

Documento Científico



SOCIEDADE DE PEDIATRIA DE SÃO PAULO

DÉFICIT DE CRESCIMENTO NA INFÂNCIA – QUANDO ENCAMINHAR PARA O ESPECIALISTA OU QUANDO PENSAR EM UMA INVESTIGAÇÃO MAIS ESPECÍFICA

Texto divulgado em 18/10/2022

Relatores*

Albertina Gomes Rodrigues
Ruth Rocha Franco

Departamento Científico de Endocrinologia da SPSP

Introdução

A baixa estatura (BE) pode ser fonte de sofrimento físico e emocional na infância e adolescência e na maioria das vezes, a manutenção desta condição na vida adulta é resultado de diagnóstico tardio ou falta de tratamento em momento oportuno. Determinar a patogênese dos distúrbios de crescimento é essencial, mas é um grande desafio, uma vez que as possibilidades etiológicas são inúmeras. Crianças encaminhadas a um endocrinologista pediátrico podem ter graus muito variáveis de baixa estatura ou de falha de crescimento com diferentes etiologias, desde a normalidade completa até um padrão de crescimento que levará à altura adulta abaixo da altura média dos pais.^{1,2}

Quando o pediatra está diante de uma criança com baixa estatura, ele deve pensar tanto nas causas comuns, como atraso constitucional do crescimento e puberdade e baixa estatura familiar, ambas com bons

prognósticos de altura, como naquelas causas incomuns. Em muitos casos, nenhuma causa é identificada e desta forma, a designação de baixa estatura idiopática é utilizada.

Nas últimas duas décadas, várias novas causas genéticas de BE foram descobertas.³ A maioria dessas condições era desconhecida até pouco tempo e ainda há informações limitadas sobre as respectivas apresentações fenotípicas.^{4,5} O rápido desenvolvimento no campo da genética tornou a maioria dos algoritmos diagnósticos de BE desatualizados e acrescentou uma nova dimensão ao processo investigativo. Desta forma, a melhor maneira de investigar é através da combinação de avaliação clínica, endocrinológica e genética. As habilidades clínicas são essenciais para obter uma história precisa, a avaliação endocrinológica requer determinação hormonal para excluir deficiências hormonais e a avaliação genética possibilita a identificação do mecanismo patogênico causador da BE. Um paciente pediátrico com baixa estatura e sem motivo clinicamente evidente geralmente requer encaminhamento a um endocrinologista pediátrico para identificar a real causa.⁶

Crescimento normal

O crescimento infantil começa no útero na fase fetal, durante a qual a taxa de crescimento é mais rápida, em torno de 60 cm/ano. A saúde materna e uteroplacentária são contribuintes críticos para o crescimento fetal que, em última análise, determina o peso ao nascer e o comprimento do recém-nascido. Notavelmente, a nutrição é um regulador chave do crescimento na infância. O bem estar psicossocial e o eixo tireoidiano normal facilitam uma taxa de crescimento de 25 cm/ano no primeiro ano de vida.

Durante os primeiros 18 meses de vida, a recuperação ou redução do crescimento de uma criança em direção ao seu potencial genético é uma observação comum.⁷ A velocidade de crescimento desacelera para 10 cm/ano durante os primeiros anos de vida, com a nutrição permanecendo um regulador crítico de crescimento.

Aos 24 meses, a criança deve ter mudado para seu canal genético. Após os 2 anos de idade, as crianças crescem a uma taxa constante de 5-6 cm/ano e as mudanças de percentis devem ser um sinal de alerta. As influências do hormônio do crescimento, hormônio tireoidiano e nutrição são importantes durante esta fase. Com o início da puberdade, os efeitos dos esteroides sexuais e do hormônio do crescimento aceleram a taxa de crescimento para 8-12 cm/ano nas meninas e 10-14 cm/ano nos meninos.⁷ O sono, a nutrição e a saúde psicossocial modulam a liberação do hormônio do crescimento e são cruciais em todas as fases do crescimento.

