IO | IC - IO | ALTURA (CM) |
|--------------|------|---------|--------|---------|-------------|
| 1 | F | 2a 6m | 3m | 2a 3m | 71,5 |
| 2 | F | 2a 11m | 1a 6m | 1a 5m | 77,0 |
| 3 | F | 4a 5m | 1a | 3a 5m | 87,5 |
| 4 | F | 5a 3m | 3a | 2a 3m | 88,8 |
| 5 | F | 5a 11m | 4a | 1a 11m | 92,0 |
| 6 | F | 9a 8m | 8a | 1a 8m | 116,0 |
| 7 | F | 13a 3m | 11a 6m | 1a 9m | 136,5 |
| 8 | F | 14a 1m | 11a | 3a 11m | 132,0 |
| 9 | F | 14a 2m | 10a | 4a 2m | 139,0 |
| 10 | F | 16a 11m | 10a | 6a 11m | 120,0 |
| Média | | 8a 10m | 6a | 2a 10m | 106,0 |
| DP | | | | | ±25,5 |
| 11 | M | 3a 4m | 1a | 2a 4m | 78,0 |
| 12 | M | 5a | 3a 6m | 1a 6m | 90,0 |
| 13 | M | 5a 1m | 2a | 3a 1m | 94,5 |
| 14 | M | 6a 9m | 4a 6m | 2a 3m | 110,0 |
| 15 | M | 8a 6m | 6a | 2a 6m | 116,5 |
| 16 | M | 10a 11m | 10a | 11m | 124,0 |
| 17 | M | 11a 7m | 9a | 2a 7m | 123,6 |
| 18 | M | 12a 6m | 8a | 4a 6m | 127,5 |
| 19 | M | 12a 8m | 9a | 3a 8m | 126,0 |
| 20 | M | 13a 3m | 13a | 3m | 136,0 |
| 21 | M | 13a 11m | 10a | 3a 11m | 141,0 |
| 22 | M | 14a 10m | 10a | 4a 10m | 143,5 |
| Média | | 9a 10m | 7a 2m | 2a 8m | 117,5 |
| DP | | | | | ±20,7 |

IC = idade cronológica; IO = idade óssea; IC - IO = idade cronológica - idade óssea.

Fonte: Prontuários médicos dos ambulatórios de Endocrinologia Pediátrica do HJG e HU-UFSC.
Junho de 1990 a abril de 2000, Florianópolis - Santa Catarina.

Tabela II: Parâmetros antropométricos na última avaliação de 22 crianças portadoras de deficiência do hormônio de crescimento.

| PACIENTE | SEXO | IC | IO | IC - IO | ALTURA (CM) |
|--------------|------|---------|--------|---------|-------------|
| 1 | F | 3a 8m | 1a | 2a 8m | 83,0 |
| 2 | F | 4a 7m | 2a 6m | 2a 1m | 95,5 |
| 3 | F | 8a 4m | 6a 6m | 1a 10m | 129,5 |
| 4 | F | 14a 6m | 13a 6m | 1a | 157,0 |
| 5 | F | 9a 8m | 9a | 8m | 128,0 |
| 6 | F | 14a 7m | 14a | 7m | 146,5 |
| 7 | F | 15a 8m | 14a | 1a 8m | 155,0 |
| 8 | F | 17a 3m | 13a | 4a 3m | 152,0 |
| 9 | F | 15a 2m | 11a | 4a 2m | 147,0 |
| 10 | F | 19a 6m | 11a | 8a 6m | 137,0 |
| Média | | 12a 3m | 9a 6m | 2a 9m | 133,0 |
| DP | | | | | ±25,3 |
| 11 | M | 8a 8m | 7a | 1a 8m | 128,5 |
| 12 | M | 18a 1m | 16a | 2a 1m | 166,0 |
| 13 | M | 11a 4m | 8a 6m | 2a 10m | 140,0 |
| 14 | M | 10a 2m | 9a | 1a 2m | 141,0 |
| 15 | M | 11a 6m | 11a | 6m | 141,0 |
| 16 | M | 11a 10m | 11a | 10m | 130,5 |
| 17 | M | 17a 10m | 16a 6m | 1a 4m | 161,0 |
| 18 | M | 15a 6m | 13a 6m | 2a | 144,0 |
| 19 | M | 13a 11m | 11a | 2a 11m | 135,0 |
| 20 | M | 13a 8m | 13a | 8m | 142,0 |
| 21 | M | 19a 9m | 16a | 3a 9m | 175,0 |
| 22 | M | 16a 5m | 11a | 5a 5m | 158,5 |
| Média | | 14a | 12a | 2a 1m | 146,9 |
| DP | | | | | ±14,7 |

IC = idade cronológica; IO = idade óssea; IC - IO = idade cronológica - idade óssea.

Fonte: Prontuários médicos dos ambulatórios de Endocrinologia Pediátrica do HJG e HU-UFSC.

Junho de 1990 a abril de 2000, Florianópolis - Santa Catarina.

Os desvios-padrão e as previsões de estatura final foram calculados no início do tratamento e na última consulta, estando apresentados na tabela III.

Tabela III: Desvios-padrão e previsões de estatura final no início do tratamento com hormônio de crescimento humano e na última avaliação de 22 crianças portadoras de deficiência do hormônio de crescimento.

| PCTE | SEXO | DP* INICIAL | DP* FINAL | PEF INICIAL (CM) | PEF FINAL (CM) |
|--------------|------|-------------|-----------|------------------|--------------------|
| 1 | F | -5,7 | -4,4 | - | - |
| 2 | F | -5,0 | -2,5 | - | - |
| 3 | F | -4,2 | 0,0 | - | 172,4 |
| 4 | F | -4,6 | -0,3 | - | 160,7 |
| 5 | F | -4,6 | -1,5 | - | 154,8 |
| 6 | F | -3,5 | -1,9 | 144,3 | 149,5 |
| 7 | F | -3,0 | -0,8 | 147,4 | 157,7 |
| 8 | F | -4,1 | -1,2 | 143,8 | 157,7 |
| 9 | F | -3,0 | -1,9 | 159,0 | 158,7 |
| 10 | F | -6,2 | -3,6 | 137,3 | 149,2 |
| Média | | -4,4 | -1,8 | 146,4 | 157,6 |
| DP | | ±1,1 | ±1,4 | ±8,0 | ±7,3 |
| 11 | M | -5,2 | -0,7 | - | 179,0 |
| 12 | M | -4,2 | -0,9 | - | 166,0 [†] |
| 13 | M | -3,3 | -0,4 | - | 181,1 |
| 14 | M | -2,1 | +0,3 | - | 179,4 |
| 15 | M | -2,5 | -0,3 | 171,3 | 175,4 |
| 16 | M | -2,4 | -1,9 | 158,2 | 162,3 |
| 17 | M | -2,7 | -1,5 | 157,3 | 161,0 [†] |
| 18 | M | -3,0 | -3,0 | 168,7 | - |
| 19 | M | -3,4 | -3,4 | 160,3 | 164,0 |
| 20 | M | -2,6 | -2,4 | 155,3 | 162,1 |
| 21 | M | -2,6 | +0,2 | 173,6 | 175,0 [†] |
| 22 | M | -2,9 | -1,7 | 176,7 | 192,6 |
| Média | | -3,1 | -1,3 | 165,2 | 173,7 |
| DP | | ±0,9 | ±1,2 | ±8,3 | ±10,0 |

PCTE = paciente; PEF = previsão de estatura final.

* Cálculo do número de desvios-padrão em relação à média da população normal:

$Z = \frac{\text{altura do paciente} - \text{média de altura para idade}}{\text{desvio-padrão para idade}}$, onde Z é um índice de desvios-padrão.

[†] Altura final.

Fonte: Prontuários médicos dos ambulatórios de Endocrinologia Pediátrica do HIJG e HU-UFSC. Junho de 1990 a abril de 2000, Florianópolis - Santa Catarina.

Durante o uso do HCh, 14 pacientes (63,5%) manifestaram puberdade. Destes, 7 (32%) foram submetidos a bloqueio, sendo suspenso em 5 (71,5%), enquanto 2 pacientes (28,5%) permaneciam bloqueando a puberdade na última avaliação clínica.

As velocidades de crescimento foram avaliadas em intervalos de 6 meses, enfatizando-se, principalmente, sua variação nos três primeiros anos de tratamento, como demonstrado na tabela IV e figuras 2 e 3.

Os valores de estatura, separados por sexo, foram colocados nos gráficos de desenvolvimento estatural respectivos, observando-se seus desvios-padrão (DP) em relação à média da população normal e comparando-se esses dados com aqueles obtidos na última consulta de todos os pacientes, indicado nas figuras 4 e 5.

Tabela IV: Velocidade de crescimento antes e no primeiro semestre, segundo e terceiro anos de tratamento com hormônio de crescimento humano em 22 crianças com deficiência do hormônio de crescimento.

| PCTE | SEXO | VC ANTES | VC 1º SEMESTRE | VC 2º ANO | VC 3º ANO |
|--------------|------|----------|--------------------|--------------------|--------------------|
| 1 | F | 6,55 | 11,41 | - | - |
| 2 | F | 3,26 | 13,44 | 4,01 | - |
| 3 | F | 0,0 | 9,90 | 12,93 | 10,62 |
| 4 | F | 2,71 | 13,56 | 7,05 | 2,16 |
| 5 | F | 5,74 | 16,29 | 12,96 [‡] | 6,25 |
| 6 | F | 4,12 | 6,83 | 7,06 | 5,72 [‡] |
| 7 | F | 3,76 | 8,69 [†] | 14,25 | - |
| 8 | F | 3,38 | 8,90 | 5,90 | 5,72 |
| 9 | F | 3,41 | 8,90 | - | - |
| 10 | F | 0,0 | 7,93 | 5,72 | - |
| Média | | 3,29 | 10,58 | 8,73 | 6,09 |
| DP | | ±1,9 | ±3,0 | ±4,0 | ±3,0 |
| 11 | M | 6,33 | 10,65 [§] | 8,32 [§] | 10,05 |
| 12 | M | 6,84 | 11,17 | 5,85 [‡] | 1,12 [§] |
| 13 | M | 2,06 | 13,71 | 8,32 | 6,76 |
| 14 | M | 4,74 | 21,02 | 7,39 | 4,99 |
| 15 | M | 2,75 | 3,91 [*] | 6,38 | 4,80 [*] |
| 16 | M | 6,52 | 7,11 | - | - |
| 17 | M | 2,23 | 9,25 | 4,85 [‡] | 6,80 |
| 18 | M | 1,88 | 5,57 | 5,40 | 4,93 |
| 19 | M | 3,74 | 6,08 | - | - |
| 20 | M | 3,07 | 14,22 | - | - |
| 21 | M | 1,43 | 10,25 | 6,17 | 6,16 |
| 22 | M | 1,22 | 10,99 | 5,79 [‡] | - |
| Média | | 3,56 | 10,32 | 6,49 | 5,70 |
| DP | | ±2,0 | ±4,6 | ±1,2 | ±2,5 |

* – paciente ficou 15 dias sem HC.

