



**UNIVERSIDADE FEDERAL DE SERGIPE
PRÓ-REITORIA DE PÓS-GRADUAÇÃO E PESQUISA
MESTRADO EM CIÊNCIAS DA SAÚDE**

DANIELA FELIX CARDOSO

**EFEITO DO TRATAMENTO COM HORMÔNIO DE
CRESCIMENTO NA BAIXA ESTATURA IDIOPÁTICA COM
DEFICIÊNCIA MODERADA DO GH OU INSENSIBILIDADE
PARCIAL AO GH**

**Aracaju
2012**

DANIELA FELIX CARDOSO

**EFEITO DO TRATAMENTO COM HORMÔNIO DE
CRESCIMENTO NA BAIXA ESTATURA IDIOPÁTICA
COM DEFICIÊNCIA MODERADA DO GH OU
INSENSIBILIDADE PARCIAL AO GH**

Dissertação de Mestrado apresentada ao Núcleo de Pós-Graduação em Medicina da Universidade Federal de Sergipe, para obtenção do grau de Mestre em Ciências da Saúde.

Orientador: Prof. Dr. Manuel Hermínio de Aguiar Oliveira

**Aracaju
2012**

FICHA CATALOGRÁFICA ELABORADA PELA BIBLIOTECA DA SAÚDE
UNIVERSIDADE FEDERAL DE SERGIPE

C268e Cardoso, Daniela Felix
Efeito do tratamento com hormônio de crescimento na baixa estatura idiopática com deficiência moderada do GH ou insensibilidade parcial ao GH / Daniela Felix Cardoso. – Aracaju, 2012.
81 f. : il.

Orientador (a): Prof. Dr. Manuel Hermínio de Aguiar Oliveira.

Dissertação (Mestrado em Ciências da Saúde) – Universidade Federal de Sergipe, Pró-Reitoria de Pós-Graduação e Pesquisa, Núcleo de Pós-Graduação em Medicina.

1. Nanismo hipofisário - Tratamento 2. Hormônio de crescimento 3. Glândulas endócrinas 4. Endocrinologia I.
Título

CDU 616.43

DANIELA FELIX CARDOSO

**EFEITO DO TRATAMENTO COM HORMÔNIO DE
CRESCIMENTO NA BAIXA ESTATURA IDIOPÁTICA
COM DEFICIÊNCIA MODERADA DO GH OU
INSENSIBILIDADE PARCIAL AO GH**

Dissertação de Mestrado apresentada ao Núcleo de Pós-Graduação em Medicina da Universidade Federal de Sergipe, para obtenção do grau de Mestre em Ciências da Saúde.

Aprovada em: ____ / ____ / ____

Orientador: Prof. Dr. Manuel Hermínio de Aguiar Oliveira - UFS

1º Examinador: Prof. Dr. Carlos Eduardo Martinelli Júnior - FMRP

2º Examinador: Prof. Dr. Francisco de Assis Pereira - UFS

PARECER

Dedico,

Ao Prof. Dr. Manuel Hermínio de Aguiar Oliveira, mestre amigo, que me orientou para a vida além da dissertação. Obrigada pelo apoio, paciência, amizade e pela confiança em mim depositada. Agradeço a Deus por ter colocado em minha vida um anjo, que veio me ensinar a ser uma pesquisadora otimista, ética e acima de tudo humana. Saiba que este trabalho não seria construído sem a sua contribuição pessoal e profissional! Meu sincero obrigado! Te admiro muito!!!

AGRADECIMENTOS

Ter desenvolvido este trabalho não foi só uma enorme conquista profissional e sim um privilégio por fazer parte de um grupo de verdadeiros amantes pela pesquisa, por isso agradeço primeiramente a meu querido Papai do céu, Deus Onipotente, Onisciente, fonte de toda sabedoria, sem ele a concretização deste sonho seria impossível. Obrigada Senhor por TUDO!

Aos meus pais, Alberto e Odete, obrigada pelo amor, dedicação, paciência, apoio constante e pelas belas palavras de incentivo de sempre trilhar novos caminhos. OBRIGADA POR TUDO! Amo vocês!

Aos meus irmãos Roberto, Jane, Roseane e Suzana, obrigada meus amores pelas palavras de ânimo e pela grande torcida. Amo vocês!

Aos meus sobrinhos Jonas Kevin, Paulo Júnior, Karollyne, Eduardo, Breno e Rhianna. Titia ama muito vocês!

Ao meu querido cunhado pelas abençoadas “caronas” à Aracaju! Valeu Fabinho!

A minha Vô “Zefinha” pelo acolhimento em sua casa, obrigada pelo carinho!

Aos amigos do Mestrado em especial, Carla Kalline, Lidiane Carine, Arthur de Oliveira, Delmany Moitinho, Roberta Kumakura, Rejane Lenier, Sandra Valéria, Maria das Graças Pansini, Tiago Costa, Julliana Rabelo, que tornaram minha jornada mais prazerosa e que me auxiliaram nos momentos de dúvidas e escolhas. Valeu meninos!

A minha co-orientadora e amiga Dr^a Viviane Correia Campos, pelo apoio fundamental a realização deste estudo.

A Prof^a Dr^a Elenilde Gomes, por ter cedido os prontuários dos seus pacientes, obrigada pela confiança!

A amiga Thaísa pelo grande auxílio na coleta dos dados. Obrigada!!!

A amiga Ívina Elaine pela prestatividade e gentileza durante o percurso da pesquisa. Obrigada por tudo! Adoro você!

As amigas Dr^a Rossana Cahino, Prof^a Dr^a Carla Raquel, Prof^a Dr^a Eugênia Hermínia e Prof^a Dr^a Anita Hermínia, pelo carinho e pelas grandes palavras de conforto.

Ao Centro de Atenção a Saúde (CASE) por ter permitido o acesso aos prontuários dos pacientes para a realização da pesquisa.

Ao pessoal responsável pelo setor de prontuários do Hospital Universitário pela receptividade.

As minhas amigas, Rosimeire Nunes, Jady Rosa, Michele Fraga, Cleidiane Souza, Andreza Lima, Jane Nascimento, Thayane Natalle, Dalene Martins, Majane Lessa, Talita Sales e Erly Monteiro, pela grande torcida todos esses anos! Meninas vocês moram em meu coração!

Ao Núcleo de Pós-graduação em Medicina pela oportunidade que me foi concedida e a CAPES pelo suporte financeiro nessa longa jornada!

CARDOSO, D. F. Efeito do tratamento com hormônio de crescimento na baixa estatura idiopática com deficiência moderada do GH ou insensibilidade parcial ao GH [Dissertação]. Sergipe: Universidade Federal de Sergipe, Núcleo da Pós Graduação em Medicina, 2012.

RESUMO

A baixa estatura idiopática é um conjunto heterogêneo de condições sem evidentes alterações hormonais ou etiologias definidas. Pode incluir a insensibilidade parcial ao GH (IPGH) e a deficiência moderada de GH (DMGH), ambas com concentrações baixas de fator de crescimento semelhante à insulina tipo I (IGF-I) e hiper ou sub-resposta do GH aos testes de estímulo, respectivamente. O objetivo do presente trabalho é avaliar a resposta ao tratamento com GH na IPGH e DMGH, comparando-as com os resultados obtidos na deficiência grave de GH (DGGH). Foram estudados no grupo IPGH (pico de GH ≥ 18 ng/ml), 20 indivíduos (14 meninos), com 12,0 (2,57) anos de idade; no grupo DMGH (pico de GH entre 5 e 10 ng/ml), 12 (sete meninos), com 10,73 (1,79) anos; e no DGGH (pico de GH < 5 ng/ml), 19 (10 meninos), com 10,90 (3,51) anos, tratados com GH por um a dez anos. As doses de GH iniciais e atuais foram, respectivamente, 43,33 (10,00) e 49,61 (12,90) $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{dia}$ no DGGH; 50,27 (11,76) e 57,27 (15,83) $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{dia}$ no DMGH; e 50,18 (6,99) e 55,66 (9,61) $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{dia}$ no IPGH. O escore de desvio-padrão (EDP) da altura inicial do grupo DGGH foi menor do que no DMGH ($p < 0,01$) e no IPGH ($p < 0,001$). O EDP do IGF-I inicial do grupo DGGH foi similar ao DMGH e menor do que o do IPGH ($p < 0,0001$). A idade óssea inicial no grupo DGGH foi similar ao DMGH e menor do que a do grupo IPGH ($p < 0,01$). O tratamento com GH propiciou um menor incremento no EDP da altura e no EDP do IGF-I (ambos, $p < 0,05$) e na IO ($p < 0,01$) no grupo IPGH do que no DGGH, provavelmente refletindo o maior déficit estatural no grupo com DGGH e menor aumento do IGF-I no grupo IPGH. A resposta ao tratamento nos grupos DMGH e DGGH foi semelhante. O ganho estatural menor no grupo IPGH sugere que a insensibilidade parcial ao GH necessitaria de doses mais altas de GH para ser vencida.

Palavras Chave: Baixa estatura idiopática; Tratamento com hormônio de crescimento; Deficiência do hormônio de crescimento; Insensibilidade parcial ao GH.

CARDOSO, D. F. Effect of the treatment with growth hormone in idiopathic short stature with moderate GH deficiency or partial GH insensitivity [Dissertation]. Sergipe: Federal University of Sergipe, Medical School Graduate Department, 2012.

ABSTRACT

Idiopathic Short Stature is a heterogeneous set of conditions without obvious hormonal changes or defined etiologies. It may include the partial insensitivity to GH (PGHI) and the moderate GH deficiency (MGHD), both of them with low concentrations of growth factor like insulin type I (IGF-I) and hyper or sub-answer of GH on tests of stimulation, respectively. The objective of this study is to assess the response to treatment with GH in PGHI and MGHD, comparing them with the results obtained in a group with severe GH deficiency (SGHD). It was studied in PGHI (GH peak ≥ 18 ng/ml) 20 individuals (14 boys), 12.07 (2.57-year-old); in MGHD (GH peak between 5 and 10 ng/ml) 12 (7 boys), 10.73 (1.79-year-old); and in SGHD (GH peak lower than 5 ng/ml) 19 (10 boys), 10.90-(3.51) year-old, treated with GH for one to ten years. The initial and present GH doses were, respectively, 43.33(10.00) and 49.61 (12.90) $\mu\text{g/kg/day}$ in SGHD, 50.27 (11.76) and 57.27 (15.83) $\mu\text{g/kg/day}$ in MGHD; and 50.18 (6.99) and 55.66 (9.61) $\mu\text{g/kg/day}$ in PGHI. The standard deviation score (SDS) of initial height of the SGHD group was lower than MGHD group ($p < 0.01$) and PGHI group ($p < 0.001$). The SDS of initial IGF-I of SGHD was similar to MGHD and lower than PGHI group ($p < 0.0001$). The initial bone age (BA) in SGHD group was similar to MGHD and lower than PGHI group GH ($p < 0.01$). GH treatment has brought about a lower increase in the height SSD and in the IGF-I SSD (both, $p < 0.05$) and in the bone age ($p < 0.01$) in the PGHI group than in the SGHD group, probably due to the more accentuated height deficit in the SGHD group and lower IGF-I increase in the PGHI group. Treatment response was similar in MGHD and SGHD groups. The lowest height gain in the PGHI suggests that the partial GH insensitivity needs higher GH doses to be effective.

Keywords: Idiopathic short stature; Growth hormone therapy; Growth hormone deficiency, Partial GH insensitivity.

LISTA DE ABREVIATURAS

AIDS – *Acquired Immune Deficiency Syndrome*

ALS – Ácido-Lábil

BE – Baixa estatura

BEI – Baixa estatura idiopática

CASE – Centro de Atenção à Saúde

Δ **EDP** – Incremento do escore do desvio-padrão

Δ **EDP altura** – Incremento do escore do desvio-padrão da altura

Δ **EDP peso** – Incremento do escore do desvio-padrão do peso

Δ **EDP IGF-I** - Incremento do escore do desvio-padrão do IGF-I

Δ **EDP IMC** - Incremento do escore do desvio-padrão do IMC

Δ **IO** – Incremento da Idade Óssea

DNA – Ácido desoxirribonucléico

DP – Desvio-padrão

DGH – Deficiência do Hormônio de Crescimento

DGGH – Deficiência grave de GH

DMGH – Deficiência moderada de GH

EA – Estatura-alvo

EDP – Escore de desvio-padrão

FDA – *Food and Drug Administration*

GH – Hormônio do crescimento

GH-R – Receptor do hormônio do crescimento

GHRH – Fator liberador do GH

IO – Idade óssea

IMC – Índice de massa corpórea

IGF-I – Fator de crescimento semelhante à insulina, tipo I

IGF-I R – Receptor tipo I de IGF

IGFs – Fatores de crescimento semelhante à insulina

IGFBPs – Proteínas transportadoras de IGFs

IGFBP - I – Proteína transportadora de IGF, tipo I

IGFBP-3 – Proteína transportadora de IGF, tipo 3

IRMA – Ensaio imunorradiométrico

NCHS – *National Center of Health Statistics*

PIG – Criança pequena para idade gestacional

rhGH – GH recombinante humano

IPGH – Insensibilidade parcial ao GH

SAGhE – Estudo da segurança e adequação do tratamento de hormônio do crescimento na Europa

VC – Velocidade de crescimento

LISTA DE FIGURAS

- Figura 1** Esquema da regulação intrínseca do eixo GH-IGF-I.
- Figura 2** Fluxograma simplificado do diagnóstico da Deficiência de Hormônio do Crescimento.

LISTA DE TABELAS

- Tabela 1** Classificação dos diagnósticos de Baixa Estatura.
- Tabela 2** Indicações aprovadas para tratamento com GH pela *Food and Drug Administration* (FDA).
- Tabela 3** Estratificação dos grupos deficiência grave de GH (DGGH), Deficiência moderada de GH (DMGH) e Insensibilidade parcial ao GH (IPGH) por idade e sexo.
- Tabela 4** Estágio Puberal inicial em 46 indivíduos distribuídos nos grupos deficiência grave de GH (DGGH), deficiência moderada de GH (DMGH) e na Insensibilidade parcial ao GH (IPGH).
- Tabela 5** Estágio Puberal atual em 47 indivíduos distribuídos nos grupos deficiência grave de GH (DGGH), deficiência moderada de GH (DMGH) e na Insensibilidade parcial ao GH (IPGH).
- Tabela 6** Características essenciais dos pacientes nos três grupos, com deficiência de GH grave (DGGH), com deficiência moderada de GH (DMGH), com Insensibilidade parcial ao GH (IPGH).
- Tabela 7** Características iniciais e atuais dos pacientes nos grupos com deficiência de GH grave (DGGH), com deficiência moderada de GH (DMGH) e com Insensibilidade parcial ao GH (IPGH).
- Tabela 8** Incremento do escore do desvio-padrão (EDP) nos grupos deficiência grave de GH (DGGH), deficiência moderada de GH (DMGH) e na Insensibilidade parcial ao GH (IPGH) das seguintes variáveis: altura (Δ EDP altura), peso (Δ EDP peso), IMC (Δ EDP IMC), IGF-I (Δ EDP IGF-I) e IO em anos (Δ IO).

LISTAS DE GRÁFICOS

- Gráfico 1** Representação gráfica do pico do GH ng/ml nos grupos deficiência grave de GH (DGGH), deficiência moderada de GH (DMGH) e Insensibilidade parcial ao GH (IPGH).
- Gráfico 2** Representação gráfica do escore do desvio-padrão (EDP) da altura inicial nos grupos deficiência grave de GH (DGGH), deficiência moderada de GH (DMGH) e Insensibilidade parcial ao GH (IPGH).
- Gráfico 3** Representação gráfica do escore do desvio-padrão (EDP) do IGF-I inicial nos grupos deficiência grave de GH (DGGH), deficiência moderada de GH (DMGH) e Insensibilidade parcial ao GH (IPGH).
- Gráfico 4** Representação gráfica da Idade óssea (IO) inicial nos grupos deficiência grave de GH (DGGH), deficiência moderada de GH (DMGH) e Insensibilidade parcial ao GH (IPGH).
- Gráfico 5** Representação gráfica do incremento do escore do desvio-padrão da altura (Δ EDP altura) nos grupos deficiência grave de GH (DGGH), deficiência moderada de GH (DMGH) e Insensibilidade parcial ao GH (IPGH).
- Gráfico 6** Representação gráfica do incremento do escore do desvio-padrão do IGF-I (Δ EDP IGF-I) nos grupos deficiência grave de GH (DGGH), deficiência moderada de GH (DMGH) e Insensibilidade parcial ao GH (IPGH).
- Gráfico 7** Representação gráfica do incremento da idade óssea (Δ IO) em anos, nos grupos deficiência grave de GH (DGGH), deficiência moderada de GH (DMGH) e Insensibilidade parcial ao GH (IPGH).