Documento Científico



A interação dessas variáveis deve culminar na obtenção de uma estatura final dentro do percentil médio da altura parental.⁷ Embora não haja uma linha divisória estrita entre o crescimento linear normal e anormal, é útil definir os limites do que considerar “normal” ou “anormal” para alguns parâmetros de crescimento: altura em relação à população, altura em relação ao alvo familiar e o padrão longitudinal de crescimento. Como a população brasileira tem um padrão heterogêneo em termos de etnia e não temos estudos de crescimento nacionais recentes disponíveis, utiliza-se o gráfico desenvolvido pela Organização Mundial da Saúde, que melhor representa esta diversidade. Estas curvas podem ser encontradas facilmente no site da Sociedade Brasileira de Pediatria.⁸

Após a medida da estatura, é preciso converter a altura medida em cm para um indicador independente, que é expresso em desvio padrão de altura SDS (HSDS). Seus limites de normalidade são -2 e +2, de modo que um HSDS <-2 é considerado como baixa estatura. O próximo passo será comparar a altura da criança com a altura dos pais. Uma vez que a genética é um dos principais contribuintes até a altura final de uma criança, é fundamental calcular a estatura alvo (EA) e o percentil da EA.

O conceito de EA é definido como a média corrigida das alturas dos pais, sob a suposição de igual contribuição de variantes genéticas de ambos os pais na estatura do filho. Na equação, existe uma diferença média de 13 cm entre a altura masculina e feminina, de modo que EA foi definida como [altura paterna + altura materna + ou -13]/2] para menino e menina, respectivamente.

Outro ponto fundamental é avaliar o padrão de crescimento da criança ao longo dos anos anteriores em comparação com os padrões normais de crescimento.⁹ A velocidade de crescimento pode ser determinada calculando a diferença entre as medidas de altura em dois momentos, não menos que 4 meses de diferença. No entanto, usar um período de 6 meses minimiza erros.

Cálculo de Estatura alvo (EA)¹⁰

Para meninos, EA (cm) = (altura da mãe + 13 + altura do pai) ÷ 2
Para meninas, EA (cm) = (altura do pai - 13 + altura da mãe) ÷ 2

Para meninos e meninas, EA = EA -/+ 8 a 10 cm.

Documento Científico



Crescimento anormal e diagnóstico etiológico da baixa estatura

Na prática clínica, a BE pode ser agrupada da seguinte maneira: 1) crianças com achados clínicos sugestivos de síndromes genéticas – distúrbios de crescimento primário; 2) crianças com sinais ou sintomas associados a uma doença crônica - distúrbios de crescimento secundário; e 3) crianças com baixa estatura sem qualquer outro dado de anamnese ou físico que justifique o comprometimento estatural – idiopática.⁹

Situações na qual o paciente deve ser avaliado quanto ao crescimento:²

- 1) Altura inferior a -2 desvio padrão SDS (< 3º percentil) para sexo e idade
- 2) Altura inferior a > - 1,6 SDS abaixo do alvo familiar
- 3) Desaceleração da VC entre -1-1,5 SD

Distúrbios do crescimento

Abaixo seguem alguns exemplos dos distúrbios de crescimento mais comuns na infância:

A. Distúrbios de crescimento primário

- Síndromes:
 - Down, Turner, Prader-Willi, Silver-Russell, Noonan
- Pequeno para a idade gestacional
- Displasia óssea:
 - Acondroplasia, hipocondroplasia

***Pistas para diagnosticar transtorno de crescimento primário:** história de abuso de álcool ou medicação na gravidez, PIG, problemas de alimentação no 1º ano, atraso no desenvolvimento, déficit cognitivo, consanguinidade, baixa estatura de herança dominante, artrite/discopatia precoce (adultos da família afetados)

Documento Científico



aumenta a probabilidade de uma mutação heterozigótica no gene *ACAN*),¹¹ desproporção corporal, características dismórficas, assimetria, microcefalia, macrocefalia relativa, sopro cardíaco, criptorquidia, hipertrofia muscular e BE grave (HSDS <-3).

