

**UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO  
HOSPITAL DAS CLÍNICAS DA FACULDADE DE MEDICINA DE RIBEIRÃO  
PRETO**

**ANA CAROLINA MAIA TEODÓZIO**

**Testes farmacológicos de estímulo de GH  
em crianças e adolescentes: análise dos  
exames realizados no HCFMRP-USP nos  
últimos 15 anos**

**Ribeirão Preto**

**2022**

ANA CAROLINA MAIA TEODÓZIO

**Testes farmacológicos de estímulo de GH em crianças e adolescentes: análise dos exames realizados no HCFMRP-USP nos últimos 15 anos**

Dissertação apresentada à Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo para obtenção do grau de Mestre em Medicina pelo programa de Mestrado Profissional em Medicina.

Área de concentração: Saúde da criança e do adolescente

Orientador: Prof. Dr. Sonir Roberto Rauber Antonini

Ribeirão Preto

2022

Autorizo a reprodução e divulgação total ou parcial deste trabalho, por qualquer meio convencional ou eletrônico, para fins de estudo e pesquisa, desde que citada a fonte.

Teodózio, Ana Carolina Maia

Testes farmacológicos de estímulo de GH em crianças e adolescentes: análise dos exames realizados no HCFMRP-USP nos últimos 15 anos. Ribeirão Preto, 2022

124 p

Dissertação de mestrado profissional em medicina apresentada à Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo. Área de concentração: Saúde da criança e do adolescente.

Orientador: Prof. Dr. Sonir Roberto Rauber Antonini

1. Baixa estatura; 2. Hormônio de Crescimento (GH); 3. Teste de estímulo de GH; 4. Deficiência de GH.

Nome: TEODÓZIO, Ana Carolina Maia

Título: Testes farmacológicos de estímulo de GH em crianças e adolescentes: análise dos exames realizados no HCFMRP-USP nos últimos 15 anos

Dissertação apresentada à Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo para defesa de projeto desenvolvido no programa de mestrado profissional em medicina e obtenção do título de Mestre em Medicina.

Aprovada em:

Banca examinadora:

Prof.Dr.: \_\_\_\_\_

Instituição: \_\_\_\_\_

Julgamento: \_\_\_\_\_

Prof.Dr.: \_\_\_\_\_

Instituição: \_\_\_\_\_

Julgamento: \_\_\_\_\_

Prof.Dr.: \_\_\_\_\_

Instituição: \_\_\_\_\_

Julgamento: \_\_\_\_\_

## **AGRADECIMENTOS**

Aos meus pais, Francisca e João Vitor, e irmã Luciana, que sempre deram asas à minha curiosidade, sempre incentivaram meus sonhos e que são minha maior fonte de inspiração.

Ao meu companheiro Henrique, pelo apoio constante, carinhoso e por ser porto seguro.

Ao meu orientador, Prof. Dr. Sonir R. R. Antonini, que ao longo dos anos vem me ensinando como exercer a clínica e pesquisa com ciência, responsabilidade e humanidade – obrigada pelo exemplo e pela partilha.

À minha amiga e colega de mestrado, Mariana Halah, por abraçar esse projeto comigo, pelo otimismo e pelo apoio, tanto nas conquistas como nos desafios.

Aos médicos e docentes que tanto contribuíram na minha formação: Dra. Mariana Sarti, Dra. Patrícia Volpon, Dr. Rodrigo Custódio, Dra. Soraya Sader, Prof. Dr. Carlos Eduardo Martinelli e Prof. Dr. Raphael de Roio Liberatore Junior.

Às minhas amigas e colegas de residência, Thaís, Amanda e Marília, que até hoje proporcionam momentos de troca de aprendizado e de companheirismo.

Ao estatístico do departamento de Puericultura de Pediatria da FMRP USP, Davi C. Aragon, por toda a paciência, disponibilidade, comprometimento e colaboração, essenciais para a elaboração deste trabalho.

Ao analista de sistemas do departamento de Puericultura de Pediatria da FMRP USP, Carlos Alberto S. L. Junior, pela ajuda com o formulário eletrônico de coleta de dados e pelo bom humor.

Aos funcionários do Laboratório de Endocrinologia do HC FMRP USP, José Roberto, Fernanda e Gabriela, pelo auxílio no acesso aos registros para coleta dos dados.

Aos docentes e médicos-assistentes responsáveis pelo Laboratório de Endocrinologia do HC FMRP USP, Prof. Dr. Ayrton C. Moreira, Profa. Dra. Margaret de Castro e Dra. Paula Lamparelli Elias pelo rigor metodológico e científico com que conduziram este laboratório em todos os anos que esta pesquisa engloba, além de todos os ensinamentos ao longo da minha formação.

À equipe do Serviço de Arquivo Médico do HC FMRP USP, pela atenção, disponibilidade e ajuda.

Aos pacientes desta pesquisa, que tanto conhecimento proporcionam e que são o motivo de toda a dedicação empenhada nesta pesquisa.

O presente trabalho foi realizado com apoio da Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior – Brasil (CAPES) – Código de Financiamento 001.

