

Documento Científico



SOCIEDADE DE PEDIATRIA DE SÃO PAULO

BAIXA ESTATURA IDIOPÁTICA

Texto divulgado em 15/09/2022

Relatores*

Daniel Servigia Domingos

Tatiana Fabbri

Renata Maria de Noronha

Louise Cominato

Departamento Científico de Endocrinologia da SPSP

Introdução e definição

A baixa estatura (BE) é uma das condições que mais leva pacientes para avaliação com o endocrinopediatra, sendo a sua causa não identificada em aproximadamente 50-90% dos casos.¹

Baixa Estatura Idiopática (BEI)

A BEI é definida pela presença de estatura abaixo de dois desvios padrões (DP) da média para idade e sexo, em criança nascida com peso e estatura adequados para idade gestacional, proporções corporais normais e sem evidência de anormalidades endócrinas, nutricionais, cromossômicas, bem como doenças crônicas ou de repetição. Ou seja, todas as outras causas de baixa estatura devem ser afastadas para um paciente ser considerado com diagnóstico de BEI.¹⁻⁶

A baixa estatura é uma condição multifatorial regulada por fatores genéticos, epigenéticos e ambientais. Os avanços tecnológicos e melhora dos testes genéticos, na avaliação de pacientes com BE, têm, cada vez mais, acrescentado conhecimento sobre eventuais causas de BE em indivíduos anteriormente classificados como BEI. Atualmente, a utilização destas ferramentas tem possibilitado identificação de uma causa genética em até 25-40% dos casos, que anteriormente teriam sido considerados como BEI.⁷

O teste molecular deverá ser mais uma ferramenta importante para direcionar o tratamento e oferecer aconselhamento genético na BEI. Acredita-se que num futuro próximo saibamos, através destes testes, qual será a resposta desse paciente ao tratamento medicamentoso.

Documento Científico



Já se têm descritas mutações em mais de 700 genes, causadoras de falha de crescimento. Defeitos genéticos específicos têm sido associados à BEI, como mutações de genes como SHOX, Agregan (ACAN), Receptor 3 do fator de crescimento de fibroblastos (FGFR3), Receptor 2 do peptídeo natriurético (NPR2) e componentes do eixo GH/IGF-I.^{1,7} A haploinsuficiência do SHOX é uma das causas monogênicas mais comuns, correspondendo a 2-3% das causas de baixa estatura e que, anteriormente, era incluída como BEI.⁸

Indivíduos com BEI não são deficientes de hormônio de crescimento (GH), alguns podem apresentar concentrações circulantes discretamente menores de IGF-1 e apresentam respostas normais aos testes de estímulo de GH.^{9,10}

Diagnóstico

A BEI é um diagnóstico de exclusão sendo, portanto, necessário descartar outras causas de baixa estatura, através de anamnese detalhada, exame físico cuidadoso, e investigação laboratorial normal e exames de imagem sem alterações.

A anamnese deve incluir dados da gestação, evolução do crescimento, desenvolvimento neuropsicomotor, antecedentes individuais, hábitos alimentares e antecedentes familiares. Questionar sobre uso de medicamentos, sintomas cardíacos, renais, pulmonares, neurológicos e gastrointestinais, além de internações ou cirurgias prévias. Sempre que possível, os dados pômbero-estaturais obtidos na consulta pediátrica devem ser avaliados para melhor compreensão da velocidade de crescimento e assim nortear a investigação inicial e raciocínio clínico.¹

O exame físico completo deve incluir descrição de medidas antropométricas, cálculo do índice de massa corporal (IMC), avaliação de características dismórficas e do estágio puberal, além de aferição dos segmentos corporais: envergadura e relação do seguimento superior/inferior. Os dados antropométricos devem ser analisados em relação às curvas de referências populacionais de crescimento e em relação ao alvo genético ou estatura alvo.

As curvas mais utilizadas são as adotadas pela Organização Mundial da Saúde, que podem ser encontradas facilmente no site da Sociedade Brasileira de Pediatria: <https://www.sbp.com.br/departamentos-cientificos/endocrinologia/graficos-de-crescimento/>¹¹

Os exames básicos de investigação, devem contemplar exames laboratoriais para descartar doenças crônicas (hemograma, função tireoidiana, função renal, função hepática, eletrólitos, urina 1, anticorpos para doença celíaca, provas inflamatórias) raio-x de mãos e punhos para avaliação da idade óssea, testes de estímulos

para avaliar disfunções do eixo GH – IGF-1, além de cariótipo para as meninas e testes genéticos em casos selecionados.^{1,2}

Na Figura 1, temos um algoritmo que pode ser seguido na avaliação de um paciente com BE.