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO.....	15
2. REVISÃO DA LITERATURA.....	18
2.1 HORMÔNIO DE CRESCIMENTO (GH) E O EIXO GH- IGF-I.....	18
2.2 BAIXA ESTATURA.....	19
2.3 DEFICIÊNCIA DE GH.....	21
2.4 INSENSIBILIDADE PARCIAL AO GH.....	23
2.5 TRATAMENTO COM GH.....	24
3. OBJETIVOS.....	28
4. CASUÍSTICA E MÉTODOS.....	30
4.1 TIPO DE ESTUDO.....	30
4.2 CRITÉRIOS DE INCLUSÃO.....	30
4.3 CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO.....	30
4.4 POPULAÇÃO DE ESTUDO E AMOSTRA.....	30
4.5 MÉTODOS.....	31
4.6 INSTRUMENTO DO ESTUDO.....	32
4.7 ASPECTOS ÉTICOS.....	32
4.8 ANÁLISE ESTATÍSTICA.....	32
5. RESULTADOS.....	34
5.1 CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS E LABORATORIAIS.....	34
6. DISCUSSÃO.....	45
7. CONCLUSÃO.....	50
REFERÊNCIAS.....	52
APÊNDICES	
ANEXOS	

1. INTRODUÇÃO

1 INTRODUÇÃO

O hormônio de crescimento (GH) foi usado inicialmente para tratar pacientes com Deficiência de GH (DGH) grave (DGGH) em 1958. Era obtido da hipófise de cadáveres, o que propiciava preocupações quanto à segurança. Em 1985, após a descrição de quatro casos da doença de Creutzfeldt-Jakob, o GH obtido de cadáveres foi descontinuado e o GH sintético, produzido por técnica de DNA recombinante, passou a ser disponível (HINTZ, 1995; FRASIER, 1997). A produção ilimitada de GH recombinante humano (rhGH) permitiu estender o tratamento para um número maior de crianças. Desde esta época, a *Food and Drug Administration* (FDA) aprovou o uso do GH para DGH nas crianças, (com aumento da dose na puberdade) e no adulto. Subsequentemente foram aprovadas nove indicações para situações sem deficiência de GH: Insuficiência Renal Crônica, Síndrome de Turner, Caquexia Aidética, Síndrome de Prader-Willi, criança pequena para idade gestacional (PIG), Baixa Estatura Idiopática (BEI), Síndrome do Intestino Curto, Deleção do SHOX e Síndrome de Noonan (MAHESHWARI *et al.*, 2011; KEMP; FRINDIK, 2011). Dentre estas condições a BEI é a mais polêmica indicação, haja vista que corresponde a um grupo complexo de diferentes condições que levam a baixa estatura.

Com o GH cadavérico, o tratamento era arriscado e limitado. Desta forma, para garantir o tratamento, às crianças que mais necessitavam e, portanto com a melhor relação risco/benefício, exigia-se um pico de resposta do GH aos testes farmacológicos de 5ng/ml. Este pico foi aumentado gradativamente para 7ng/ml e finalmente 10 ng/ml em função do melhor suprimento do hormônio cadavérico (KEMP; FRINDIK, 2011). O pico de GH de 10 ng/ml medido tradicionalmente pelo radioimunoensaio para o diagnóstico de DGH (WILSON; FRANE, 2005) é equivalente em ensaios monoclonais a 7 ng/ml (BIDLINGMAIER; FREDA, 2010). Crianças sem causa definida para baixa estatura e com os níveis de pico de GH acima destes valores são classificadas como BEI (COHEN *et al.*, 2010). No Brasil, com as técnicas atuais de quimioluminescência e imunofluorometria, o pico de GH para fornecimento pelo Ministério da Saúde deve ser inferior a 5ng/ml (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2010). Por outro lado, há um grupo de crianças com BEI que apresentam uma hiper-resposta do GH aos testes farmacológicos (GH maior ou igual a 18ng/ml) com concentrações de fator de crescimento semelhante à insulina, tipo I (IGF-I) em faixa inferior da normalidade. Estas crianças apresentam uma Insensibilidade parcial ao GH (IPGH) (SAVAGE *et al.*, 1993; ROSENFELD; ROSENBLOOM; GUEVARA-AGUIRRE, 1994; MARTINELLI *et al.*, 2007;

MILANI, 2009) e por isso necessitam de terapia titulada com o GH para manter o IGF-I na faixa superior da normalidade, ao invés da dose de GH convencional (COHEN *et al.*, 2010).

A exigência do pico de GH menor que 5ng/ml exclui do tratamento público crianças com BEI, com GH entre 5 e 10 ng/ml, que podem apresentar uma deficiência moderada de GH (DMGH) e aquelas com IPGH .

Antes da Portaria n° 110, um grupo de crianças com DMGH e IPGH foi tratado pelo Centro de Atenção à Saúde do Estado de Sergipe (CASE). O objetivo deste estudo é analisar a resposta ao tratamento com GH nestes grupos, comparando-os ao grupo com DGGH.

2. REVISÃO DA LITERATURA

2 REVISÃO DA LITERATURA

2.1. Hormônio de Crescimento (GH) e o Eixo GH- IGF-I

O GH ou somatotropina é um hormônio secretado pela hipófise anterior, cuja principal função é a promoção do crescimento através do estímulo das cartilagens epifisárias de ossos longos e da massa muscular. Também desempenha funções metabólicas específicas: anabólica, lipolítica e antagonista da insulina (CUNEO *et al.*, 1992; UNDERWOOD; VAN, 1992).

A secreção hipofisária de GH tem controle hipotalâmico, exercido pelo GHRH (Hormônio liberador do hormônio de Crescimento), somatostatina e em menor intensidade pela ghrelina. O GHRH e a ghrelina estimulam a sua secreção, enquanto a somatostatina exerce ação inibitória. Outros fatores como a tiroxina, o glucagon, os esteróides sexuais, a dopamina, a hipoglicemia e alguns hexapeptídeos sintéticos (*GH releasing peptides*) também estimulam a secreção de GH, através de atuação no hipotálamo e/ou na hipófise.

Uma vez secretado, o GH age através do seu receptor (GH-R), estimulando a produção hepática e tecidual de IGF-I, um polipeptídeo de 79 aminoácidos, muito semelhante à pró-insulina e o maior responsável pelos seus efeitos biológicos (LARON, 1982; UNDERWOOD; VAN, 1992; SOUZA *et al.*, 2004; CORREA-SILVA; CUNHA DE SÁ; LENGYEL, 2008) - Figura 1.

O IGF-I é encontrado em circulação como integrante de um complexo ternário de 150 kDa, formado por uma proteína transportadora IGFBP-3 (proteína transportadora de IGF, tipo 3) e uma subunidade protéica ácido-lábil (ALS). Por causa do seu peso molecular, este complexo não transpõe a barreira endotelial e funciona como reservatório circulante, aumentando a vida média dos IGFs de 10 minutos, em sua forma livre, para 15 horas (JONES; CLEMMONS, 1995).

A secreção de GH ocorre em pulsos com um ritmo ultradiano, sendo a amplitude e frequência dos pulsos maior em crianças e adultos jovens, 1 hora após o início do sono profundo (SALVATORI *et al.*, 1999; PEREIRA *et al.*, 2007). O padrão de secreção do GH é modificado durante a idade: da infância até a puberdade permanece estável e após a meia-idade, a secreção cai progressivamente, em torno de 10 a 15% por década, e na velhice, os níveis de GH são semelhantes aos de um adulto jovem com deficiência de GH.

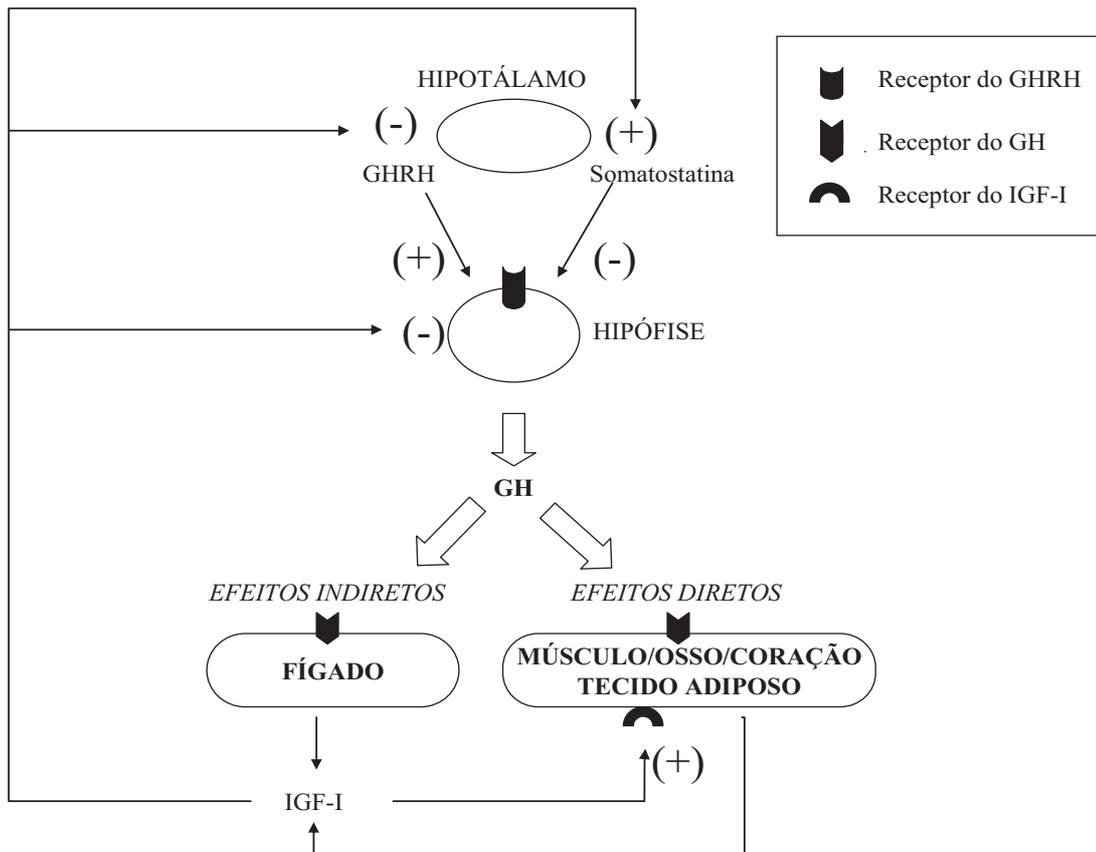


Figura 1. Esquema da regulação intrínseca do eixo GH-IGF-I. **Fonte:** AGUIAR-OLIVEIRA *et.al.*, 2010.

2.2 Baixa Estatura

Caracteriza-se como baixa estatura (BE), a criança que se situa abaixo de dois desvios-padrão ou menor que o percentil 3 na curva de crescimento. Utiliza-se como referência curvas do *National Center of Health Statistics* (NCHS) e a de Tanner-Whitehouse 1976 (AGUIAR-OLIVEIRA *et al.*, 2009). As principais causas de baixa estatura são de natureza genética ou hormonal e por anormalidades no eixo GH-IGFs, levando a deficiência absoluta ou relativa de IGF-I como mostra a tabela 1.

Tabela 1 - Classificação dos diagnósticos de Baixa Estatura.

CAUSAS	DIAGNÓSTICOS
Genéticas	
• Variantes Normais	Baixa estatura familiar, Retardo constitucional do crescimento
• Síndromes genéticas	
Aneuploidias Cromossômicas	Síndrome de Turner, Síndrome de Down
Osteocondroplasias	Acondroplasia e Hipocondroplasia
Síndrome Dismórficas	Síndrome de Russel Silver, Síndrome de Noonan, Síndrome de Prader Willi, Pseudohipo paratireoidismo, outras
Hormonais: Deficiência de IGF	
• Alterações intrínsecas do eixo GH-IGF	
I. Deficiência Genética de GH	Deficiência Isolada de GH, Insensibilidade ao GHRH, Deficiência de GH associada à deficiência de outros hormônios hipofisários
II. GH Bioinativo	Síndrome de Kowarski
III. Deficiência adquirida de GH	Traummas de parto, Nanismo psico-social
IV. Deficiência Genética de IGF-I	Insensibilidade Genética ao GH (Síndrome de Laron), Deleção do gene do IGF-I
V. Insensibilidade ao IGF-I	Pigmeus, Mutações no IGF-I R
VI. Alterações das IGFBPs	Elevação das concentrações de IGFBP-1
• Insensibilidade Adquirida ao GH	Desnutrição, doenças pulmonares, cardíacas, inflamatórias, intestinais, Doença Celíaca
• Causas Multifatoriais, mais de uma alteração do eixo GH-IGF	
I. Alterações de outros hormônios	Hipotireoidismo, Síndrome de Cushing, Doença de Addison, Hiperandrogenismo e Hiperestrogenismo
II. Causas metabólicas	Diabetes Mellitus, Insuficiência Renal Crônica, Raquitismo, Deficiência de Cobre e Zinco
III. Causas Intra-uterinas	PIG

Fonte: AGUIAR-OLIVEIRA *et al.*, 2009.

O peso e a estatura podem ser expressos por meio do escore de desvio-padrão (EDP) ou Z-escore, calculado em relação à média populacional, sendo o intervalo de normalidade entre + 2 e - 2. Esta descrição é útil para determinar a exata distância do paciente em relação à curva de normalidade. O cálculo do EDP é realizado através da seguinte fórmula:

$$\text{EDP} = \frac{\text{estatura (paciente)} - \text{estatura média (população)}}{\text{Desvio-padrão populacional}}$$

O método mais sensível para reconhecer os desvios do crescimento normal é calcular a velocidade de crescimento (VC), que é o número de centímetros que um indivíduo cresce em determinado intervalo de tempo, devendo ser aferida em um intervalo mínimo de seis meses. Esta se encontra descendente nos dois primeiros anos de vida, depois se mantém estável, declina antes do estirão de crescimento na puberdade, seguido por novo decréscimo até estacionar na fase adulta.

Outros métodos utilizados para verificar a baixa estatura são o coeficiente de maturação tecidual ou idade óssea (IO); a estatura-alvo (EA), que é a variação de estatura esperada para uma criança baseada na média de altura de seus pais; e o índice de massa corporal (IMC), que é a razão entre o peso (Kg) e o quadrado da estatura (m²) (AGUIAR-OLIVEIRA *et al.*, 2009).

A BEI é uma condição onde indivíduos têm EDP da estatura inferior a -2,25, sem evidências de doenças endócrinas, sistêmicas, nutricionais ou anormalidades cromossômicas. A BEI pode ser considerada como parte do processo contínuo que se limita entre a DGH e a normalidade, cobrindo diferentes graus de secreção de GH e capacidade de resposta (RANKE, 1996; PEDICELLI *et al.*, 2009).

2.3 Deficiência de GH

A DGH resulta da secreção insuficiente do GH e caracteriza-se por BE, reduzida VC, IO atrasada e comprometimento da estatura final, associados a alterações faciais (diminuição do comprimento da maxila, da altura facial e frontal proeminente), mudanças de composição corporal com predomínio de massa gorda, puberdade atrasada e osteopenia (SIZONENKO *et al.*, 2001; AGUIAR-OLIVEIRA; SALVATORI, 2012; OLIVEIRA-NETO *et al.*, 2011).

A dosagem de IGF-I é fundamental para o diagnóstico da criança com DGH, além dos testes dinâmicos de estímulo da secreção do GH: glucagon, arginina, clonidina, L - dopa e o

teste da hipoglicemia insulínica considerada padrão-ouro (HINTZ, 1995; AGUIAR-OLIVEIRA *et al.*, 1999; MARTINELLI JÚNIOR *et al.*, 2002). A hipoglicemia insulínica suprime a secreção de somatostatina e estimula receptores α -adrenérgicos. A clonidina age principalmente estimulando a liberação de GHRH.

Quando a deficiência de GH é severa, o diagnóstico fica evidente pelos dados de história e exame físico e pelas baixas concentrações de IGF-I associadas a picos de GH após estímulo farmacológico menor do que 10ng/ml (MARTINELLI JUNIOR, 1996; MARTINELLI JUNIOR *et al.*, 2002), embora alguns grupos sugiram pontos de corte menores quando usados as técnicas monoclonais de imunofluorometria e quimioluminescência (SHALET *et al.*, 1998; GH RESEARCH SOCIETY, 2000; TAUBER, 2007). Entretanto, na deficiência parcial, além dos achados clínicos serem menos evidentes, o valor do pico de GH pode se mesclar entre o normal e o anormal (SIZONENKO *et al.*, 2001).

A dosagem de IGFBP3 não apresenta boa acurácia no diagnóstico para DGH. O fluxograma utilizado para o diagnóstico da DGH é mostrado na figura 2.

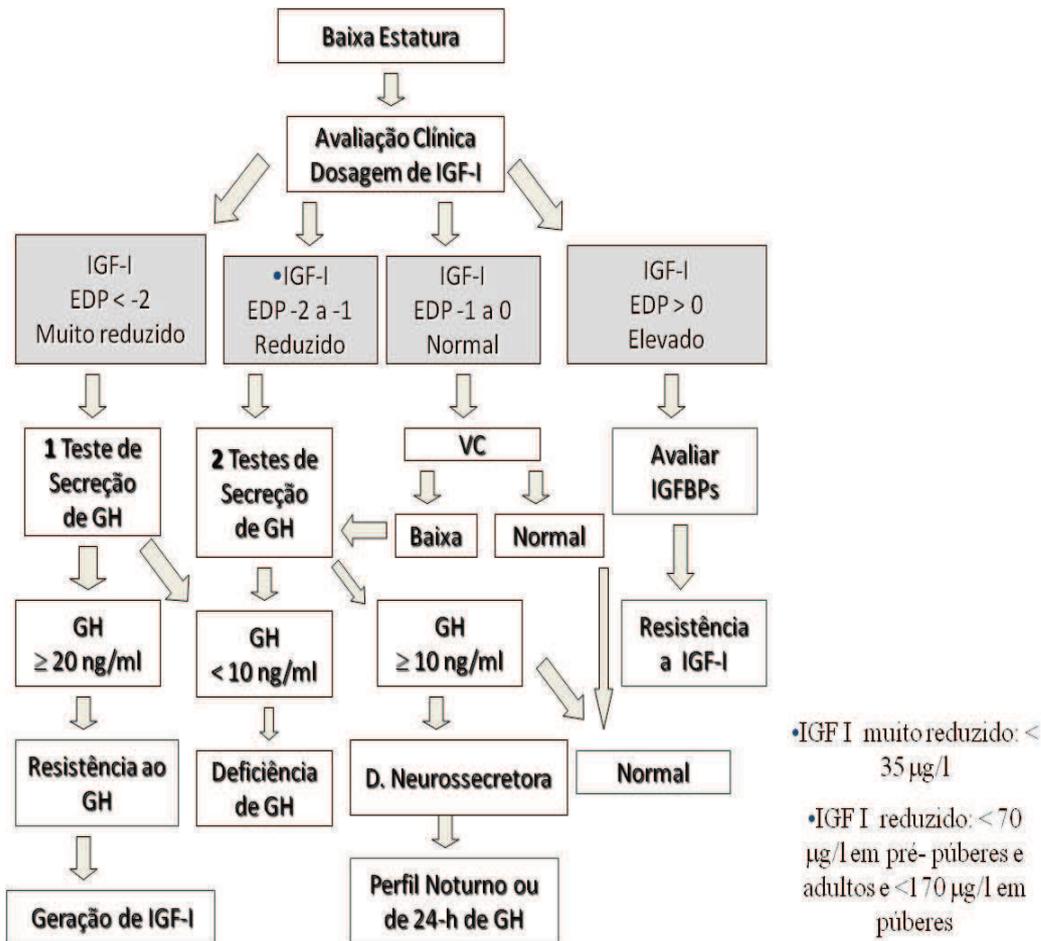


Figura 2. Fluxograma simplificado do diagnóstico da Deficiência de Hormônio do Crescimento. **Fonte:** MARTINELLI JUNIOR *et al.*, 2002.