B. Distúrbios de crescimento secundário

- Doença endocrinológica:
 - Deficiência de hormônio do crescimento, hipotireoidismo, síndrome de Cushing, deficiência combinada de hormônios hipofisários, puberdade precoce, diabetes tipo 1 mal controlado, distúrbios do eixo GH-IGF-1
- Condições metabólicas herdadas
- Doença crônica:
 - Insuficiência renal crônica, insuficiência cardíaca, doença celíaca, doença inflamatória intestinal, talassemia

***Pistas para diagnóstico do distúrbio de crescimento secundário:** perda ou ganho de peso, anorexia, fadiga, queixas abdominais, sintomas de hipertensão intracraniana (dor de cabeça, vômitos, visão deficiente), uso de determinados medicamentos (corticoide, metilfenidato), uso de medicação para crescimento na família, doenças autoimunes, diminuição ou aumento do IMC, sinais de excesso de cortisol, hipertensão, sinais neurológicos, distúrbios da pele e bócio.

C. Idiopático

- Quando a causa não foi identificada.

Processo investigativo

Na abordagem diagnóstica, o primeiro passo é uma avaliação clínica detalhada, visando obter pistas relevantes a partir da história médica (incluindo história familiar), exame físico e avaliação da curva de crescimento.

Documento Científico



A) Avaliação clínica

Os dados clínicos são cruciais para obter uma história familiar detalhada, origem étnica, consanguinidade, estatura de pais, avós, irmãos, desproporção nos pais. O peso do nascimento e os marcos de desenvolvimento precisam ser documentados e os sintomas potenciais dos principais sistemas precisam ser investigados por meio de questionamento direto.

Dados importantes que não devem ser esquecidos:

- Altura dos pais, início puberal, anormalidades cromossômicas, baixa estatura grave, situação familiar e escolar, estressores, histórico socioeconômico;
- Saúde materna: diabetes, hipertensão, causas não orgânicas, medicamentos, infecções, saúde psicossocial e emocional, abuso de substâncias;
- Idade gestacional, retardo de crescimento intrauterino, pequeno para idade gestacional;
- Hipoglicemia ou icterícia durante o período neonatal;
- Peso ao nascer, comprimento e perímetro cefálico;
- Recordatório alimentar de 24 horas ou diário alimentar de 3 dias;
- Padrões de sono e exercícios;
- Medicamentos utilizados: corticoide, esteroides sexuais;
- Revisão dos sistemas: dores de cabeça, defeitos do campo visual, doenças crônicas, diarreia, infecções recorrentes, condições médicas subjacentes, quimioterapia ou radioterapia anterior.

B) Exame físico:

O exame físico deve incluir auxologia precisa com medida de estatura, altura sentada, razão estatura/altura sentada (escore de desvio padrão [SDS]). Uma relação média altura/altura sentada relativamente alta é vista na maioria das displasias esqueléticas e ST, enquanto se observa uma diminuição da relação altura sentada/altura em crianças com anormalidades do segmento axial. A razão entre o segmento superior e segmento inferior pode

ajudar a identificar casos de desproporção corporal. A medição da altura sentada é preferível à medição do segmento inferior, porque este último tem uma precisão relativamente baixa e dados de referência recentes para a proporção do segmento superior/inferior são escassos.¹²

A circunferência da cabeça pode ajudar a pensar em algumas síndromes. A macrocefalia relativa pode apontar para síndrome de Silver-Russell, síndrome 3M, neurofibromatose 1 e ST.⁹ Todas as meninas com BE devem ser examinadas com o intuito de encontrar outras características de síndrome de Turner. Além disso, características clínicas de doença crônica (por exemplo, palidez, baqueteamento digital, sopro, hepatomegalia) também são importantes. Finalmente, o estadiamento puberal é fundamental, porque o início da puberdade em crianças com BE requer um encaminhamento imediato.

