



Baixa Estatura Idiopática Deve ser tratada?

Margaret CS Boguszewski

Professor Associado, Departamento de Pediatria, UFPR

Curitiba – PR

Declaração sobre Conflito de Interesses

Dr. Margaret C S Boguszewski

De acordo com a Resolução 1595 / 2000 do Conselho Federal de Medicina e com a RDC 96 / 2008 da ANVISA, declaro que:

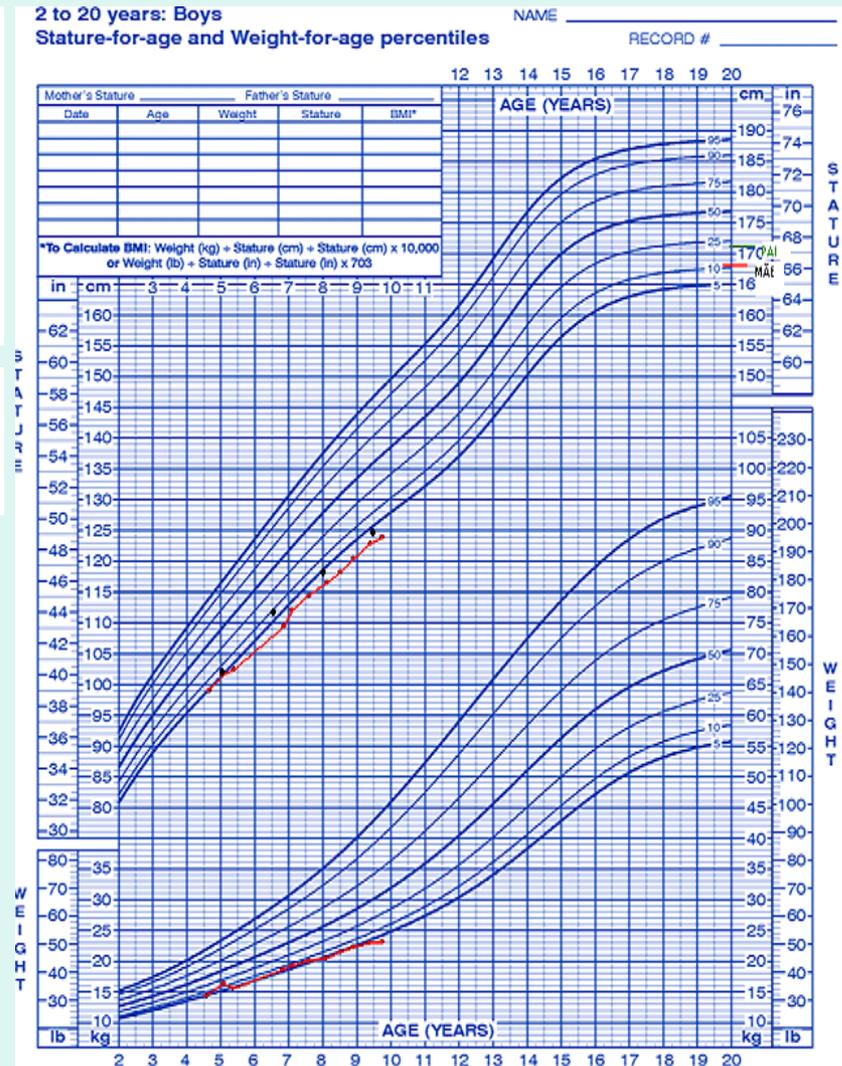
- *Pesquisa Clínica*: participação como médico investigador em estudos patrocinados por laboratórios farmacêuticos.
- Não possuo ações de quaisquer destas companhias farmacêuticas.