2.4 Insensibilidade Parcial ao GH

A Síndrome de Laron, descrita em 1966, também denominada Síndrome de Insensibilidade ao GH primária é uma doença herdada, com traço autossômico recessivo, caracterizada por baixa estatura extrema, frontal proeminente, hipoplasia nasal, cabelos escassos, sinal do sol poente nos olhos durante a infância, escleras azuladas, atraso da primeira dentição, alterações metabólicas e musculoesqueléticas, com redução da massa magra, mãos e pés pequenos, hipoglicemia espontânea e micropênis em meninos, resultando de defeitos moleculares no receptor do GH (LARON; BLUM, CHATELAIN, 1993; SAVAGE *et al.*, 1993; ROSENFELD; GUEVARA-AGUIRRE, 1994; LARON 2002).

A Insensibilidade parcial ao GH pode ser definida sem as características dismórficas da Síndrome de Laron, como: “as características clínicas e bioquímicas de deficiência de IGF-

I, associados com normal ou elevada secreção de GH (COTTERILL *et al.*, 1994; CLAYTON; FREETH; NORMAN, 1999; SAVAGE; ROSENFELD, 1999).

Martinelli e colaboradores (2007) demonstraram que pacientes BEI e hiper-resposta do GH (pico de GH maior do que 18 ng/ml), durante os testes de estímulo, têm uma estatura final comprometida e baixos níveis de IGF-I, sugerindo uma Insensibilidade parcial ao GH.

2.5 Tratamento com GH

As indicações aprovadas para o tratamento com GH pela FDA estão mostradas na tabela 2.

Tabela 2. Indicações aprovadas para tratamento com GH pela *Food and Drug Administration* (FDA).

Ano de aprovação	Indicações	Doses recomendadas
1985	Deficiência de GH	0,16-0.3 mg/kg até 0,7 mg/kg/ semana
1993	Insuficiência Renal Crônica	Até 0,35 mg/kg/semanas
1996	Síndrome de Turner	0,33 mg/kg a 0,469 mg/kg/semana
1997	Deficiência de GH em adulto	FDA- Titulação progressiva
2000	Síndrome de Prader-Willi	0,24 mg/kg/semana
2001	PIG sem <i>catch-up</i> aos (2-4 anos)	0,33 mg/kg - 0,48 mg/kg/semana
2003	Baixa estatura idiopática	0,3 mg/kg/semana a 0,47 mg/ kg/semana
2003	Síndrome do intestino curto em adultos	0,7 mg/kg/semana), até 8 mg/dia; 4 semanas
2003	Pacientes adultos caquéticos com AIDS	0,1 mg/kg/dia (0,7 mg/kg/semana)
2006	Deficiência do gene <i>SHOX</i>	0,35 mg/kg/semana
2007	Síndrome de Noonan	0,066 mg/kg/dia(0,469mg/kg/semana)

Fonte: Adaptado de MAHESHWARI *et al.*, 2011.

Além destas indicações, há relatos do uso do GH na fibrose cística, na doença inflamatória intestinal, na osteoporose e na artrite reumatóide juvenil (VAGEESH, 2011). O GH também pode ser usado em crianças com displasias esqueléticas, mas a resposta ao tratamento é ruim (BANG *et al.*, 2011). Hertel e colaboradores (2005) avaliaram cinco anos de tratamento com GH em 35 crianças com Acondroplasia, randomizados para um dos dois braços de dosagem: 30 ou 60 µg/kg/dia. O grupo que recebeu a dose mais elevada aumentou o EDP da altura em 0,8 e o que recebeu a dose mais baixa aumentou em média o EDP em 0,6. Na hipocondroplasia, o tratamento com GH propiciou um aumento de 1,2 a 2,6 no EDP da altura em três anos de tratamento (TANAKA *et al.*, 2003).

No Brasil, o tratamento com GH é aprovado pelo Ministério da Saúde para crianças e adultos com DGH e Síndrome de Turner.

Segundo a Portaria nº 110, de 10 de março de 2010 do Ministério da Saúde, o diagnóstico clínico para crianças e adolescentes com DGH é feito a partir da BE e redução na VC, após exclusão de displasias esqueléticas, Síndrome de Turner e doenças crônicas.

A investigação para deficiência de GH está indicada nas seguintes situações:

- Baixa estatura grave, definida como EDP da estatura inferior a - 3
- Baixa estatura, definida como EDP da estatura entre - 3 e - 2 da estatura prevista para a idade e sexo, associada à redução VC definida como inferior ao percentil 25 da curva de VC;
- EDP da estatura acima de - 2 para a idade e sexo, associada a uma baixa VC (abaixo de - 1 EDP da curva de crescimento em 12 meses);
- Presença de condição predisponente como lesão intracraniana e irradiação do sistema nervoso central;
- Deficiência de outros hormônios hipofisários;
- Sinais e sintomas de deficiência de GH/hipopituitarismo no período neonatal (hipoglicemia, icterícia prolongada, micropênis, defeitos de linha média).

No diagnóstico laboratorial, valores de IGF-1 acima da média para idade e sexo são forte evidência contra DGH. Já nos casos suspeitos de DGH são necessários dois testes provocativos para que se estabeleça o diagnóstico. Em pacientes que apresentam lesão anatômica ou defeitos da região hipotálamo-hipofisária, história de tratamento com radioterapia e/ou deficiência associada de outros hormônios hipofisários, apenas um teste provocativo é necessário. No caso de deficiência de outros hormônios hipofisários, estes devem estar adequadamente repostos antes da realização do teste (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2010).

A Portaria nº 110 utiliza o ponto de corte de GH inferior a 5ng/ml em técnicas com anticorpos monoclonais como quimioluminescência e imunofluorometria, para o diagnóstico de DGH (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2010).

O diagnóstico por exame de imagem em crianças e adolescentes é realizada através da tomografia computadorizada ou, preferencialmente, ressonância nuclear magnética da região hipotálamo-hipofisária, a fim de identificar alterações anatômicas (transecção de haste hipofisária, neurohipófise ectópica, hipoplasia pituitária, lesões expansivas selares ou displasia septo-óptica) (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2010).

Não poderão receber GH pacientes com doença neoplásica ativa; doença aguda grave; hipertensão intracraniana benigna; retinopatia diabética proliferativa ou pré-proliferativa e paciente com intolerância ao uso do medicamento (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2010).

Além disso, a Portaria nº 110 não contempla crianças com resposta de GH maior do que 5 ng/ml, mesmo com BE, reduzida VC e níveis de IGF-I no limite inferior da normalidade, apesar de estudos mostrarem que elas se beneficiam do tratamento com GH (MARTINELLI JUNIOR *et al.*, 2007; COHEN *et al.*, 2010), principalmente através da otimização da dose de GH baseada nos níveis de IGF-I (COHEN *et al.*, 2010).

Sendo assim, o presente estudo busca analisar o impacto do tratamento do GH dos grupos de crianças com BEI: um com deficiência moderada de GH e níveis de GH entre 5 e 10 ng/ml, e outro com Insensibilidade parcial ao GH e níveis de GH maior ou igual a 18ng/ml nos testes de estímulo. A hipótese é que ambos os grupos podem ser beneficiados pelo tratamento com GH.

3.OBJETIVOS

3 OBJETIVOS

Objetivo Geral

Avaliar a resposta ao tratamento com hormônio de crescimento (GH) nos pacientes com baixa estatura idiopática por deficiência moderada de GH e Insensibilidade parcial ao GH.

Objetivos Específicos

1. Comparar altura dos grupos com insensibilidade parcial ao GH e deficiência moderada de GH com o grupo deficiência grave de GH.
2. Comparar o ganho estatural dos pacientes com insensibilidade parcial ao GH com o incremento na altura obtido no grupo com deficiência grave de GH.
3. Comparar o ganho estatural dos pacientes com deficiência moderada de GH com o incremento na altura obtido no grupo com deficiência grave de GH.
4. Comparar o incremento do IGF-I obtido entre os três grupos.

4. CASUÍSTICA E MÉTODOS

4 CASUÍSTICA E MÉTODOS

4.1 Tipo de estudo

Estudo retrospectivo, com análise de prontuários das crianças que utilizaram GH (HORMOTROP® AQ (Somatropina), *Dong – A Pharmaceutical Co.Ltd*, Coréia do Sul, Laboratório Bergamo Ltda, no Ambulatório de Endocrinologia Pediátrica do Hospital Universitário da Universidade Federal de Sergipe e no Ambulatório de Perícia Médica do CASE, onde é feito a dispensação do GH em Sergipe.

4.2 Critérios de inclusão:

- Uso de GH por mais de um ano;
- DGGH: pico de GH inferior a 5 ng/ml
- DMGH: pico de GH entre 5 e 10 ng/ml
- IPGH: pico de GH maior ou igual a 18 ng/ml.

4.3 Critérios de exclusão:

- Prontuários incompletos
- Síndrome de Turner
- Insuficiência renal crônica
- Uso associado de análogo do GnRH para tratamento de puberdade precoce
- Síndromes dismórficas
- Pacientes com BEI com pico de GH entre 10 e 18ng/ml

4.4 População de estudo e amostra

Das 90 crianças tratadas por mais de um ano, 14 tinham prontuários incompletos, dez tinham Síndrome de Turner, uma com Insuficiência Renal Crônica, duas usavam análogo do GnRH, três com síndrome dismórficas, nove com BEI. Portanto, 51 crianças foram selecionadas para o estudo e divididos em três grupos, de acordo com o pico do GH no teste

de estímulo farmacológico (clonidina e hipoglicemia insulínica) dosados pelos métodos de quimioluminescência e imunofluorometria:

- Grupo DGGH, pico de GH menor que 5 ng/ml: 19 crianças, 10 meninos com idade de 10,90 (3,51) anos, média(desvio-padrão).
- Grupo DMGH, pico de GH entre 5 e 10 ng/ml: 12 crianças, 07 meninos com idade de 10,73 (1,79) anos, média (desvio-padrão).
- Grupo IPGH, pico de GH \geq 18 ng/ml: 20 crianças, 14 meninos com idade de 12,07 (2,57), média (desvio-padrão).

4.5 Métodos

As seguintes variáveis dos prontuários foram analisadas, a fim de caracterizar clínica e laboratorialmente os diferentes grupos:

- Idade inicial e atual do paciente expressa em decimal do ano de acordo com a curva de Tanner e Whitouse, 1975, a altura inicial e atual em centímetros, o peso inicial e atual em quilogramas (Kg) e o Índice de Massa Corpórea (IMC) peso em Kg/ altura m² inicial e atual do tratamento com GH. Os dados foram convertidos em EDP;
- Estatura alvo (meninos) = estatura do pai + (estatura da mãe + 13) /2; Estatura-alvo (meninas) = estatura da mãe + (estatura do pai -13) /2;
- Idade Óssea (IO) inicial e atual do tratamento a cada ano;
- Velocidade de crescimento (VC) prévia, no ano anterior ao tratamento;
- Velocidade de crescimento (VC) inicial, no primeiro ano de tratamento;
- Velocidade de crescimento (VC) atual em uso do GH;
- Doses de GH por microgramas por quilo por dia ($\mu\text{g}/\text{kg}/\text{dia}$) inicial e atual do tratamento
- Estágio puberal inicial e atual do tratamento com GH através da classificação dos Estágios de Tanner (TANNER; GOLDSTEIN; WHITEHOUSE; 1970);
- EDP do IGF-I inicial e atual através do valor individual menos a média/desvio-padrão fornecidos pelo fabricante do IRMA ACTIVE™ IGF-I DSL-5600, (*Diagnostic Systems Laboratories, USA*) (ANEXO A);
- Duração do tratamento de cada paciente em anos;

- Os incrementos no EDP da altura, peso, IMC, IGF-I foram expressas como deltas respectivos, (Δ EDP altura, Δ EDP peso, Δ EDP IMC, Δ EDP IGF-I) e IO em anos (Δ IO) obtidos pela diferença média entre os valores atual e inicial em cada grupo.

4.6 Instrumento do estudo

Foi elaborado pelos pesquisadores, um instrumento de avaliação dos prontuários para auxiliar na coleta de dados. (APÊNDICE A).

4.7 Aspectos éticos

O estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa – CEP em Seres Humanos da Universidade Federal de Sergipe (CAAE 0055.0.107.000-10) (ANEXO B). As declarações foram assinadas pelos responsáveis para liberação dos prontuários dos pacientes do Hospital Universitário (APÊNDICE B) e do CASE (APÊNDICE C) para a coleta dos dados. Sendo assegurado o direito a esclarecimento e o anonimato dos pesquisados, com garantia de sigilo e recusa em qualquer momento, conforme a Resolução 196/96 de 10 de outubro de 1996 do Conselho Nacional de Saúde.

4.8 Análise estatística

Os dados foram armazenados no Programa *Statistical Package for the Social Sciences* (SPSS) versão 18.0. Os valores dos dados obtidos foram expressos em média (desvio padrão) para variáveis de distribuição normal e em mediana (distância interquartilica) para os dados com distribuição não normal.

ANOVA Oneway e o pós-teste de Bonferroni foram utilizados para comparar os três grupos entre si (DGGH, DMGH e IPGH). Foi utilizado o teste *t* pareado para comparação das doses inicial e atual em cada grupo. O valor de $p < 0,05$ foi considerado estatisticamente significativo.

5. RESULTADOS

5 RESULTADOS

5.1 Características Clínicas e Laboratoriais

Dos 51 indivíduos estudados, trinta e um (60,7%) eram do sexo masculino. Dos 19 pacientes com DGGH, 10 (52,63%) eram do sexo masculino, dos 12 pacientes DMGH, 07 (58,33%) eram do sexo masculino e dos 20 pacientes IPGH, 14 (70%) eram do sexo masculino (Tabela 3). Seis dos 16 indivíduos no grupo DGGH (37,5%), seis dos 10 indivíduos no grupo DMGH (60,0 %) e 16 dos 20 indivíduos no grupo IPGH (80,0 %) tinham algum grau de desenvolvimento puberal, por ocasião do início do tratamento (Tabela 4,5).

Tabela 3. Estratificação dos grupos com deficiência grave de GH (DGGH), deficiência moderada de GH (DMGH) e Insensibilidade parcial ao GH (IPGH) por idade e sexo.

Idade	DGGH n = 19		DMGH n=12		IPGH n=20	
	Menino	Menina	Menino	Menina	Menino	Menina
2 – 5 anos	02	-	01	-	01	-
6 – 10 anos	03	02	03	03	01	02
11 – 15 anos	05	07	03	02	12	04
Total	10	09	07	05	14	06

n= número de sujeitos

Tabela 4. Estágio Puberal inicial em 46 indivíduos distribuídos nos grupos deficiência grave de GH (DGGH), deficiência moderada de GH (DMGH) e na Insensibilidade parcial ao GH (IPGH).

Grupos	Estágios										Total n
	I		II		III		IV		V		
	(n)	(%)	(n)	(%)	(n)	(%)	(n)	(%)	(n)	(%)	
DGGH	10	62,5	01	6,2	03	18,8	02	12,5	-	-	16
DMGH	04	40,0	04	40,0	02	20,0	-	-	-	-	10
IPGH	04	20,0	07	35,0	07	35,0	02	10,0	-	-	20
Total	18	39,2	12	26,0	12	26,0	04	8,8	-	-	46

Tabela 5. Estágio Puberal atual em 47 indivíduos distribuídos nos grupos deficiência grave de GH (DGGH), deficiência moderada de GH (DMGH) e na Insensibilidade parcial ao GH (IPGH).

Grupos	Estágios										
	I		II		III		IV		V		Total n
	(n)	(%)	(n)	(%)	(n)	(%)	(n)	(%)	(n)	(%)	
DGGH	02	11,1	04	22,3	01	5,6	08	44,4	03	16,6	18
DMGH	-		01	9,0	04	36,4	04	36,4	02	18,2	11
IPGH	-		01	5,5	06	33,3	07	38,9	04	22,3	18
Total	02	4,2	06	12,7	11	23,4	19	40,5	09	19,2	47

A Tabela 6 mostra as características essenciais dos pacientes nos três grupos. Conforme esperado o pico de GH do grupo DGGH foi menor que o do grupo DMGH ($p < 0,0001$) e o do grupo IPGH ($p < 0,0001$), Gráfico 1. Não houve diferenças na estatura-alvo (em valores absolutos e em EDP), na velocidade prévia do crescimento e na duração do tratamento entre os três grupos.

Tabela 6. Características essenciais dos pacientes nos três grupos, com deficiência de GH grave (DGGH), com deficiência moderada de GH (DMGH), com Insensibilidade parcial ao GH (IPGH). Os dados estão dispostos em média (desvio-padrão) salvo, o pico de GH e duração de tratamento no grupo IPGH e a velocidade prévia no grupo DGGH e na DMGH expressos em mediana (distância interquartilica).

Variáveis	DGGH	DMGH	IPGH
Pico GH (ng/ml)	2,04 (1,40)	7,28 (1,51)***	23,05(9,20)***
Estatura-alvo	162,11 (11,22)	163,97 (9,83)	165,05 (6,07)
EDP estatura-alvo (cm)	-1,46 (1,06)	-1,27 (0,88)	-1,32 (0,62)
Velocidade prévia (cm)	3,40 (4,63)	3,73 (2,75)	5,52 (2,21)
Duração do tratamento (anos)	3,15 (2,77)	2,47 (1,08)	1,60 (1,00)

EDP (Escore de desvio-padrão), *** $p < 0,0001$ na comparação entre os grupos IPGH e DMGH e IPGH e DGGH.

