

## Baixa Estatura por Deficiência do Hormônio de Crescimento: Tratamento

*Autoria: Sociedade Brasileira de  
Pediatria e Sociedade Brasileira de  
Endocrinologia e Metabologia*

---

**Elaboração final:** 31 de agosto de 2004

**Participantes:** Setian N, Jorge AAL

---

---

*O Projeto Diretrizes, iniciativa conjunta da Associação Médica Brasileira e Conselho Federal de Medicina, tem por objetivo conciliar informações da área médica a fim de padronizar condutas que auxiliem o raciocínio e a tomada de decisão do médico. As informações contidas neste projeto devem ser submetidas à avaliação e à crítica do médico, responsável pela conduta a ser seguida, frente à realidade e ao estado clínico de cada paciente.*

## **DESCRIÇÃO DO MÉTODO DE COLETA DE EVIDÊNCIA:**

Os dados para realização desta diretriz foram coletados durante ampla revisão da literatura (PubMed) pertinente ao tema: Tratamento da baixa estatura (BE) por deficiência do hormônio de crescimento (DGH).

## **GRAU DE RECOMENDAÇÃO E FORÇA DE EVIDÊNCIA:**

- A:** Estudos experimentais ou observacionais de melhor consistência.
- B:** Estudos experimentais ou observacionais de menor consistência.
- C:** Relatos de casos (estudos não controlados).
- D:** Opinião desprovida de avaliação crítica, baseada em consensos, estudos fisiológicos ou modelos animais.

## **OBJETIVO:**

Padronizar esquemas de tratamento e monitorização da DGH.

## **CONFLITO DE INTERESSE:**

Nenhum conflito de interesse declarado.

## INTRODUÇÃO

A deficiência de hormônio de crescimento (DGH) é caracterizada por uma combinação de anormalidades antropométricas, clínicas, bioquímicas e metabólicas, causadas, diretamente, pela secreção deficiente de hormônio de crescimento (GH) e, indiretamente, pela redução na geração de hormônios e fatores de crescimento GH dependentes, que são corrigidas pela adequada reposição com GH recombinante humano (hGH)<sup>1</sup>(D).

## TRATAMENTO E ACOMPANHAMENTO DE CRIANÇAS COM DGH

O tratamento da baixa estatura (BE) por DGH tem como objetivo:

- Atingir boa altura na vida adulta;
- Permitir uma rápida normalização (*catch-up*) do crescimento;
- Atingir pico de massa óssea satisfatório;
- Permitir à criança qualidade de vida satisfatória;
- Permitir que a criança entre na puberdade (induzida ou espontaneamente) com uma altura normal, ou atingir uma altura que permita uma puberdade normal.

Estes objetivos, atualmente considerados, não incluem outras condições importantes, como perfil lipídico e composição corpórea.

### Recomendações para o Tratamento

- O tratamento deve ser individualizado de acordo com as necessidades de cada criança. A dose inicial recomendada de hGH é de 0,67 mg/m<sup>2</sup> de superfície corpórea (equivalente a 2 U/m<sup>2</sup>)<sup>2</sup>(D) ou 33 µg/kg de peso (equivalente a 0,1 U/kg)<sup>3</sup>(D), administrado diariamente por via subcutânea, à noite (3U= 1mg). A dose de hGH pode ser aumentada caso não haja compensação (*catch-up*) do crescimento nos primeiros dois anos de tratamento ou em pacientes com baixa estatura mais grave e idade mais avançada.
- Como as respostas individuais ao tratamento são variáveis<sup>4</sup>(B), tem-se sugerido também individualizar as doses de hGH para o tratamento da DGH. Na prática, um acompanhamento

freqüente dos aspectos clínicos (ganho estatural) e laboratoriais (níveis de IGF-I e IGFBP-3) pode descartar, ou não, a necessidade de alteração das doses administradas<sup>5</sup>(D).