Baixa Estatura Idiopática

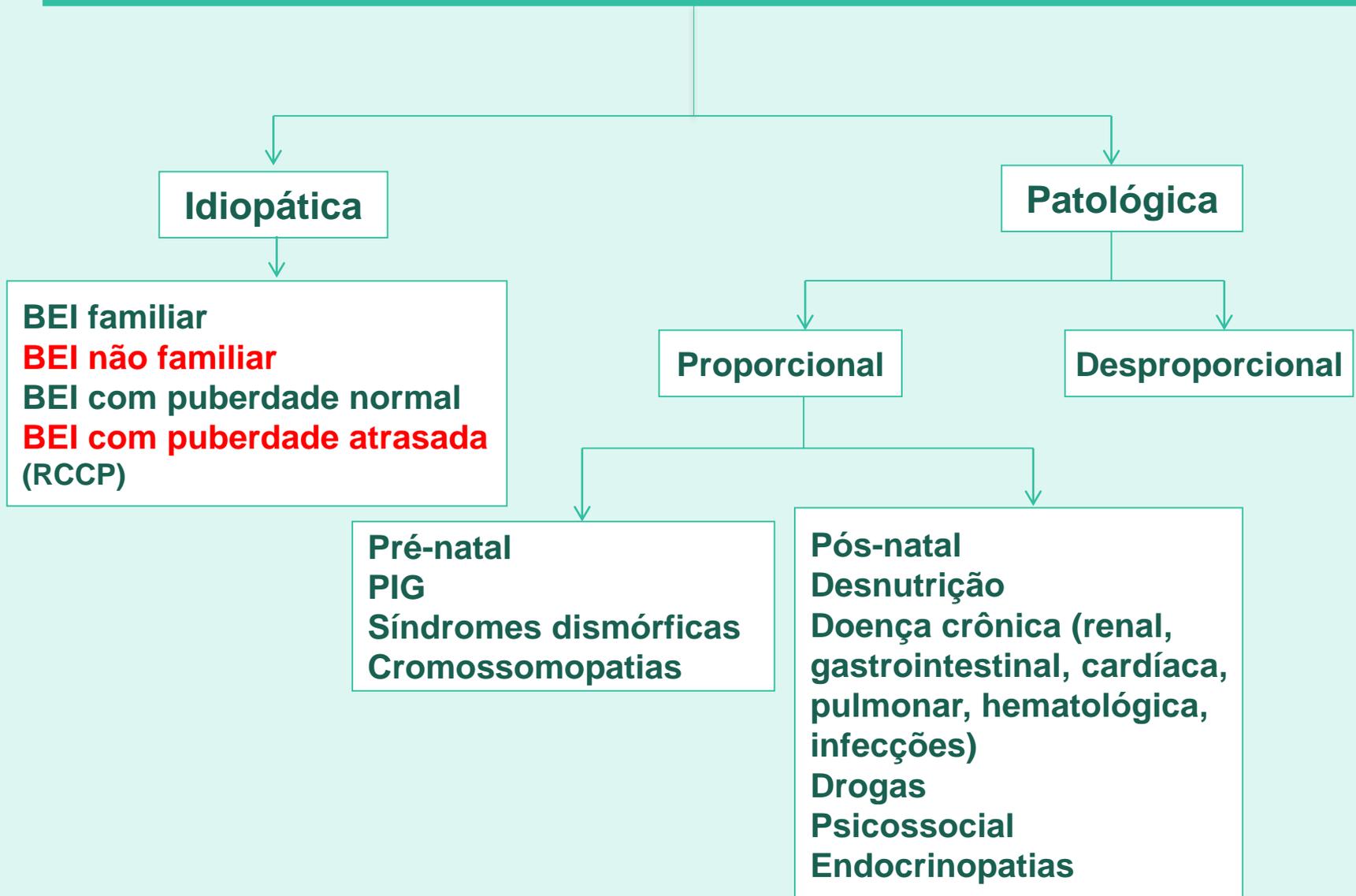
Definição

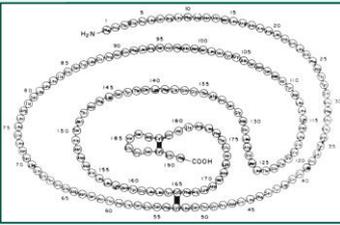
Estatura ≤ 2 DP, AIG, sem evidências de doenças sistêmicas, nutricionais, hormonais ou cromossomopatias

Grupo heterogêneo, agrupa causas ainda não identificadas de BE



Baixa Estatura





GH na BEI – FDA, USA

GH aprovado em 2003 para altura < 2.25 DP (EUA + 7 países)

Não há critério bioquímico para indicar tratamento

Não há critério psicológico para indicar tratamento

Idade para iniciar o tratamento = 5 anos até puberdade

“**velocidade de crescimento que torne improvável atingir altura adulta dentro da referência, tendo como limite o 1.2º percentil (160 cm para homens e 150cm para mulheres)**”

Leschek et al, 2004 (Eli-Lilly)

Estudo randomizado, duplo cego,
com grupo controle

Dose 0.22 mg/kg/sem, 3x/sem

Aumento de 0.51 DP (95%CI, 0.10-0.92)
(3.7 cm)

Wit et al, 2005

Estudo randomizado

Duas doses, 0.24mg/kg/sem e 0.37
mg/kg/sem

Aumento de 0.57 DP (± 0.25)
(3.6 cm)

Tratamento com GH no Mundo

Year*	Diagnosis	USA	Japan	Europe	United Kingdom	Australia	Brazil **
1985	GHD children	X	X	X	X	X	X
1993	Chronic renal failure	X	X	X	X	X	X
1996	Turner syndrome	X	X	X	X	X	X
1996	Wasting syndrome – HIV (adults)	X					
1997	GHD (adults)	X	X	X	X	X	X
2000	Prader-Willi syndrome	X	X	X	X	X	X
2001	Small for gestational age	X	X	X	X		X
2003	Idiopathic short stature	X					X
2003	Short bowel syndrome (adults)	X					
2006	SHOX deficiency	X		X	X	X	
2007	Noonan syndrome	X					

* FDA – US

** Ministério da Saúde; Consultoria Jurídica/Advocacia Geral da União; Nota Técnica N° 335/2014
Brasília, Janeiro de 2014

Baixa Estatura Idiopática

Consensus Statement on the Diagnosis and Treatment of Children with Idiopathic Short Stature: A Summary of the Growth Hormone Research Society, The Lawson Wilkins Pediatric Endocrine Society and the European Society for Pediatric Endocrinology Workshop.

J Clin Endocrin Metab., 2008

Período melhor para começar tratamento:

- Após 5 anos de idade
- Antes da puberdade
- Altura < -2 a -3 DP

Decisão de tratar sofre influencia das considerações das consequências de não tratar

Caso Clínico 1

LNV, 9a1m , feminino, DN 28/07/2008, natural e procedente de Curitiba/PR

QP: “idade óssea avançada”

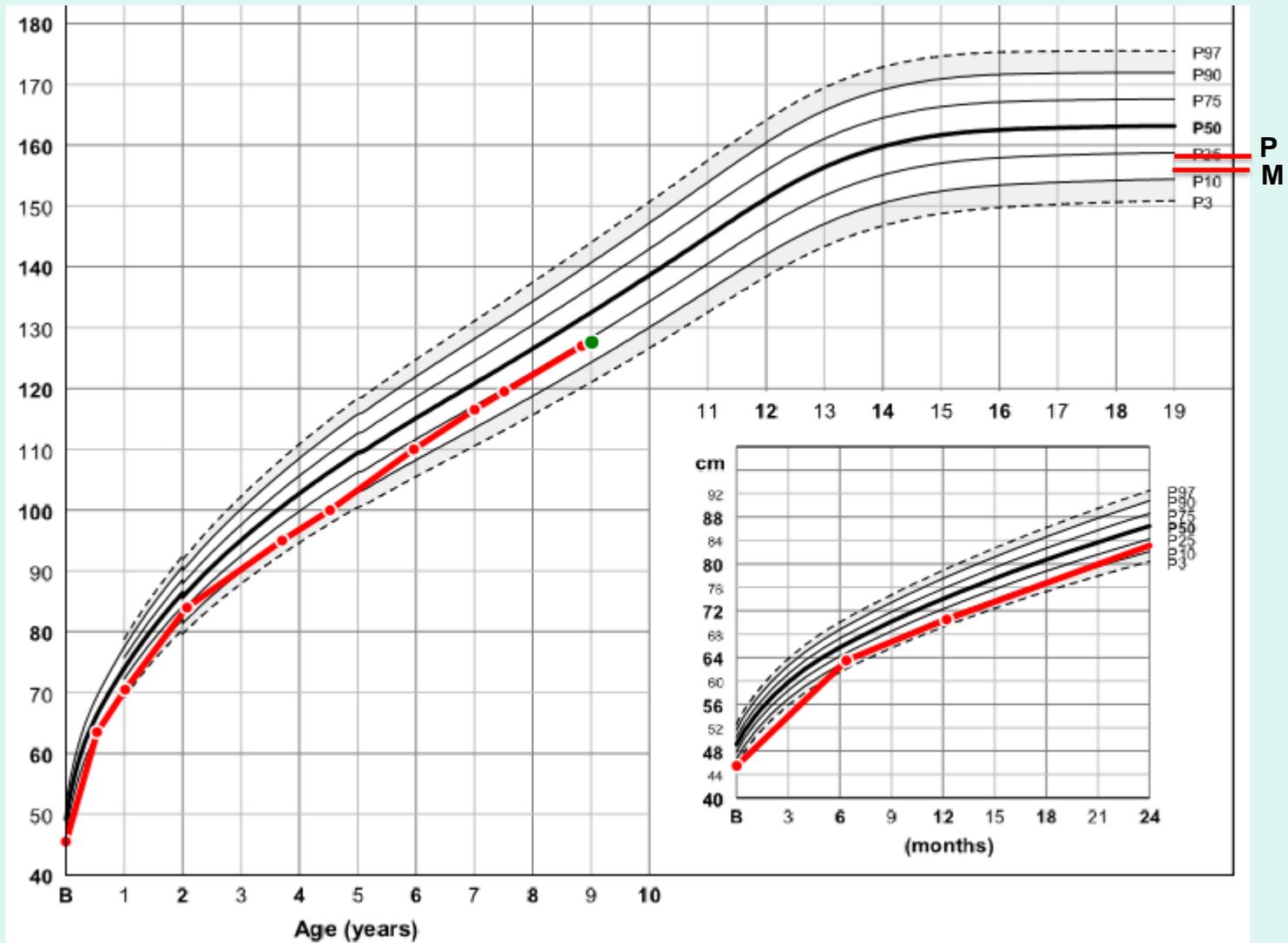
HMA: Acompanhamento regular com o pediatra, sem mudança no padrão de crescimento, sem puberdade. Familiares solicitaram avaliação com radiografia pela história de altura da família materna. Avaliação mostrou idade óssea maior que idade cronológica e foi indicado tratamento com hormônio de crescimento.