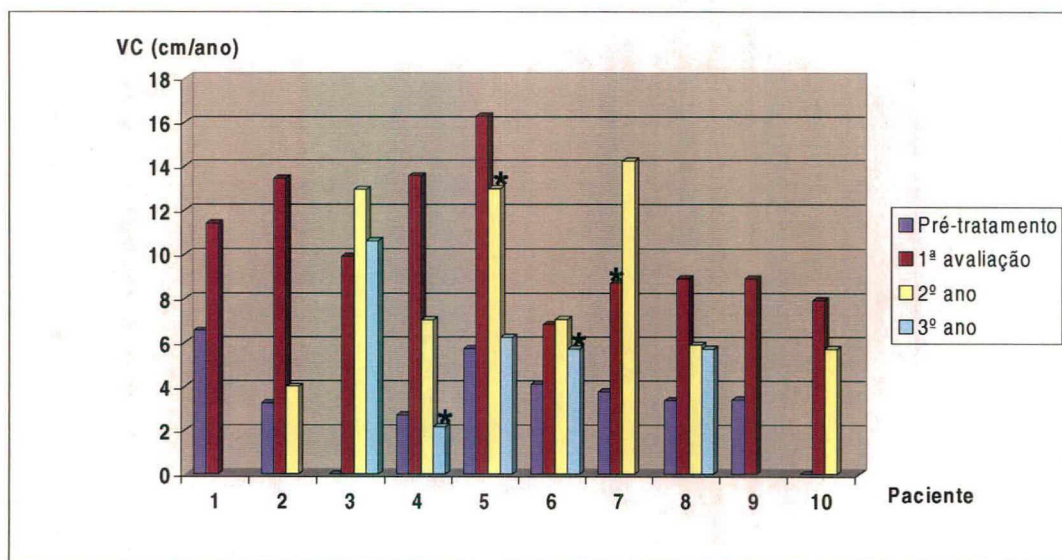
§ – paciente ficou 3 meses sem HC.

† – paciente ficou 40 dias sem HC.

|| – paciente ficou um ano sem HC.

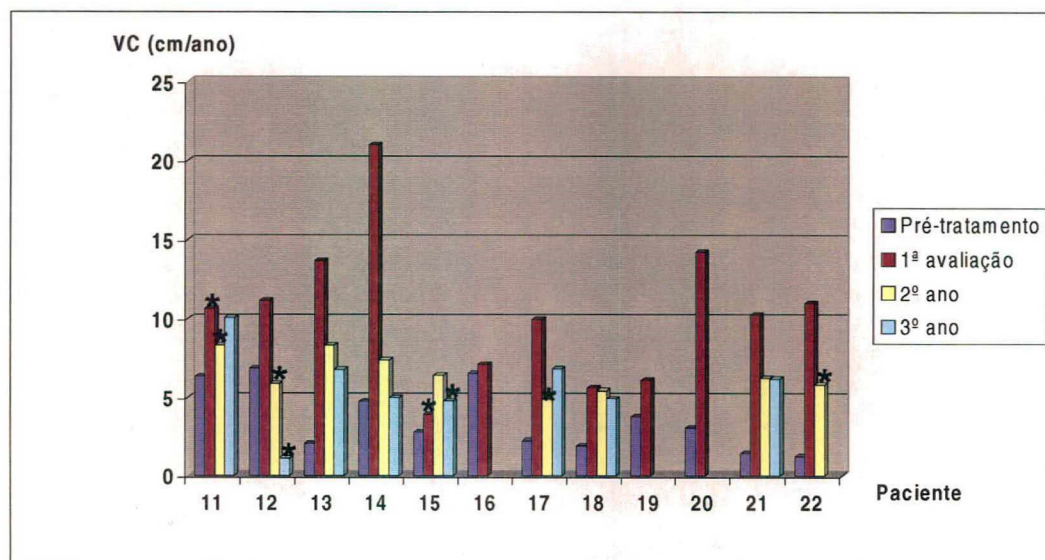
‡ – paciente ficou 2 meses sem HC.

Fonte: Prontuários médicos dos ambulatórios de Endocrinologia Pediátrica do HIJG e HU-UFSC.
Junho de 1990 a abril de 2000, Florianópolis - Santa Catarina.



* Paciente interrompeu o tratamento temporariamente.

Figura 2: Sexo feminino – Variação da velocidade de crescimento antes e durante os 3 primeiros anos de tratamento com hormônio de crescimento humano.



* Paciente interrompeu o tratamento temporariamente.

Figura 3: Sexo masculino – Variação da velocidade de crescimento antes e durante os 3 primeiros anos de tratamento com hormônio de crescimento humano.

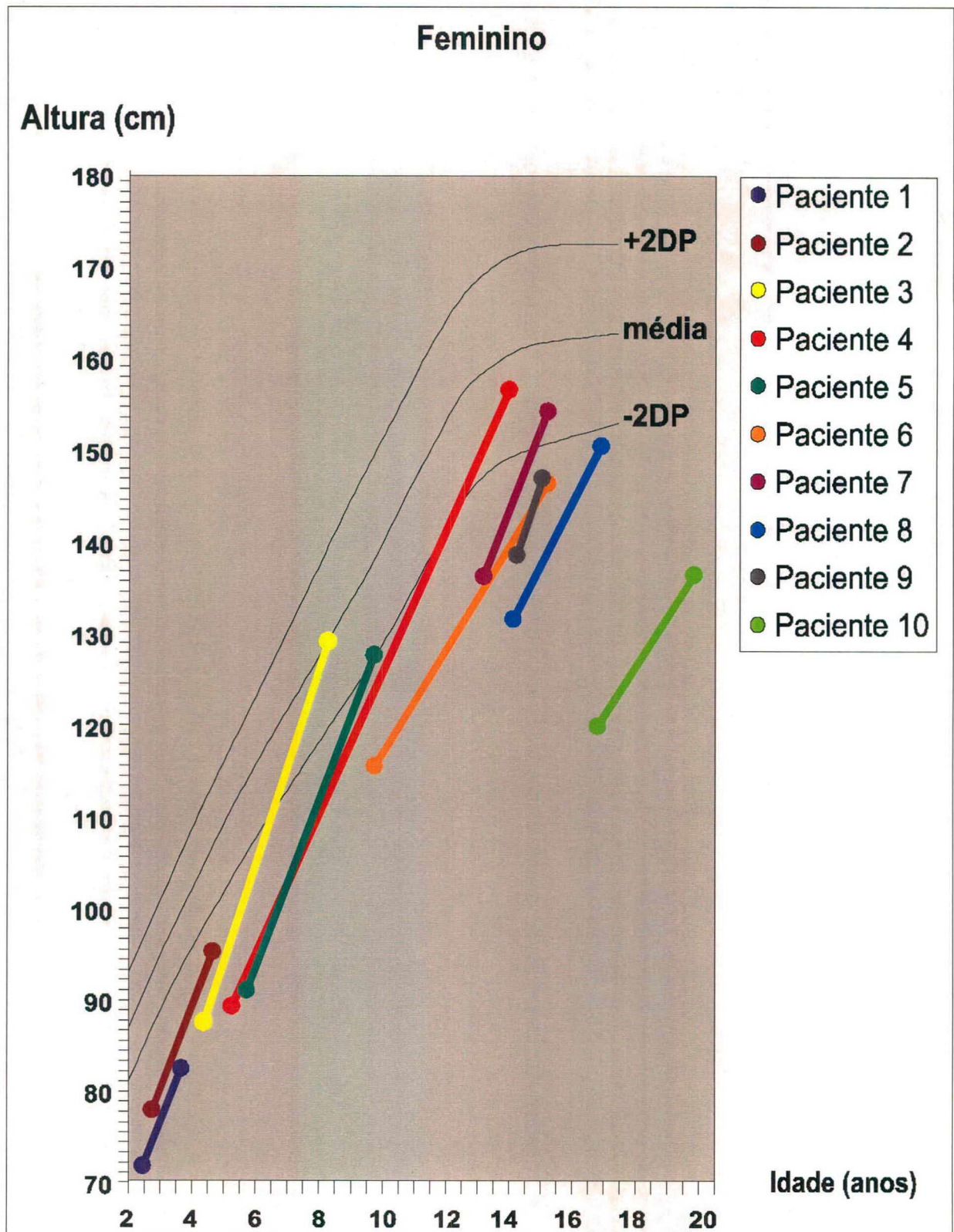


Figura 4: Sexo feminino - Variação da altura em desvios-padrão durante o tratamento com hormônio de crescimento humano.