- As seguintes variáveis correlacionam-se positivamente com a altura final de pacientes com DGH tratados com hGH: tempo de duração do tratamento com hGH<sup>6</sup>(A), o Z da altura ao iniciar o tratamento<sup>6</sup>(A), o atraso na idade óssea ao iniciar o tratamento<sup>7</sup>(B), a altura ao iniciar a puberdade<sup>8</sup>(B), altura dos pais<sup>6</sup>(A) e a velocidade de crescimento no primeiro ano de tratamento<sup>6</sup>(A).
- As seguintes variáveis correlacionam-se negativamente com a altura final de pacientes com DGH tratados com hGH: idade ao iniciar o tratamento<sup>6</sup>(A) e o máximo valor de GH obtido em testes de estímulo<sup>7</sup>(B).
- Por estes motivos, o diagnóstico precoce da DGH e o início imediato do tratamento com hGH em doses adequadas são essenciais para que a criança possa alcançar seu potencial genético de altura.
- Mesmo crianças com DGH que iniciam o tratamento com baixa estatura importante (Z da altura < -3), com o tratamento adequado, obtêm altura adulta dentro da normalidade (Z da altura final = - 0,7 ± 1,3), o que corresponde à altura adulta de 171,6 ± 8,2 cm para homens e 158,5 ± 7,1 cm para mulheres<sup>6</sup>(A). O ganho de Z da altura com o tratamento com hGH em pacientes com DGH é de 2,3 a 2,7 DP<sup>7,9</sup>(B).
- No controle do tratamento, avaliações clínicas rotineiras, com intervalo de 3 a 6 meses, são recomendadas para determinar a resposta ao tratamento com hGH, avaliação de efeitos colaterais e ajuste da dose<sup>3</sup>(D). Além dos dados antropométricos, deve-se avaliar, a cada seis meses, os valores de IGF-I, IGFBP-3, função tireoideana e homeostase da glicose<sup>10</sup>(D).
- Associar a terapia com análogos do GnRH (aGnRH), se houver sinais de puberdade e a previsão de altura final for ruim, a fim de aumentar o período de tratamento com hGH e ganho de altura final<sup>11</sup>(B)<sup>12</sup>(A). Entretanto, tal abordagem, além dos efeitos ainda não avaliados sobre as relações psicossociais da criança, acarreta significativa diminuição na densidade mineral óssea<sup>13</sup>(A), com conseqüências a curto e a longo prazo não esclarecidas.

## Segurança e Efeitos Adversos do Uso do hGH

A família deve ser sempre orientada cuidadosamente para os efeitos colaterais do tratamento com hGH<sup>2</sup>(D):

- Efeitos colaterais em curto prazo são raros. Queixas de cefaléia e náuseas que podem indicar hipertensão intracraniana. Neste caso, a medicação é suspensa e restabelecida após cessarem os sintomas<sup>14</sup>(C).
- Diversos trabalhos têm demonstrado que o uso do hGH na infância não aumenta os riscos de aparecimento<sup>15</sup>(D) ou aumento do risco de recorrência de neoplasias adequadamente tratadas<sup>15</sup>(D). No entanto, é recomendado, durante o tratamento com hGH, controlar os níveis de IGF-I e IGFBP-3, evitando a utilização de doses elevadas de hGH que poderiam, em semelhança ao observado em pacientes com acromegalia, aumentar os riscos de neoplasias durante terapias prolongadas<sup>15</sup>(D).

- A terapia com hGH acarreta, de forma dose-dependente, resistência à insulina e pode desencadear diabetes mellitus tipo 2 em pacientes predispostos<sup>16</sup>(C). No entanto, a prevalência de diabetes mellitus tipo 1 nas crianças com DGH em tratamento é comparável com a da população geral<sup>16</sup>(C). Como as conseqüências sobre a resistência insulínica em longo prazo são desconhecidas, deve-se estar atento a eventuais conseqüências.
- Pacientes adultos criticamente enfermos que receberam doses altas de GH tiveram aumento da taxa de mortalidade. Tais pacientes estavam em grave estado catabólico pós-traumático, cirurgias cardíacas ou insuficiência respiratória aguda<sup>17</sup>(D). Estas considerações devem ser cuidadosamente avaliadas em crianças que recebendo GH tornam-se criticamente enfermas<sup>2</sup>(D).
- Ginecomastia<sup>18</sup>(C), aparecimento ou desenvolvimento de nevos<sup>19</sup>(C) e aparecimento de traços acromegalóides<sup>20</sup>(B) são outras ações adversas relacionadas ao uso do hGH.
- O risco de encefalopatia espongiiforme fatal (doença de Creutzfeldt-Jakob, relacionada ao GH extraído de pituitária) não existe com o GH recombinante humano<sup>21</sup>(C).

## Quando se Deve Parar o Tratamento?

- Recomenda-se que o tratamento seja interrompido quando a velocidade de crescimento é < 2cm/ano, em geral, com idade óssea de 14 anos, na menina e 16 anos, no menino<sup>22</sup>(D).
- Esta orientação sugere uma interrupção do tratamento antes que o pico de massa óssea

seja atingido. Alguns autores propõem que o tratamento deva ser mantido até aproximadamente dois anos após o fechamento da cartilagem de crescimento, para que se complete o efeito metabólico do GH<sup>23</sup>(B).