## RESUMO

TEODÓZIO, A.C.M. **Testes farmacológicos de estímulo de GH em crianças e adolescentes: análise dos exames realizados no HCFMRP-USP nos últimos 15 anos.** 2022. Dissertação (Mestrado Profissional em Medicina) – Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto, Universidade de São Paulo. Ribeirão Preto, 2022.

**Introdução:** A baixa estatura (BE) é uma queixa frequente em pediatria e muitas vezes é necessário avaliar a presença de deficiência de GH (DGH) através de testes de estímulo farmacológico de GH (TEGH). No entanto, estes testes apresentam limitações que dificultam sua interpretação e o estabelecimento de valores de referência. **Objetivos:** Descrição dos TEGH realizados no HCFMRP-USP entre 2001-2016 na população pediátrica, para avaliar o número e tipos de testes empregados, os resultados obtidos, a influência do *priming* com esteroides sexuais, a concordância entre os testes, as complicações observadas, a caracterização e os diagnósticos dos pacientes submetidos a teste. **Metodologia:** Estudo de coorte retrospectivo, onde foram levantados todos os TEGH realizados nesse período. Para comparações entre os testes, utilizou-se o teste exato de Fisher (variáveis categóricas), o teste não paramétrico de Wilcoxon (variáveis contínuas) e o teste t de Student (análise pareada). A concordância entre os TEGH foi avaliada pelo teste de Bland-Altman. A caracterização da população e dos TEGH foi feita pelo cálculo de média, DP, mediana e intervalo. **Resultados:** Foram realizados 1109 testes em 901 crianças e adolescentes. O teste mais realizado foi o teste de tolerância à insulina - ITT (46%), seguido pelos TEGH com L-dopa (29%) e glucagon (25%). A maioria apresentou pico de  $GH < 5$  ng/mL, porém houve importante dispersão dos picos de GH nos três estímulos. Os testes com *priming* apresentaram mediana de pico de GH maior do que os testes sem *priming* nos ITT (8,3 vs 4,2 ng/mL,  $p=0,04$ ) e nos TEGH com L-dopa (5,7 vs 4,9 ng/mL,  $p=0,03$ ). Em pacientes com BE isolada (BEI = familiar, constitucional e/ou idiopática), a média dos picos de GH foi semelhante nos testes com *priming* (9,8 vs 6,7 ng/mL,  $p=ns$ ). Em pacientes com DGH, o *priming* não influenciou a média dos resultados dos TEGH (1,5 vs 1,4 ng/mL,  $p=ns$ ). Os resultados dos TEGH num mesmo indivíduo foram discordantes, porém observou-se melhor concordância entre os ITT e testes com L-dopa. Durante a realização dos testes de glucagon e L-dopa, a

maioria dos pacientes permaneceu assintomática (63% e 57%, respectivamente). Nos ITT, a maioria apresentou sinais leves decorrentes da hipoglicemia (46%), porém nenhum evoluiu com desfecho desfavorável. Na admissão, a maioria era do sexo masculino (60%), pré-púbere (69%), com mediana de 10,1 anos de idade, -2,6 DP de estatura e -0,4 DP de VC. O IGF-1 foi dosado em 80% dos pacientes, e a mediana da concentração plasmática foi -0,3 DP. A maioria apresentava idade óssea atrasada (52%) e 55% pacientes realizaram RNM de sela túrcica, sendo que a maioria foi normal (43%). DGH isolada ou associada a deficiência de outros hormônios hipofisários foi confirmada em 26%, enquanto 35% tiveram BEI como diagnóstico final. **Conclusões:** O teste mais realizado foi o ITT. O *priming* aumenta os valores de pico de GH em pacientes com BE isolada, o que poderia auxiliar na diferenciação com DGH, porém seu benefício não foi demonstrado neste estudo. Observa-se discordância entre os diferentes testes, porém a melhor concordância observada foi entre ITT e L-dopa. Os TEGH com glucagon, L-dopa e os ITT são seguros em pediatria.

**Palavras-chave:** Baixa estatura; Hormônio de Crescimento; Teste de estímulo de GH; Deficiência de GH.

## ABSTRACT

TEODÓZIO, Ana Carolina Maia. **GH pharmacological stimulation tests in children and adolescents: analysis of the exams performed at HCFMRP-USP in the last 15 years.** Dissertation (Professional Master's Program in Medicine) – Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto, Universidade de São Paulo. Ribeirão Preto, 2022.