DPM normal. Escolaridade adequada. Ativa. Sono adequado. Dieta adequada. Sem uso atual de medicamentos.

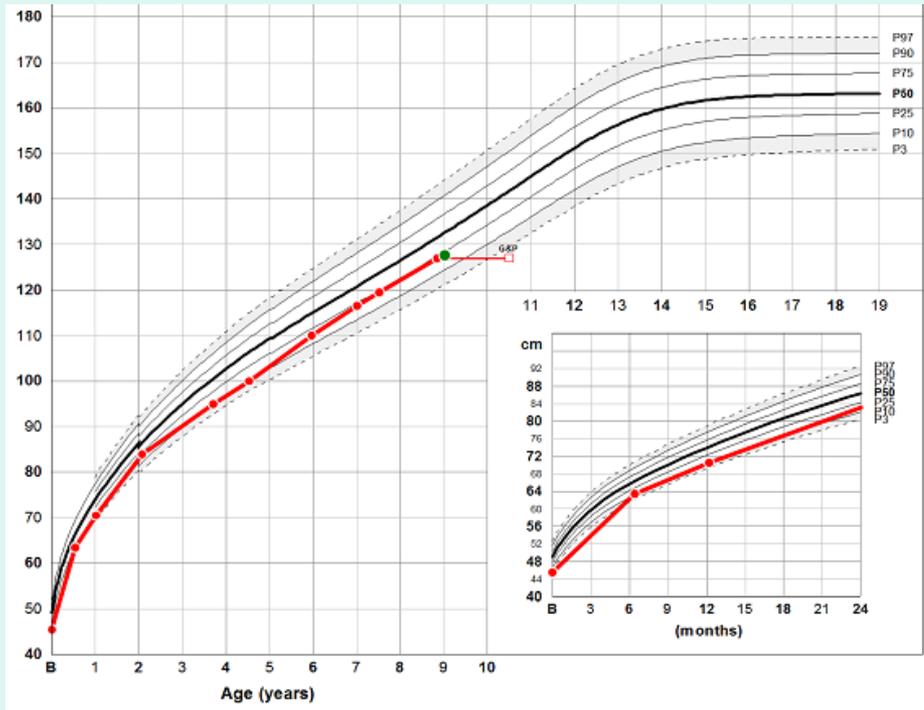
HMF: Mãe: 156 cm, menarca 12 anos; Pai: 171.5 cm, puberdade normal (Estatura Alvo: 157.3 cm)

AGO: 40 semanas, parto vaginal, 2850g, 48 cm, APGAR 9/10

Caso Clínico 1



Caso Clínico 1



Indicação de tratamento?