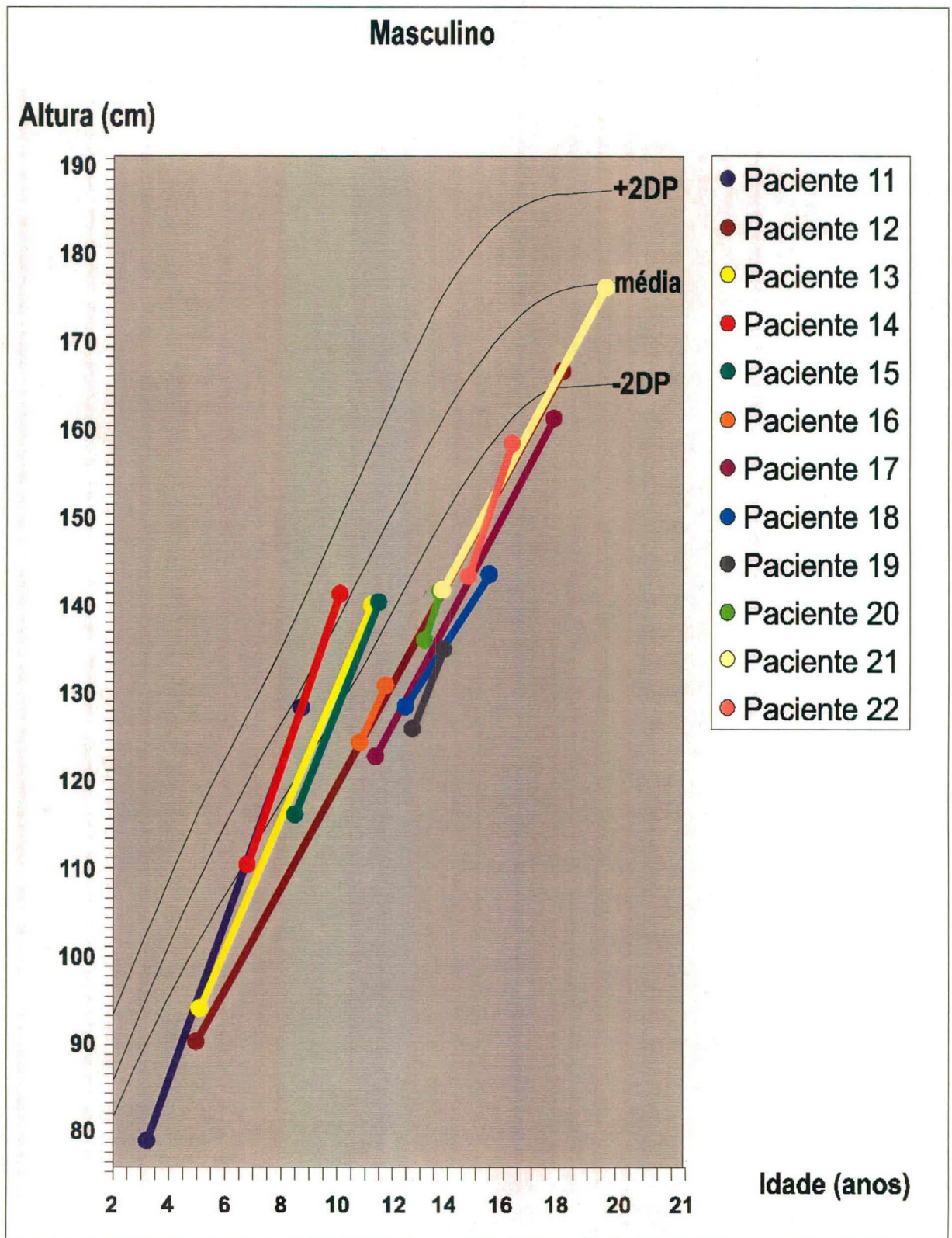


Figura 5: Sexo masculino - Variação da altura em desvios-padrão durante o tratamento com hormônio de crescimento humano.

Todos os pacientes apresentavam estatura abaixo de $-2DP$ no início do tratamento. Na última avaliação realizada, 17 pacientes (77%) aproximaram-se da média da população normal, com estatura entre $-4,4$ e $-0,3DP$, 1 paciente (4,5%) apresentou-se na média, 2 pacientes (9%) estavam acima da média e 2 (9%), permaneceram com o mesmo DP.

Quatro crianças (18%) haviam encerrado o tratamento com HCh na última avaliação clínica.

Durante a terapia com HCh, 6 pacientes referiram queixas, sendo 3 com cefaléia, 1 com quadros de lipotímia, 1 com dor nos joelhos e 1 com aumento de volume em região submandibular.

5. DISCUSSÃO

A DHC é descrita como uma síndrome clínica conseqüente a um grupo heterogêneo de doenças, constituindo o chamado hipopituitarismo, cuja característica predominante é a baixa estatura^{2,4,22,26}. Esta deficiência pode ser total ou parcial, podendo ocorrer sob forma isolada ou associada à deficiência de outras trofinas hipofisárias^{2,3,22,26}.

No Brasil, não há dados estatísticos referentes à baixa estatura hipofisária, no entanto, a partir dos resultados da literatura de outros países, pode ser considerada como entidade rara^{2,4,22,27-30}. Possivelmente, as deficiências consideradas moderadas ocorram com maior freqüência²². A incidência de crianças com lesões orgânicas é, provavelmente, muito mais alta²².

A deficiência idiopática do HC, onde não se encontra lesão orgânica, é a forma mais comum da doença^{2,26}. A sua origem não é conhecida, tendo sido sugerido um mecanismo auto-imune, mas não comprovado, já que a maioria dos casos ocorre espontaneamente, mas alguns são hereditários².

Um aumento da prevalência de alterações idiopáticas tem sido registrado entre os meninos, com uma relação de 1,6:1 a 3:1, refletindo um número maior de meninos em tratamento, quando comparados às meninas²². Porém, considerando-se o envolvimento de lesões orgânicas, a incidência é igual nos dois sexos²². Nery, Marcondes, Lerário et al⁴⁹ estudaram 11 pacientes com DHC, sendo 9 (83%) do sexo masculino e 2 (17%) do sexo feminino.

No estudo apresentado, também foi encontrado um predomínio do sexo masculino, no entanto, compreendeu apenas 55% , sendo 45% do sexo feminino. O fato de haver uma preponderância do sexo masculino, apesar de menos acentuada comparada ao estudo de Nery et al⁴⁹, pode estar relacionado com uma maior procura dos meninos aos ambulatórios de Endocrinologia Pediátrica, em

decorrência da baixa estatura ser mais valorizada pela família.

Numa criança com baixa estatura importante (DP superior a $-2,5$) e VC menor que 3cm/ano, a hipótese de DHC deve ser prontamente lembrada, descartadas causas como doenças crônicas graves, ósseas ou genéticas².

Portanto, na tentativa de obter altura final próxima do normal, os pacientes devem ser tratados o mais precoce possível, quando o comprometimento estatural não é tão intenso^{2,4}.

Estefan et al³⁴, estudaram 111 pacientes portadores de DHC, dos quais, 49 eram portadores de deficiência isolada do HC (26 do sexo masculino e 23 do feminino) com idade de $10,4 \pm 3,9$ (1,8 a 14,2) anos e 62, de deficiência múltipla hipotálamo-hipofisária (45 do sexo masculino e 17 do feminino), com idade de $14,5 \pm 4,5$ (2,7 a 22,2) anos. A maturação óssea foi atrasada em todos os pacientes, com idades ósseas inferiores às idades cronológicas, geralmente 2 anos ou mais. A idade estatural estava bastante alterada, com DP em relação à altura média para a idade de $-1,4$ a $-8,5$, nos pacientes com deficiência isolada do HC e de $-2,5$ a $-9,1$, nos portadores de deficiência múltipla hipotálamo-hipofisária. A VC observada foi de 0,3 a 4,8cm/ano nos pacientes com deficiência isolada e de zero a 5,0cm/ano naqueles com deficiência múltipla. O início da puberdade, geralmente, é atrasado e ocorreu espontaneamente aos $13,7 \pm 2,0$ (10,0 a 17,0) anos em 14 pacientes com deficiência isolada e aos $13,4 \pm 3,1$ (9,0 a 16,3) anos em 5 pacientes com deficiência múltipla.

Neste estudo, a média de idade cronológica foi de 8 anos e 10 meses (2 anos e 6 meses a 16 anos e 11 meses) no sexo feminino e de 9 anos e 10 meses (3 anos e 4 meses a 9 anos e 10 meses) no sexo masculino, incluindo tanto portadores de deficiência isolada quanto múltipla. Observou-se um atraso na idade óssea, em média acima de 2 anos, e alteração importante na idade estatural, com um DP médio em relação à média da população normal de $-4,4$

(-3,0 a -6,2) para as meninas e de -3,1 (-2,1 a -5,2) para os meninos. A VC média antes do tratamento foi de 3,29 (zero a 6,55)cm/ano e de 3,56 (1,22 a 6,84)cm/ano, nos sexos feminino e masculino, respectivamente, incluindo deficiências isolada e múltipla. O início da puberdade também foi tardio nos pacientes estudados.

Há alguns anos, admitia-se uma deficiência hormonal como sendo presente ou não, dependendo das respostas dos testes de estimulação serem negativos ou positivos, uma espécie de resposta “tudo ou nada”; no entanto, tentativas terapêuticas, realizadas em certas crianças, revelaram que a decisão à terapia com HCh não é tão simples, existindo a chamada deficiência parcial do HC, onde a curva de crescimento e as VC são inadequadas e os testes de estimulação revelam respostas com baixa positividade^{2,22}.

Os endocrinologistas pediátricos, portanto, continuam confusos quanto às definições de DHC²³. Apesar da DHC profunda ser relativamente óbvia, outros pacientes com falência severa no crescimento, mas com testes endócrinos normais ou limítrofes, também respondem ao tratamento com HCh²³. Portanto, critérios auxológicos (baixa VC, altura abaixo de 3DP e pobre previsão de estatura final) são tomados como base para a terapia, levando a uma distinção confusa entre o tratamento da doença e o aprimoramento de características normais, o que gera questões sobre seu benefício²³.

No estudo, 91% dos pacientes apresentaram resposta negativa aos testes provocatórios da liberação do HC, enquanto 9%, mostraram respostas com baixa positividade, significando a inclusão de pacientes com DHC total e parcial.

Pelo fato de um problema comum no tratamento com HCh ser o estabelecimento definitivo do diagnóstico, níveis séricos aleatórios de GH são de pouco uso no diagnóstico da DHC, mas o IGF-I e o IGF-BP3 séricos, ambos peptídeos *GH*-dependentes, são úteis como medidas de triagem indireta^{23,50,51}.

Neste estudo, 37,5% dos pacientes que fizeram a dosagem do IGF-I e

33% daqueles que dosaram o IGF-BP3 apresentaram valores normais.

Duas abordagens podem ser usadas para a confirmação bioquímica da suspeita de DHC²³. A primeira é a amostragem noturna freqüente dos níveis de *GH* para avaliar a secreção de *GH*, a qual pode ser definida pela amplitude de pulso, freqüência, área total, ou concentração média de *GH* durante um teste de 12 a 24 horas²³. No entanto, a abordagem alternativa e mais conveniente é a estimulação induzida do *GH* endógeno através de agentes como jejum, exercícios, levodopa, clonidina ou insulina²³. Geralmente, aceita-se que a não aquisição de um nível limítrofe em dois desses testes é uma confirmação adequada de DHC²³. A hipoglicemia induzida por insulina é considerada o melhor teste padrão da liberação do HC^{23,52}. Acredita-se que ela promova a secreção do HC pós-estímulo de receptores α -adrenérgicos centrais, já que o bloqueio destes por drogas inibe esta liberação⁵³. A incidência de falsos-negativos varia na literatura de 8 a 27%, dependendo do nível de HC acima do qual a resposta é considerada positiva (5,0; 7,0; ou 10,0ng/mL)².

No presente estudo, o teste da intolerância à insulina foi realizado em 63,5% das crianças, sendo considerada como resposta negativa valores de HC inferiores a 7,0ng/mL.