**Introduction:** Short stature (SS) is a frequent complaint in pediatrics, and in some cases, it is necessary to assess the presence of GH deficiency (GHD) through GH pharmacological stimulation tests (GHST). However, they present several limitations, making their interpretation and the establishment of cut-off values difficult. **Aims:** Description of the GHSTs performed at HCFMRP-USP between 2001-2016 in the pediatric population, to evaluate how many tests were performed, which stimuli were used, the GHSTs results, the influence of priming with sex steroids, the agreement between tests, the safety of the GHSTs, the profile and diagnoses of the patients who underwent these tests. **Methods:** Retrospective cohort study, where all GHSTs performed during this period were reviewed. For comparisons between tests, we used Fisher's exact test for categorical variables, Wilcoxon's non-parametric test for continuous variables and Student's t test for paired analysis. The agreement between the GHSTs was assessed by the Bland-Altman test. The characterization of the population and GHSTs was performed by calculating the mean, SDS, median and interval. **Results:** Nine hundred and one children and adolescents undertook 1109 GHSTs. The ITT was the most frequently performed (46%), followed by the GHST with L-dopa (29%) and glucagon (25%). Most GHSTs showed a GH peak  $<5$  ng/mL, but there was a significant dispersion of this value among the three stimuli. Tests performed after sex steroid priming showed a higher median peak of GH than the non-primed tests in ITTs (8.3 vs 4.2 ng/mL,  $p=0.04$ ) and in L-dopa GHSTs (5.7 vs 4.9 ng/ml,  $p=0.03$ ). In patients with isolated SS (familial, constitutional and/or idiopathic), the mean GH peak was higher in the primed GHSTs, however, no significant difference was observed (9.8 vs 6.7 ng/mL,  $p=ns$ ). In patients with GHD, priming did not influence the mean GH peak in GHSTs (1.5 vs 1.4 ng/mL,  $p=ns$ ). GHSTs performed in the same individual showed discordant results, but the best agreement was observed between ITT and



L-dopa GHSTs. While performing glucagon and L-dopa tests, most patients remained asymptomatic (63% and 57%, respectively). As far as the ITTs are concerned, the majority showed mild symptoms resulting from hypoglycemia (46%), but no serious adverse events occurred. At admission, most were male (60%), pre-pubertal (69%), with a median age of 10.1 years, median height of -2.6 SDS and median height-velocity of -0.4 SDS. Plasmatic IGF-1 was assessed in 80% of the patients, and the median value was -0.3 SDS. Most had delayed bone age (52%) and 55% of patients underwent cranial MRI, most of which were normal (43%). GHD alone or associated with other pituitary deficiencies was confirmed in 26%, while 35% had isolated SS as the final diagnosis. **Conclusions:** ITT was the most frequently performed. Priming with sex steroids seems to increase GH peak values in patients with isolated SS, which could help to distinguish GHD from children with constitutional delay in growth, but its benefit was not demonstrated in this study. We observed discordant results between different GHSTs, but the best agreement was observed between ITT and L-dopa. GHSTs with glucagon, L-dopa and ITT are safe in children and adolescents.

**Key words:** Short stature; Growth hormone; GH stimulation tests; GH deficiency.

## LISTA DE FIGURAS

<b>Figura 1</b> - Critérios clínicos para encaminhamento de crianças com BE que necessitam investigação.....	19
<b>Figura 2</b> - Amostra referente aos testes de estímulo de GH realizados entre 2001-2016.....	48
<b>Figura 3</b> - Amostra referente à população pediátrica estudada submetida a testes de estímulo de GH entre 2001 e 2016.....	73

## LISTA DE TABELAS

<b>Tabela 1</b> - Causas de baixa estatura.....	20
<b>Tabela 2</b> - Valores do pico de GH estimulado (em ng/mL) em cada tipo de teste de estímulo.....	49
<b>Tabela 3</b> - Valores do pico máximo de GH estimulado (ng/mL) em todos os testes.....	52
<b>Tabela 4</b> - Características dos pacientes que apresentaram pico de GH < 5 ng/mL.....	53
<b>Tabela 5</b> - Características dos pacientes que apresentaram pico de GH < 7 ng/mL.....	53
<b>Tabela 6</b> - Valores do pico máximo de GH estimulado (ng/mL) nos ITT.....	54
<b>Tabela 7</b> - Caracterização dos pacientes que realizaram ITT e atingiram pico de GH < 5 ng/mL.....	55
<b>Tabela 8</b> - Caracterização dos pacientes que realizaram ITT e atingiram pico de GH < 7 ng/mL.....	55
<b>Tabela 9</b> - Valores do pico máximo de GH estimulado (ng/mL) nos testes com glucagon.....	57
<b>Tabela 10</b> - Caracterização dos pacientes que realizaram teste de estímulo com glucagon e atingiram pico de GH <5 ng/mL.....	57
<b>Tabela 11</b> - Caracterização dos pacientes que realizaram teste de estímulo com glucagon e atingiram pico de GH <7 ng/mL.....	58
<b>Tabela 12</b> - Valores do pico máximo de GH estimulado (ng/mL) nos testes com L-dopa.....	59
<b>Tabela 13</b> - Caracterização dos pacientes que realizaram teste de estímulo com L-dopa e atingiram pico de GH <5 ng/mL.....	60
<b>Tabela 14</b> - Caracterização dos pacientes que realizaram teste de estímulo com L-dopa e atingiram pico de GH < 7 ng/mL.....	60