C) Investigação laboratorial inicial

A investigação laboratorial inicial deve ser baseada na principal hipótese diagnóstica. Assim sendo, se as pistas diagnósticas da avaliação clínica sugerem a presença de um diagnóstico específico, investigações laboratoriais direcionadas devem ser preferidas. No entanto, muitos pacientes com BE podem não apresentar clínica sugestiva quanto à provável etiologia. Muitas doenças, embora tenham sinais e sintomas específicos, podem ter como único sinal inicial o déficit de crescimento. Nessa situação, pode-se lançar mão de uma triagem laboratorial inicial (“screening”). Vale lembrar que a grande maioria das crianças saudáveis com BE (98%) terá exames normais.¹ Esse *screening* pode ser visualizado na tabela abaixo.²

Documento Científico



Tabela 1. **Screening Laboratorial**

Pacientes	Laboratório
Todos	hemograma
	IGF-1
	TSH, T4I
	Anticorpo antitransglutaminase - IgA
	Na, K, creatinina, Ca, P, fosfatase alcalina
	Raio X de mão esquerda
meninas	Cariótipo
< 3 anos	Gasometria, IGFBP-3
≥ 10 anos com IMC < -1	PCR, VHS, contagem de leucócitos e calprotectina fecal

- **Raio X de mão e punho esquerdo para a idade óssea (IO):**

A avaliação do grau de maturidade óssea pode auxiliar no diagnóstico do déficit de crescimento. Numa causa genética (baixa estatura familiar, síndromes genéticas, síndrome de Turner, Noonan, Down) espera-se encontrar uma IO compatível com a idade cronológica. Já em situações nas quais o déficit de crescimento foi determinado secundariamente por uma doença crônica ou de repetição, espera-se encontrar um grau de maturidade óssea menor do que a idade cronológica do paciente (IO “atrasada”). Podemos ainda nos deparar com avanço da idade óssea: essa situação pode se dar em pacientes que apresentaram previamente puberdade precoce e não foram tratados a tempo, bem como pacientes expostos aos esteroides sexuais e obesidade. A obesidade infantil pode estar associada ao avanço da idade óssea, sem levar, no entanto, à perda de estatura final. Numa situação menos usual, determinada por mutação no gene *ACAN*, podemos ter avanço de idade óssea associada a déficit de crescimento, sem sinais puberais. A avaliação da IO pode ainda trazer sinais radiológicos sugestivos de displasias ósseas (acondroplasia, a mutação no gene *ACAN*).

Documento Científico



- **Hemograma**

A presença de anemia pode ser um sinal associado a doença crônica, desnutrição, síndromes disabsortivas, ou mesmo hemoglobinopatias. A partir deste, pode haver a necessidade de complementação com medidas de ferritina e eletroforese de hemoglobina.

- **Fator de Crescimento Insulina-like 1 (IGF-1)**

A medida do IGF-1 pode ser utilizada como exame de screening para a investigação de deficiência do hormônio do crescimento (dGH). Assim como acontece com outras doenças crônicas, o paciente com dGH pode ter como manifestação exclusiva o déficit de crescimento, principalmente se a forma da doença é parcial ou a dGH foi adquirida. Desta forma, mesmo nos pacientes que não apresentem outras características clínicas de dGH (voz aguda, micrognatia, acúmulo de gordura troncular), este diagnóstico deve ser excluído. A medida do IGF-1 varia conforme o tipo de ensaio, sexo, faixa etária e idade óssea do paciente. Como o IGF-1 é uma proteína produzida pelo fígado, suas medidas podem vir abaixo da referência em situações de desnutrição e hepatopatias. Há um aumento de falso positivo em pacientes menores de 3 anos de idade, por uma sobreposição de medidas similares entre crianças com dGH e crianças normais. Desta forma, para esta faixa etária, o exame deve ser substituído pela medida do IGFBP-3.

- **TSH, T4 livre**

A medida da função tireoidiana é importante não só pelo fato do hipotireoidismo adquirido poder levar ao déficit de crescimento, mas também por poder comprometer a investigação laboratorial de outros hormônios, como por exemplo o hormônio do crescimento.

Documento Científico



- **Anticorpo antitransglutaminase IgA**

Ao diagnóstico, a maior parte das crianças com doença celíaca tem estatura dentro da normalidade. No entanto, o déficit de crescimento pode ser a primeira manifestação clínica desta doença.