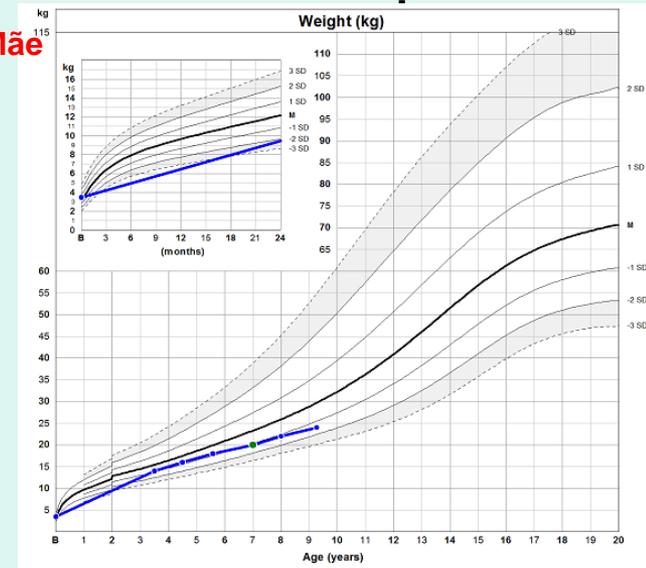
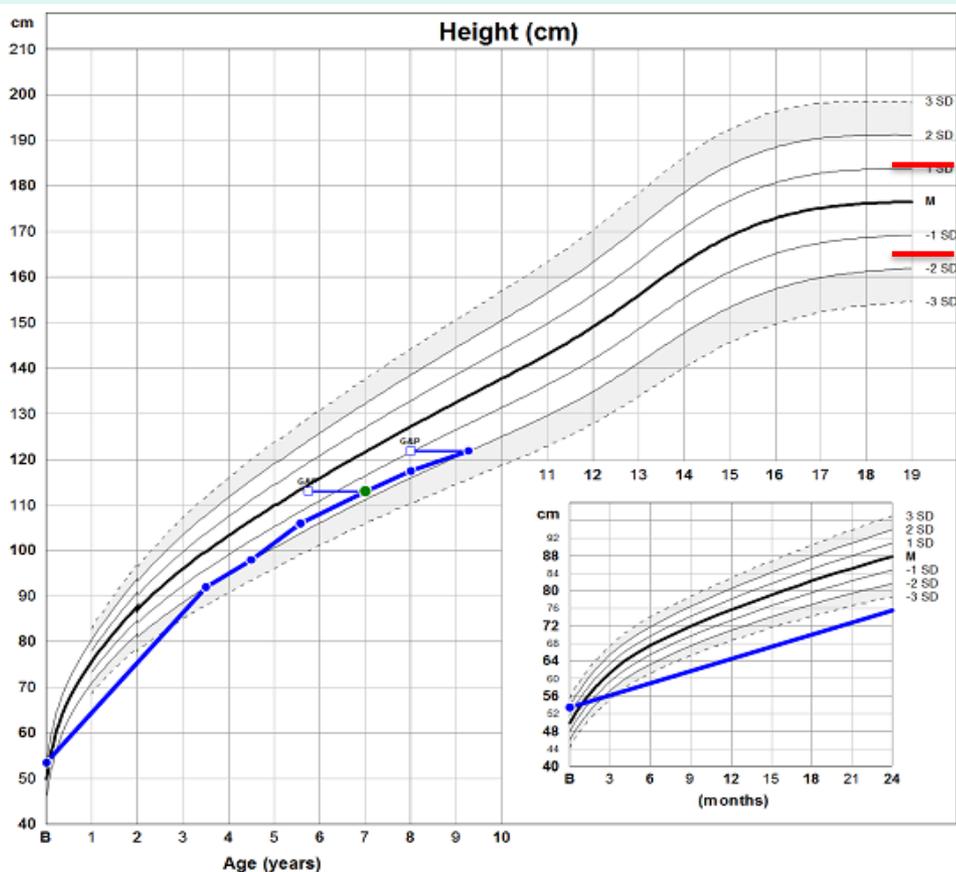
- Hemograma – normal
- Parcial de urina – normal
- Parasitológico de fezes – normal
- Creatinina – 0.6 ug/L
- Anticorpo antiendomísio (IgA) – negativo
- IgA total – 154 ng/ml
- Cálcio e Fósforo – normal
- Sódio e Potássio – normal
- TSH e T4 Livre – normal
- IGF1 182 ng/dl
- LH < 0.7 UI/l
- Cariótipo 46,XX
- Ecografia pélvica: útero 1.5 cm³

- Sem teste provocativo ou Ressonância de crânio.

Caso Clínico 2

- ❖ ♂, 9 a 3 m
- ❖ AIG
- ❖ Segmentos normais
- ❖ Pré-púbere

- ❖ Exames gerais normais
- ❖ IGF1 < 25 ng/mL
- ❖ IGFBP3 1.75 ug/dL



Caso Clínico 2

❖ 4 Testes Provocativos

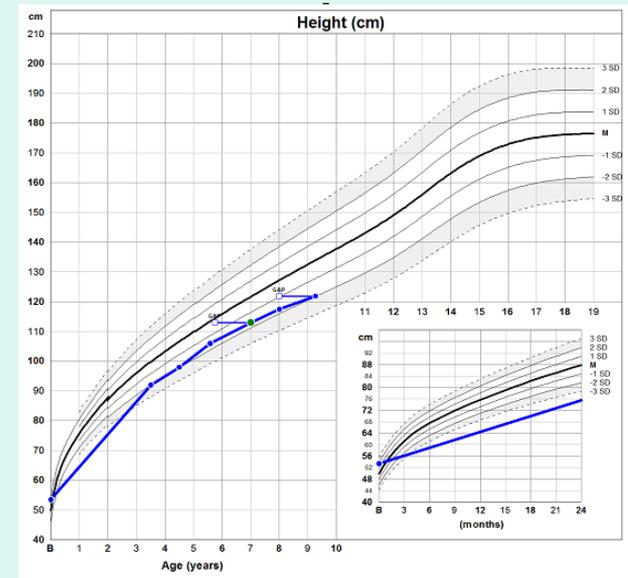
Clonidina (2010): 0.4/6.1/**8.5**/2.4 ng/ml

Clonidina (2011): 0.2/3.3/**7.9**/2.2 ng/ml

Clonidina (2012): 0.19/0.24/**5.9**/3.4 ng/ml

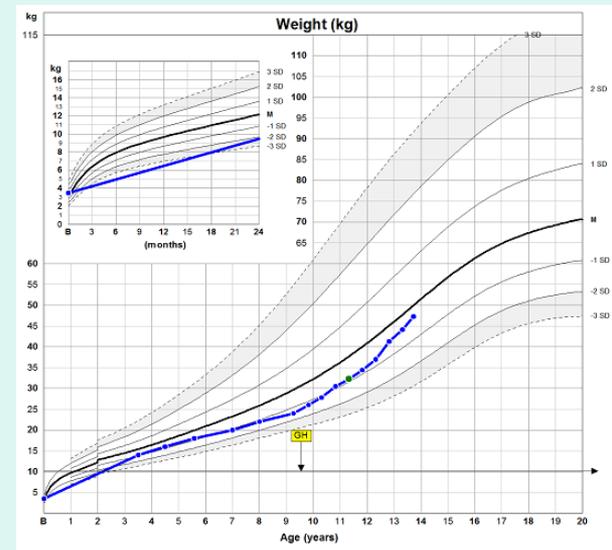
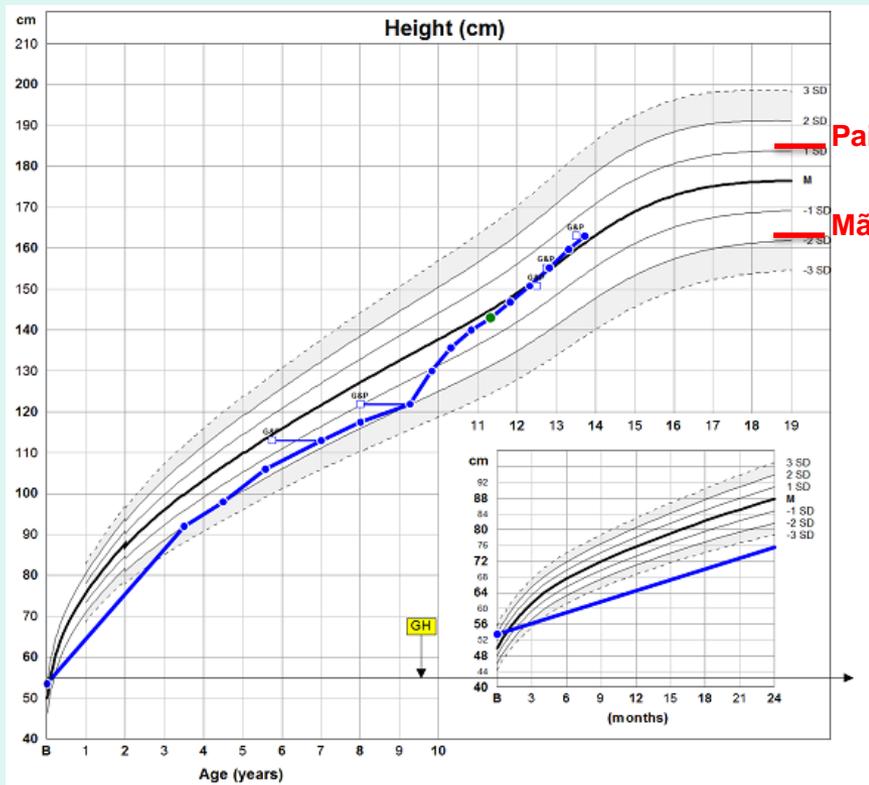
ITT (2012): 1.1/3.1/2.7/1.9 ng/ml (glic 78/33/68/76 mg/dl)