<b>Tabela 15</b> - Dose de estímulo farmacológico utilizado em cada teste de estímulo.....	65
<b>Tabela 16</b> - Dados da glicemia plasmática nos testes ITT.....	66
<b>Tabela 17</b> - Frequência de hipoglicemia efetiva, efeitos colaterais observados e manejo clínico dos pacientes submetidos ao ITT.....	67
<b>Tabela 18</b> - Dados relativos ao tempo de recuperação da hipoglicemia a partir da sua detecção nos testes ITT.....	67
<b>Tabela 19</b> - Classificação da estatura dos pacientes na admissão e resposta nos testes de GH.....	74
<b>Tabela 20</b> - Medidas antropométricas dos pacientes submetidos a teste de GH na admissão.....	75
<b>Tabela 21</b> - Frequência de achados sindrômicos encontrados nos pacientes que apresentavam traços de doenças sindrômicas.....	76
<b>Tabela 22</b> - Proporção de sinais neonatais sugestivos de hipopituitarismo.....	77
<b>Tabela 23</b> - Proporção das medicações de uso prévio/crônico mais encontradas.....	77
<b>Tabela 24</b> - Dados bioquímicos dos pacientes submetidos a testes de estímulo de GH .....	79
<b>Tabela 25</b> - Estimativa da estatura adulta prevista pelo método de Bayley-Pinneau e sua diferença com estatura na admissão.....	81
<b>Tabela 26</b> - Achados radiológicos na RNM de encéfalo ou sela túrcica.....	82
<b>Tabela 27</b> - Proporção de diagnósticos finais estabelecidos após realização dos testes de estímulo.....	83

## LISTA DE GRÁFICOS

<b>Gráfico 1</b> – Proporção dos tipos de teste de estímulo farmacológico de GH realizados na população pediátrica, entre 2001-2016.....	49
<b>Gráfico 2</b> – Proporção de testes dos diferentes pontos de corte de GH, dentro de cada estímulo farmacológico.....	50
<b>Gráfico 3</b> – Proporção de testes de estímulo de GH (ITT, glucagon, L-dopa e clonidina) de acordo com o valor de pico atingido em pacientes que realizaram e que não realizaram <i>priming</i> .....	51
<b>Gráfico 4</b> – Distribuição do pico máximo de GH estimulado (ng/mL) nos ITT sem <i>priming</i> e com <i>priming</i> .....	54
<b>Gráfico 5</b> – Proporção de testes ITT de acordo com o valor de pico de GH atingido em pacientes que realizaram e que não realizaram <i>priming</i> .....	55
<b>Gráfico 6</b> – Valores de pico máximo de GH estimulado nos testes com glucagon sem <i>priming</i> e com <i>priming</i> .....	56
<b>Gráfico 7</b> – Proporção de testes de estímulo com glucagon de acordo com o valor de pico atingido em pacientes que realizaram e que não realizaram <i>priming</i> .....	57
<b>Gráfico 8</b> – Valores de pico máximo de GH estimulado nos testes com L-dopa sem <i>priming</i> (n=143) e com <i>priming</i> .....	59
<b>Gráfico 9</b> – Proporção de testes de estímulo com L-dopa de acordo com o valor de pico atingido em pacientes que realizaram e que não realizaram <i>priming</i> .....	60
<b>Gráfico 10</b> – Valores do pico de GH (ng/mL) estimulado em testes de estímulo sem <i>priming</i> e em testes de estímulo com <i>priming</i> , realizados em um mesmo paciente.....	62
<b>Gráfico 11</b> – Valores do pico de GH (ng/mL) estimulado em testes de estímulo sem <i>priming</i> e em testes de estímulo com <i>priming</i> , realizados em pacientes com BE isolada.....	63

<b>Gráfico 12</b> – Valores do pico de GH (ng/mL) estimulado em testes de estímulo sem <i>priming</i> e em testes de estímulo com <i>priming</i> , realizados em pacientes com DGH isolado e associado a múltiplas deficiências hipofisárias.....	64
<b>Gráfico 13</b> – Dados relativos à ocorrência de efeitos colaterais durante a realização dos ITT, dos testes de estímulo com glucagon e com L-dopa.....	66
<b>Gráfico 14</b> – Efeitos colaterais observados durante a realização dos testes de estímulo com glucagon e L-dopa.....	68
<b>Gráfico 15</b> – Concordância entre ITT e glucagon.....	70
<b>Gráfico 16</b> – Concordância entre ITT e L-dopa.....	71
<b>Gráfico 17</b> – Concordância entre glucagon e L-dopa.....	72
<b>Gráfico 18</b> – Proporção de acometimento dos eixos hipofisários em pacientes com duas ou mais deficiências hipofisárias.....	83