- **Creatinina, sódio, potássio**

A doença renal crônica pode ter como manifestação inicial o déficit de crescimento, tanto em lactentes, quanto em crianças.

- **Cálcio, fósforo, fosfatase alcalina**

Afastar causas de doenças que acometem o metabolismo ósseo é importante.

- **Exames adicionais em lactentes e crianças menores de 3 anos**

Nesta faixa etária, a acidose tubular renal pode ser um diagnóstico provável; desta forma, solicitar gasometria venosa, como screening para tal condição é importante. Lembrar que para a pesquisa de dGH, o exame de triagem ideal para este grupo de pacientes é a medida do IGFBP-3 e não a do IGF-1.

- **Exames adicionais em adolescentes com perda de peso ou Z- IMC < 1**

A doença inflamatória intestinal, particularmente a doença de Crohn, pode se manifestar inicialmente através do déficit de crescimento associado à perda de peso. O screening pode ser realizado através de

Documento Científico



marcadores inflamatórios (proteína C-reativa, velocidade de hemossedimentação, contagem de leucócitos) e medida da calprotectina fecal.

- **Exames adicionais para meninas**

O cariótipo em sangue periférico com banda G deve ser incluído na investigação para afastar síndrome de Turner (ST). Cerca de 2%-3% das meninas com ST podem não apresentar características típicas e a única manifestação clínica ser a BE ou déficit de crescimento.⁹ Uma pista, na maioria destes casos, é o fato de elas não terem habitualmente atraso na idade óssea.

- **Exames adicionais mais elaborados**

A partir da anamnese, avaliação clínica e exames laboratoriais descritos acima, o diagnóstico da causa da BE deve ter sido estabelecido para a maioria dos casos. Porém, conforme se avança na investigação, exames laboratoriais mais dispendiosos e/ou mais invasivos podem ser necessários, como são os testes de estímulo ao GH e estudo genético. Neste momento, a opinião do especialista quanto à realização dos mesmos pode ser muito relevante (Figura 1).²