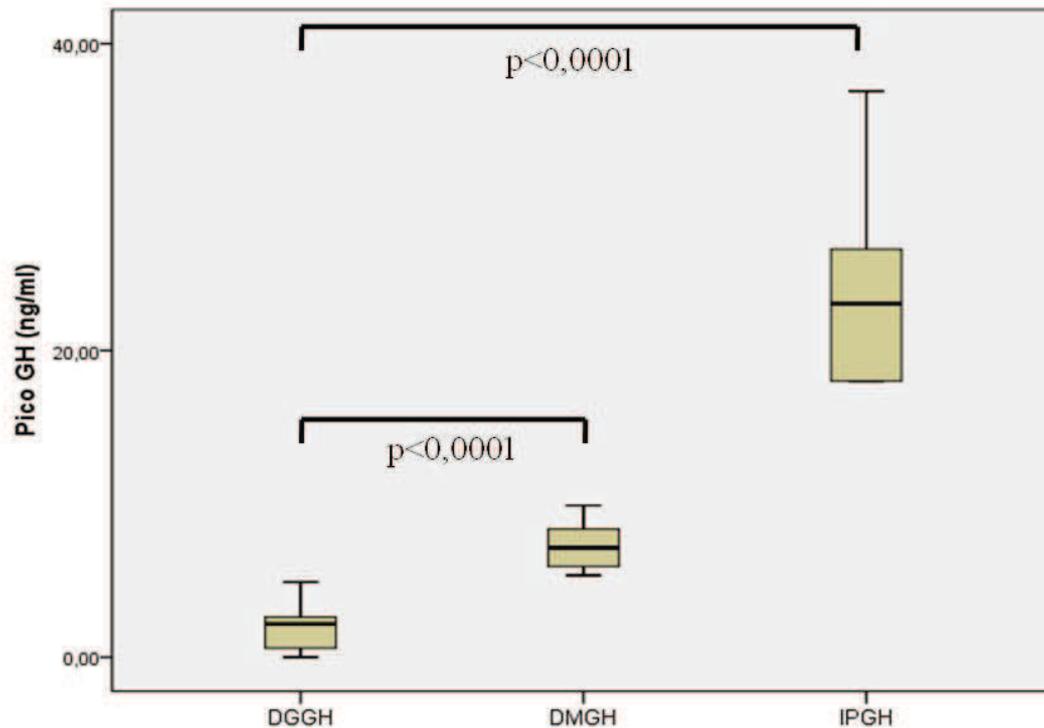


Gráfico 1: Representação gráfica do pico GH ng/ml nos grupos deficiência grave de GH (DGGH), deficiência moderada de GH (DMGH) e Insensibilidade parcial ao GH (IPGH).

A tabela 7 (Gráficos 2, 3 e 4), mostra que o EDP da altura inicial do grupo DGGH foi menor que no grupo DMGH ($p < 0,01$) e no grupo IPGH ($p < 0,001$), o EDP do IGF-I inicial do grupo DGGH foi menor que no grupo IPGH ($p < 0,0001$) e IO inicial do grupo DGGH foi menor que a do grupo IPGH ($p < 0,001$).

Tabela 7. Características iniciais e atuais dos pacientes nos grupos com deficiência de GH grave (DGGH), com deficiência moderada de GH (DMGH) e com Insensibilidade parcial ao GH (IPGH). Os dados estão expressos em média (desvio-padrão), salvo a dose inicial, velocidade inicial, altura atual e IO atual no grupo DGGH, altura inicial e IO nos grupos DMGH e altura inicial e IMC inicial no grupo IPGH expressos em mediana (distância interquartilica).

Variáveis	DGGH	DMGH	IPGH
Altura inicial (cm)	121,15 (18,52)	129,70 (11,43)	138,00(13,27)**
Altura atual (cm)	148,50 (14,50)	151,98 (8,71)	150,80 (10,43)
EDP altura inicial	-3,31 (1,38)	-2,09 (0,59)**	-1,92 (0,98) ***
EDP altura atual	-2,02 (1,20)	-1,30 (0,98)	-1,42 (0,95)
Peso inicial (Kg)	26,66 (10,95)	30,15 (7,97)	30,59 (8,15)
Peso atual (Kg)	42,50 (14,52)	46,51 (9,95)	40,84 (10,23)
EDP peso inicial	-2,51 (1,89)	-1,10 (1,04)	-1,81 (1,43)
IMC inicial (Kg/m ²)	17,36 (3,44)	17,96 (2,67)	15,91 (3,06)
IMC atual (Kg/m ²)	19,65(3,85)	19,94 (2,74)	18,08 (3,05)
EDP IMC inicial	-0,69 (1,33)	0,16 (1,00)	-0,92 (1,40)
EDP IMC atual	-0,16 (1,44)	0,21 (1,02)	-0,65 (1,40)
EDP IGF-I inicial	-2,12 (0,65)	-1,52 (0,71)	-1,11 (0,71) ***
EDP IGF-I atual	0,17 (1,41)	-0,04 (1,33)	-0,11 (1,14)
IO inicial (anos)	8,10(3,32)	10,00 (2,00)	11,65 (2,07) **
IO atual (anos)	13,00 (4,25)	13,62 (1,76)	13,10 (1,65)
Dose inicial (µg/kg/dia)	43,33 (10,00)	50,27 (11,76)	50,18 (6,99)
Dose atual (µg/kg/dia)	49,61 (12,90)	57,27 (15,83)	55,66 (9,61)
Velocidade inicial (cm/1º ano)	7,26 (3,96)	8,56 (4,32)	7,25 (2,58)
Velocidade atual (cm/1º ano)	6,93 (3,06)	5,90 (2,31)	7,19 (2,56)

EDP (Escore de desvio-padrão), IO (Idade Óssea), **p <0,01 em relação ao grupo DGGH, *** p<0,0001 em relação ao grupo DGGH.

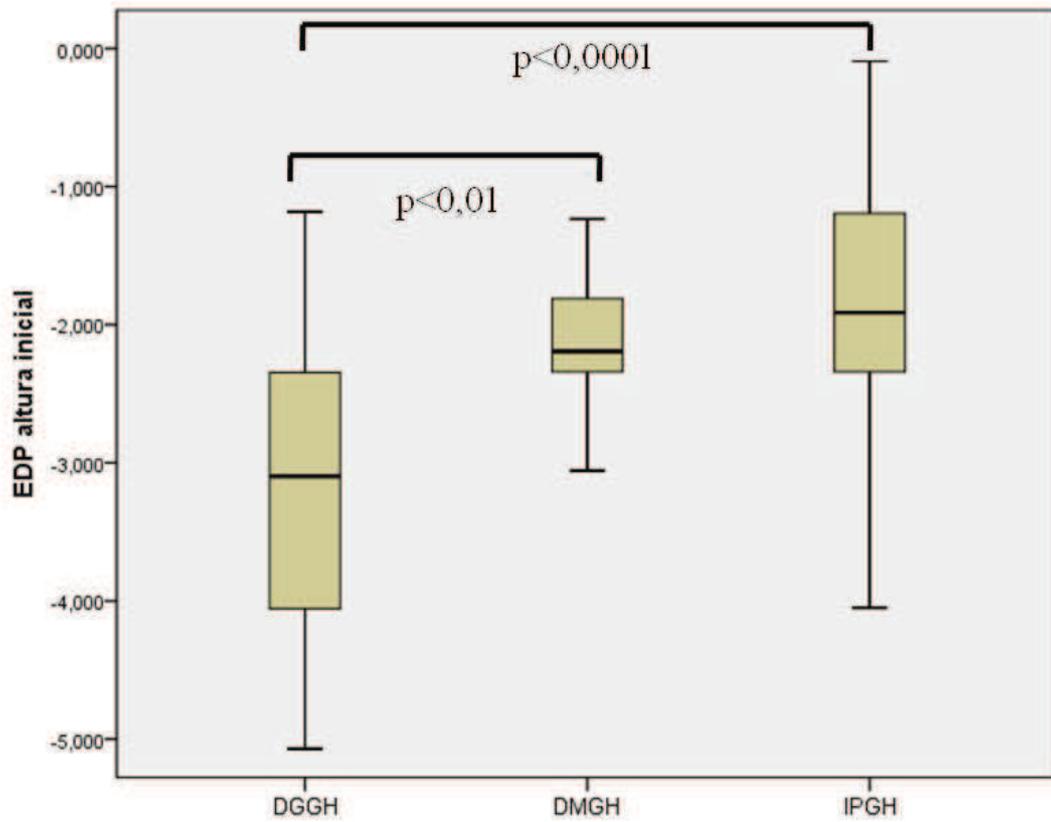


Gráfico 2: Representação gráfica do escore do desvio-padrão (EDP) da altura inicial nos grupos deficiência grave de GH (DGGH), deficiência moderada de GH (DMGH) e Insensibilidade parcial ao GH (IPGH).

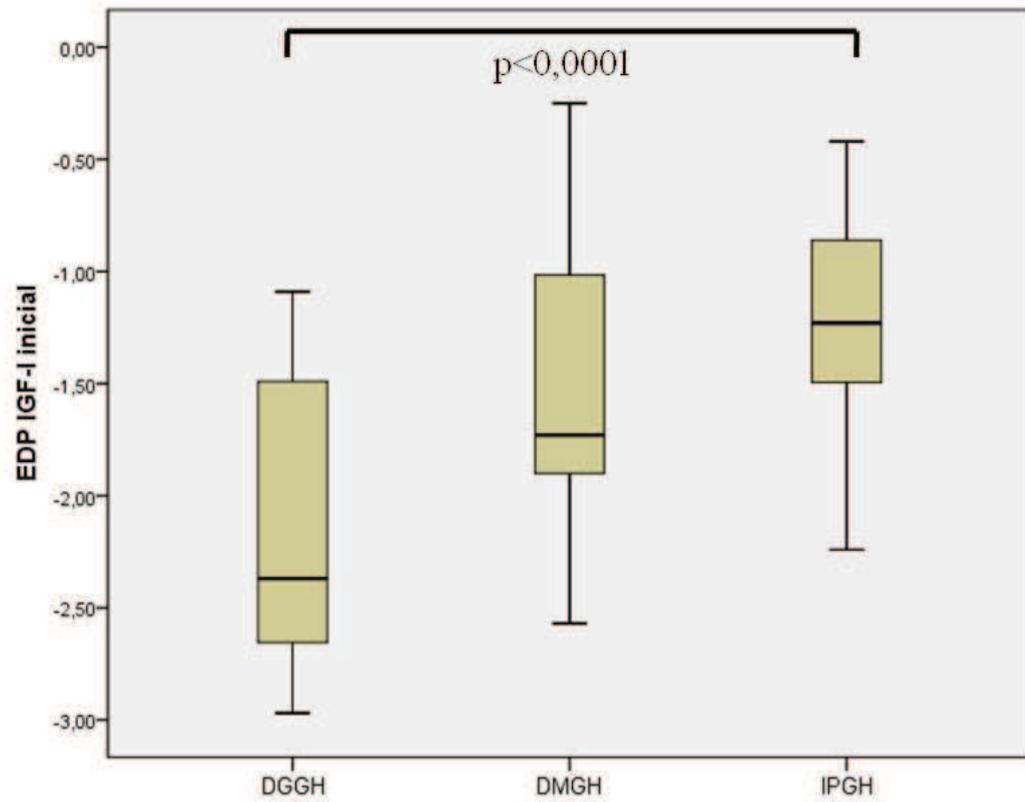


Gráfico 3: Representação gráfica do Escore do desvio-padrão (EDP) do IGF-I inicial nos grupos deficiência grave de GH (DGGH), deficiência moderada de GH (DMGH) e Insensibilidade parcial ao GH (IPGH).

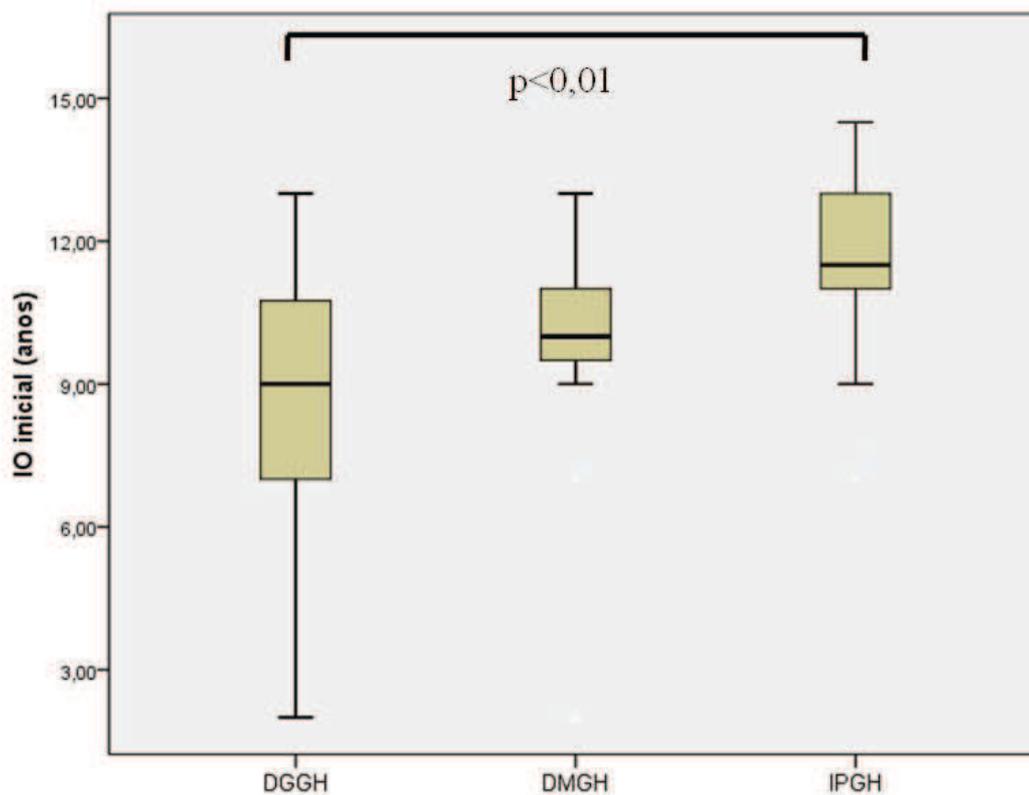


Gráfico 4: Representação gráfica da idade óssea (IO) inicial nos grupos deficiência grave de GH (DGGH), deficiência moderada de GH (DMGH) e Insensibilidade parcial ao GH (IPGH).

De acordo com a Tabela 8 (Gráficos 5, 6, 7) o Δ EDP da altura e o Δ EDP IGFI do grupo DGGH foram maiores que no grupo IPGH ($p < 0,05$) em ambos os casos, e Δ IO (anos) no grupo DGGH foi maior que no grupo IPGH ($p < 0,01$). Analisou-se pelo teste t pareado o comportamento da doses iniciais e finais em cada grupo. Observa-se que não houve diferença entre as doses iniciais e finais nos grupos DGGH ($p = 0,576$) e DMGH ($p = 0,121$). Houve uma tendência de aumento da dose atual em relação à dose inicial no grupo IPGH ($p = 0,061$).

Tabela 8. Incremento do escore do desvio-padrão (EDP) nos grupos deficiência grave de GH (DGGH), deficiência moderada de GH (DMGH) e na Insensibilidade parcial ao GH (IPGH) da altura (Δ EDP altura), peso (Δ EDP peso), IMC (Δ EDP IMC), IGF-I (Δ EDP IGF-I) e IO em anos (Δ IO). Os dados estão expressos em média (desvio-padrão), salvo o (Δ EDP altura, Δ EDP peso, Δ EDP IMC nos grupos DGGH e DMGH e Δ EDP altura no grupo IPGH expressos em mediana (distância interquartílica).

Variáveis	DGGH	DMGH	IPGH
Δ EDP altura	1,11 (1,31)	0,48 (0,85)	0,48 (0,42) *
Δ EDP peso	0,76 (1,54)	0,70 (0,61)	0,42 (0,54)
Δ EDP IMC	0,34 (1,39)	0,21 (0,95)	0,27 (1,03)
Δ EDP IGFI	2,42 (1,40)	1,95 (1,35)	1,14 (1,21)*
Δ IO (anos)	4,69 (3,47)	3,71 (1,49)	1,00 (1,00)**

EDP (Escore de desvio-padrão), Δ IO (Idade Óssea) * $p < 0,05$ em relação ao grupo DGGH, ** $p < 0,01$ em relação ao grupo DGGH.