## LISTA DE SIGLAS

<b>BE</b>	Baixa estatura
<b>BEI</b>	Baixa estatura isolada
<b>TH</b>	Estatura alvo ( <i>Target height</i> )
<b>EA</b>	Estatura adulta
<b>EA-BP</b>	Estatura adulta prevista pelo método de Bayley-Pinneau
<b>IMC</b>	Índice de massa corporal
<b>SS</b>	Segmento superior
<b>SI</b>	Segmento inferior
<b>VC</b>	Velocidade de crescimento
<b>DP</b>	Desvio-padrão
<b>SDS</b>	<i>Standard deviation score</i>
<b>ACCP</b>	Atraso constitucional do crescimento e da puberdade
<b>GH</b>	Hormônio de crescimento ( <i>Growth hormone</i> )
<b>GHBP</b>	Proteína ligadora do GH ( <i>GH binding protein</i> )
<b>IGF</b>	Fator de crescimento insulina-símile ( <i>Insulin-like growth factor</i> )
<b>IGFBP</b>	Proteína ligadora do IGF ( <i>IGF binding protein</i> )
<b>DGH</b>	Deficiência de GH
<b>ITT</b>	Teste de tolerância a insulina ( <i>Insulin tolerance test</i> )
<b>rhGH</b>	GH recombinante ( <i>Recombinant human growth hormone</i> )
<b>RIA</b>	Radioimunoensaio ( <i>Radioimmunoassay</i> )
<b>IRMA</b>	Ensaio imunorradiométrico ( <i>Immunoradiometric assay</i> )
<b>IQMA</b>	Ensaio imunoquimioluminométrico ( <i>Immunochemiluminometric assay – ICMA</i> )
<b>IFMA</b>	Ensaio imunofluorométrico ( <i>Immunofluorometric assay</i> )
<b>RNM</b>	Ressonância nuclear magnética
<b>SNP</b>	<i>Single-nucleotide polymorphism</i>
<b>CGH</b>	<i>Comparative genomic hybridization</i>
<b>TSH</b>	<i>Thyroid stimulating hormone</i>
<b>LH</b>	<i>Luteinizing hormone</i>
<b>FSH</b>	<i>Follicle stimulating hormone</i>
<b>AIG</b>	Adequado para idade gestacional
<b>PIG</b>	Pequeno para idade gestacional
<b>DNPM</b>	Desenvolvimento neuropsicomotor

## SUMÁRIO

<b>1. INTRODUÇÃO.....</b>	<b>17</b>
1.1 Definição, avaliação e causas de baixa estatura.....	18
1.2 O eixo GH/IGF-1.....	21
1.3 A deficiência de hormônio de crescimento (DGH) .....	24
1.4 Diagnóstico laboratorial de DGH.....	25
1.4.1 IGF-1.....	26
1.4.2 IGFBP-3.....	27
1.4.3 GH basal e testes de estímulo farmacológico de GH.....	27
<b>2. JUSTIFICATIVA DE ESTUDO.....</b>	<b>33</b>
<b>3. OBJETIVOS.....</b>	<b>35</b>
3.1 Objetivo geral.....	36
3.2 Objetivos específicos.....	36
<b>4. METODOLOGIA.....</b>	<b>37</b>
4.1 Tipo e local do estudo.....	38
4.2 Amostragem.....	38
4.3 Critérios de inclusão.....	38
4.4 Critérios de exclusão.....	38
4.5 Dados coletados.....	39
4.5.1 Dados clínicos.....	39
4.5.2 Dados laboratoriais.....	41
4.5.3 Dados radiológicos.....	44
4.6 Análise estatística dos dados.....	45
4.7 Aspectos éticos.....	46
<b>5. RESULTADOS .....</b>	<b>47</b>
5.1 Levantamento e caracterização geral dos testes de estímulo realizados entre 2001-2016 na população pediátrica.....	48
5.2 Avaliação do efeito do <i>priming</i> com esteroides sexuais nos valores de pico de GH atingidos nos testes de estímulo.....	50
5.2.1 Amostra geral.....	50
5.2.2 <i>Priming</i> X ITT.....	54
5.2.3 <i>Priming</i> X Glucagon.....	56
5.2.4 <i>Priming</i> X L-dopa.....	58



5.2.5 <i>Priming</i> X Clonidina.....	61
5.2.6 Comparação da resposta aos testes de estímulo em um mesmo paciente, com e sem <i>priming</i> .....	61
5.3 Avaliação da segurança dos testes de estímulo farmacológico de GH.....	64
5.4 Avaliação da concordância dos testes de estímulo farmacológico de GH.....	69
5.5 Caracterização da população pediátrica submetida a teste de estímulo entre 2001-2016.....	72
5.5.1 Caracterização geral e das medidas antropométricas na admissão.....	73
5.5.2 Caracterização dos antecedentes pessoais.....	76
5.5.3 Caracterização dos dados laboratoriais.....	78
5.5.4 Caracterização dos dados de investigação genética.....	80
5.5.5 Caracterização dos dados radiológicos.....	81
5.5.6 Levantamento dos diagnósticos finais estabelecidos.....	82
6. DISCUSSÃO.....	86
7. CONCLUSÃO.....	101
REFERÊNCIAS.....	103
ANEXOS.....	112