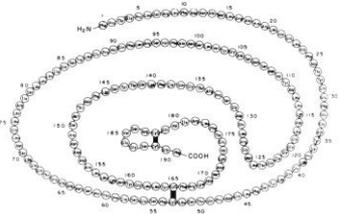
Ressonância magnética Normal



Caso Clínico 2

- ❖ Em tratamento com GH desde Maio/2013 (9a5m)
- ❖ Puberdade normal (13a3m, T15-20)
- ❖ 8.2 cm/ano (Julho/2017)





Estudos prospectivos, randomizados, grupo controle

Três estudos randomizados (115 crianças, 79 tratados e 36 controles)

Table 1 | Characteristics, results, and quality grading of randomised controlled trials of growth hormone therapy in children with idiopathic short stature

Study and group	No	Mean (SD) age at start of therapy (years)	Growth hormone dose (mg/kg/day)	Mean (SD) years of therapy	Mean (SD) height at baseline (SD score)	Mean (SD) adult height (SD score)	Mean (SD) height gain (SD score)	Difference (cases -controls) in adult height (SD score)	Quality
McCaughey et al 1998⁹:									
Treated	8	6.24 (0.38)	0.04	6.2 (range 5.5-6.5)	-2.52 (0.26)	-1.14 (1.06)	1.38 (0.7)	1.23	Low
Untreated	6	6.14 (0.62)	—	—	-2.55 (0.32)	-2.37 (0.46)	0.18 (0.4)	—	
Leschek et al 2004^{10*}:									
Treated	22	12.5 (1.6)	0.03	4.4 (1.6)	-2.7 (0.6)	-1.77 (0.80)	0.93 (0.75)	0.57	Moderate
Untreated	11	12.9 (1.1)	—	4.1 (1.7)	-2.8 (0.6)	-2.34 (0.56)	0.46 (0.23)	—	
Albertsson-Wikland et al 2008¹¹:									
Treated	49	11.5 (1.3)	0.033 to 0.067	5.64 (1.37)	-2.84 (0.56)	-1.6 (0.68)	1.24 (0.82)	0.6	Moderate
0.033 mg/kg/day	18	11.5 (1.3)	0.033	—	—	-1.7 (0.68)	1.20 (0.82)	0.5	
0.067 mg/kg/day	31	—	0.067	—	—	-1.5 (0.84)	1.30 (0.73)	0.7	
Untreated	19	12 (1.6)	—	—	-2.76 (0.39)	-2.2 (0.75)	0.40 (0.62)	—	

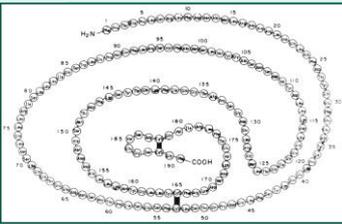
*Placebo controlled trial.

10.2 anos

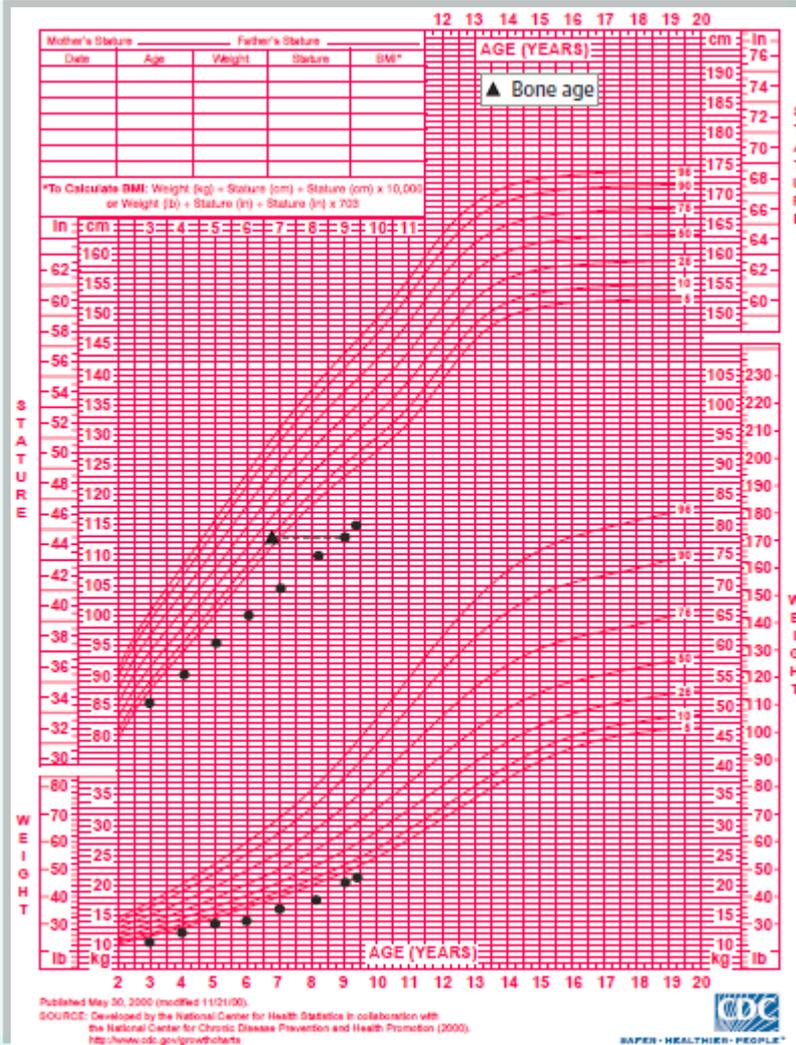
5.4 anos

- 2.7 DP

Deodati & Cianfarani. Impact of growth hormone therapy on adult height of children with idiopathic short stature: systematic review. BMJ 2011