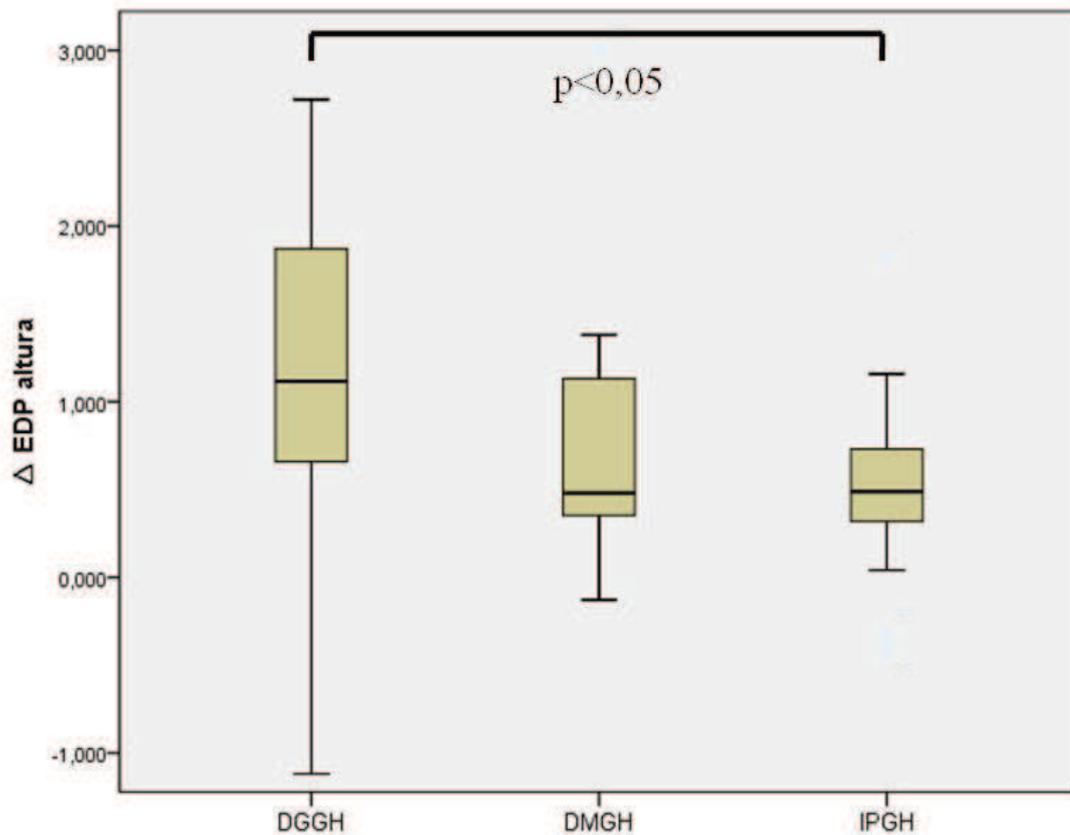


Gráfico 5: Representação gráfica do incremento do escore do desvio-padrão da altura (Δ EDP altura) nos grupos deficiência grave de GH (DGGH), deficiência moderada de GH (DMGH) e Insensibilidade parcial ao GH (IPGH).

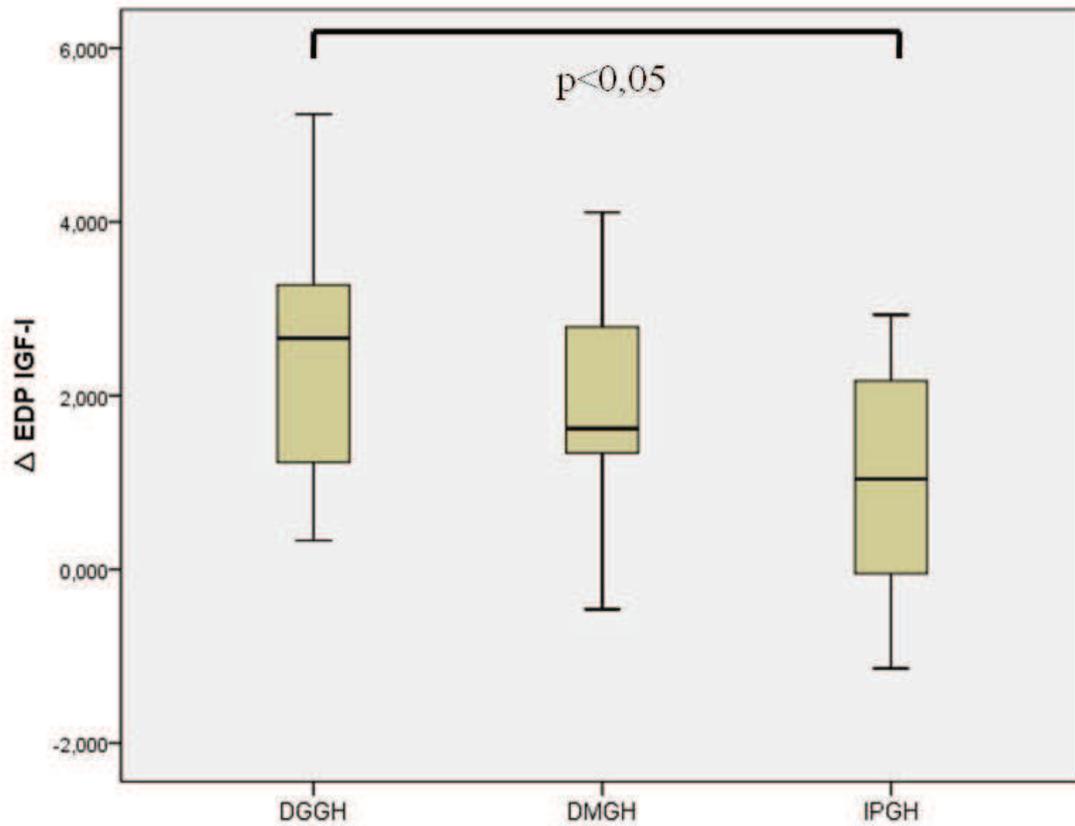


Gráfico 6: Representação gráfica do incremento do escore do desvio-padrão do IGF-I (Δ EDP IGF-I) nos grupos deficiência grave de GH (DGGH), deficiência moderada de GH (DMGH) e Insensibilidade parcial ao GH (IPGH).

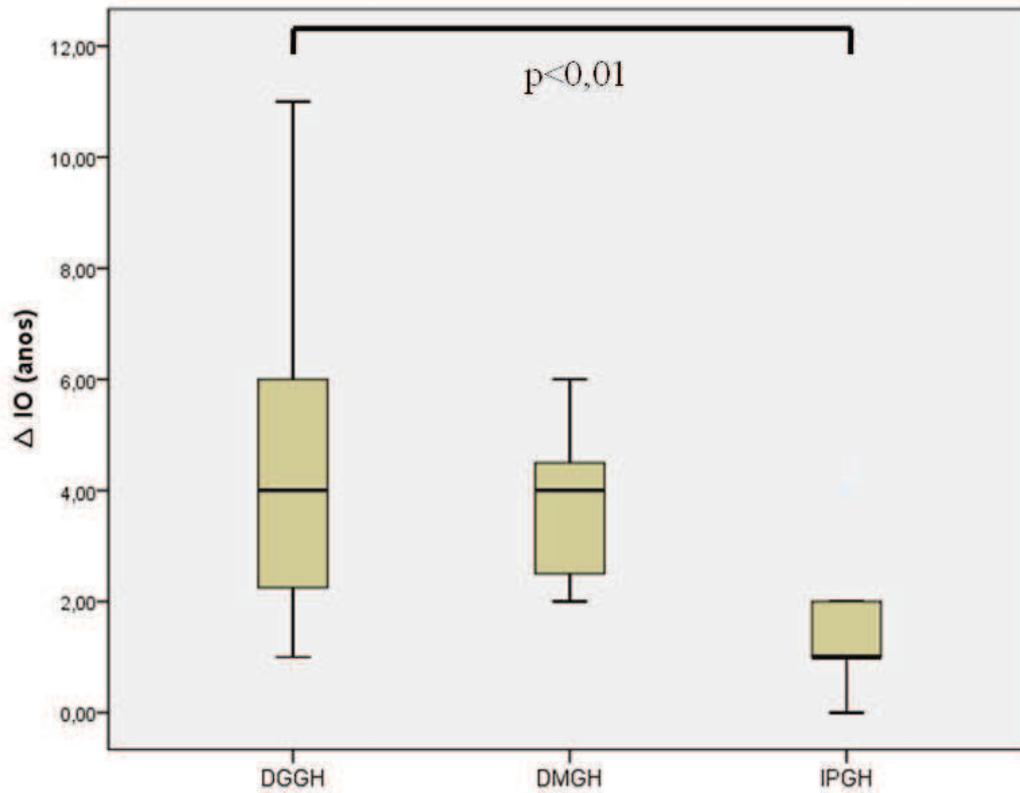


Gráfico 7: Representação gráfica do incremento da idade óssea (Δ IO) em anos, nos grupos deficiência grave de GH (DGGH), deficiência moderada de GH (DMGH) e Insensibilidade parcial ao GH (IPGH).

6. DISCUSSÃO

6 DISCUSSÃO

Nossos dados demonstram que o incremento no EDP da altura, do IGF-I e da IO foi menor no grupo IPGH que no grupo DGGH. Este resultado pode estar relacionado ao menor EDP da altura, do IGF-I e da IO no grupo DGGH, fatores que garantem a eficácia terapêutica com o GH na DGGH. Além deste uso, o GH tem indicação para nove condições não deficientes de GH, incluindo a BEI (PEDICELLI *et al.*, 2009; MAHESHWARI *et al.*, 2011; KEMP; FRINDIK, 2011; BLIZZARD, 2012).

A BEI é uma condição onde indivíduos apresentam EDP da estatura inferior a -2,25, sem evidências de doenças endócrinas, sistêmicas, nutricionais ou anormalidades cromossômicas. Pode ser considerada como parte do processo contínuo que se limita entre a DGH e a normalidade, cobrindo diferentes graus de secreção de GH e capacidade de resposta ao mesmo (RANKE, 1996; PEDICELLI *et al.*, 2009). Sua definição pode incluir o pico de GH, nos testes de estímulo, maior que 10 ng/ml (KEMP; FRINDIK, 2010). O nosso critério diagnóstico para a IPGH exclui as crianças com BE com pico de GH entre 10 e 18 ng/ml, que apresentam um perfil de secreção de GH aparentemente normal.

A IPGH é definida como uma variante da Síndrome da Insensibilidade ao GH (Síndrome de Laron) caracterizada por menor redução estatural, ausência de anormalidades faciais e concentrações de IGF-I próximas do limite inferior da normalidade. Em tese a IPGH pode ser sobrepujada pela terapia com GH (SAVAGE *et al.*, 2001; COHEN *et al.*, 2010; ALBIN *et al.*, 2011). O teste clássico de geração do IGF-I não é útil na IPGH (SAVAGE *et al.*, 2001). Desta forma crianças com BE, com hiper-resposta ao GH aos testes de estímulo e com IGF-I em faixa inferior da normalidade podem ser englobados nesta categoria (SAVAGE *et al.*, 2001; MARTINELLI JUNIOR, 2007). Mutações heterozigóticas no receptor do GH ou defeitos pós sinalização podem ser causa dessa redução estatural (WOODS *et al.*, 1997; ATTIE, 2000; SAVAGE *et al.*, 2001). Como a triagem molecular é restrita a poucos centros, avalia-se neste trabalho a eventualidade do diagnóstico hormonal ser suficiente para a indicação ao tratamento com GH.

A mediana de incremento no EDP da altura no grupo com IPGH (0,48) foi similar ao incremento do EDP da altura (0,5) descrito no tratamento com GH na BEI (LESAGE *et al.*, 1991; QUIGLEY *et al.*, 2005; BELL *et al.*, 2010; BANG, 2011) e de outras condições não deficientes de GH para os quais a terapia com GH tem sido aprovada (ALLEN, 1997). Este achado provavelmente indica que a dose de GH na IPGH deve ser titulada de forma a manter

o EDP do IGF-I na faixa superior de normalidade idealmente próximo de + 2 conforme sugerido por Cohen et al (COHEN *et al.*, 2010). Este autor comparou dois grupos de crianças pré-puberes com IGF-I subnormal: DGH (pico de GH menor que 7ng/ml) e BEI (pico de GH maior que 7ng/ml). Na BEI, a estratégia de manter o EDP do IGF-I em torno de +2, requereu maiores doses de GH (medianas 119 e 65 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{dia}$ respectivamente) sugerindo IPGH no segundo grupo. A nossa definição de IPGH com pico de GH maior que 18ng/ml define estes pacientes com maior acurácia.

O tratamento com GH nas crianças com IPGH pode ter consequências além da estatura, haja vista que estas crianças apresentam maior quantidade de gordura (MILANI, 2009) devido provavelmente ao comprometimento da ação lipolítica e anabólica do GH (FISCHER *et al.*, 2004; MAURAS; HAYMOND, 2005; YUEN; DUNGER, 2006; OLIVEIRA *et al.*, 2011). Desta forma, o tratamento com GH pode ser importante para o estabelecimento de uma composição corporal adequada, além do eventual ganho estatural.

Mostramos que o tratamento com GH é muito importante para a realização da composição corporal no final da puberdade em DGGH (GLEESON *et al.*, 2007) e os indivíduos heterozigóticos para a mutação inativa do gene do receptor do GH, têm a composição corporal anormal (PEREIRA *et al.*, 2007).

Embora se necessite do completo estabelecimento do perfil de segurança vários anos após a sua suspensão, o tratamento com GH é seguro e o conceito de individualização da terapêutica cada vez mais se expande (ALLEN, 1997; KEMP *et al.*, 2005; GEFFNER; DUNGER, 2007; KRISTRO *et al.*, 2009; COHEN *et al.*, 2010; BANG, 2011; MAHESHWARI *et al.*, 2011; BLIZZARD, 2012).

No entanto, a terapia com GH espera o pleno estabelecimento do perfil de segurança, vários anos após a sua interrupção. O relatório francês do "Estudo da segurança e adequação do tratamento de hormônio do crescimento na Europa" (SAGhE), avaliou a mortalidade a longo prazo de 6928 crianças tratadas com GH e acompanhados por 17 anos (DGGH, BEI, ou PIG) entre 1985 e 1996, relataram 30% de aumento do risco de morte, devido principalmente, para tumores ósseos e hemorragia cerebral, quando as doses de terapia com GH utilizado foram superiores a 50 $\mu\text{g} / \text{kg} / \text{dia}$ (CAREL *et al.*, 2012). No relatório SAGhE, segundo a Bélgica, Holanda e Suécia, entre 21 óbitos, 12 foram devido a acidentes e 4 foram suicídios. Nenhum dos pacientes morreu de câncer ou doenças cardiovasculares. Doses de GH diárias não ultrapassaram 36 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{dia}$ em nenhum dos pacientes falecidos

(SÄVENDAHL *et al.*, 2012). Apesar deste estudo, a FDA acredita que os benefícios de continuar o tratamento com GH superem o risco potencial (FDA, 2011).

O tratamento com GH na IPGH para ser efetivo deveria utilizar o esquema de titulação de doses de GH obtendo-se um EDP do IGF-I próximo a +2 (COHEN *et al.*, 2010). A lógica da proposição parece apropriada, porém a segurança deste esquema necessita de estudos em longo prazo.

Por outro lado, a resposta ao tratamento com GH foi similar nos grupos DGGH e DMGH. Isto significa que pode haver uma superposição de resposta entre crianças cujo pico de GH seja menor que 5 ng/ml e em crianças com valor de pico entre 5 a 10 ng/ml. Considerando que a maioria das crianças com DGH deve se situar nessa ultima faixa (BANG, 2011), parece exagerado a exigência do valor de corte de 5ng/ml para exigência do tratamento. É possível que a secreção de GH na faixa de 5 a 10 ng/ml possa ser insuficiente para crianças com IPGH. Aproximadamente um terço das crianças com DGH ou BEI falha para aumentar o EDP da altura em 0,5 durante o primeiro ano de tratamento, sugerindo que as doses de GH são insuficientes para obter resposta em função de alguma IPGH (COHEN *et al.*, 2010). Este último autor definiu a DGH com valor de pico menor que 7ng/ml. Como a nossa definição de DMGH inclui indivíduos com pico de GH entre 5 e 10ng/ml, nosso grupo com DMGH pode envolver crianças com DGH e com BEI definidas por pico de GH menor que 7 ng/ml, respectivamente. (BIDLINGMAIER; FREDA, 2010; COHEN *et al.*, 2010).

Nosso trabalho tem algumas limitações. Trata-se do estudo retrospectivo com análise de prontuários, dependendo da qualidade do registro dos dados, dos laudos da IO e das metodologias de dosagens do GH. Outro problema é o estágio puberal mais avançado nos grupos com IPGH e DMGH. Como na BEI o aumento da estatura final deve-se ao crescimento de crianças pré-puberal e correlaciona-se com a velocidade de crescimento no 1º ano de tratamento (SAENGER *et al.*, 1998; BANG, 2011), a maior proporção de crianças púberes nos dois últimos grupos pode ter reduzido o crescimento destas crianças. Uma limitação adicional seria o fato do nosso trabalho não incluir grupos controles de crianças normais ou com BEI sem tratamento. A comparação com crianças normais foi efetuada indiretamente, haja vista que todos os dados foram expressos em escore de desvio-padrão para crianças normais. A ausência de um grupo controle de crianças com BEI não tratadas não invalida o objetivo do trabalho de selecionar grupos particulares dentro do espectro da BEI para uma indicação mais racional da terapia com GH.

Em conclusão, os resultados obtidos parecem indicar que IPGH e DMGH podem se beneficiar com o tratamento com GH, especialmente se iniciado na pré-puberdade. Nestas duas últimas condições, a dose do GH deve ser titulada de sorte a manter o IGF-I em faixas superiores da normalidade.

7. CONCLUSÃO

7 CONCLUSÃO

1. O EDP da altura dos grupos IPGH e DMGH foram maiores que o do DGGH
2. O Δ EDP da altura foi menor no grupo com IPGH que no DGGH
3. O Δ EDP da altura no grupo DMGH foi similar ao do grupo DGGH
4. O Δ EDP do IGF-I foi menor no grupo IPGH que no DGGH

REFERÊNCIAS

REFERÊNCIAS

AGUIAR-OLIVEIRA, M.H. *et al.* Effect of Severe Growth Hormone (GH) Deficiency due to a Mutation in the GH-Releasing Hormone receptor Insulin- Like Factors (IGf-I), IGF-Binding Proteins and ternary Complex Formation Throughout Life. **J Clin Endocrinol Metab**, v.84, p.4118-4125, 1999.

AGUIAR-OLIVEIRA, M.H. *et al.*, Longevity in untreated congenital growth hormone deficiency due to a homozygous mutations in the GHRH receptor gene. **J Clin Endocrinol Metab**, v.95, p.714-721, 2010.

AGUIAR-OLIVEIRA M.H. *et al.* Baixa Estatura em Francisco Bandeira, Hans Graf, Luiz Griz, Manuel Faria e Marise Lazaretti-Castro, **Endocrinologia e Diabetes**. 2 ed.. Medbook-Editora Científica LTDA. 2009, p.579-593.

AGUIAR-OLIVEIRA M.H; SALVATORI R. “Lifetime growth hormone (GH) deficiency: impact on growth, metabolism, body composition and survival capacity” in Victor R (eds), **Handbook of Growth and Growth Monitoring in Health and Disease**. 1 ed. Springer. 2012, Cap 160, p2699-2610.