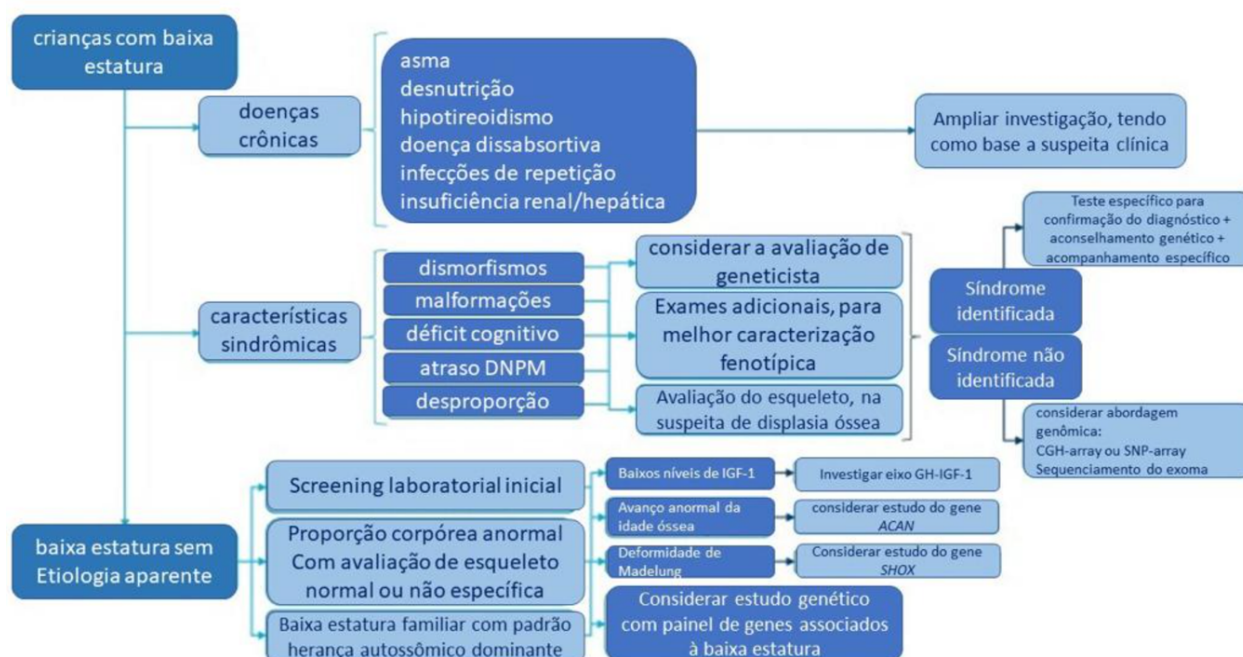


Figura 1. Investigação da criança com baixa estatura.

Adaptado de: Collett-Solberg PF, et. al.²

- **Exames adicionais: Testes de estímulo ao GH**

A investigação da dGH deve ser feita através dos testes de estímulo (testes provocativos). O diagnóstico de dGH é estabelecido quando há alteração na resposta em dois testes provocativos diferentes. O teste deve ser realizado se o paciente apresenta características típicas de dGH ou se apresentar valores de IGF-1 e/ou IGFBP-3 baixos. Quando outro diagnóstico já foi estabelecido, como a insuficiência renal crônica, síndrome de Turner, não há a necessidade de realização do teste provocativo. Em recém-nascidos e lactentes jovens, dada a dificuldade em se realizar o teste de estímulo, este pode ser preterido. Sendo assim, de forma indireta pode-se estabelecer o diagnóstico de dGH com base nos seguintes pontos: história de déficit de crescimento,

hipoglicemia, defeitos de linha média, microcefalia, RNM com anormalidades, IGF-1 e IGFBP-3 com concentrações baixas e outras deficiências hormonais hipofisárias.

- **Exames adicionais: estudo genético**

O estudo genético pode ser necessário para a comprovação de determinada síndrome genética ou alguma variante patogênica ainda não descrita. O acompanhamento de um geneticista faz-se necessário para melhor orientar a escolha e a sequência dos exames genéticos a serem solicitados. A investigação genética é fundamental quando há suspeita clínica de condição que predispõe à neoplasia, associada à BE como ocorre na síndrome de Noonan e na anemia de Fanconi. A confirmação destes diagnósticos tem impacto no aconselhamento à família, bem como na tomada de decisão quanto à terapia com hormônio de crescimento. A avaliação de um único gene (sequenciamento de gene candidato) pode ser recomendada para determinadas crianças com baixa estatura associada a características típicas, como por exemplo o estudo do gene *SHOX* num quadro compatível com síndrome de Leri-Weill. Na maior parte dos casos de BE, nos quais está envolvida uma etiologia genética, o quadro clínico pode ser inespecífico. Para estes, pode ser aventada a possibilidade de outros estudos genéticos, tais como: realização de exoma, array de polimorfismos de nucleotídeos (SNP-array) ou ainda array de hibridização genômica comparativa (CGH-array). A realização de um exoma completo deve ser ponderada em situações muito particulares, geralmente associadas a casos graves de BE (estatura < -3 desvios padrão).¹³

- **Tecnologias digitais**

As tecnologias digitais, associadas à inteligência artificial, podem colaborar na investigação da baixa estatura. Um exemplo disso é o BoneXpert®, sistema automatizado que utiliza a inteligência artificial para determinar a idade óssea a partir de radiografia da mão, informação que também pode ser usada para calcular a previsão de estatura final.¹⁴

Documento Científico



Conclusão

O pediatra, em sua rotina diária, pode se deparar com inúmeras crianças para as quais há indicação de terapia com o hormônio do crescimento (baixa estatura idiopática, dGH, síndrome de Turner, PIG, Insuficiência renal crônica, síndrome de Prader-Willi, síndrome de Noonan) e cabe a ele o importante papel de informar a família sobre essa possibilidade terapêutica. Quando houver dúvida do momento oportuno de encaminhar ao especialista, é melhor fazê-lo imediatamente do que perder a janela de oportunidade. Em todas as indicações para o uso do hormônio do crescimento, sabe-se que quanto mais precoce a introdução, maior será o ganho estatural. Essa informação recebida tardiamente pode ser um fator impeditivo para um tratamento com sucesso pleno e gerar frustração para a família e para o paciente.