GH na BEI

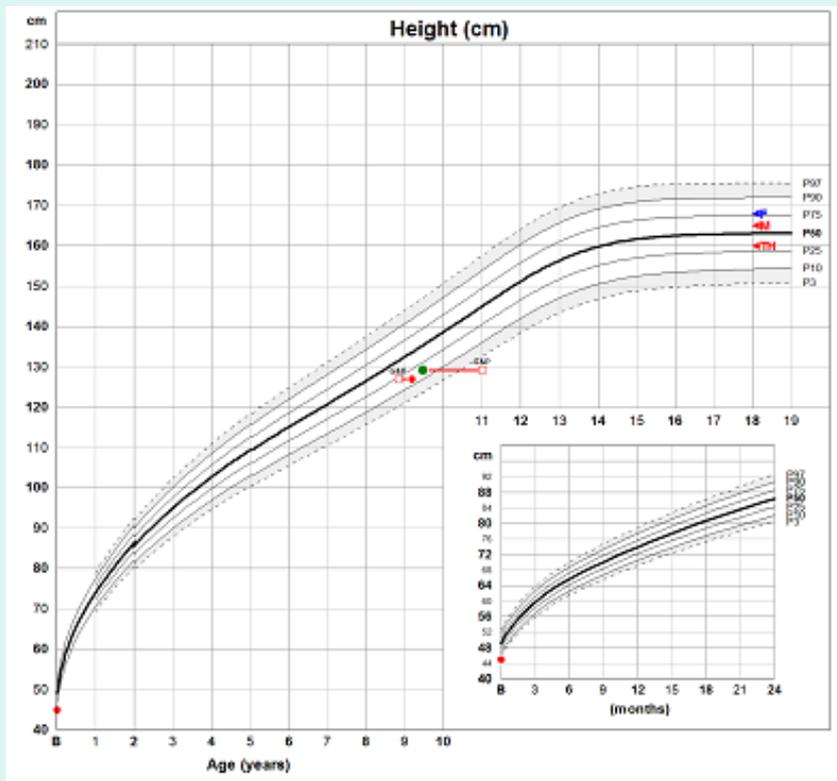


Maior ganho de altura:

- Início precoce do tratamento
- Altura no início do tratamento
- Atraso da idade óssea
- Altura dos pais
- Dose
- Resposta durante o primeiro ano de tratamento

Caso Clínico 3

- ❖ ♀, 9 a 2 m
- ❖ AIG (38 sem, 3.0 kg e 46.5 cm)
- ❖ 126.9 cm de altura; Segmentos normais
- ❖ Mamas M2



Exames gerais normais

Cariótipo 46,XX

Teste Clonidida: pico 7.59 ng/dL

RM: normal

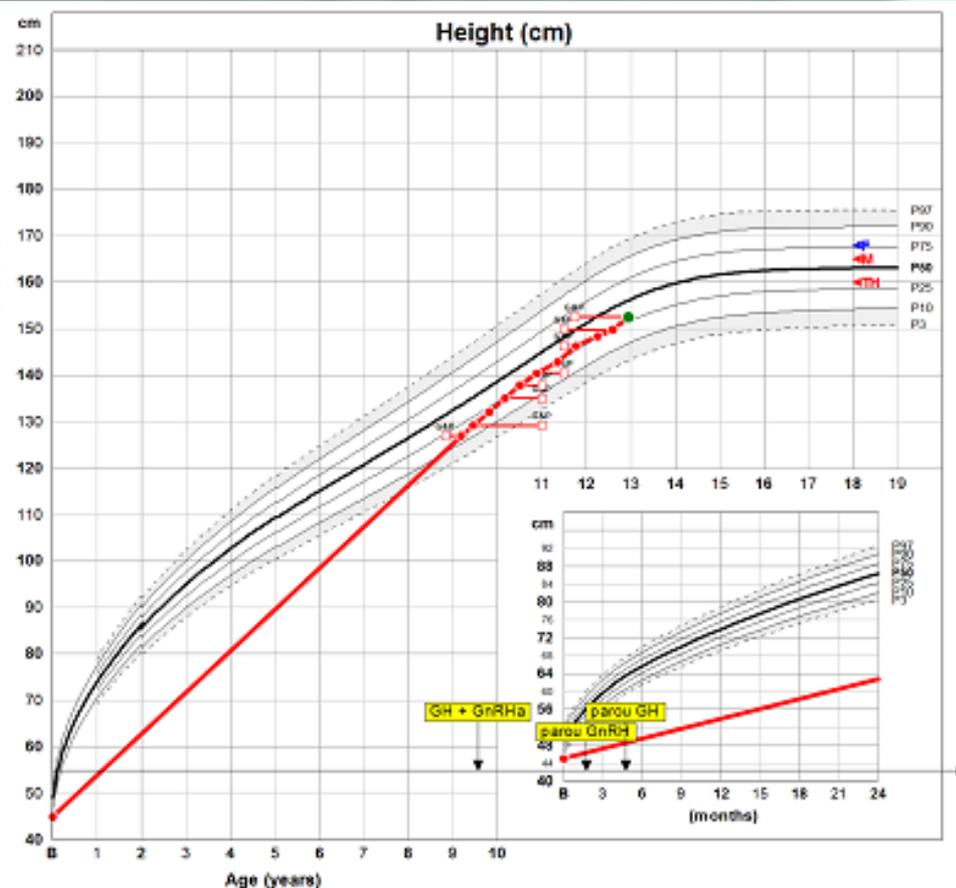
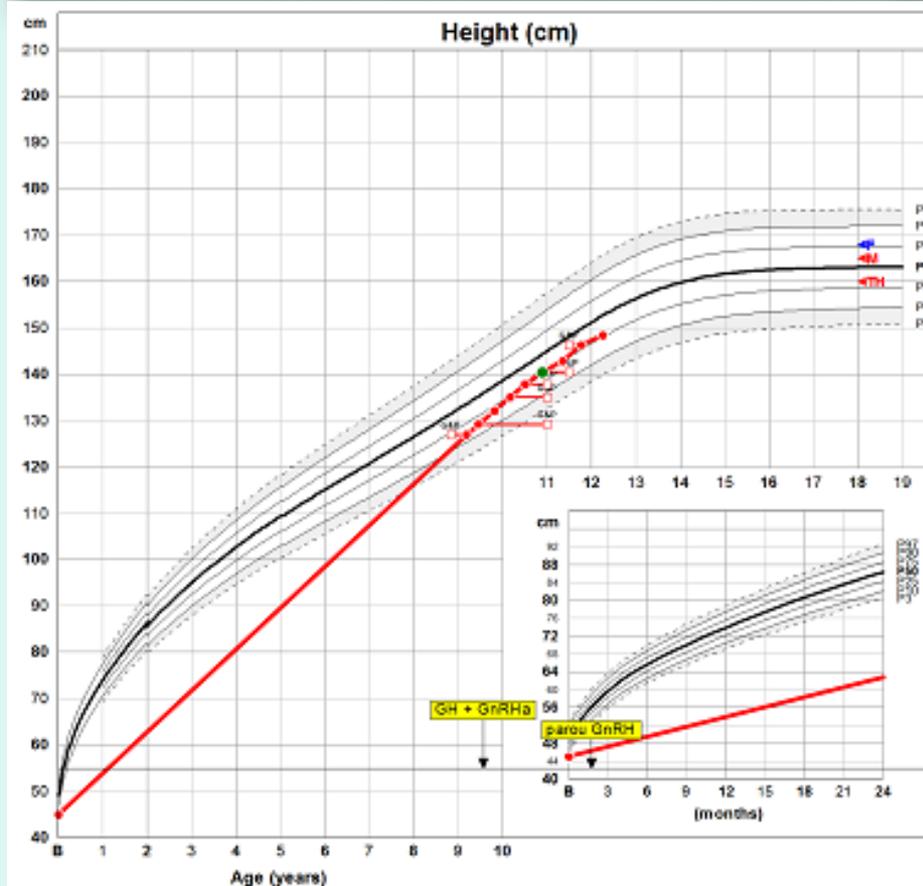
Idade óssea: 11 (IC: 9 anos)