ALBIN, A.K. *et al.* Does growth hormone treatment influence pubertal development in short children? **Horm Res Paediatr**, v.76, p. 262-272, 2011.

ALLEN, D.B. *et al.* Risk of leukemia in children treated with human growth hormone: review and reanalysis. **J Paediatr**, v.131, p. 32-36, 1997.

ATTIE, K.M. Genetic studies in idiopathic short stature. **Curr Opin Paediatr**, v.12, p.400-4, 2000.

BANG, P. Principles of growth hormone and insulin-like growth factor-I treatment in children with idiopathic short stature. **Horm Res Paediatr**, v.76(3), p. 24-26, 2011.

BANG, P. *et al.* A comparasion of different definitions of growth response in short prepubertal children treated with growth hormone. **Horm Res Paediatr**, v.75 (5), p. 335-345, 2011.

BELL, J. *et al.* Long-term safety of recombinant human growth hormone in children. **J Clin Endocrinol Metab**, v.95, p. 167-177, 2010.

BIDLINGMAIER, M.; FREDA P.U. Measurement of human growth hormone by immunoassays: current status, unsolved problems and clinical consequences. **Growth Horm IGF Res**, v.20, p.10-25, 2010.

BLIZZARD, R.M. History of growth hormone therapy. **Indian J Pediatr**, v.79 (1), p. 87-91, 2012.

CAREL J.C. *et al.* Long-Term Mortality after Recombinant Growth Hormone Treatment for Isolated Growth Hormone Deficiency or Childhood Short Stature: Preliminary Report of the French SAGhE Study. **J Clin Endocrinol Metab**, v. 97(2), p.416-25, 2012.

COHEN, P. *et al.* Variable Degree of Growth Hormone (GH) and Insulin-Like Growth Factor (IGF) Sensitivity in Children with Idiopathic Short Stature Compared with GH-Deficient Patients: Evidence from an IGF-Based Dosing Study of Short Children. **J Clin Endocrinol Metab**, v. 95(5), p.2089–2098, 2010.

CUNEO, R.C. *et al.* The Growth Hormone Deficiency in adults. **Clin Endocrinol**, v.37, p.387-397, 1992.

CORREA-SILVA, S.R.; CUNHA DE SÁ, L.B.P.; LENGYEL, A.J. Ghrelina e Secretagogos do Hormônio de Crescimento (GHS): Modulação da Secreção do Hormônio de Crescimento e Perspectivas Terapêuticas. **Arq Bras Endocrinol Metab**, v.52(5), p.726-733, 2008.

COTTERILL A.M. *et al.* The insulin-like growth factor I generation test in investigation of short stature. **Acta Paediatrica**, v.49, (supl. 399), p. 128-130, 1994.

CLAYTON, P.E.; FREETH, J.S.; NORMAN. M.R. Congenital growth hormone insensitivity syndromes and their relevance to idiopathic short stature. **Clinical Endocrinology**, v.50, p. 275-283, 1999.

FDA. *Food and Drug Administration*, 2011. Disponível em <http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/ucm237773.htm>. Acesso em: 24 abr. 2011.

FISCHER-POSOVSKY, P. *et al.* Inhibition of death receptor mediated apoptosis in human adipocytes by insulin-like growth factor I (IGF-I)/IGF-I receptor autocrine circuit. **Endocrinology**, v.145 (4), p. 1849-1859, 2004.

FRASIER, S.D. The not-so-good old days: working with pituitary growth hormone in North America, 1956–1985. **J Pediatr**, v.131(2), p.S1–S4, 1997.

GEFFNER, M.E; DUNGER, D.B. Future directions: growth prediction models. **Horm Res**, v.68(5), p. 51-56, 2007.

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**, v.85, p.3990-3993, 2000.

GLEESON, H. *et al.* Metabolic effects of growth hormone (GH) replacement in children and adolescents with severe isolated GH deficiency due to a GHRH receptor mutation. **Clin Endocrinol (Oxf)**, v.66(4), p.466-74, 2007.

HINTZ, R.L. The prismatic case of Creutzfeldt-Jacob disease associated with primary growth hormone treatment. **J Clin Endocrinol Metab**, v. 80(8), p.2298–2301, 1995.

HERTEL, N.T. *et al.* Growth hormone treatment in 35 prepubertal children with achondroplasia: a five-year dose-response trial. **Acta Paediatr**, v.94 (10), p. 1402-1410, 2005.

JONES, J.I; CLEMMONS, D.R. Insulin-like growth factors and their binding proteins: biological actions. **Endocr Rev**, v.16, p.3-34,1995.

KEMP, S.F *et al.* Efficacy and safety results of long-term growth hormone treatment of idiopathic short stature. **J Clin Endocrinol Metab**, v.90 (9), p. 5247-5253, 2005.

KEMP, S.F.; FRINDIK, J.P. Managing idiopathic short stature: role of somatropin (rDNA origin) for injection. **Biologics: Targets & Therapy**, v.4, p.147-155, 2010.

KEMP, S.F.; FRINDIK, J.P. Emerging options in growth hormone therapy: an update. **Drug Design, Development and Therapy**, v.5, p.411–419, 2011.

KRISTRO, M. B. *et al.* Growth hormone (GH) dosing during catch-up growth guided by individual responsiveness decreases growth response variability in prepubertal children with GH deficiency or idiopathic short stature. **J Clin Endocrinol Metab**, v.94, p. 483-490, 2009.

LARON, Z. Somatomedin, insulin, growth hormone and growth: a review; Isr. 1. **Med. Sci**, v.18, p.823-829, 1982.

LARON, Z.; BLUM W.; CHATELAIN P. Classification of growth hormone insensitivity syndrome. **Journal of Pediatrics**, v.122, p.241, 1993.

LARON, Z. Growth Hormone Insensitivity (Laron Syndrome). **Reviews in Endocrine & Metabolic Disorders**, v.3, p.347-355, 2002.

LESAGE, C. *et al.* Near-normalization of adolescent height with growth hormone therapy in very short children without growth hormone deficiency. **J Pediatr**, v.119, p. 29-34, 1991.

MAHESHWARI, N. *et al.* Idiopathic Short Stature: Decision Making in Growth Hormone Use. **Indian J Pediatr**. 2011.

MARTINELLI JÚNIOR, C.E. *et al.* Diagnóstico da Deficiência de Hormônio de Crescimento, a Rigor de IGF-1. **Arq Bras Endocrinol Metab**, v.46, p.27-33, 2002.

MARTINELLI JUNIOR, C.E. **Influência dos glicocorticóides na regulação do sistema IGF (insulin-like growth factor) em crianças e in vitro**. 1996. Tese de Doutorado, Ribeirão Preto: Universidade de São Paulo, p. 1-232.

MARTINELLI JÚNIOR, C.E. *et al.* Final Height in patients with idiopathic short stature and high growth hormone responses to stimulation tests. **Horm Res**, v.67, p.224-230, 2007.

MAURAS, N; HAYMOND, M.W. Are the metabolic effects of GH and IGF-I separable? **Growth Hormone & IGF Research**, v.15 (1), p. 19-27, 2005.

MILANI, S.L.S. **Caracterização Clínica e Laboratorial de Crianças e Adolescentes com Insensibilidade Parcial ao Hormônio de Crescimento ou ao IGF-I**. 2009.105p. Tese (Doutorado em Pediatria) – Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo.

MINISTÉRIO DA SAÚDE. **Portaria nº 110, protocolo clínicas e diretrizes terapêuticas – hipopituitarismo**, 10 de março de 2010.

OLIVEIRA, C.R.P. *et al.* Papel Emergente do Eixo GH/IGF-I no Controle Cardiometabólico. **Arq Bras Cardiol**, v. 97(5), p.434-439, 2011.

OLIVEIRA-NETO *et al.* Cephalometric features in isolated growth hormone deficiency. **Angle Orthodontist**, v.81(4), 2011.

PEREIRA, R.M.C. *et al.* Heterozygosity for a mutation in the growth hormone-releasing hormone receptor gene does not influence adult stature, but affects body composition. **J Clin Endocrinol Metab**, v. 92, p. 2353-2357, 2007.

PEDICELLI, S. *et al.* Controversies in the Definition and Treatment of Idiopathic Short Stature (ISS). **J Clin Res Ped Endo**, v.1(3), p.105–115, 2009.

QUIGLEY, C.A. *et al.* Safety of growth hormone treatment in pediatric patients with idiopathic short stature. **J Clin Endocrinol Metab**, v.90, p. 5188-5196, 2005.

ROSENFELD, R.G.; ROSENBLOOM, A.L.; GUEVARA-AGUIRRE, J. Growth hormone insensitivity due to primary GH receptor deficiency. **Endocrine Reviews**, v.15, p. 369, 1994.

RANKE, MB. Towards a consensus on the definition of idiopathic short stature. **Horm Res**, v. 45, p. 64-66, 1996.

SAENGER, P. *et al.* Metabolic consequences of 5-year growth hormone therapy in children treated with GH for idiopathic short stature. Genentech Collaborative Study Group. **J Clin Endocrinol Metab**, v 83, p. 3115-3120, 1998.

SALVATORI, R. *et al.* Familial dwarfism due to a novel mutation in the growth hormone – releasing hormone receptor gene. **J Clin Endocrinol Metab**, v.84 (3), p.917-923, 1999.

SAVAGE, M.O *et al.* Clinical features and endocrine status in patients with growth hormone insensitivity (Laron syndrome). **J Clin Endocrinol Metab**, v. 77 (6), p. 1465-1471, 1993.

SAVAGE, M.O.; ROSENFELD, R.G. Growth hormone insensitivity: A proposed revised classification. **Acta Paediatr**, p.428:147. 1999.

SAVAGE M.O *et al.* Growth hormone insensitivity: pathophysiology, diagnosis, clinical variation and future perspectives. **Horm Res**, v.2, p. 32-35, 2001.

SÄVENDAHL L *et al.* Long-Term Mortality and Causes of Death in Isolated GHD, ISS, and SGA Patients Treated with Recombinant Growth Hormone during Childhood in Belgium, The

Netherlands, and Sweden: Preliminary Report of 3 Countries Participating in the EU SAGhE Study. **J Clin Endocrinol Metab** v.97 (2), p. 213-7, 2012.

SHALET, S.M *et al.* The Diagnosis of Growth Hormone Deficiency in Children and Adults. **Endocrine Reviews**, v.19 (2), p.203–223, 1998.

SIZONENKO, P. C. *et al.* Diagnosis and management of growth hormone deficiency in childhood and adolescence: Part 1: Diagnosis of growth hormone deficiency. **Growth Horm IGF Res**, v.11 (3), p.137-165, 2001.

SOUZA, A.H.O. *et al.*, 2004. Hormônio do Crescimento ou Somatotrófico: Novas Perspectivas na Deficiência Isolada de GH a Partir da Descrição da Mutação no Gene do Receptor do GHRH nos Indivíduos da Cidade de Itabaianinha, Brasil. **Arq Bras Endocrinol Metab**, v.48(3) p. 406-413, 2004.

TAUBER, M. Growth hormone testing in KIGS. In: Ranke MB, Price DA, Reiter EO, editors. **Growth hormone therapy in pediatrics – 20 years of KIGS**. Basel, Karger, p.54-85, 2007.

TANAKA, *et al.* The comparasion of the effects of short-term growth hormone treatment in patients with Achondroplasia and with hypochondroplasia. **Endocrine Journal**, v, 50 (1), p.69-75, 2003.

TANNER, J.M.; GOLDSTEIN, H.; WHITEHOUSE, R.H. Standards for children's height at ages 29 years allowing for height of parents. **Archives of Diseases in Childhood**, v.45,p.755-762, 1970.

UNDERWOOD, L.E.; VAN, W.Y.K.J.J. Normal and aberrant growth. In: WILSON, J.D.; FOSTER, D.W.(eds). **Textbook of Endocrinology**. 8.ed. Philadelphia: W.B. Saunders CO, 1992. p. 1079-1138.

VAGEESH, S. A. History of growth hormone therapy. **Indian Journal of Endocrinology and Metabolism**, v.15 (3), p.S162–S165. 2011.

YUEN, K.C.J; DUNGER, D.B. Impact of treatment with recombinant human GH and IGF-I on visceral adipose tissue and glucose homeostasis in adults. **Growth Horm IGF Res**, v. 16(1), p.55-61, 2006.

WOODS, R. A *et al.* Phenotype: genotype relationships in growth hormone insensitivity syndrome. **J Clin Endocrinol Metab**, v. 82, p. 3529-35, 1997.

WILSON, D.M; FRANE, J. A brief review of the use and utility of growth hormone stimulation testing in the NCGS: do problems and clinical consequences. **Growth Horm IGF Res**, v. 15(A), p.21-25, 2005.

APÊNDICE A

**UNIVERSIDADE FEDERAL DE SERGIPE
PRÓ-REITORIA DE PÓS-GRADUAÇÃO E PESQUISA
NÚCLEO DE PÓS GRADUAÇÃO EM MEDICINA
MESTRADO EM CIÊNCIAS DA SAUDE
PESQUISA: EFEITO DO TRATAMENTO COM HORMÔNIO DE
CRESCIMENTO NABAIXA ESTATURA IDIOPÁTICA COM DEFICIÊNCIA
MODERADA DO GH OU NA INSENSIBILIDADE PARCIAL GH**

INSTRUMENTO DE AVALIAÇÃO DOS PRONTUÁRIOS

Autora: Daniela Felix Cardoso

Orientador: Prof. Dr. Manuel Hermínio de Aguiar Oliveira

Nº: _____ Dr^{o(a)}: _____
Grupo: _____
Nome: _____
Idade atual: _____ Naturalidade: _____
1ª Aplicação de GH: _____
Teste de Estímulo: _____
Antecedente familiar de BE: () SIM () NÃO
Consangüinidade: () SIM () NÃO
A. Patológica: () S. Turner () Nefropatia ()
Hepatopatia () Outros
Peso ao nascer: _____ Altura ao nascer: _____
Estatura do Pai: _____ Estatura da Mãe: _____ Altura Alvo: _____
Parto: () Cesárea () Normal ap. Cefálica () Normal ap. Pélvica
T. Clonidina: 0 30 45 60
GH _____
75 90 120

ITT	0	15	30	45	60	90	120
GH							
F(cortisol)							
Glicemia							

Pico GHc: _____ PRL: _____ T4L: _____ TSH: _____

Anti-TPO: _____ FSH: _____ LH: _____

Pico GHi: _____ Testo: _____ Estradiol: _____ Cortisol: _____

RNM: Hipoplasia da hipófise ()

Alteração de haste ()

Neuro-hipófise ectópica: ()

Paciente	Idade inicial	Idade final	Sexo	Altura inicial	EDP altura inicial	Peso inicial	EDP peso inicial

IMC inicial	EDP IMC inicial	Altura atual	EDP altura atual	Δ EDP altura	Peso final	EDP peso final

Δ EDP peso	IMC final	EDP IMC final	Δ EDP IMC	Estatura-alvo	EDP estatura-alvo	Duração do tratamento

EDP IGF-I inicial	EDP IGF-I final	Δ EDP IGF-I	Estágio puberal inicial	Estágio puberal final	Dose inicial

Velocidade inicial	Velocidade final	Grupo	Pico GH	IO inicial	IO final	Δ IO

Diagnóstico: DGGH() DMGH() IPGH()

DGH associada a _____

Diagnóstico etiológico:

APÊNDICE B

DECLARAÇÃO DO HU DA UNIVERSIDADE FEDERAL DE SERGIPE (UFS)

DECLARAÇÃO

Declaro, para os devidos fins específicos de viabilizar a execução da pesquisa intitulada **Avaliação da resposta ao tratamento com hormônio de crescimento (GH) em crianças com diferentes padrões de secreção de GH**, que autorizo o uso de prontuários dos pacientes do Arquivo do Hospital Universitário (HU) pela pesquisadora **Daniela Felix Cardoso**, sob responsabilidade do pesquisador **Dr^o Manuel Hermínio de Oliveira Aguiar**, para a coleta das informações necessárias para a realização da pesquisa acima citada.

Ciente de que sua metodologia será desenvolvida conforme a resolução CNS 196/96 e as demais resoluções complementares, autorizo a realização da pesquisa nesta Instituição.

Aracaju, 21 de maio de 2010-05-2010



Profª Drª Ângela Maria da Silva

APÊNDICE C

DECLARAÇÃO DO CASE (CENTRO DE ATENÇÃO À SAÚDE)

DECLARAÇÃO

Declaro, para os fins específicos de viabilizar a execução da pesquisa intitulada **Avaliação da resposta ao tratamento com hormônio de crescimento (GH) em crianças com diferentes padrões de secreção de GH**, que autorizo o uso dos prontuários dos pacientes do Arquivo do CASE (Centro de Atenção a Saúde de Sergipe) pela pesquisadora **Daniela Felix Cardoso**, sob a responsabilidade do pesquisador **Drº Manuel Hermínio de Oliveira Aguiar**, para a coleta das informações necessárias para a realização da pesquisa acima citada.

Ciente de que sua metodologia será desenvolvida conforme a resolução CNS 196/96 e as demais resoluções complementares autorizo a realização da pesquisa nesta Instituição.

Obs.: a pesquisa está liberada, entretanto não deverá ser liberada os prontuários do CASE.

Aracaju, 14 de maio 2010


Drª Hortência Maria Bezerra Cavalcanti

CPF:

Hortência Maria Bezerra Cavalcanti
Coordenadora Geral
CASE

ANEXO A - TABELA DOS NÍVEIS SÉRICOS DE IGF-I

XII. VALORES ESPERADOS

Cada laboratório deve estabelecer os seus próprios valores esperados. A tabela a seguir descreve os níveis séricos de IGF-I determinados em três estudos individuais utilizando o kit IRMA IGF-I DSL-5600. Os dados pediátricos foram obtidos para crianças com padrões normais de altura e crescimento. Todos os valores são expressos em ng/mL.