Albertsson-Wikland e cols.⁵⁴ mostraram que crianças de estatura mais elevada secretam mais hormônio que as mais baixas, no entanto, embora crianças com crescimento lento secretem pouco hormônio de crescimento, níveis mais elevados de secreção hormonal podem estar associados a crescimento lento, se o padrão de secreção estiver desordenado, correspondendo à chamada “disfunção neurosecretória do hormônio de crescimento”⁵⁵.

A DHC pode ocorrer como uma deficiência hormonal isolada ou como resultado de hipopituitarismo, tumores do sistema nervoso central, irradiação cranial, displasia septo-óptica ou outras causas^{2,4,22,23,26}.

A RNM tem se mostrado como um bom exame de imagem para a

visibilização das doenças que acometem a região hipotálamo-hipofisária². A síndrome da interrupção da haste hipofisária (SIHH) na RNM se caracteriza por redução da adeno-hipófise (altura com $-2DP$ para a idade), neuro-hipófise ectópica e interrupção da haste hipofisária^{56,57}. No estudo apresentado, 27% dos pacientes apresentaram alterações na RNM, sendo que a SIHH como causa da DHC foi encontrada em 9%. Nery et al⁴⁹ encontraram alterações nos exames radiológicos em 45,5% de seus pacientes, com 27% apresentando hipoplasia hipofisária e 18%, sela vazia. Neste estudo, foram visibilizadas alterações radiológicas em 27% dos pacientes, sendo que 4,5% apresentaram hipoplasia hipofisária, 9% mostraram sela vazia, além de 4,5% com formação cística na sela túrcica e 9% com hipoplasia da adeno-hipófise associada à ausência de haste hipofisária e ectopia da neuro-hipófise.

Alguns autores sugerem que crianças com deficiência idiopática do HC crescem mais rapidamente após o tratamento, que as portadoras de tumor intracraniano e, pelo fato de as portadoras de deficiência idiopática tenderem a ser mais jovens, provavelmente esta diferença reflita os efeitos da idade³.

No entanto, no estudo presente, os dois pacientes que apresentaram craniofaringioma previamente ao tratamento mostraram uma VC bastante acentuada no primeiro semestre de terapia, em valores de 21,02 e 10,99cm/ano, sendo que um deles iniciou a reposição hormonal com uma idade mais jovem (6 anos e 9 meses) e o outro, mais tardiamente (14 anos e 10 meses).

Antes de iniciar o tratamento em pacientes com DHC, deve-se confirmar o diagnóstico, avaliar a etiologia e a possibilidade de outras disfunções hipofisárias³. Como o hipotiroidismo pode determinar não apenas uma VC deficiente, mas também, resultados falsos dos testes de estimulação do HC, deve-se investigar a função tiróidea antes dos testes do HC^{2,3,22,26}. Se houver suspeita de hipotiroidismo terciário (hipotalâmico), com respostas de TSH ao TRH exageradas e/ou precoces, e/ou prolongadas, níveis de T4 menores ou

iguais a 7,0µg/dL, a associação com levotiroxina é recomendada, assim também, para o hipotiroidismo primário², daí o fato de terem sido determinados previamente as dosagens desses hormônios, descartando-se o hipotiroidismo como causa única de falência no crescimento ou identificando-se sua associação com a DHC e instituindo-se tratamento adequado.

Nery et al⁴⁹ encontraram hipotiroidismo associado em 45,5% de seus pacientes e craniofaringioma em 9%. Neste estudo, a frequência foi semelhante, com 41% das crianças apresentando hipotiroidismo e 9%, craniofaringioma.

Brämswig et al⁵⁸ encontraram pan-hipopituitarismo em 19,5% de seus pacientes. Neste estudo, 18% das crianças apresentaram pan-hipopituitarismo.

O uso do HCh derivado da hipófise para tratar a deficiência do hormônio de crescimento foi relatado, pela primeira vez, por Maurice Raben, em 1958^{3,22,23,59,60}.

A suspensão temporária do uso do HCh de origem hipofisária, devido à doença de Creutzfeldt-Jakob, relatada nos Estados Unidos, levou à realização de trabalhos minuciosos para se obterem processos rigorosos de filtração com grau de esterilização precisa^{2,22,23,61}.

O HCh recombinante tem estado disponível a mais de uma década²³. Seus efeitos colaterais são raros e sua eficácia na promoção da aceleração do crescimento tem sido amplamente confirmada em crianças com DHC, apesar do aumento acentuado na VC, durante o primeiro ano de tratamento, ser parcialmente atenuado em anos subseqüentes²³.

Kaplan, Underwood, August et al⁶², estudando o uso do HCh recombinante, que contém um aminoácido a mais (metionina) que o HCh derivado da pituitária, demonstraram sua potência na promoção do crescimento de crianças com DHC.

A única diferença entre o HCh hipofisário e o derivado de recombinação do DNA é a incidência mais elevada de anticorpos anti-HC no soro com o uso

do HCh recombinante^{2,3,22}. No entanto, parece que esses anticorpos não afetam a VC e que não têm qualquer significação clínica^{2,3,22}.

A terapia com HCh deve ser iniciada tão logo seja confirmado o decréscimo na VC e continuada durante o tempo em que se mostre eficaz, ou até que o paciente tenha atingido uma estatura dentro da faixa normal de adultos³. Em razão da fusão epifisária, não existe resposta significativa à terapia com HCh se a idade óssea estiver acima de 14 anos nas meninas e 15 anos nos meninos, daí os critérios de suspensão do tratamento³.

Os pacientes estudados foram submetidos ao tratamento, assim que foi verificada uma VC abaixo do normal para a idade cronológica, e mantidos sob regime terapêutico, até alcançarem altura dentro da normalidade ou serem identificados os critérios de suspensão do tratamento.

Alguns pacientes não respondem à terapia com HCh. Segundo Laron⁶³, essas crianças apresentam uma resistência aos efeitos de promoção do crescimento pelo HC exógeno.

No estudo, todos os pacientes responderam à terapia, significando que nenhum deles apresentava DHC tipo Laron.

A administração de HCh em crianças com DHC é fundamental para permitir o crescimento e deve ser realizada o mais precoce possível, não só para obter uma maior altura, mas também, porque crianças pequenas respondem melhor e a um custo menor, uma vez que as doses utilizadas são relativamente pequenas^{2,4}.

Takano e cols.⁶⁴ estudaram 8 voluntários normais, comparando as vias de administração intramuscular e subcutânea do HCh e demonstraram não haver diferenças significativas nos níveis séricos de *GH*, ácidos graxos não-esterificados e IGF-I. Russo e Moore⁶⁵ estudaram 13 crianças portadoras de DHC e não encontraram diferenças nos níveis séricos de *GH*, IGF-I e VC nas duas vias de administração. Wilson e cols.⁶⁶ obtiveram os mesmos resultados em

20 crianças portadoras de DHC. Dessa forma, como a administração subcutânea é muito mais prática, segura e eficaz, menos dolorosa e preferida pelos pais e pacientes, trata-se da via de escolha para o tratamento².

As doses empregadas variam amplamente na literatura, em média de 0,04 a 0,1UI/Kg/dose, 6 a 7 vezes por semana². Após a síntese do HCh, obtido por técnica de engenharia genética, doses progressivamente mais altas vêm sendo empregadas já que não existe o problema da disponibilidade da droga².

O esquema de tratamento deve ser individualizado e as doses propostas, corrigidas quando necessário, se o ganho estatural está sendo inadequado. Durante a puberdade, devem ser administradas doses maiores, especialmente em meninos².

Nery et al⁴⁹, utilizando hormônio de crescimento recombinante autêntico, encontraram que a dose de 0,35UI/Kg/semana foi eficaz no primeiro ano de terapêutica, aumentando a VC de $2,91 \pm 1,58$ – média \pm DP (variação de 1 a 5cm/ano) para $11,07 \pm 2,58$ (variação de 8,9 a 16,9cm/ano), enquanto que, no segundo e terceiro anos de tratamento, empregando 0,5UI/Kg/semana, a partir do final do segundo ano, as VC foram $8,6 \pm 2,8$ (variação de 6,6 a 16,8cm/ano) e $7,63 \pm 1,84$ (variação de 6,6 a 9,2cm/ano).

Estudos de Shizume⁶⁷ mostraram respostas cada vez melhores quando utilizadas doses maiores de HCh, que variavam desde 0,03 a 0,1UI/Kg/semana até 0,8UI/Kg/semana. Outros estudos, realizados por Job e cols.⁶⁸, Hindmarsch e cols.⁶⁹, Gertner e cols.⁷⁰ e Sherman⁷¹ mostram também uma clara correlação dose-resposta.

Hibi e cols.⁷² estudaram a glicemia, IGF-I, IGF total, IGF-I urinário e GH após administração de $0,46 \pm 0,07$ UI/Kg/semana e concluíram que esta dose é próxima à fisiológica de substituição. Fraiser e cols.⁷³ demonstraram que 0,3UI/Kg/semana era mais efetiva que 0,18 e 0,24UI/Kg/semana.

Neste trabalho, a dose inicial preconizada foi 0,1UI/Kg/dia, obtendo-se VC média de $10,58 \pm 3,0$ e $10,32 \pm 4,6$, nos sexos feminino e masculino, respectivamente, no primeiro semestre de terapia, $8,73 \pm 4,0$ e $6,49 \pm 1,2$, no segundo ano, e $6,09 \pm 3,0$ e $5,7 \pm 2,5$, no terceiro ano.

Burns e cols.⁷⁴ e Bourguignon⁷⁵ demonstraram que a estatura final em portadores de deficiência de HC, tratados com HCh e que tiveram puberdade espontânea, era menor que a de pacientes deficientes de gonadotrofinas, indicando que o prognóstico para a estatura final, durante tratamento com HCh, deve ser considerado em relação à função gonadal. Hibi e cols.⁷⁶ obtiveram resultados semelhantes e concluíram que os portadores de deficiência isolada de HC atingem menor estatura que os portadores de deficiência múltipla, devido a um período puberal de menor duração, e com um ganho estatural menor, portanto, iniciaram a supressão gonadal com acetato de ciproterona e/ou acetato de medroxiprogesterona, em pacientes que desenvolveram sinais precoces de puberdade, obtendo um efeito benéfico sobre a estatura final.

Estefan et al⁷⁷ avaliaram 14 pacientes com DHC, tratados com HCh hipofisário, para investigar a influência da altura, idade cronológica e idade óssea no início da puberdade sobre a estatura final, com 6 pacientes apresentando puberdade espontânea e os demais, induzida, observando uma melhor correlação entre a altura no início da puberdade e a altura final, que entre a idade cronológica e óssea no início da puberdade e estatura final; realizaram então, o bloqueio da puberdade em 4 pacientes com agonista de ação prolongada do GnRH, sendo verificada uma redução importante no ritmo de crescimento dos pacientes, o que significa que o tratamento deve ser mantido por tempo prolongado para a obtenção de resultados positivos.