Previsão altura adulta: 148 cm

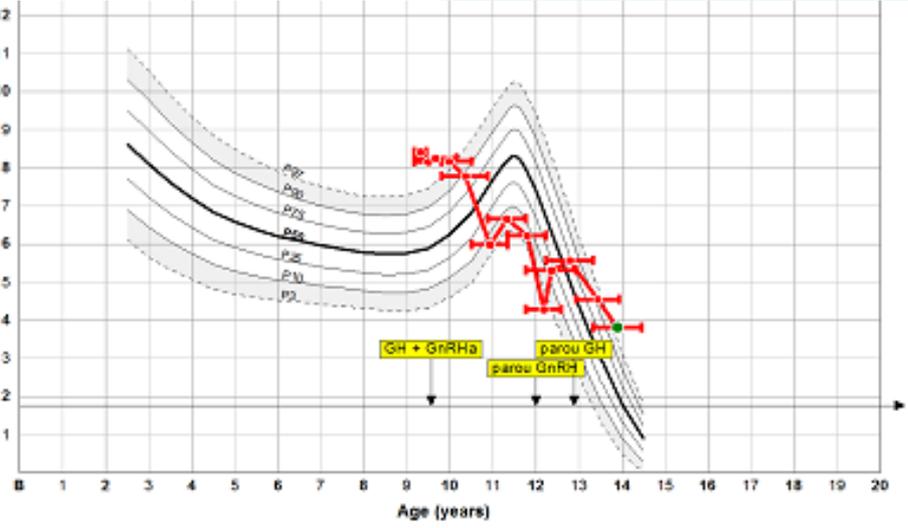
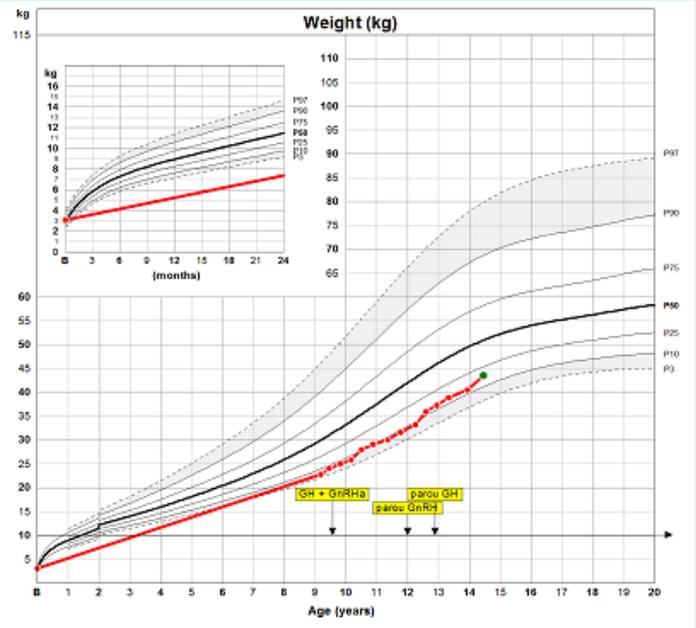
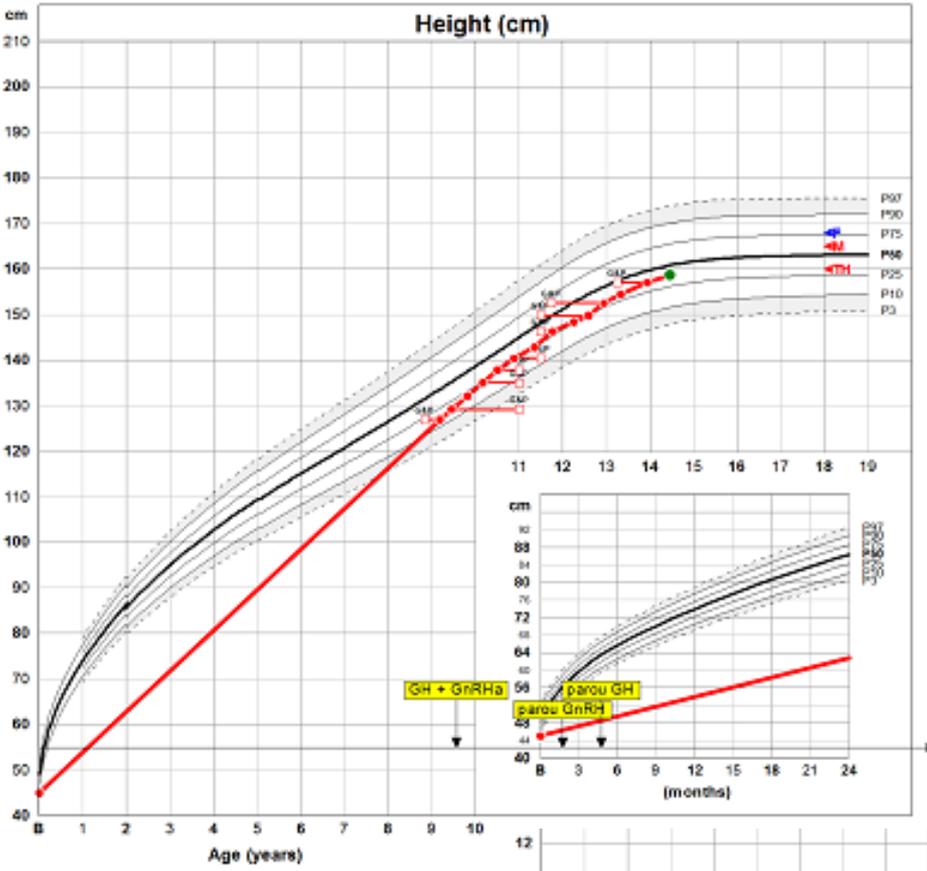
Caso Clínico 3