Valores Normais de IGF-1 para Meninas

Idade	-2SD	-1.5SD	-1SD	Média	+1SD	+1.5SD	+2SD
3.0	38	67	95	152	209	238	266
3.5	26	65	104	182	260	299	339
4.0	24	69	114	203	293	338	382
4.5	29	77	124	218	313	360	408
5.0	39	87	135	231	327	375	423
5.5	50	98	146	242	338	386	434
6.0	62	110	158	254	350	398	446
6.5	73	121	170	267	365	413	462
7.0	82	132	183	283	383	434	484
7.5	90	143	196	301	407	460	512
8.0	97	153	209	322	435	491	547
8.5	102	163	224	345	466	527	588
9.0	107	173	239	370	501	566	632
9.5	113	183	254	395	536	607	678
10.0	119	194	270	421	572	647	723
10.5	126	206	286	446	606	685	765
11.0	136	219	302	469	636	719	802
11.5	147	233	319	490	661	747	832
12.0	161	248	334	507	680	767	853
12.5	177	263	349	521	693	779	865
13.0	195	279	363	530	698	782	866
13.5	212	293	374	535	696	777	858
14.0	228	305	381	535	689	765	842
14.5	240	312	385	531	677	750	822
15.0	244	314	384	524	664	733	803
15.5	237	307	376	514	653	722	791
16.0	215	287	360	505	649	722	794
16.5	171	252	334	497	660	741	823
17.0	98	197	296	494	691	790	889

Valores Normais de IGF-1 para Meninos

Idade	-2SD	-1.5SD	-1SD	Média	+1SD	+1.5SD	+2SD
3.0	34	80	127	219	312	358	405
3.5	26	79	132	238	345	398	451
4.0	27	82	137	248	359	414	470
4.5	33	87	142	251	361	415	470
5.0	42	94	146	250	354	406	458
5.5	51	100	149	246	343	392	440
6.0	60	105	151	241	332	377	422
6.5	67	110	152	237	322	364	407
7.0	72	113	153	235	316	357	397
7.5	75	115	155	235	316	356	396
8.0	76	117	158	240	322	363	404
8.5	74	118	162	249	336	379	423
9.0	72	119	167	262	357	404	452
9.5	69	122	175	280	385	438	490
10.0	67	126	184	302	420	479	537
10.5	66	131	197	328	460	525	591
11.0	67	139	212	358	504	576	649
11.5	70	150	230	390	550	630	710
12.0	77	163	250	423	597	683	770
12.5	87	179	272	457	641	734	826
13.0	101	198	295	488	682	779	876
13.5	118	217	317	517	716	816	913
14.0	137	237	338	540	741	842	942
14.5	157	256	356	555	754	853	952
15.0	177	273	368	560	751	847	942
15.5	194	283	373	552	731	820	910
16.0	205	285	366	528	690	770	851
16.5	206	276	346	485	625	694	764
17.0	194	250	307	420	533	590	646

HOMENS ADULTOS

IDADE (Anos)	N	MÉDIA	SD	MEDIANA	Valor Absoluto
18-20	23	489.0	206.7	475.0	197.0 - 956.0
20-23	29	420.1	114.7	413.0	215.0 - 628.0
23-25	23	320.7	106.3	304.0	169.0 - 591.0
25-30	47	236.7	81.2	241.0	119.0 - 476.0
30-40	41	211.9	102.5	188.0	100.0 - 494.0

MULHERES ADULTAS

IDADE (Anos)	N	MÉDIA	SD	MEDIANA	Valor Absoluto
18-20	15	367.9	106.1	341.0	193.0 - 575.0
20-23	25	288.9	109.8	279.0	110.0 - 521.0
23-25	19	274.9	93.1	273.0	129.0 - 480.0
25-30	45	253.5	106.6	236.0	96.0 - 502.0
30-40	54	217.7	76.2	209.0	130.0 - 354.0

ADULTOS HOMENS E MULHERES COMBINADOS

IDADE (Anos)	N	MÉDIA	SD	MEDIANA	Valor Absoluto
30-40	80	214.0	88.3	193.5	100.0 - 494.0
40-50	43	180.4	48.3	175.0	101.0 - 303.0
50-70	41	153.7	49.3	145.0	78.0 - 258.0

XIII. CARACTERÍSTICAS DE DESEMPENHO

Todas as características de desempenho são expressas em ng/mL. Para converter para nmol/L:

$$\text{ng/mL} \times 0,13 = \text{nmol/L}$$

ANEXO B

PARECER DO COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA



UNIVERSIDADE FEDERAL DE SERGIPE
HOSPITAL UNIVERSITÁRIO
COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA ENVOLVENDO SERES HUMANOS
CAMPUS DA SAÚDE PROF. JOÃO CARDOSO NASCIMENTO JR
Rua Cláudio Batista s/n - Prédio do Centro de Pesquisas Biomédicas - Bairro
Sanatório
CEP: 49060-100 Aracaju -SE / Fone/Fax:(79) 2105-1805
E-mail: cephu@ufs.br

DECLARAÇÃO

Declaro, para os devidos fins, que o Projeto de pesquisa intitulado: "AVALIAÇÃO DA RESPOSTA AO TRATAMENTO COM HORMÔNIO DE CRESCIMENTO (GH) EM CRIANÇAS COM BAIXA ESTATURA", Nº CAAE – 0055.0.107.000-10, sob a orientação do Prof. Dr. Manuel Herminio de Aguiar Oliveira, tratando-se do projeto de pesquisa apresentado como requisito para a seleção ao Programa de Mestrado em Ciências da Saúde, do Núcleo de Pós-Graduação em Medicina desta Universidade, da mestrandia **Daniela Felix Cardoso**, foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa Envolvendo Seres Humanos da Universidade Federal de Sergipe - CEP/UFS em reunião realizada dia 11/06/2010.

Cabe ao pesquisador apresentar ao CEP/UFS, os relatórios parciais e final sobre a pesquisa (Res. CNS 196/96).

Aracaju, 14 de junho de 2010.


Prof. Dr. Manuel Herminio de Aguiar Oliveira
Coordenador do CEP/UFS

Dados do SPSS

Grupo de Deficiência grave de GH (DGGH)

Número Paciente	Nome	Sexo	Idade inicial	Altura inicial	EDP da altura inicial	Peso inicial	EDP do peso inicial
1	ES	F	8,364	109,30	-3,593	22,00	-1,32
2	VOS	M	10,391	119,50	-3,288	20,00	-3,86
3	ESAN	F	12,490	125,00	-3,896	22,00	-4,07
4	SAA	F	11,710	117,00	-4,381	21,80	-3,51
5	NCS	F	12,965	120,00	-5,057	24,90	-3,69
6	LSL	F	13,320	133,00	-3,501	45,00	-0,25
7	ESG	M	15,033	145,00	-2,973	35,00	-2,75
8	RMF	F	9,702	94,50	-6,901	13,60	-6,47
9	IMB	M	6,831	108,00	-2,525	18,50	-1,64
10	MSCVB	M	12,416	142,00	-1,183	48,30	0,98
11	ARJ	M	13,011	115,00	-5,071	19,40	-5,60
12	RSA	M	15,021	150,60	-2,273	35,00	-2,74
13	LSM	M	10,825	127,30	-2,322	24,30	-2,37
14	PDS	F	13,463	129,00	-4,216	30,50	-2,81
15	TSM	F	11,764	131,20	-2,422	39,10	-0,01
16	CASF	M	2,362	82,50	-2,281	10,40	-2,28
17	CVBL	M	12,808	129,50	-3,097	26,80	-2,87
18	IASP	M	3,187	88,00	-2,368	11,50	-2,48
19	FGN	F	11,447	135,60	-1,565	38,60	-0,10
Mean		10M/09F	10,90	121,15	-3,31	26,66	-2,51
Median			11,76	125,00	-3,09	24,30	-2,74
Std. Deviation			3,51	18,52	1,38	10,95	1,89
Kurtosis			1,45	-0,054	1,08	-0,61	0,09
Skewness			-1,37	-0,608	-0,90	0,45	-0,09

Grupo de Deficiência grave de GH (DGGH)

Número Paciente	IMC inicial	EDP do IMC inicial	EDP IGF-1 inicial	Estágio puberal inicial	Dose GH inicial	Velocidade inicial	IO inicial
1	18,41	1,027	-2,58	1,00	43,33	9,15	7,00
2	14,00	-1,811	-1,16	1,00	40,00	4,75	9,00
3	14,08	-2,498	-	1,00	50,00	5,77	7,00
4	15,92	-0,998	-2,73	1,00	43,33	8,51	10,00
5	17,29	-0,661	-2,75	1,00	36,67	3,99	7,00
6	25,43	-1,892	-2,97	2,00	33,33	2,00	12,00
7	16,64	-1,453	-2,55	1,00	40,00	7,26	-
8	15,22	-0,816	-	1,00	66,67	5,35	2,00
9	15,86	0,222	-2,25	1,00	53,33	8,02	5,00
10	23,95	2,029	-1,09	4,00	46,67	10,92	13,00
11	14,66	-2,149	-2,52	1,00	43,33	9,04	4,00
12	15,43	-2,326	-2,29	3,00	33,33	4,27	10,00
13	14,99	-1,136	-1,60	1,00	36,67	5,67	8,00
14	18,32	-0,318	-2,45	3,00	40,00	4,87	11,00
15	22,71	1,568	-2,83	4,00	50,00	7,45	10,75
16	15,28	-0,950	-	-	93,33	-	-
17	15,98	-1,092	-1,38	-	56,67	-	9,00
18	14,85	-1,054	-1,72	-	50,00	16,50	2,00
19	20,99	1,168	-1,19	3,00	43,33	8,04	11,00
Mean	17,36	-0,69	-2,12	1,82	47,36	7,15	8,10
Median	15,92	-0,99	-2,37	1,00	43,33	7,26	9,00
Std.	3,44	1,22	0,65	1,16	13,90	3,31	3,32
Deviation	0,59	-0,39	-1,41	-0,69	6,24	3,00	-0,52
Kurtosis	1,29	0,70	0,48	0,98	2,21	1,28	-0,57
Skewness							

Grupo de Deficiência grave de GH (DGGH)

Nome do paciente	Pico de GH	Estatura-alvo	EDP da estatura-alvo	Velocidade prévia	Duração do tratamento
1	0,16	157,0	-1,13	-	7,00
2	4,90	165,0	-1,93	3,53	1,00
3	0,54	159,0	-0,80	-	5,00
4	2,12	154,5	-1,54	3,27	4,00
5	0,60	141,0	-3,78	-	1,00
6	0,01	151,0	-2,12	-	1,00
7	2,16	175,0	-0,47	-	2,00
8	0,32	160,0	-0,63	2,43	10,00
9	3,50	170,0	-1,20	12,86	9,00
10	2,63	175,0	-0,47	-	1,00
11	0,93	156,0	-3,25	2,30	3,00
12	3,99	177,0	-0,18	5,08	3,00
13	2,20	168,0	-1,49	-	1,00
14	2,58	143,5	-3,37	-	4,00
15	1,60	155,0	-1,46	-	2,00
16	2,59	168,2	-1,46	-	1,00
17	3,50	175,0	-0,47	-	1,00
18	-	177,0	-0,18	-	2,00
19	2,40	153,0	-1,79	-	2,00
Mean	2,04	162,11	-1,46	4,91	3,15
Median	2,18	160,00	-1,46	3,40	2,00
Std. Deviation	1,40	11,22	1,06	4,01	2,77
Kurtosis	0,63	-0,95	0,10	4,70	1,33
Skewness	0,22	-0,23	-0,89	2,13	1,47

Grupo de Deficiência grave de GH (DGGH)

Nome do paciente	Idade final	Altura atual	EDP da altura atual	Peso final	EDP do peso final
1	16,00	157,00	-0,87	48,80	-0,66
2	13,00	131,50	-2,67	28,30	-2,29
3	19,00	152,00	-1,91	37,70	-3,37
4	20,00	144,70	-2,88	37,70	-2,60
5	17,00	139,00	-3,94	37,70	-2,85
6	16,00	145,00	-2,88	53,10	-0,16
7	18,00	161,50	-2,00	49,00	-1,98
8	21,00	149,50	-2,34	45,50	-1,85
9	16,00	167,00	-0,60	67,70	0,83
10	14,00	158,00	0,54	60,80	1,09
11	17,00	148,50	-3,33	37,70	-3,25
12	18,00	167,00	-1,43	46,70	-2,88
13	14,00	142,50	-1,54	31,50	-1,85
14	20,00	149,00	-2,39	48,50	-1,18
15	14,00	142,50	-2,31	47,50	-0,09
16	4,00	85,00	-3,40	12,12	-2,15
17	16,00	145,00	-3,32	34,50	-3,23
18	5,00	109,00	-0,27	17,50	-0,62
19	13,00	152,20	-0,86	65,30	1,74
Mean	15,31	144,52	-2,02	42,50	-1,44
Median	16,00	148,50	-2,31	45,50	-1,85
Std. Deviation	4,48	19,47	1,20	14,52	1,56
Kurtosis	2,19	4,43	-0,44	0,10	-0,66
Skewness	-1,43	-1,89	0,45	-0,25	0,62

Grupo de Deficiência grave de GH (DGGH)

Nome do paciente	IMC final	EDP IMC final	EDP IFG-I final	IO final	Dose de GH final	Velocidade final
1	19,79	-0,09	-	13,00	50,00	6,25
2	16,36	-0,76	-0,08	10,00	50,00	6,28
3	16,31	-2,42	-	-	66,67	2,45
4	18,00	-0,91	-0,17	15,00	66,67	3,77
5	19,51	-0,33	0,50	10,00	40,00	10,5
6	25,25	1,53	0,72	-	36,67	9,30
7	18,78	-0,81	0,75	-	40,00	9,47
8	20,35	0,51	-	13,00	43,33	4,50
9	24,27	1,52	1,30	14,00	43,33	7,38
10	24,35	1,82	2,13	14,00	33,33	11,8
11	17,01	-1,57	-2,19	-	63,33	13,2
12	16,74	-2,33	-1,43	-	56,67	8,90
13	15,51	-1,47	-0,22	-	50,00	8,53
14	21,84	0,33	-0,67	15,00	56,67	4,54
15	23,39	1,37	2,41	13,00	16,00	4,71
16	16,77	0,59	-2,10	1,00	63,33	2,56
17	16,40	-1,76	-0,94	-	56,67	5,83
18	14,72	-0,71	0,94	-	56,67	4,50
19	28,18	2,37	1,88	-	53,33	7,32
Mean	19,65	-0,16	0,17	11,80	49,61	6,93
Median	18,78	-0,33	0,21	13,00	50,00	6,28
Std. Deviation	3,85	1,44	1,41	4,18	12,90	3,06
Kurtosis	-0,47	-1,03	-0,78	5,54	4,70	-0,58
Skewness	0,73	0,13	-0,15	-2,23	2,13	0,40

Grupo de Deficiência grave de GH (DGGH)

Nome do paciente	Δ EDP altura	Δ EDP peso	Δ EDP IMC	Δ EDP IGF-I	Δ IO
1	2,72	0,66	-1,122	-	6,00
2	0,61	1,57	1,046	1,080	1,00
3	1,98	0,70	0,073	-	-
4	1,49	0,91	0,086	2,560	5,00
5	1,11	0,83	0,327	3,250	3,00
6	0,61	0,08	3,425	3,690	-
7	0,97	0,76	0,641	3,300	-
8	4,56	4,61	1,329	-	11,00
9	1,92	2,48	1,298	3,550	9,00
10	1,73	0,10	-0,208	3,220	1,00
11	1,73	2,34	0,575	0,330	-
12	0,83	-0,14	-0,008	,860	-
13	0,77	0,51	-0,339	1,380	-
14	1,81	1,62	0,650	1,780	4,00
15	0,10	-0,08	-0,198	5,240	2,25
16	-1,11	0,13	1,546	-	-
17	-,23	-0,36	-0,676	0,440	-
18	2,08	1,85	0,341	2,660	-
19	0,70	1,64	1,202	3,070	-
Mean	1,28	1,06	0,52	2,42	4,69
Median	1,11	0,76	0,34	2,66	4,00
Std. Deviation	1,21	1,20	1,00	1,40	3,47
Kurtosis	2,27	2,93	2,78	-0,51	-0,27
Skewness	0,67	1,47	1,15	0,08	-0,81

Grupo de Deficiência moderada de GH (DMGH)

Nome do paciente	Nome	Sexo	Idade inicial	Altura inicial	EDP da altura inicial	Peso inicial	EDP do peso inicial
1	JLMSN	M	4,19	94,00	-2,34	13,80	-1,82
2	TGS	M	13,55	136,5	-2,75	29,70	-2,67
3	IHCO	M	11,14	123,5	-3,05	27,70	-1,54
4	LSCA	M	10,12	124,5	-2,33	26,50	-1,21
5	RBRP	F	11,92	140,5	-1,23	45,70	-0,69
6	GFL	M	10,49	130,2	-1,67	39,20	0,94
7	TSAS	F	10,67	129,2	-1,94	27,00	-1,46
8	RDNP	M	13,49	141,0	-2,15	33,60	-1,83
9	DML	F	12,00	134,6	-2,13	36,00	-0,62
10	CLSS	F	10,80	127,2	-2,32	27,50	-1,42
11	AADT	F	10,39	134,7	-0,90	30,00	-0,66
12	RPM	M	10,0	125,0	-2,22	25,10	-1,60
Mean		07M/05F	10,74	128,40	-2,09	30,15	-1,10
Median			10,73	129,70	-2,19	28,70	-1,44
Std. Deviation			2,38	12,38	0,59	7,97	1,04
Kurtosis			5,53	5,70	0,47	1,38	0,53
Skewness			-1,88	-2,07	0,57	0,02	0,91

Grupo de Deficiência moderada de GH (DMGH)