# 1. INTRODUÇÃO

## 1. INTRODUÇÃO

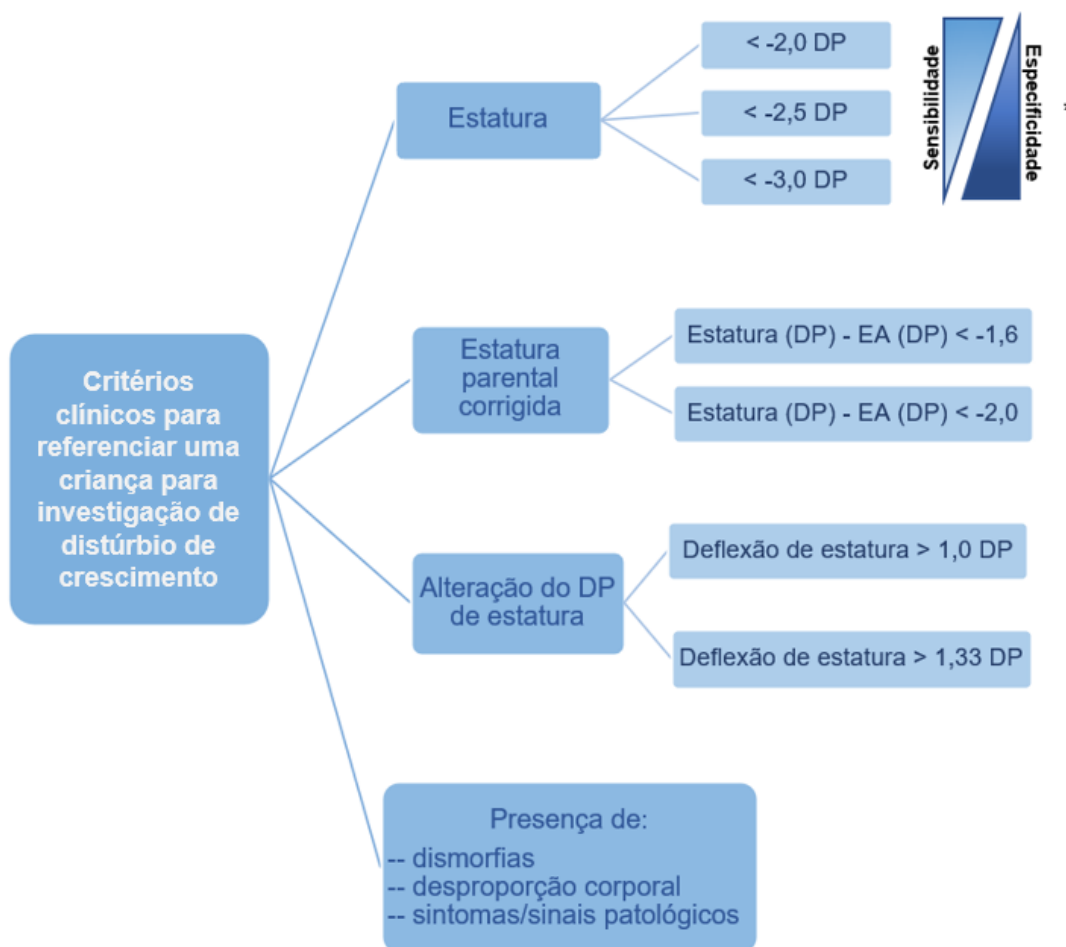
### 1.1 Definição, avaliação e causas de baixa estatura

A estatura é um parâmetro antropométrico avaliado rotineiramente nas consultas de pediatria, já que é um importante indicador de saúde em crianças e adolescentes.<sup>1,2,3,4</sup> Por esse motivo, a Organização Mundial da Saúde (OMS) recomenda a avaliação periódica do comprimento/estatura da criança e adolescente: uma na primeira semana de vida, depois no 1º, 2º, 4º, 6º, 9º e 12º mês de vida. A partir desta idade, semestralmente até os 4 anos de vida e depois anualmente entre os 5 e 19 anos.<sup>5</sup>

Se define como baixa estatura (BE) aquela que se encontra 2 desvios-padrão abaixo da mediana da população, em função da idade e sexo do indivíduo.<sup>4</sup> É uma queixa clínica frequente tanto para pediatras como endocrinologistas pediátricos, e deve ser avaliada cuidadosamente já que tanto a BE como alterações do crescimento (previsão de estatura adulta fora do canal familiar e/ou desaceleração da velocidade de crescimento, não justificada por outros motivos, como retardo puberal ou deflexão fisiológica pré-puberal) podem ser o primeiro ou mais evidente sinal de uma doença oculta e tratável.<sup>2,6,7</sup> No entanto, apesar de ser uma queixa frequente, a maioria das crianças são saudáveis e apresentam BE num contexto de variante da normalidade.

A **Figura 1** resume os principais critérios de referenciamento para avaliação de distúrbios de crescimento, que variam em termos de especificidade, sensibilidade e complexidade.

Figura 1 - Critérios clínicos para referenciamento de crianças com BE que necessitam investigação.



**Fonte:** Adaptada de P.F. Collett-Solberg *et al.* (2019). \*) sensibilidade e especificidade em relação com a possibilidade de identificação de possíveis condições patológicas como base do distúrbio de crescimento. DP: desvio padrão; EA: estatura alvo.