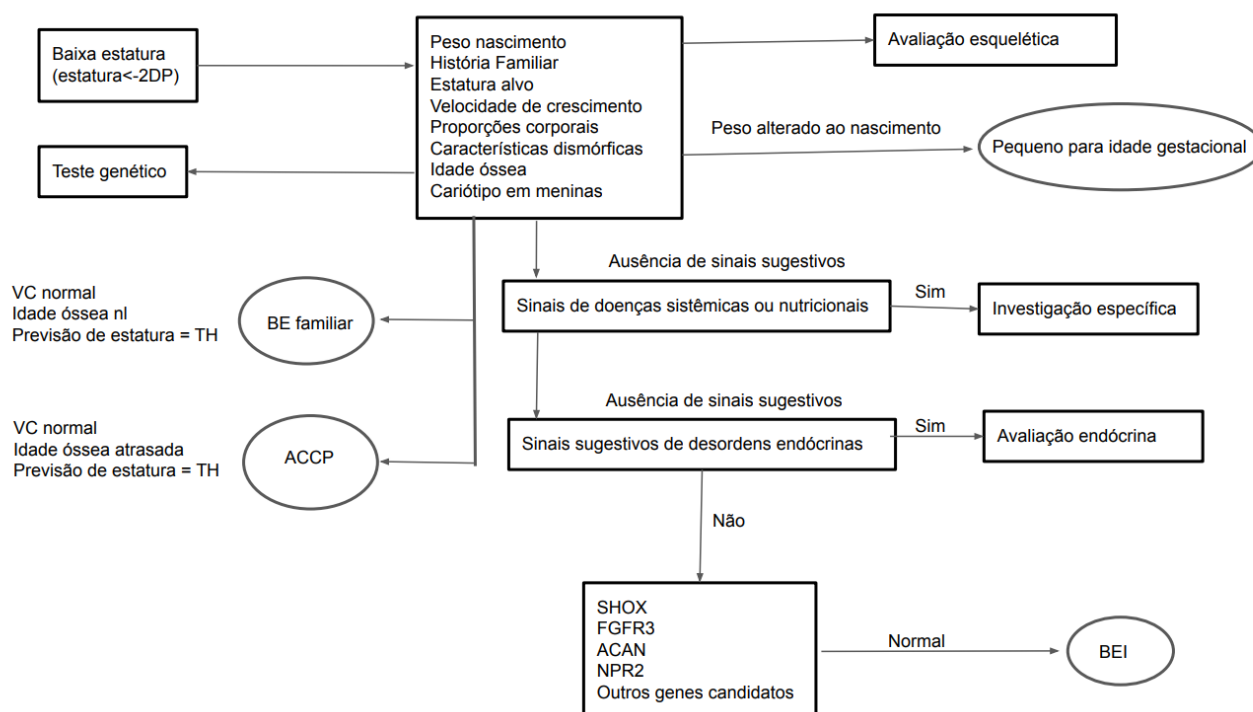


Figura 1. Algoritmo de investigação de baixa estatura.

Fonte: Adaptação de Inzaghi et al, 2019.¹

Legenda: SDS – desvio padrão; BE: Baixa estatura (estatura < 2,0 DSD); BEI: baixa estatura idiopática; TH: estatura alvo.

Nota-se pelo algoritmo que podemos falar em BEI após descartada todas as causas de baixa estatura.

Documento Científico



Tratamento

Devido à heterogeneidade da população com BEI, há muita discussão e evolução no conhecimento sobre a eficácia dos diferentes tratamentos disponíveis.

Em 2003, uso do hormônio de crescimento recombinante (rhGH) para tratamento de pacientes diagnosticados com BEI foi aprovado nos Estados Unidos. Os critérios clínicos e laboratoriais utilizados na decisão do uso do GH, assim como o reconhecimento da resposta ao tratamento devem ser avaliados individualmente.

A decisão do tratamento de pacientes com BEI deve levar em consideração não apenas os resultados antropométricos, mas também os aspectos éticos, psicossociais e a avaliação do custo/benefício envolvido no tratamento com rhGH.^{1,12,13}

Apesar de já existirem consensos internacionais considerando BEI como uma das indicações para tratamento com rhGH,¹³ assim como aprovação pela ANVISA, tal indicação não está contemplada e coberta pelos protocolos de medicações de alto custo da secretaria da saúde e, portanto, é uma opção de tratamento que deve ser conhecida, mas que não está inclusa para fornecimento gratuito nos protocolos de medicações de alto custo.