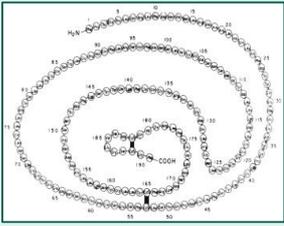
GnRHa: 3.75 mg/mês – 11.25 mg/trimestral (até 12 anos)

Hormônio de crescimento, 0.75 mg/dia (0.033 mg/kg) (até 13 anos)

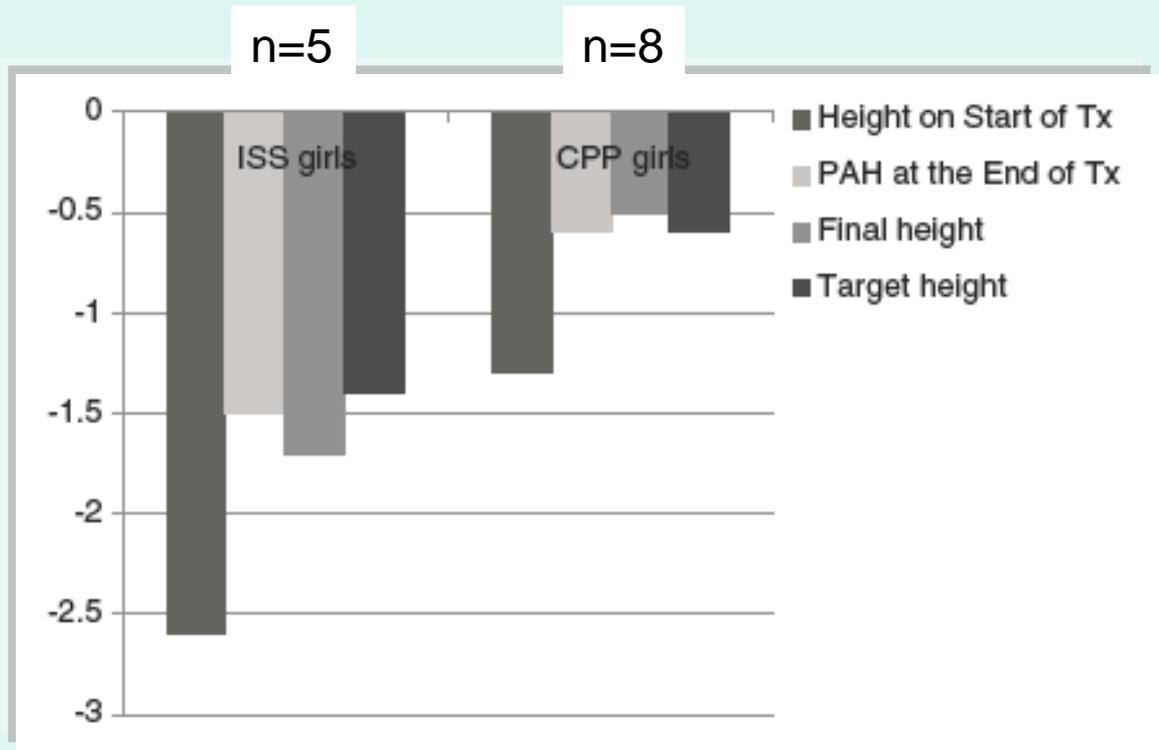


Caso Clínico 3





Expensive therapies in children: benefit vs cost of combined treatment of recombinant human growth hormone and gonadotropin-releasing hormone analogue in girls with poor height potential



GH + GnRHa
3.5 anos
Altura final

... “Given that the total approximate height gain is 5 cm for a patient, each centimeter may cost €2700 per patient,..”

Tratamentos Hormonais para Baixa Estatura

Tratamento “Ideal”

- Normalização do crescimento
- Altura adulta adequada
- Melhor qualidade de vida
- Seguro
- Custo-efetivo
- Resposta variável
- Alto custo
- Falta de evidências do benefício emocional do ganho de altura
- Segurança

DECISÃO INDIVIDUALIZADA

Participação do paciente, família e médico, após esclarecimento riscos/benefícios; custos



Tratamentos Hormonais para Baixa Estatura



Alan D Rogol

- Sugerimos **NÃO** tratar crianças com Baixa Estatura Idiopática com hormônio de crescimento, a menos que existam evidências convincentes que apoiem as preocupações de consequências psicossociais adversas atuais ou futuras relacionadas à baixa estatura.
- Esta sugestão pressupõe que os possíveis benefícios psicossociais associados a um aumento modesto no crescimento não superam o custo e a carga para a criança da terapia de longo prazo.

Que vença o melhor: **Brasil!**