De forma didática, inicialmente podemos classificar a BE em um dos três diferentes grupos: BE isolada, em crianças aparentemente saudáveis e assintomáticas; BE em crianças com achados sindrômicos, dismorfias e desproporções corporais, sugerindo etiologia genética; BE como primeiro ou mais evidente sinal de uma patologia crônica, oculta e eventualmente tratável.<sup>2,6</sup>

As causas de BE são amplas e seu diagnóstico diferencial requer uma anamnese completa, incluindo a investigação adequada de antecedentes pessoais e familiares, exame físico detalhado e complementação laboratorial e radiológica direcionada em função da suspeita clínica inicialmente levantada.<sup>2,7</sup> A **Tabela 1** enumera, de forma simplificada, as principais etiologias que entram no diagnóstico diferencial de BE.

Tabela 1 – Causas de baixa estatura

BE isolada (> 60%) <ul style="list-style-type: none"> <li>• BE familiar</li> <li>• Atraso constitucional do crescimento e da puberdade (ACCP)</li> <li>• BE idiopática</li> </ul>
BE sindrômica (≈ 5%)
Síndrome de Turner (≈ 2% em meninas)
Displasias esqueléticas (≈ 2%)
Crianças PIG (≈ 2%)
Hipotireoidismo primário (< 1%)
Doença celíaca (< 1%)
Privação psicossocial (< 1%)
Alterações do eixo somatotrófico (≈ 2%) <ul style="list-style-type: none"> <li>• Deficiência de GH</li> <li>• GH bioinativo</li> <li>• Insensibilidade ao GH</li> <li>• Defeitos de complexo ternário</li> <li>• Deficiência de IGFs</li> <li>• IGF-1 bioinativo</li> <li>• Insensibilidade ao IGF-1</li> </ul>

Fonte: Adaptada de P.F. Collett-Solberg *et al.* (2019).

A avaliação antropométrica deverá ser rigorosa, com medida da estatura (ou comprimento, em crianças abaixo de 2 anos), dos segmentos corporais, envergadura e perímetro cefálico. Além disso, recomenda-se o cálculo da velocidade de crescimento, com um intervalo mínimo de 6 meses entre 2 medidas de estatura, e a aferição da estatura dos pais do paciente, para determinação de estatura alvo e cálculo do canal familiar.<sup>8</sup>

No exame físico é recomendável uma avaliação adequada da dentição, da genitália e do estadiamento puberal. Também deverá ser realizada uma busca ativa de sinais sugestivos de doenças crônicas e de estigmas genéticos. A presença destes estigmas ou de dismorfias menores sugere encaminhamento para acompanhamento conjunto com geneticista, de forma a que seja avaliada a possibilidade de solicitação de teste genético pertinente, como cariótipo

(especialmente importante em meninas, para exclusão de síndrome de Turner), SNP array, CGH array ou exoma, entre outros.<sup>2,7,8</sup>

Em relação à avaliação laboratorial, a maioria dos consensos recomenda a pesquisa rotineira de doenças crônicas, mesmo em crianças assintomáticas.<sup>7</sup> No entanto, outros estudos recomendam que em crianças assintomáticas apenas seja realizada investigação para doença celíaca, dosados de TSH, T4 livre e IGF1. A determinação dos níveis séricos do fator de crescimento insulina-símile tipo 1 (IGF-1) é geralmente o primeiro passo na avaliação do eixo somatotrófico.<sup>2</sup>

Quanto aos exames radiológicos, a avaliação da maturação esquelética pela radiografia de idade óssea, tanto pelo método de Greulich-Pyle como de Tanner-Whitehouse, pode ser uma ferramenta útil quando complementada com o restante da avaliação física e laboratorial.<sup>8,9</sup> Caso o paciente apresente desproporção corporal, deverá ser considerada uma avaliação esquelética radiológica mais abrangente em busca de displasias ósseas. Por outro lado, perante a suspeita de hipopituitarismo, poderá ser solicitada uma RNM de sela túrcica para complementar investigação.<sup>2,7</sup>

## 1.2 O eixo GH/IGF-1

Na criança, a herança genética e os fatores hormonais são os elementos que influenciam diretamente o processo de crescimento.<sup>10</sup> No caso da ação hormonal, o eixo GH/IGF-1 é o principal regulador do crescimento linear no período pós-natal, nomeadamente a partir do primeiro ano de vida.<sup>11</sup>

Em 1921, Evans e Long demonstraram como o extrato de GH hipofisário proveniente de bovinos estimulava o crescimento linear em ratos.<sup>12</sup> Por sua vez, Li, do mesmo grupo de Evans, entre 1944-1971 pode isolar e purificar o GH de extrato hipofisário humano e bovino, o que levou à primeira descrição da estrutura primária de GH como conhecemos hoje.<sup>12,13</sup> O GH é um polipeptídeo com 191 aminoácidos e um peso de 22 kDa, secretado de forma pulsátil pelas células somatotróficas da hipófise anterior.<sup>11</sup> Esta é a forma predominante, correspondendo a cerca de 75% do GH circulante. Existe ainda outra forma, que corresponde a uma molécula menor de 20 kDa resultante de *splicing* alternativo, e

que representa entre 5-10% do GH circulante. O restante é representado por formas deaminadas N-acetiladas ou oligômeros de GH.<sup>10</sup>