Neste estudo, 63,5% dos pacientes apresentaram-se púberes, no entanto, 50% destes bloquearam a puberdade no intuito de se obter uma melhor estatura

final, principalmente para aqueles em que a manifestação da puberdade implicaria em maior comprometimento estatural.

Uma VC anormalmente lenta e a resultante baixa estatura podem ser sinais significativos de doença em crianças e adolescentes³.

A terapia com HCh promove um aumento da VC e melhora a estatura final adulta; no entanto, muitas crianças com deficiência clássica de HC não atingem a estatura prevista pela estatura dos seus pais^{3,58,78-81}.

No estudo de Milner e cols.⁸², a VC em resposta à terapia com HCh em crianças com DHC mostrou uma média de 8,9cm/ano no primeiro ano de terapia. No entanto, na maioria dos pacientes, a VC decresce à medida que a terapia continua³. Pacientes mais jovens respondem mais favoravelmente que os de maior idade^{3,4}.

É essencial determinar a VC pré-tratamento, baseada nas medidas de altura em intervalo de 6 meses, com o intuito de identificar o grau de sucesso da terapia com HCh e decidir a necessidade de doses mais elevadas para a promoção de um crescimento mais adequado³, dessa forma, os pacientes do estudo foram avaliados clinicamente, a intervalos aproximados de 6 meses entre as consultas, e calculadas suas VC prévias e durante o tratamento, avaliando-se a necessidade de suplemento da dose terapêutica .

A VC, no primeiro ano de tratamento com HCh, costuma ter uma relação exponencial com a dose empregada^{68,83}, ainda que boas respostas a doses pequenas tenham sido observadas e atribuídas a recuperação do crescimento⁸⁴.

Estefan et al⁸⁵ avaliaram os resultados de 68 pacientes, 30 com deficiência isolada (16 do sexo feminino e 14 masculino) e 38 com deficiência múltipla, tratados com HCh extraído de hipófises humanas, na dose de 0,1UI/Kg, via intramuscular, três vezes por semana, observando suas VC, em período de 6 a 8 meses, e encontraram incremento de $3,2 \pm 1,3$ cm/ano pré-tratamento para $7,2 \pm 0,5$ cm/ano no primeiro período, $6,9 \pm 2,1$ cm/ano no

segundo período e de $6,6 \pm 2,4$ cm/ano no terceiro, naqueles com deficiência isolada; enquanto que, o ritmo de crescimento, naqueles com deficiência múltipla, era de $2,5 \pm 1,1$ cm/ano pré-tratamento, aumentando para $5,8 \pm 2,3$ cm/ano, $6,0 \pm 2,9$ cm/ano e $5,1 \pm 2,5$ cm/ano no primeiro, segundo e terceiro períodos, respectivamente. A literatura mostra que a resposta no primeiro ano de tratamento é máxima, com diminuição progressiva no ritmo de crescimento nos anos subseqüentes^{2,3,84}.

O objetivo da terapia com HCh é uma altura final ótima para o paciente, o que pode ser definido como uma altura dentro da taxa mais baixa para o padrão populacional, ou com uma altura próxima ao canal genético do paciente⁵⁸. Vários estudos têm relatado dados da altura final, incluindo dados do número de pacientes acima do 3º percentil ou dentro de $\pm 2DP$ para a altura-alvo^{58,74,78-81}.

Burns, Tanner, Preece et al⁷⁴ relataram que 50% dos meninos e apenas 15% das meninas têm uma altura final acima do 3º percentil populacional. Brämswig et al⁵⁸ encontraram 72,2% para meninas e 57% para meninos.

Dentre os pacientes estudados, 75% dos meninos e 70% das meninas apresentaram uma altura acima do 3º percentil populacional na última avaliação clínica, ainda durante o tratamento com HCh, recuperando a curva normal de crescimento, o que significa grande possibilidade de atingir uma estatura final dentro do padrão normal, também verificada pelas suas previsões de estatura avaliadas ao término do estudo.

Existem informações conflitantes na resposta do crescimento e altura final em pacientes com DHC total ou parcial^{74,78,79}. Determinados autores descrevem uma VC semelhante durante o primeiro ano de tratamento⁸⁶⁻⁸⁸, no entanto, outros têm verificado uma resposta pobre em pacientes com DHC parcial⁸². Por outro lado, Lenko et al⁷⁸ e Brämswig et al⁵⁸ observaram altura final

semelhante para ambos.

Possíveis efeitos inconvenientes comuns ao uso do HCh incluem hipotireoidismo, deslizamento epifisário da cabeça femural, desenvolvimento de anticorpos anti-HC, resistência à insulina, retenção de sódio e água, acromegalia e leucemia^{4,26,59,89}. O deslizamento epifisário da cabeça femural é comum em crianças normais que passam por rápida aceleração do crescimento e sua incidência, provavelmente, não aumenta excessivamente durante o tratamento com HCh²³. Uma pequena porcentagem dos pacientes desenvolvem anticorpos anti-HC e níveis maiores de insulina durante o tratamento, mas nenhuma condição provou ser clinicamente significativa²³. A resistência à insulina e as características acromegalóides são fenômenos relacionados à dose, não sendo problemáticos com variações das dosagens normais²³. Quanto à leucemia, há diversas condições clínicas que podem predispor ao seu desenvolvimento, como malignidades prévias, irradiação e anemia de Fanconi⁴.

Durante o período de avaliação dos pacientes estudados, foram relatados quadros de cefaléia, lipotímia, dores articulares e presença de tumoração em região submandibular. No entanto, não podem ser correlacionadas com o uso do HCh, pois diversos fatores envolvem tais manifestações, o que não será aqui discutido, pelo fato de não estar relacionado com os objetivos deste estudo.

Além de identificar o efeito do HCh no crescimento linear de crianças com DHC, este estudo procurou evidenciar a importância do diagnóstico e do tratamento precoces da doença, para a obtenção de uma estatura final adequada. O médico pediatra é o responsável pela suspeita diagnóstica e, portanto, deve conhecer os sinais e sintomas básicos à adequada triagem dos casos a serem avaliados do ponto de vista hormonal. Em nosso meio, o diagnóstico continua sendo realizado tardiamente, restringindo a possibilidade de obtenção de uma estatura final normal.

6. CONCLUSÕES

A partir da análise realizada, conclui-se que:

1. O hormônio de crescimento humano promove um aumento importante na velocidade de crescimento em crianças portadoras de deficiência do hormônio de crescimento, especialmente no início da reposição hormonal, e a resposta ao tratamento é mais acentuada nos pacientes de menor idade.
2. A previsão de estatura final e a altura final melhoram ao longo da terapia, permitindo que seja alcançado o padrão normal de crescimento.

7. REFERÊNCIAS

1. Longui CA. Crescimento normal. In: Monte O, Longui CA, Calliari LEP, editores. *Endocrinologia para o pediatra*. 2 ed. São Paulo: Editora Atheneu; 1998. p.3-10.
2. Salgado LR, Estefan V, Nicolau W, Wajchenberg BL. Distúrbios do crescimento. In: Wajchenberg BL, editor. *Tratado de endocrinologia clínica*. 1 ed. São Paulo: Roca; 1992. p.181-238.
3. Wilson DM, Rosenfeld RG. Treatment of the low stature and of the retardation of the adolescence. *Clin Pediatr Am Norte* 1987; 4: 911-25.
4. Rosenfeld RG. Disorders of growth hormone and insulin-like growth factor secretion and action. In: Sperling MA, editor. *Pediatric endocrinology*. Pennsylvania: Saunders Company; 1996. p.117-69.
5. Sassin JF, Parker DC, Mace JW, Gotlin RW, Johnson LC, Rossman LG. Human growth hormone release: relation to slow-wave sleep and sleep-waking cycles. *Science* 1969; 165(892): 513-5.
6. Van Cauter E, Kerkhofs M, Van Onderbergen A, et al. Modulation of spontaneous and GHRH-stimulated growth hormone secretion by sleep (71st Annual Meeting) [abstract]. *Endocrine Society* 1989; 220.
7. Veldhuis JD, Iranmanesh A, Ho KK, Waters MJ, Johnson ML, Lizarralde G. Dual defects in pulsatile growth hormone secretion and clearance subserve the hyposomatotropism of obesity in man. *J Clin Endocrinol Metab* 1991; 72(1): 51-9.
8. Schalch DS. The influence of physical stress and exercise on growth hormone and insulin secretion in man. *J Lab Clin Med* 1967; 69(2): 256-69.
9. Deller JJ Jr, Plunket DC, Forsham PH. Growth hormone studies in growth retardation: therapeutic response to administration of androgen. *Calif Med* 1966;

104(5): 359-62.

10. Zeitler P, Argente J, Chowen-Breed JA, Clifton DK, Steiner RA. Growth hormone-releasing hormone messenger ribonucleic acid in the hypothalamus of the adult male rat is increased by testosterone. *Endocrinology* 1990; 127(3): 1362-8.

11. Barinaga M, Yamamoto G, Rivier C, Vale W, Evans R, Rosenfeld MG. Transcriptional regulation of growth hormone gene expression by growth hormone-releasing factor. *Nature* 1983; 306(5938): 84-5.

12. Esch FS, Bohlen P, Ling NC, Brazeau PE, Wehrenberg WB, Guillemin R. Primary structure of three human pancreas peptides with growth hormone-releasing activity. *J Biol Chem* 1983; 258(3): 1806-12.

13. Holl RW, Thorner MO, Leong DA. Intracellular calcium concentration and growth hormone secretion individual somatotropes: effects of growth hormone-releasing factor and somatostatin. *Endocrinology* 1988; 122(6): 2927-32.

14. Hartman ML, Faria AC, Vance ML, Johnson ML, Thorner MO, Veldhuis JD. Temporal structure of in vivo growth hormone secretory events in humans. *Am J Physiol* 1991; 260(1 Pt 1): E101-10.

15. Cavallo L, De Luca F, Bernasconi S, Russo R, Zecchino C, Arrigo T. Subcutaneous growth hormone administration in growth-hormone-deficient children. Continuous plus pulsatile overnight versus single daily injection: effects on growth rate velocity. *Horm Res* 1994; 42(3): 86-9.

16. Haus E, Nicolau GY, Lakatua D, Sackett LL. Reference values for chonopharmacology. In: Reiberg A, Smolensky M, Labrecque G, editors. *Annual review of chonopharmacology*. Oxford: Pergamon; 1988(4). p.333-75.