Nome do paciente	IO inicial	IMC inicial	EDP do IMC inicial	EDP IGF-I inicial	Estágio puberal inicial	Dose GH inicial	Velocidade inicial
1	2,00	15,61	-0,07	-1,93	-	43,33	19,12
2	10,00	15,94	-1,38	-2,57	2,00	56,67	6,18
3	11,00	18,16	0,56	-	1,00	36,67	3,84
4	7,00	17,09	0,32	-1,82	1,00	33,33	4,08
5	12,00	23,15	1,64	-1,20	2,00	46,67	6,36
6	10,00	23,12	2,22	-2,48	1,00	66,67	6,58
7	10,00	16,17	-0,54	-0,91	2,00	53,33	10,05
8	13,00	16,90	-0,75	-1,06	3,00	60,00	9,60
9	11,00	19,87	0,67	-1,87	2,00	50,00	8,23
10	9,00	17,00	-0,16	-0,25	1,00	36,67	10,84
11	-	16,53	-0,28	-0,97	3,00	50,00	5,16
12	10,00	16,06	-0,23	-1,73	-	70,00	12,71
Mean	9,54	17,96	0,16	-1,52	1,80	50,27	8,56
Median	10,0	16,95	-0,11	-1,73	2,00	50,00	7,40
Std. deviation	2,94	2,67	1,00	0,71	0,78	11,76	4,32
Kurtosis	4,29	0,66	0,50	-0,56	-1,07	-0,83	2,21
Skewness	-1,83	1,39	0,74	0,16	0,40	0,20	1,34

Grupo de Deficiência moderada de GH (DMGH)

Nome do paciente	Pico de GH	Estatura-alvo	EDP da estatura-alvo	Velocidade prévia	Duração do tratamento
1	9,90	179,0	0,113	-	4,00
2	6,99	165,0	-1,937	2,50	2,00
3	5,58	169,5	-1,278	4,14	2,00
4	7,70	163,0	-2,229	2,73	3,00
5	7,05	159,5	-0,717	3,32	1,00
6	8,72	165,5	-1,863	4,68	4,00
7	9,30	150,7	-2,168	7,65	3,00
8	6,27	181,5	0,479	-	1,60
9	5,34	155,0	-1,463	-	2,00
10	7,98	151,5	-2,044	-	1,50
11	5,37	158,0	-0,965	-	1,60
12	7,22	169,5	-1,278	-	4,00
Mean	7,28	163,9	-1,27	4,17	2,47
Median	7,13	164,0	-1,37	3,73	2,00
Std. Deviation	1,51	9,83	0,88	1,89	1,08
Kurtosis	-0,86	-0,50	0,03	2,39	-1,34
Skewness	0,28	0,43	0,93	1,50	0,44

Grupo de Deficiência moderada de GH (DMGH)

Nome do paciente	Idade final	Altura atual	EDP da altura atual	Peso final	EDP do peso final
1	11,00	143,50	0,656	34,80	0,492
2	19,00	159,00	-2,161	45,30	-2,272
3	15,00	140,40	-3,185	31,50	-3,081
4	15,00	149,00	-1,922	48,30	-0,352
5	14,00	152,00	-0,937	57,00	0,949
6	16,00	166,70	-0,634	68,40	0,898
7	13,00	145,80	-1,466	41,20	-0,644
8	17,00	160,00	-1,876	51,50	-1,156
9	15,00	147,60	-1,725	46,40	-0,379
10	13,00	145,00	-1,103	39,00	-0,539
11	12,00	149,50	-0,424	44,00	0,165
12	15,00	165,30	-0,847	50,80	-0,870
Mean	14,58	151,98	-1,30	46,51	-0,56
Median	15,00	149,25	-1,28	45,85	-0,45
Std. Deviation	2,19	8,71	0,98	9,95	1,20
Kurtosis	0,33	-0,95	0,84	1,03	0,51
Skewness	0,33	0,58	0,09	0,69	-0,81

Grupo de Deficiência moderada de GH (DMGH)

Nome do paciente	IMC final	EDP IMC final	EDP IGF-I final	IO final	Dose de GH final	Velocidade final
1	16,89	0,205	0-,31	-	56,67	5,97
2	17,91	-1,158	0-,59	14,00	70,00	5,24
3	15,97	-1,766	-1,79	-	50,00	4,72
4	21,75	1,064	0,97	12,00	46,67	6,66
5	24,67	1,670	-	-	36,67	7,10
6	24,61	1,605	1,63	16,00	70,00	3,63
7	19,38	0,210	-1,37	-	70,00	3,64
8	20,11	0,018	0,28	16,00		4,92
9	21,29	0,718	-0,73	13,00	90,00	5,48
10	18,54	0,030	-	11,00	43,33	9,02
11	19,68	0,486	2,50	13,00	50,00	11,1
12	18,59	-0,520	-0,15	14,00	46,67	3,30
Mean	19,94	0,21	0,04	13,62	57,27	5,90
Median	19,53	0,20	-0,23	13,50	50,00	5,36
Std. Deviation	2,74	1,02	1,33	1,76	15,83	2,31
Kurtosis	-0,27	-0,00	-0,23	-0,74	0,13	1,12
Skewness	0,57	-0,42	0,57	0,13	0,82	1,15

Grupo de Deficiência moderada de GH (DMGH)

Nome do paciente	Δ EDP altura	Δ EDP peso	Δ EDP IMC	Δ EDP IGF-I	Δ IO
1	3,002	2,315	0,277	1,620	-
2	0,598	0,407	0,231	1,980	4,00
3	-0,129	-1,53	-2,334	-	-
4	0,412	0,866	0,742	2,790	5,00
5	0,297	0,256	0,026	-	-
6	1,044	-0,049	-0,616	4,110	6,00
7	0,476	0,825	0,757	-,460	-
8	0,281	0,680	0,777	1,340	3,00
9	0,410	0,243	0,045	1,140	2,00
10	1,219	0,889	0,195	-	2,00
11	0,484	0,826	0,769	3,470	-
12	1,380	0,735	-0,288	1,580	4,00
Mean	0,78	0,53	0,48	1,95	3,71
Median	0,48	0,70	0,21	1,62	4,00
Std. Deviation	0,81	0,87	0,87	1,35	1,49
Kurtosis	4,79	3,63	5,07	0,30	-0,96
Skewness	1,98	-0,55	-2,03	-0,04	0,25

Grupo de Insensibilidade parcial ao GH (IPGH)

Nome do paciente	Nome	Sexo	Idade inicial	Altura inicial	EDP da altura inicial	Peso inicial	EDP peso inicial
1	LSN	M	14,25	136,60	-3,316	26,50	-3,914
2	NPAF	M	12,55	151,00	-0,092	52,50	1,305
3	CACTN	M	12,30	145,00	-0,695	40,50	0,148
4	WSS	M	11,85	118,80	-4,049	20,60	-4,493
5	WCC	M	13,98	149,20	-1,570	42,40	-0,809
6	DWSJ	M	14,15	148,00	-1,867	34,50	-2,162
7	VMS	M	13,00	139,50	-1,947	27,90	-2,712
8	JRLS	M	13,84	143,50	-2,144	30,00	-2,817
9	LPLS	M	4,95	95,00	-3,170	15,70	-1,442
10	MRA	M	10,83	131,50	-1,686	27,20	-1,490
11	GMA	M	11,09	137,50	-0,945	28,00	-1,439
12	AMS	F	13,36	136,50	-3,024	25,30	-3,989
13	IAS	M	13,41	141,00	-2,089	30,00	-2,509
14	MSP	F	9,63	124,80	-1,879	24,50	-1,453
15	FNF	M	11,39	140,20	-0,734	34,00	-,319
16	LSBP	F	10,26	131,50	-1,296	25,30	-1,640
17	BBA	M	15,10	149,50	-2,474	36,00	-2,630
18	HMLB	F	11,36	138,50	-1,092	35,00	-,368
19	KBCS	F	11,49	131,30	-2,208	28,00	-1,739
20	KBCS	F	11,49	131,30	-2,208	28,00	-1,739
Mean		14M/06F	12,01	136,0	1,92	30,59	-1,81
Median			12,07	138,0	-1,91	28,00	-1,68
Std. Deviation			2,21	12,80	0,98	8,15	1,43
Kurtosis			4,49	4,74	-0,00	1,74	0,18
Skewness			-1,62	-1,80	-0,26	0,91	0,07

Grupo de Insensibilidade parcial ao GH (IPGH)

Nome do paciente	IO inicial	IMC inicial	EDP do IMC inicial	EDP IGF-I inicial	Estágio puberal inicial	Dose GH inicial	Velocidade inicial
1	13,00	14,20	-3,089	-1,49	3,00	46,67	7,56
2	14,00	23,02	1,796	-0,54	4,00	50,00	4,93
3	11,00	19,26	0,717	-0,42	3,00	43,33	10,24
4	7,00	14,59	-1,774	-1,90	1,00	43,33	4,87
5	14,50	19,04	0,168	0,48	4,00	50,00	3,66
6	11,00	17,75	-0,504	-2,15	2,00	50,00	12,24
7	12,00	14,33	-2,436	-1,46	2,00	50,00	10,20
8	13,60	14,56	-2,582	-1,19	3,00	43,33	4,10
9	-	17,39	1,313	-	1,00	-	4,50
10	11,00	15,72	-,636	-2,24	3,00	50,00	6,76
11	13,00	14,80	-1,360	-1,17	2,00	50,00	6,17
12	10,00	13,57	-3,258	-1,27	3,00	60,00	9,05
13	-	15,08	-1,969	-0,86	2,00	53,33	9,12
14	-	15,73	-0,505	-1,31	1,00	60,00	5,49
15	-	17,29	0,099	-0,93	1,00	63,33	-
16	9,00	14,63	-1,342	0,31	2,00	60,00	-
17	13,00	16,10	-1,849	-1,23	3,00	50,00	7,80
18	11,00	18,24	0,227	-0,86	3,00	-	9,36
19	-	16,24	-0,752	-1,50	2,00	40,00	-
20	-	16,24	-0,752	-1,50	2,00	40,00	-
Mean	11,65	16,38	-0,92	-1,11	2,35	50,18	7,25
Median	11,50	15,91	-0,75	-1,23	2,00	50,00	7,16
Std. Deviation	2,07	2,27	1,40	0,71	0,93	6,99	2,58
Kurtosis	0,40	2,44	-0,58	0,69	-0,73	-0,60	-0,99
Skewness	-0,73	1,38	0,13	0,74	0,05	0,39	0,29

Grupo de Insensibilidade parcial ao GH (IPGH)

Nome do paciente	Pico de GH	Estatura-alvo	EDP da estatura-alvo	Velocidade prévia	Duração do tratamento
1	18,00	162,00	-2,376	2,82	1,00
2	24,70	167,50	-1,571	8,19	1,00
3	18,00	170,50	-1,132	8,84	1,00
4	24,00	163,20	-2,200	-	2,00
5	25,40	165,25	-1,900	-	1,00
6	42,30	170,50	-1,132	4,50	2,00
7	22,90	165,80	-1,819	3,94	1,00
8	36,90	160,50	-2,595	-	2,00
9	20,50	170,50	-1,132	5,58	8,00
10	56,50	172,50	-0,839	4,82	2,00
11	23,60	173,00	-0,766	-	1,00
12	23,20	154,00	-1,629	-	2,00
13	18,90	174,00	-0,619	-	1,70
14	34,60	157,50	-1,048	-	2,00
15	18,00	171,50	-0,985	-	1,50
16	27,80	156,50	-1,214	-	1,00
17	18,00	166,00	-1,790	-	2,00
18	18,00	158,00	-0,965	-	2,00
19	18,00	161,20	-0,435	-	1,00
20	18,00	161,20	-0,435	-	1,00
Mean	25,36	165,05	-1,32	5,52	1,81
Median	23,05	165,52	-1,13	4,82	1,60
Std. Deviation	10,10	6,07	0,62	2,21	1,53
Kurtosis	3,86	-1,16	-0,62	-0,91	15,74
Skewness	1,93	-0,15	-0,48	-0,64	3,77

Grupo de Insensibilidade parcial ao GH (IPGH)

Nome do paciente	Idade final	Altura atual	EDP da altura atual	Peso final	EDP do peso final
1	17,00	153,70	-2,814	43,10	-2,542
2	15,00	161,50	-0,424	69,30	1,544
3	14,00	158,50	-0,281	48,70	0,097
4	14,00	132,10	-3,319	28,00	-3,094
5	16,00	155,60	-1,998	53,70	-,456
6	17,00	174,00	-0,046	50,50	-1,344
7	16,00	154,50	-1,456	34,90	-2,421
8	18,00	164,50	-1,324	48,00	-1,704
9	14,00	135,00	-2,771	34,20	-1,602
10	14,00	146,00	-0,897	36,50	-0,745
11	13,00	148,80	-0,579	34,80	-1,079
12	15,00	146,50	-2,691	31,50	-4,311
13	16,00	158,40	-1,605	42,30	-1,877
14	14,00	142,40	-0,721	35,50	-0,436
15	16,00	149,00	-0,693	38,90	-0,528
16	12,00	142,50	-0,564	31,00	-1,083
17	17,00	160,00	-2,170	44,00	-2,759
18	14,00	151,00	-0,815	49,90	0,385
19	14,00	141,00	-1,625	31,00	-1,848
20	14,00	141,00	-1,625	31,00	-1,848
Mean	15,00	150,80	-1,42	40,84	-1,21
Median	14,50	150,00	-1,39	37,70	-1,15
Std. Deviation	1,55	10,43	0,95	10,23	1,41
Kurtosis	-0,60	-0,081	-0,82	1,55	-0,62
Skewness	1,18	0,22	-0,49	1,12	0,09

Grupo de Insensibilidade parcial ao GH (IPGH)

Nome do paciente	IMC final	EDP IMC final	EDP IGF-I final	IO final	Dose de GH final	Velocidade final
1	18,24	-0,934	0,20	14,00	53,33	8,41
2	26,56	2,209	0,91	15,00	50,00	6,82
3	19,38	0,364	1,41	13,00	53,33	7,72
4	16,04	-1,331	-2,05	9,00	70,00	8,18
5	22,17	0,945	-0,66	15,00	40,00	4,54
6	16,67	-1,871	0,02	15,00	50,00	12,40
7	14,62	-2,846	-1,51	13,00	43,33	8,35
8	17,73	-1,200	-0,81	14,60	53,33	7,72
9	18,76	0,231	-1,23	-	56,67	5,97
10	17,12	-0,384	0,53	13,00	53,33	8,51
11	22,38	1,590	-	13,00	43,33	7,25
12	14,67	-3,111	-, 023	-	73,33	1,54
13	16,85	-1,453	-1,01	-	56,67	8,39
14	17,50	-0,160	0,92	-	50,00	10,69
15	17,52	-0,241	-1,08	-	60,00	5,64
16	15,26	-1,295	-	11,00	63,33	9,53
17	17,18	-1,714	1,51	14,00	56,67	3,42
18	21,88	1,021	2,07	13,00	46,67	3,40
19	15,59	-1,448	-0,53	12,00	70,00	7,71
20	15,59	-1,448	-0,53	12,00	70,00	7,71
Mean	18,08	-0,65	- 0,11	13,10	55,66	7,19
Median	17,34	-1,06	- 0,38	13,00	53,33	7,71
Std. Deviation	3,05	1,40	1,14	1,65	9,61	2,56
Kurtosis	1,76	-0,32	-0,72	1,37	-0,63	0,52-
Skewness	1,35	0,31	0,31	-1,02	0,39	0,37

Grupo de Insensibilidade parcial ao GH (IPGH)

Nome do paciente	Δ EDP altura	Δ EDP peso	Δ EDP IMC	Δ EDP IGF-I	Δ IO
1	0,502	1,372	2,155	1,690	1,00
2	-0,332	0,239	0,413	1,450	1,00
3	0,414	-0,051	-0,353	1,830	2,00
4	0,730	1,399	0,443	-0,150	2,00
5	-0,428	0,353	0,777	-1,140	0,50
6	1,821	0,818	-1,367	2,170	4,00
7	0,491	0,291	-0,410	-0,050	1,00
8	0,820	1,113	1,382	0,380	1,00
9	0,399	-0,160	-1,082	-	-
10	0,789	0,745	0,252	2,770	2,00
11	0,366	,0360	2,950	-	-
12	0,333	-0,322	0,147	1,040	-
13	0,484	0,632	0,516	-0,150	-
14	1,158	1,017	0,345	2,230	-
15	0,041	-0,209	-,340	-0,150	-
16	0,732	0,557	0,047	-	2,00
17	0,304	-0,129	0,135	2,740	1,00
18	0,277	0,753	0,794	2,930	2,00
19	0,583	-0,109	-0,696	0,970	-
20	0,583	-0,109	-0,696	0,970	-
Mean	0,50	0,42	0,27	1,14	1,50
Median	0,48	0,35	0,19	1,04	1,00
Std. Deviation	0,48	0,54	1,03	1,21	1,00
Kurtosis	2,53	-1,02	1,43	-1,00	2,38
Skewness	0,59	0,34	0,96	-0,15	1,10

Dados de distribuição não-normal – Mediana (distância interquartílica)

GRUPO DGGH

		Altura atual	Δ EDP altura	Δ EDP peso	Δ EDP IMC	Dose de GH inicial	VC prévia	Velocidade inicial	IO final
N	Valid	19	19	19	19	19	6	17	10
	Missing	0	0	0	0	0	13	2	9
Percentiles	25	142,5	,613	,106	-0,19	40,0	2,39	4,81	10,0
	50	148,5	1,116	,769	0,34	43,3	3,40	7,26	13,0
	75	157,0	1,923	1,64	1,20	50,0	7,02	8,77	14,2

GRUPO DMGH

		altinicial	Δ EDP altura	Δ EDP peso	Δ EDP IMC	VC previa	IO inicial
N	Valid	12	12	12	12	6	11
	Missing	0	0	0	0	6	1
Percentiles	25	124,6	0,32	0,24	-0,20	2,67	9,0
	50	129,7	0,48	0,70	0,21	3,73	10,0
	75	136,0	1,17	0,85	0,75	5,42	11,0

GRUPO IPGH

		altinicial	imcinicial	Δ EDP altura	Pico GH	Duração do tratamento
N	Valid	20	20	20	20	20
	Missing	0	0	0	0	0
Percentiles	25	131,3	14,6	0,31	18,0	1,0
	50	138,0	15,91	0,48	23,0	1,6
	75	144,6	17,66	0,73	27,2	2,0