A Sociedade de Pediatria de São Paulo destaca que diagnósticos e terapêuticas publicados neste documento científico são exclusivamente para ensino e utilização por médicos.

Referências

1. Savage MO, Storr HL. Balanced assessment of growth disorders using clinical, endocrinological, and genetic approaches. *Ann Pediatr Endocrinol Metab.* 2021;26(4):218-226.
2. Collett-Solberg PF, Jorge AAL, Boguszewski MCS, et al. Growth hormone therapy in children; research and practice - A review. *Growth Horm IGF Res.* 2019;44:20-32.
3. Homma TK, Krepischi ACV, Furuya TK, Honjo RS, Malaquias AC, Bertola D, et al. Recurrent copy number variants associated with syndromic short stature of unknown Cause. *Horm Res Paediatr* 2018;89:13-21.
4. Sisley S, et al. Low incidence of pathology detection and high cost of screening in the evaluation of asymptomatic short children. *The Journal of Pediatrics.* 2013;163(4):1045-1051.

5. Dauber A. Genetic testing for the child with short stature-has the time come to change our diagnostic paradigm? J Clin Endocrinol Metab. 2019;104:2766–9.
6. Maghnie M, Labarta JI, Koledova E, Rohrer TR. Short stature diagnosis and referral. Front Endocrinol (Lausanne). 2018 Jan 11;8:374.
7. Mavinkurve M, Azriyanti AZ, Jalaludin MY. The short child: Importance of early detection and timely referral. Malays Fam Physician. 2021;16(3):6-15.
8. SBP – Sociedade Brasileira de Pediatria [homepage on the Internet]. Gráficos de Available from: <https://www.sbp.com.br/departamentoscientificos/endocrinologia/graficos-de-crescimento/>
9. Wit JM, Kamp GA, Oostdijk W;
on behalf of the Dutch Working Group on Triage and Diagnosis of Growth Disorders in Children. towards a rational and efficient diagnostic approach in children referred for growth failure to the general paediatrician. Horm Res Paediatr. 2019;91(4):223-240.
10. Nwosu BU, Lee M. Evaluation of short and tall stature in children. Am Fam Physician. 2008;78(5):597–604.
11. Gkourogianni A, Andrew M, Tyzinski L, Crocker M, Douglas J, Dunbar N, et al. Clinical characterization of patients with autosomal dominant short stature due to aggrecan mutations. J Clin Endocrinol Metab. 2017 Feb 1;102(2):460-469.
12. Wilkins L. Diagnosis and treatment of endocrine disorders in childhood and adolescence. Springfield (Illinois); 1966.
13. Collett-Solberg PF, Ambler G, Backeljauw PF, et al. Diagnosis, genetics, and therapy of short stature in children: A Growth Hormone Research Society International Perspective. Horm Res Paediatr. 2019;92(1):1-14.
14. Dunkel L, Fernandez-Luque L, Loche S, Savage MO. Digital technologies to improve the precision of paediatric growth disorder diagnosis and management. Growth Horm IGF Res. 2021;59:101408.

Documento Científico



***Relatores:**

Albertina Gomes Rodrigues

Professora do Curso de Medicina, Disciplina de Pediatria, da Universidade Nove de Julho. Responsável pelo Ambulatório de Endocrinologia Pediátrica do Conjunto Hospitalar do Mandaqui-SP. Vice-Presidente do Departamento Científico de Endocrinologia da SPSP. Membro da Sociedade Latino-Americana de Endocrinologia Pediátrica.

Ruth Rocha Franco

Assistente da Unidade de Endocrinologia Pediátrica do Instituto da Criança do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo. Secretária do Departamento Científico de Endocrinologia da SPSP.