Terapia com somatotropina (rhGH) em pacientes com BEI

Os estudos sobre uso de rhGH em pacientes com BEI mostram uma variação de ganho de 3 a 7cm na estatura final. O ganho médio em geral chega a 5cm e vários fatores interferem na resposta e ganho final de cada paciente.¹⁴⁻¹⁶

Dentre os diversos fatores que interferem em bons resultados estão o início precoce do tratamento com GH, a resposta individual de cada paciente, o uso de doses adequadas, a gravidade da BE em relação ao alvo estatural e a adesão do paciente. A avaliação de boa resposta, associada ao seguimento adequado das recomendações, pode ser já observada no primeiro ano de seguimento.^{17,18}

O tratamento da BEI com rhGH em pacientes que chegam já em fase puberal pode não trazer o ganho estatural adequado, fato que reforça a importância de identificação e tratamento precoces. Alguns estudos realizados nesta fase sugerem que outras ferramentas podem ser eventualmente associadas, mas tal recomendação não faz parte ainda de consensos de conduta e foram utilizadas apenas em estudos clínicos.

Diretrizes publicadas em 2016 indicam o tratamento para crianças com estatura inferior a -2,25 DP, com avaliação individualizada, considerando aspectos físicos e psicológicos e os riscos e benefícios.¹³

Documento Científico



A decisão de se realizar o tratamento deve ser dividida com a família, reforçando que a média de ganho estatural encontrada em estudos é de aproximadamente 5cm na estatura final e, esta resposta, tem uma grande variabilidade individual e deverá ser monitorada e acompanhada durante todo o período de tratamento.¹⁵

A dose de GH recomendada para pacientes com BEI varia entre 0,24 a 0,47mg/kg/semana (0,035 a 0,066mg/kg/dia).¹

Outras terapias

Análogos de hormônios liberadores de gonadotrofinas (GnRHa)

Esse tratamento foi cogitado em crianças com BEI, na tentativa de atrasar a maturação óssea e progressão puberal, aumentando assim o tempo de crescimento. Porém, não há evidências suficientes para recomendar o uso de GnRHa em monoterapia em crianças com BEI e puberdade normal.¹ Seu uso pode trazer consequências psicológicas devido ao retardo da puberdade, diminuir o estirão de crescimento puberal e, consequentemente, a estatura final, além de afetar negativamente a densidade óssea.

Análogos de hormônios liberadores de gonadotrofinas (GnRHa) e somatropina (GH)

A combinação de GnRHa e rhGH também tem sido proposta para indivíduos com BEI que chegam à puberdade ainda abaixo do alvo estatural, porém devido a uma eficácia variável nos estudos clínicos e potenciais efeitos adversos, o tratamento combinado não é recomendado para tratar indivíduos com BEI.¹

Inibidor de aromatase

Estrógenos promovem aceleração da maturação óssea induzindo a depleção das células progenitoras na zona de repouso, acelerando a senescência da placa de crescimento. Portanto, a inibição da enzima aromatase, que converte andrógenos em estrógenos, tem sido proposta para o tratamento de alguns distúrbios de crescimento no menino. O uso dessa medicação não é recomendada nos consensos atuais e deve ser considerada *off label* em distúrbios do crescimento.¹

Considerações finais

Merecem um olhar cuidadoso do pediatra

1. Pacientes com baixa estatura <2DP em relação às curvas de crescimento populacionais (com ou sem baixa estatura familiar associada), independente de apresentarem sinais fenotípicos que chamem a atenção visualmente.

Documento Científico



2. Pacientes com $>1,5DP$ abaixo da estatura alvo da familiar.
3. Pacientes com queda na velocidade e canal de crescimento durante qualquer fase do seu desenvolvimento.
4. Existem hoje novas possibilidades de tratamento e acompanhamento destes pacientes, sendo o encaminhamento e investigação precoce, determinantes nos resultados de um possível tratamento, diagnóstico e muitas vezes aconselhamento genético.
5. A identificação precoce de problemas de crescimento e baixa estatura deve ser valorizada e investigada precocemente.
6. Exames gerais para afastar doenças sistêmicas, assim como os dados antropométricos do histórico do acompanhamento do pediatra de origem, podem nortear e otimizar as investigações do especialista.

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. Inzaghi E, Reiter E, Cianfarani S. The challenge of defining and investigating the causes of idiopathic short stature and finding an effective therapy. *Horm Res Paediatr*. 2019;92:71-83.
2. Marcondes E, Machado DV. Crescimento e desenvolvimento. In: Alcantara P, Marcondes E, editors. *Pediatria básica*. 6th ed. São Paulo: Sarvier; 1978. p.45-67.
3. Keane V. Avaliação do crescimento. In: Kliegman RM, Behrman RE, Jenson HB, Stanton BF, editors. *Nelson: tratado de pediatria*. 18th ed. Rio de Janeiro: Elsevier; 2009. p.70-4.
4. Kochi C, Siviero-Miachon AA. Do pediatra ao endocrinologista pediátrico: quando encaminhar? São Paulo: Atheneu; 2016.
5. Grimberg A, Allen DB. Growth hormone treatment for growth hormone deficiency and idiopathic short stature: new guidelines shaped by the presence and absence of evidence. *Curr Opin Pediatr*. 2017;29:46-471.
6. Cohen P, Rogol AD, Deal CL, Saenger P, Reiter EO, Ross JL, et al. 2007 ISS Consensus Workshop participants. 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 Paediatric Endocrinology Workshop. *J Clin Endocrinol Metab*. 2008;93:4210-7.