17. Berelowitz M, Szabo M, Frohman LA, Firestone S, Chu L, Hintz RL. Somatomedin-C mediates growth hormone negative feedback by effects on both the hypothalamus and pituitary. *Science* 1981; 212(4500): 1279-81.

18. Yamashita S, Melmed S. Insulin-like growth factor I action on rat anterior

pituitary cells: suppression of growth hormone secretion and messenger ribonucleic acid levels. *Endocrinology* 1986; 118(1): 176-82.

19. Abe H, Molitch ME, Van Wyk JJ, Underwood LE. Human growth hormone and somatomedin-C suppress the spontaneous release of growth hormone in unanesthetized rats. *Endocrinology* 1983; 113(4): 1319-24.

20. Daughaday WH, Rotwein P. Insulin-like growth factors I and II: peptide, messenger ribonucleic acid and gene structures, serum and tissue concentrations. *Endocr Rev* 1989; 10(1): 68-91.

21. Gerich JE, Lorenzi M, Bier DM, Tsalikian E, Schneider V, Karam JH, et al. Effects of physiologic levels of glucagon and growth hormone on human carbohydrate and lipid metabolism: studies involving administration of exogenous hormone during suppression of endogenous hormone secretion with somatostatin. *J Clin Invest* 1976; 57(4): 875-84.

22. Setian N. Hipófise anterior – produção anormal do HGH. In: Setian N, editor. *Endocrinologia pediátrica: aspectos físicos e metabólicos do recém-nascido ao adolescente*. 1 ed. São Paulo: Sarvier; 1989. p.122-41.

23. Neely EK, Rosenfeld RG. Use and abuse of human growth hormone. *Annu Rev Med*, 1994; 45: 407-20.

24. Ho KY, Evans WS, Blizzard RM, Veldhuis JD, Merriam GR, Samojlik E, et al. Effects of sex and age on the 24-hour profile of growth hormone secretion in man: importance of endogenous estradiol concentrations. *J Clin Endocrinol Metab* 1987; 64(1): 51-8.

25. Thompson RG, Rodriguez A, Kowarski A, et al. Growth hormone: metabolic clearance rates, integrated concentrations and production rates in normal adults and effect of prednisone. *J Clin Invest* 1972; 51(12): 3193-9.

26. Longui CA. Crescimento deficiente. In: Monte O, Longui CA, Calliari LEP, editores. *Endocrinologia para o pediatra*. 2 ed. São Paulo: Editora Atheneu; 1998. p.11-8.

27. Pankin JM. Incidence of growth hormone deficiency. *Arch Dis Child* 1974; 49: 905.
28. Shizume K, Harada Y, Ibayashi H, Kumahara Y, Shimizu N. Survey studies on pituitary diseases in Japan. *Endocrinol Jpn* 1977; 24(2): 139-47.
29. Vimpani GV, Vimpani AF, Lidgard GP, Cameron EH, Farquhar JW. Prevalence of severe growth hormone deficiency. *Br Med J* 1977; 2(6084): 427-30.
30. Lindsay R, Feldkamp M, Harris D, Robertson J, Rallison M. Utah growth study: growth standards and the prevalence of growth hormone deficiency. *J Pediatr* 1994; 125(1): 29-35.
31. Blizzard RM. Psychosocial short stature. In: Lifshitz F, editor. *Pediatric Endocrinology*. New York: Marcel Dekker; 1985, p.87-107.
32. Powell GF, Brasel JA, Raiti S. Emotional deprivation and growth retardation simulating idiopathic hypopituitarism: endocrinologic evaluation of the syndrome. *N Engl J Med* 1967; 276(23): 1279-83.
33. Copeland KC, Franks RC, Ramamurthy R. Neonatal hyperbilirubinemia and hypoglycemia in congenital hypopituitarism. *Clin Pediatr* 1981; 20(8): 523-6.
34. Estefan V, Mendonça BB, Nicolau UW. Analysis of clinical data of 111 patients with growth hormone deficiency. *Pediatr Res* 1990; 28(4): 419.
35. Rosenfeld RG, Albertsson-Wikland K, Cassorla F, Frasier SD, Hasegawa Y, Hintz RL, et al. Diagnostic controversy: the diagnosis of childhood growth hormone deficiency revisited. *J Clin Endocrinol Metab* 1995; 80(5): 1532-40.
36. Frasier SD. A preview of growth hormone stimulation tests in children. *Pediatrics* 1974; 53(6): 929-37.
37. Lacey KA, Hewison A, Parkin JM. Exercise as a screening test for growth hormone deficiency in children. *Arch Dis Child* 1973; 48(7): 508-12.
38. Coller R, Leboenf G, Letarte J. Stimulation of growth hormone secretion by levodopa-propranolol in children and adolescents. *Pediatrics* 1975; 56(2): 262-6.

39. Mitchell ML, Byrne MJ, Sanchez Y, et al. Growth hormone deficiency: the glucagon stimulation test. *N Engl J Med* 1970; 282(10): 539-41.
40. Merimee TJ, Rabinowitz D, Fineberg SE. Arginine-initiated release of human growth hormone: Factors modifying the response in normal man. *N Engl J Med*. 1969; 280(26): 1434-8.
41. Kaplan SL, Abrams CA, Bell JJ. Growth and growth hormone: changes in serum levels of growth hormone following hypoglycemia in 134 children with growth retardation. *Pediatr Res* 1968; 2(1): 43-63.
42. Root AW, Rosenfield RL, Bongiovanni AM, Eberlein WR. The plasma growth hormone response to insulin-induced hypoglycemia in children with retardation of growth. *Pediatrics* 1967; 39(6): 844-52.
43. Slyper A. The safety and effectiveness of human growth hormone using pharmacological dosing. *Med Hypotheses*, 1995. 45(6): 523-8.
44. Greulich WW, Pyle SI, *Radiographic atlas of skeletal development of the hand and wrist*. 2nd ed. Stanford, California: Stanford University Press; 1959.
45. Bayley NB, Pinneau SR. Tables for predicting adult height from skeletal age. *J Pediatr* 1952; 40: 423-41.
46. Marshall WA, Tanner JM. Variations in the pattern of puberal changes in girls. *Arch Dis Child* 1969; 44(235): 291-303.
47. Marshall WA, Tanner JM. Variations in the pattern of puberal changes in boys. *Arch Dis Child* 1970; 45(239): 13-23.
48. Hamil PV, Drizd TA, Johnson CL, Reed RB, Roche AF, *NCHS growth curves for children, birth to 18 years*. Vital Health Stat 11: National Center for Health Statistics 1977; (165): 1-74.
49. Nery M, Marcondes JAM, Lerário AC, Corradini MC, Pacheco AMM, Giannela Neto D, et al. Treatment of patients carried of growth hormone deficiency with authentic recombinant growth hormone. *Rev Assoc Med Bras* 1993; 39(3): 155-60.

50. Rosenfeld RG, Wilson DM, Lee PDK, Hintz KL. Insulin-like growth factors I and II in evaluation of growth retardation. *J Pediatr* 1986; 109: 428-33.
51. Blum WF, Ranke MB, Kietzmann K, Gauggel E, Zeisel HJ, Bierich JR. A specific radioimmunoassay for the growth hormone (GH)-dependent somatomedin binding protein: its use for diagnosis of GH deficiency. *J Clin Endocrinol Metab* 1990; 70: 1292-8.
52. Milner RDG, Burns EC. Investigation of suspected growth hormone deficiency. *Arch Dis Child* 1982; 57(12): 944-7.
53. Martin RC. The hypothalamus, hypophysis and thalamus. In: Martin RC, editor. *Endocrine physiology*. New York: Oxford University, 1985. p.815.
54. Albertsson-Wikland K, Rosberg S, Isaksson O, Whestphal O. Secretory pattern of growth hormone in children of different growth rates. *Acta Endocrinol* 1983; 103 Suppl 253: 72.
55. Spiliotis BE, August GP, Hung W, Sonis W, Mendelson W, Bercu BB. Growth hormone neurosecretory dysfunction. A treatable cause of short stature. *JAMA* 1984; 251: 2223.
56. Adan L, Souberbielle JC, Brauner R. Diagnostic markers of permanent idiopathic growth hormone deficiency. *J Clin Endocrinol Metab* 1994; 78(2): 353-8.
57. Argyropoulou M, Perignon F, Brauner R, Brunelle F. Magnetic resonance imaging in the diagnosis of growth hormone deficiency. *J Pediatr* 1992; 120(6): 886-91.
58. Brämswig JH, Shlösser H, Kiese K. Final height in children with growth hormone deficiency. *Horm Res* 1995; 43(4): 126-8.
59. Raben MS. Clinical use of human growth hormone. *New Engl J Med* 1962; 266: 82-6.
60. Raben MS. Treatment of a pituitary dwarf with human growth hormone. *J Clin Endocrinol Metab* 1958; 18: 901-3.

61. Underwood LE, Fisher DA, Fraiser SD, et al. Degenerative neurologic disease in patients formerly treated with human growth hormone. *J Pediatr* 1985; 107: 10.
62. Kaplan SL, Underwood LE, August GP, Bell JJ, Blethen SL, Blizzard RM, et al. Clinical studies with recombinant-DNA-derived methionyl human growth hormone in growth hormone deficient children. *Lancet* 1986; 1(8483): 697-700.
63. Laron Z. Syndrome of familial dwarfism and high plasma immunoreactive growth hormone. *Isr J Med Sci* 1974; 10(10): 1247-53.
64. Takano K, Shizume K, Hibi I. A comparison of subcutaneous and intramuscular administration of human growth hormone (hGH) and increased growth rate by daily injection of hGH in GH deficient children. *Endocrinol Jpn* 1988; 35(3): 477-84.
65. Russo L, Moore WV. A comparison of subcutaneous and intramuscular administration of human growth hormone in the therapy of growth hormone deficiency. *J Clin Endocrinol Metab* 1982; 55(5): 1003-6.
66. Wilson DM, Baker B, Hintz RL, Rosenfeld RG. Subcutaneous versus intramuscular growth hormone therapy: growth and acute somatomedin response. *Pediatrics* 1985; 76(3): 361-4.
67. Shizume K. Long term effects of human growth hormone on 1959 patients with pituitary dwarfism, throughout Japan. *Endocrinol Jpn* 1984; 31(2): 201-6.
68. Job JC, Chaussain JL, Garnier P, Rolland A, Joab N. Dose-response relationship in the treatment of hypopituitary children with human growth hormone: a retrospective survey. *Acta Paediatr Scand* 1987; 337 Suppl: 93-105.
69. Hindmarsh PC, Pringle PJ, Di Silvio L, Brook CGD. Effects of 3 years of growth hormone therapy in short normal children. *Acta Paediatr Scand* 1990; 366 Suppl: 6-12.
70. Gertner JM, Tamborlane WV, Gianfredi SP, Genel M. Renewed catch-up growth with increased replacement doses of human growth hormone. *Pediatrics*

1987; 110(3): 425-8.