- A transição para a vida adulta deve merecer cuidados especiais. O paciente deve ser encorajado para manter-se sob cuidados do Endocrinologista Pediatra até que cesse o crescimento linear e a maturação sexual e que a secreção de GH seja reavaliada<sup>24</sup>(D).
- Nos pacientes com DGH de causa idiomática, 1 a 3 meses após suspensão do hGH, a secreção de GH deve ser retestada por meio do ITT (teste de tolerância à insulina)<sup>25</sup>(B). Valores de pico de GH, determinados por ensaios que utilizam anticorpos policlonais, > 5 ng/ml afastam a DGH e valores < 3 ng/ml indicam a manutenção da DGH e a necessidade de dar continuidade ao tratamento<sup>26</sup>(B). Pacientes com causas genéticas ou orgânicas bem estabelecidas de DGH na infância podem passar do tratamento da infância/adolescência para o da fase adulta, sem necessidade de reteste.
- No entanto, a decisão de parar o tratamento varia com circunstâncias particulares, como limitações sociais e financeiras. Devemos lembrar que além do efeito sobre o crescimento, o GH possui efeitos metabólicos que continuam sendo importantes, durante toda a vida. A reposição de GH em adultos traz diversos benefícios: aumento da densidade mineral óssea<sup>27</sup>(C), aumento da massa óssea<sup>27</sup>(C), perda de gordura corpórea<sup>28</sup>(B), aumento da massa muscular<sup>29</sup>(B), melhor interação social e bem-estar<sup>30</sup>(A).

## REFERÊNCIAS

1. GH Research Society. Consensus Guidelines for the Diagnosis and Treatment of Adults with Growth Hormone Deficiency: summary statement of the Growth Hormone Research Society Workshop on Adult Growth Hormone Deficiency. *J Clin Endocrinol Metab* 1998;83:379-81.
2. Saggese G, Ranke MB, Saenger P, Rosenfeld RG, Tanaka T, Chaussain JL, et al. Diagnosis and treatment of growth hormone deficiency in children and adolescents: towards a consensus. Ten years after the Availability of Recombinant Human Growth Hormone Workshop held in Pisa, Italy, 27-28 March 1998. *Horm Res* 1998;50:320-40.
3. GH Research Society. Consensus guidelines for the diagnosis and treatment of growth hormone (GH) deficiency in childhood and adolescence: summary statement of the GH Research Society. *J Clin Endocrinol Metab* 2000;85:3990-3.
4. Ranke MB, Lindberg A, Chatelain P, Wilton P, Cutfield W, Albertsson-Wikland K, et al. Derivation and validation of a mathematical model for predicting the response to exogenous recombinant human growth hormone (GH) in prepubertal children with idiopathic GH deficiency. KIGS International Board. Kabi Pharmacia International Growth Study. *J Clin Endocrinol Metab* 1999;84:1174-83.
5. Lee KW, Cohen P. Individualizing growth hormone dosing in children. *Horm Res* 2001;56(Suppl 1):29-34.
6. Blethen SL, Baptista J, Kuntze J, Foley T, LaFranchi S, Johanson A. Adult height in growth hormone (GH)-deficient children treated with biosynthetic GH. The Genentech Growth Study Group. *J Clin Endocrinol Metab* 1997;82:418-20.
7. Carel JC, Ecosse E, Nicolino M, Tauber M, Leger J, Cabrol S, et al. Adult height after long term treatment with recombinant growth hormone for idiopathic isolated growth hormone deficiency: observational follow up study of the French population based registry. *BMJ* 2002;325:70.
8. Bourguignon JP, Vandeweghe M, Vanderschueren-Lodeweyckx M, Malvaux P, Wolter R, Du Caju M, et al. Pubertal growth and final height in hypopituitary boys: a minor role of bone age at onset of puberty. *J Clin Endocrinol Metab* 1986;63:376-82.
9. Cutfield W, Lindberg A, Albertsson-Wikland K, Chatelain P, Ranke MB, Wilton P. Final height in idiopathic growth hormone deficiency: the KIGS experience. KIGS International Board. *Acta Paediatr Suppl* 1999;88:72-5.
10. Wetterau L, Cohen P. Role of insulin-like growth factor monitoring in optimizing growth hormone therapy. *J Pediatr Endocrinol Metab* 2000;13(Suppl 6):1371-6.
11. Saggese G, Federico G, Barsanti S, Fiore L. The effect of administering gonadotropin-releasing hormone agonist with recombinant-human growth hormone (GH) on the final height of