7. Murray PG, Clayton PE, Chernausek SD. A genetic approach to evaluation of short stature of undetermined cause. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2018;6:564-74.
8. Fukami M, Seki A, Ogata T. SHOX haploinsufficiency as a cause of syndromic and nonsyndromic short stature. *Mol Syndromol.* 2016;7:3-11.
9. Ranke MB, Schweizer R, Elmlinger MW, Weber K, Binder G, Schwarze CP, et al. Significance of basal IGF-I, IGFBP-3 and IGFBP-2 measurements in the diagnostics of short stature in children. *Horm Res.* 2000;54:60-8.
10. Clayton P, Bonnemaire M, Dutailly P, Maisonnobe P, Naudin L, Pham E, et al. Characterizing short stature by insulin-like growth factor axis status and genetic associations: results from the prospective, cross-sectional, epidemiogenetic EPIGROW study. *J Clin Endocrinol Metab.* 2013;98:E1122-30.
11. SBP – Sociedade Brasileira de Pediatria [homepage on the Internet]. Gráficos de crescimento [cited 2022 May 23]. Available from: <https://www.sbp.com.br/departamentoscientificos/endocrinologia/graficos-de-crescimento/>
12. Cutfield WS, Albert BB. Growth hormone treatment for idiopathic short stature. *Pediatr Endocrinol Rev.* 2018;16(Suppl1):113-22.
13. Grimberg A, DiVall SA, Polychronakos C, Allen DB, Cohen LE, Quintos JB, et al. Guidelines for growth hormone and insulin-like growth factor-I treatment in children and adolescents: growth hormone deficiency, idiopathic short stature, and primary insulin-like growth factor-I deficiency. *Horm Res Paediatr.* 2016;86:361-97.
14. van Gool SA, Kamp GA, Odink RJ, de Muinck Keizer-Schrama SM, Delemarre-van de Waal HA, Oostdijk W, et al. High-dose GH treatment limited to the prepubertal period in young children with idiopathic short stature does not increase adult height. *Eur J Endocrinol.* 2010;162:653-60.
15. Allen DB, Cuttler L. Clinical practice. Short stature in childhood—challenges and choices. *N Engl J Med.* 2013;368:1220–8.
16. Ranke MB, Lindberg A, Price DA, Darendeliler F, Albertsson-Wikland K, Wilton P, et al. Age at growth hormone therapy start and first-year responsiveness to growth hormone are major determinants of height outcome in idiopathic short stature. *Horm Res.* 2007;68:53-62.
17. Gharib H, Cook DM, Saenger PH, Bengtsson BA, Feld S, Nippoldt TB, et al. American Association of Clinical Endocrinologists medical guidelines for clinical practice for growth hormone use in adults and children-2003 update. *Endocr Pract.* 2003;9:64-76.
18. Collett-Solberg PR, Jorge AL, Boguszewski CS, Miller CS, et al. Growth hormone therapy in children; research and practice – a review. *Growth Horm IGF Res.* 2019;44:20-32.

Documento Científico



***Relatores:**

Daniel Servigia Domingos

Médico Pediatra e Endocrinologia Pediátrica pela Universidade Federal de São Paulo (UNIFESP/EPM). Docente pediatria na Universidade Nove de Julho. Membro do Departamento Científico de Endocrinologia da Sociedade de Pediatria de São Paulo.

Tatiana Fabbri

Médica Pediatra e Endocrinologia Pediátrica pela Universidade Federal de São Paulo (UNIFESP/EPM). Membro do Departamento Científico de Endocrinologia da Sociedade de Pediatria de São Paulo.

Renata Maria de Noronha

Médica Pediatra e Endocrinologia Pediátrica pela Santa Casa de São Paulo. Assistente do Ambulatório de Diabetes Pediátrico da Santa Casa de São Paulo. Mestre em Ciências da Saúde- FCM-SCSP. Doutora em Endocrinologia – FMUSP. Secretária do Departamento Científico de Endocrinologia da Sociedade de Pediatria de São Paulo.

Louise Cominato

Médica Assistente da Unidade de Endocrinologia do Instituto da Criança (HC-FMUSP), Presidente do Departamento Científico de Endocrinologia da Sociedade de Pediatria de São Paulo.