71. Sherman BM. A national cooperative study of protropin. *Acta Paediatr Scand* 1987; 337 Suppl: 106-8.

72. Hibi I, Tanaka T, Yano H, Umegawa S, Kagawa J, Tanae A, et al. An attempt to assess the replacement dose of human growth hormone in the treatment of growth hormone deficient children. *Acta Paediatr Scand* 1987; 337 Suppl: 87-92.

73. Frasier SD, Costin G, Lippe BM, Aceto T Jr, Bungler P. A dose-response curve for human growth hormone. *J Clin Endocrinol Metab* 1981; 53(6):1213-7.

74. Burns EC, Tanner JM, Preece MA, et al. Final height and pubertal development in 55 children with idiopathic growth hormone deficiency, treated for between 2 and 15 years with human growth hormone. *Eur J Pediatr* 1981; 137(2): 155-64.

75. Bourguignon JP. Linear growth as a function of age at onset of puberty and sex steroid dosage: therapeutic implications. *Endocr Rev* 1988; 9(4): 467-88.

76. Hibi I, Tanaka T, Tanae A. The influence of gonadal function and the effect of gonadal suppression treatment on final height in growth hormone (GH)-treated GH-deficient children. *J Clin Endocrinol Metab* 1989; 69(2): 221-6.

77. Estefan V, Mendonça BB, Nicolau W, et al. Influence of height, chronological age (CA) and bone age (BA) at the onset of puberty on final height in hypopituitary boys treated with growth hormone (GH). *Pediatr Res* 1990; 28(4): 420.

78. Lenko HL, Leisti S, Perheentupa J. The efficacy of growth hormone in different types of growth failure. An analysis of 101 cases. *Eur J Pediatr* 1982; 138(3): 241-9.

79. Joss E, Zuppinger K, Schwarz HP, Roten H. Final height of patients with pituitary growth failure and changes in growth variables after long term hormonal therapy. *Pediatr Res* 1983; 17(8): 676-9.

80. Ranke MB, Butenandt O. Idiopathic growth hormone deficiency; treatment to final height with growth hormone and effects of puberty and sex steroids. In: Frisch H, Laron Z, editors. Induction of puberty in hypopituitarism. Serono; Symp Rev 1988; 16: 85-99.
81. Hibi, Tanaka T. Final height of patients with idiopathic growth deficiency after long-term growth hormone treatment. *Acta Endocrinol* 1989; 120: 409-15.
82. Milner RDG, Russel-Fraser T, Brook CGD. Experience with human growth hormone in Great Britain: the report of the MRC Working Party. *Clin Endocrinol* 1979; 11: 15-38.
83. Ranke MB Guilband O. Growth response in prepubertal children with idiopathic growth hormone deficiency during the first year of treatment with human growth hormone. Analysis of the Kabi International Growth Study. *Acta Paediatr Scand* 1990; 370 Suppl:122-30.
84. Job JC. Results of long-term growth hormone replacement therapy in children: when and how to treat? *Horm Res* 1990; 33 Suppl 4: 69-76.
85. Estefan V, Villares SM, Bloise W, Nicolau V. Treatment of growth hormone deficiency with pituitary growth hormone extrated in Brazil. Proceedings of the 12nd Panamerican Congress of Endocrinology; 1990; Recife, Brazil.
86. Tanner JM, Whitehouse RH, Hughes PCR, Vince FP. Effect of human growth hormone treatment for 1 to 7 years on growth of 100 children with growth hormone deficiency, low birth weight, inherited smallness, Turner's syndrome, and other complaints. *Arch Dis Child* 1971; 46: 746-82.
87. Kastrup KW, Andersen H, Eskildsen PC, Jacobsen PB, Krabbe S, Petersen KE. Combined test of hypothalamic-pituitary function in growth retarded children treated with growth hormone: secretion of growth hormone before and after treatment. *Acta Paediatr Scand* 1979; 277 Suppl: 9-13.
88. Wit JM, Faber JAJ, van den Brande JL. Growth response to human growth hormone treatment in children with partial and total growth hormone deficiency.

Acta Paediatr Scand 1986; 75: 767-73.

89. Hintz RL. Untoward events in patients treated with growth hormone in the USA. *Horm Res* 1992; 38 Suppl: 44-9.

NORMAS ADOTADAS

Foram adotadas as normas da Convenção de Vancouver – Canadá, de acordo com a 5ª edição, com algumas adaptações: Comitê Internacional de Editores de Revistas Médicas. Requisitos uniformes para originais submetidos a revistas biomédicas. *J Pediatr* 1997; 73: 213-24.

RESUMO

A deficiência do hormônio de crescimento (DHC) é uma condição clínica conseqüente a um grupo diverso de doenças, cuja característica predominante é a baixa estatura. O tratamento com hormônio de crescimento humano (HCh) recombinante tem sido estabelecido há cerca de 15 anos, obtendo-se adequada resposta terapêutica, principalmente quando iniciado em idades precoces.

Este estudo avalia as variações na velocidade de crescimento (VC) e os prováveis acréscimos na previsão de estatura final (PEF) ou altura final, em 22 crianças, como resultado da terapia com HCh.

Os pacientes incluídos apresentavam VC abaixo do normal para a idade cronológica e/ou um ou dois testes de liberação do hormônio de crescimento (HC) negativos, previamente ao tratamento, iniciado há pelo menos 6 meses, e estavam em acompanhamento clínico a intervalos semestrais. Altura, idade óssea, PEF, VC e curva de crescimento foram avaliadas durante a evolução.

A maioria dos pacientes (55%) era do sexo masculino. A VC aumentou consideravelmente no primeiro semestre de terapia ($10,58 \pm 3,0$ e $10,32 \pm 4,6$), sexo feminino e masculino, respectivamente, e reduziu nos anos subseqüentes ($8,73 \pm 4,0$ e $6,49 \pm 1,2$) e ($6,09 \pm 3,0$ e $5,70 \pm 2,5$), porém permanecendo em valores superiores ao período pré-tratamento. A PEF também apresentou-se aumentada na última avaliação. Os testes provocatórios da liberação do HC foram negativos em 91% dos pacientes e os exames radiológicos, alterados em 27%.

O HCh recupera o ritmo de crescimento, a curto prazo, em pacientes com DHC, aproximando-os da curva normal, melhora a PEF e altura final, principalmente se administrado precocemente.

SUMMARY

Growth hormone deficiency (GHD) is a clinical condition following a group of several diseases, which the predominant characteristic is the low stature. Treatment with recombinant human growth hormone (hGH) has been established for about 15 years, obtaining adequate therapeutic response, mainly when started in precocious ages.

This study evaluates the variations in the growth velocity (GV) and the probable increases in the predicting adult height (PAH) or final height, in 22 children, as response to hGH therapy.

The included patients had their GS lower than normal for chronological age and/or one or two negatives growth hormone (GH) releasing tests, previously to the treatment, started for at least 6 months, and they were under clinical attendance with half-yearly intervals. Height, bone age, PAH, GV and growth curve were appraised during the evolution.

Most patients (55%) were male. GV increased considerably in the first semester of therapy (10.58 ± 3.0 and 10.32 ± 4.6), female and male, respectively, and decreased in the subsequent years (8.73 ± 4.0 and 6.49 ± 1.2) and (6.09 ± 3.0 and 5.70 ± 2.5), but remaining in superior values to the pretreatment period. PAH also increased in the last evaluation. GH stimulation provocative tests were negative in 91% of the patients and radiologic trial altered in 27%.

The hGH recovers the growth rhythm in a short-term in GHD subjects, approaching them to the normal curve, improves FHP and final height, specially if managed precociously.

APÊNDICES

APÊNDICE 1

PROTOCOLO

1. Identificação:

Nome:

Sexo:

Data de Nascimento:

Número de Registro:

Município:

Estado:

2. Dados adicionais:

3. Testes de estímulo da liberação de *GH*:

| Teste da clonidina | Teste da tolerância à insulina | |
|--------------------|--------------------------------|-----------|
| <i>GH</i> | Glicemia | <i>GH</i> |
| Basal = | Basal = | |
| 60' = | 20' = | |
| 90' = | 40' = | |
| 120' = | 60' = | |

IGF-1 =

IGFBP-3 =

4. Exames laboratoriais:

| | |
|-----------------------------|--------------------------|
| T ₃ : | Sódio: |
| T ₄ : | Potásio: |
| TSH: | Cálcio: |
| Hematócrito: | Fósforo: |
| Hemoglobina: | Magnésio: |
| Creatinina: | Parasitológico de Fezes: |
| Fosfatase Alcalina: | Parcial de Urina: |
| Proteínas Totais e Frações: | Osmolalidade Sérica: |
| Anticorpo Antigliadina: | Cariótipo: |

5. Pacientes que iniciaram puberdade:

LH =

FSH =

Estradiol =

Testosterona =

6. Exames radiológicos:

Radiografia de mãos e punhos:

Radiografia de sela túrcica:

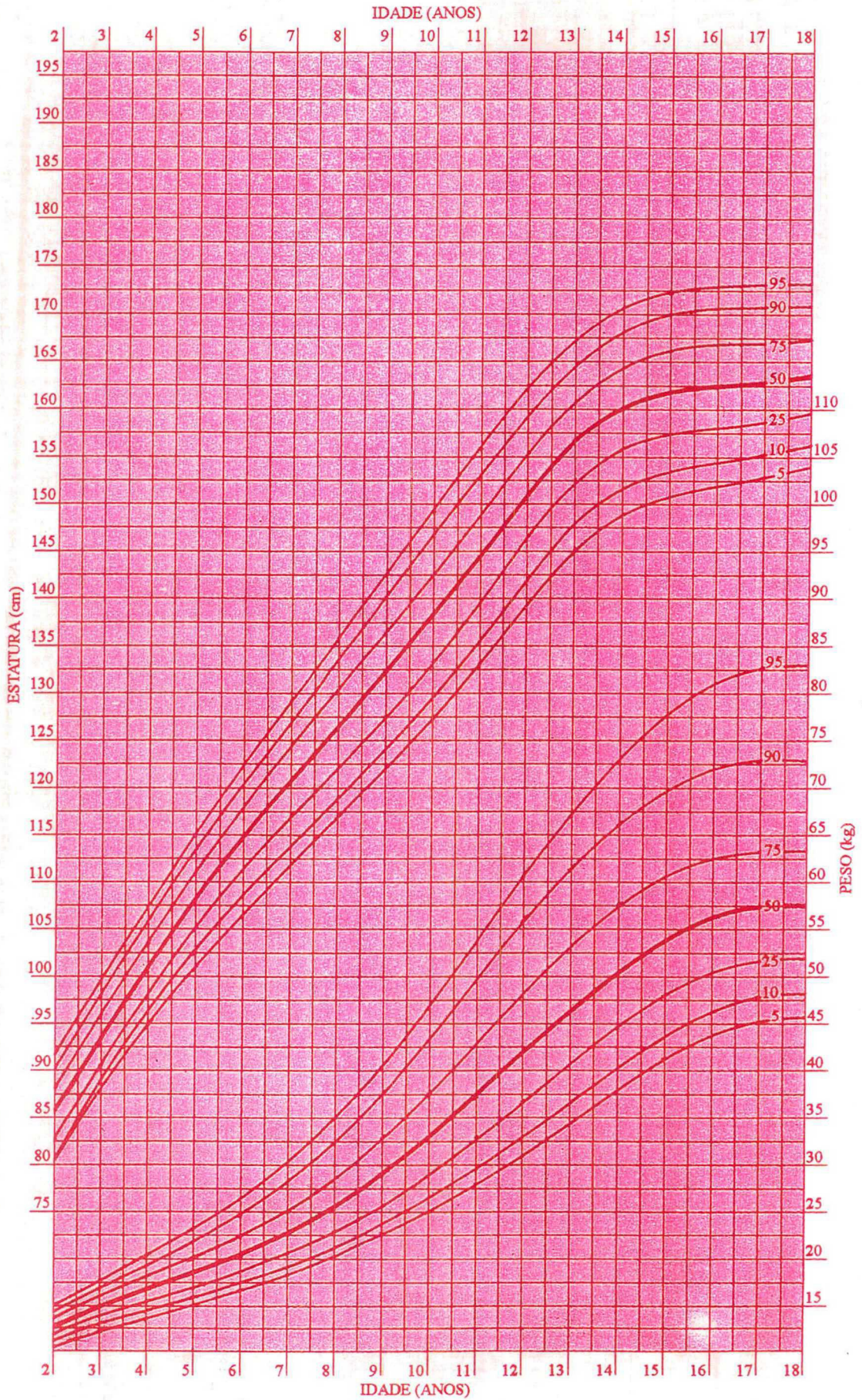
Tomografia Axial Computadorizada de crânio:

Ressonância Nuclear Magnética de crânio:

APÊNDICE 2

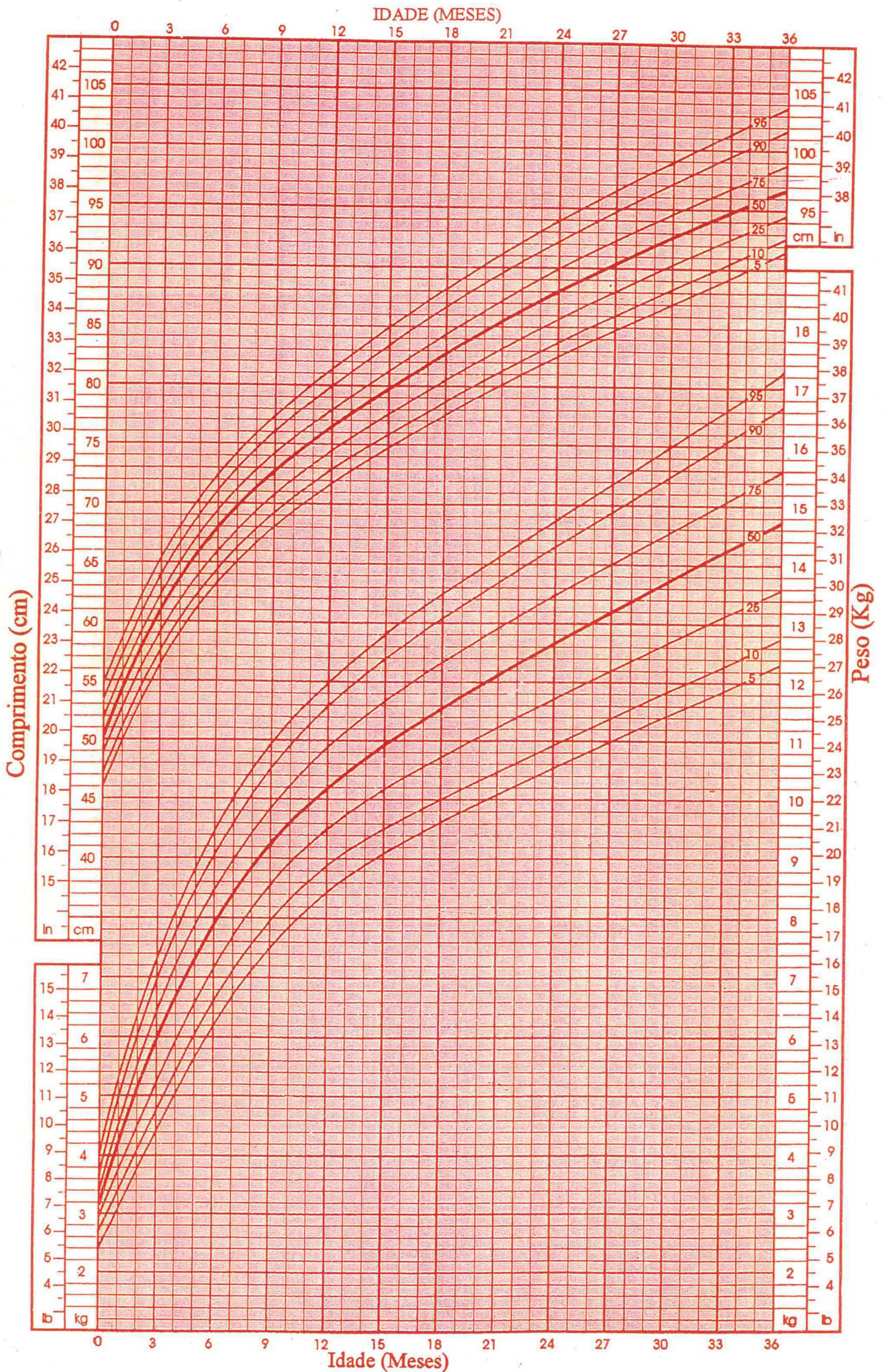
MENINAS - 2 a 18 anos

(NCHS - PERCENTIS)



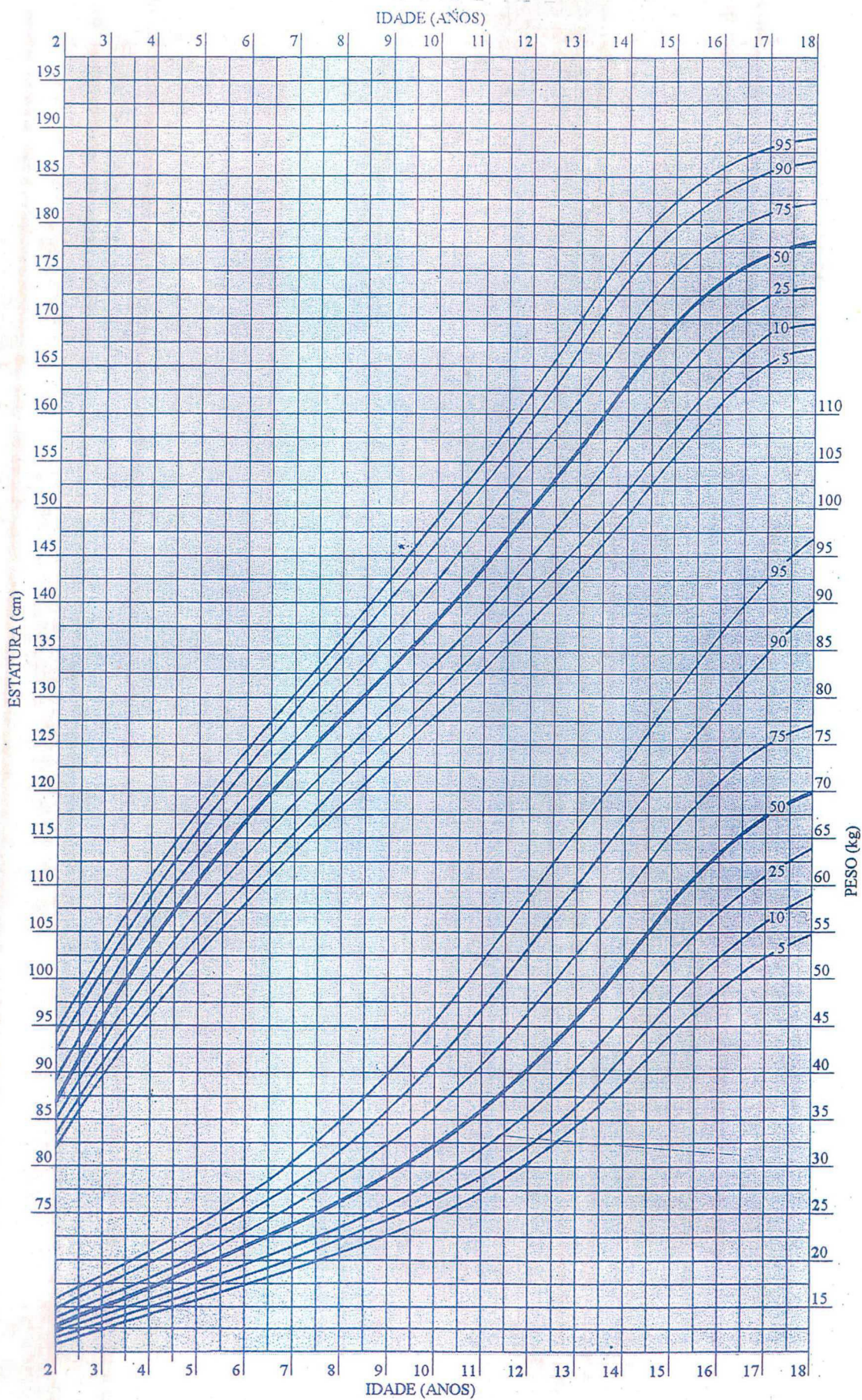
MENINAS - 0 a 36 meses

(NCHS - PERCENTIS)



MENINOS - 2 a 18 anos

(NCHS - PERCENTIS)



IDADE (MESES)