- girls with isolated GH deficiency: results from a controlled study. *J Clin Endocrinol Metab* 2001;86:1900-4.
12. Mericq MV, Eggers M, Avila A, Cutler GB Jr, Cassorla F. Near final height in pubertal growth hormone (GH)-deficient patients treated with GH alone or in combination with luteinizing hormone-releasing hormone analog: results of a prospective, randomized trial. *J Clin Endocrinol Metab* 2000;85:569-73.
  13. Yanovski JA, Rose SR, Municchi G, Pescovitz OH, Hill SC, Cassorla FG, et al. Treatment with a luteinizing hormone-releasing hormone agonist in adolescents with short stature. *N Engl J Med* 2003;348:908-17.
  14. Malozowski S, Tanner LA, Wysowski DK, Fleming GA, Stadel BV. Benign intracranial hypertension in children with growth hormone deficiency treated with growth hormone. *J Pediatr* 1995; 126:996-9.
  15. Critical Evaluation of the Safety of Recombinant Human Growth Hormone Administration: Statement from the Growth Hormone Research Society. *J Clin Endocrinol Metab* 2001; 86:1868-70.
  16. Cutfield WS, Wilton P, Bennmarker H, Albertsson-Wikland K, Chatelain P, Ranke MB, et al. Incidence of diabetes mellitus and impaired glucose tolerance in children and adolescents receiving growth-hormone treatment. *Lancet* 2000; 355:610-3.
  17. Ruokonen E, Takala J. Dangers of growth hormone therapy in critically ill patients. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* 2002;5:199-209.
  18. Malozowski S, Stadel BV. Prepubertal gynecomastia during growth hormone therapy. *J Pediatr* 1995; 126:659-61.
  19. Bourguignon JP, Pierard GE, Ernould C, Heinrichs C, Craen M, Rochiccioli P, et al. Effects of human growth hormone therapy on melanocytic naevi. *Lancet* 1993;341:1505-6.
  20. Carvalho LR, Faria ME, Osório MG, Estefan V, Jorge AA, Arnhold IJ, et al. Acromegalic features in growth hormone-deficient patients after long-term GH therapy. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2003;59:788-92.
  21. Fradkin JE, Schonberger LB, Mills JL, Gunn WJ, Piper JM, Wysowski DK, et al. Creutzfeldt-Jakob disease in pituitary growth hormone recipients in the United States. *JAMA* 1991;265:880-4.
  22. Ranke MB. Growth hormone therapy in children: when to stop? *Horm Res* 1995;43:122-5.
  23. Saggese G, Baroncelli GI, Bertelloni S, Barsanti S. The effect of long-term growth hormone (GH) treatment on bone mineral density in children with GH deficiency. Role of GH in the attainment of peak bone mass. *J Clin Endocrinol Metab* 1996;81:3077-83.

24. Chernausek SD. Managing the transition of adolescents with GH deficiency. *J Endocrinol Invest* 2001;24:676-80.
25. Longobardi S, Merola B, Pivonello R, Di Rella F, Di Somma C, Colao A, et al. Reevaluation of growth hormone (GH) secretion in 69 adults diagnosed as GH-deficient patients during childhood. *J Clin Endocrinol Metab* 1996;81:1244-7.
26. Nicolson A, Toogood AA, Rahim A, Shalet SM. The prevalence of severe growth hormone deficiency in adults who received growth hormone replacement in childhood. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1996;44:311-6.
27. Binnerts A, Swart GR, Wilson JH, Hoogerbrugge N, Pols HA, Birkenhager JC, et al. The effect of growth hormone administration in growth hormone deficient adults on bone, protein, carbohydrate and lipid homeostasis, as well as on body composition. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1992;37:79-87.
28. Salomon F, Cuneo RC, Hesp R, Sonksen PH. The effects of treatment with recombinant human growth hormone on body composition and metabolism in adults with growth hormone deficiency. *N Engl J Med* 1989;321:1797-803.
29. Bengtsson BA, Eden S, Lonn L, Kvist H, Stokland A, Lindstedt G, et al. Treatment of adults with growth hormone (GH) deficiency with recombinant human GH. *J Clin Endocrinol Metab* 1993;76:309-17.
30. Jorgensen JO, Pedersen SA, Thuesen L, Jorgensen J, Ingemann-Hansen T, Skakkebaek NE, et al. Beneficial effects of growth hormone treatment in GH-deficient adults. *Lancet* 1989;1:1221-5.