Sua secreção é influenciada de forma positiva pelo hormônio liberador de GH (GHRH – *GH releasing hormone*) e de forma inibitória pela somatostatina, ambos secretados pelo hipotálamo.<sup>11,14</sup> A Ghrelina, sintetizada no estômago e no núcleo arqueado do hipotálamo, estimula a secreção de GH através da estimulação de um receptor secretagogo de GH (GHSR – *GH secretagogue receptor*). Por sua vez, o tecido adiposo inibe a secreção de GH, seja diretamente na hipófise pela liberação de ácidos graxos livres ou indiretamente, através do estímulo da secreção hipotalâmica de somatostatina pela leptina.<sup>12</sup> Outros fatores podem interferir na secreção de GH indiretamente através de sua ação no hipotálamo sobre o GHRH e a somatostatina, ou até diretamente na hipófise: a tiroxina, glucagon, esteroides sexuais, dopamina, hipoglicemia e hexapeptídeos sintéticos (GHRPs – *GH releasing peptides*) estimulam a secreção de GH; por outro lado, o próprio GH, GHRH e IGFs inibem a secreção do primeiro através de um mecanismo de *feedback* negativo.<sup>10</sup>

Após sua secreção, o GH circula de forma livre ou unido a uma proteína de ligação específica (GHBP – *GH binding protein*)<sup>14</sup>, que é uma forma solúvel do receptor de GH (GHR – *GH receptor*) presente na circulação e que atua como um reservatório para o GH circulante.<sup>15</sup> A união do GH ao seu receptor específico induz o início da sinalização intracelular, principalmente através da ativação da enzima JAK2 (*Janus kinase 2*), que levará ao engajamento de diversas proteínas de sinalização intracelular, entre elas as STATs (*signal transducers and activators of transcription*) e componentes da via das MAP (*mitogen-activated protein*) quinases.<sup>10</sup> A principal via responsável pelo crescimento envolve a ativação da STAT5B, que leva ao aumento da expressão de IGF-1, IGFBP-3 (*IGF binding protein 3*), ALS (*acid labile subunit*) e o IGF-2.<sup>12</sup> Juntos, o IGF-1, o IGFBP-3 e a ALS formam o complexo ternário. O GH é o principal agente estimulador da secreção hepática dos agentes do complexo ternário, mas não é o único: a insulina, os hormônios tireoidianos, os andrógenos e os estrógenos em baixas doses estimulam a secreção de IGF-1. Por outro lado, os estrógenos em doses elevadas inibem sua secreção, e a desnutrição também tem um potente efeito inibitório na secreção de IGF-1, IGFBP-3 e ALS.<sup>11</sup>

Os GHR são expressos em diversos tecidos, especialmente no fígado, no osso, no tecido adiposo e no tecido muscular. O GH tem importante efeito metabólico, estimulando a hipertrofia de massa muscular, regulando o metabolismo lipídico, de carboidratos e regulando os níveis corporais de água.<sup>8,12</sup> No entanto, um dos seus principais efeitos na infância e adolescência é promovendo o crescimento linear nas epífises ósseas, tanto diretamente (através da indução da proliferação e diferenciação de condrócitos) como indiretamente, através da ação do IGF-1 (que atua nas zonas proliferativa e hipertrófica da placa de crescimento).<sup>11</sup>

O IGF-1 é um peptídeo com estrutura semelhante à insulina e que é secretado maioritariamente a nível hepático, onde será transportado pela circulação para promover o crescimento nas epífises ósseas, exercendo uma ação endócrina. Também pode ser secretado em outros tecidos, como no tecido cartilaginoso, onde exercerá uma ação parácrina e autócrina.<sup>17</sup> Hoje sabe-se que ambas as formas de ação do IGF-1 são importantes para a promoção do crescimento.<sup>10</sup>

Os IGFs circulam no sangue ligados a uma família de proteínas transportadoras, as IGFbps. Elas são responsáveis pelo transporte dos IGFs até os tecidos-alvo e, além disso, atuam como um modulador da bioatividade dos IGFs, através da sua interação com os receptores específicos de IGF.<sup>18</sup> Até o momento, foram clonadas e sequenciadas 6 dessas proteínas, e a IGFbp-3 é a mais abundante na nossa circulação.<sup>10</sup>

A maioria do IGF-1 circulante (70-89%) encontra-se unido a um complexo formado pelo próprio IGF-1, pelo IGFbp-3 e pela ALS. Devido ao seu elevado peso molecular, este complexo não transpõe a barreira endotelial e atua como um modulador da biodisponibilidade do IGF-1.<sup>17</sup> Além disso, aumenta a vida média dos IGFs de cerca de 10 minutos para 15 horas.<sup>10</sup>

Por fim, para que o IGF-1 possa exercer sua ação no tecido-alvo através da sua ligação com seu receptor específico, o complexo terciário deverá passar pela ação de metaloproteinases, como a PAPP2 (*pappalysin 2*), que vai separar o IGF-1 do complexo e o tornará livre para sua ligação com IGF1Rs (receptores de IGF-1).<sup>12</sup> Os IGFs exercem sua ação mediante a interação com 2 tipos de receptores: o receptor de IGF tipo 1 (IGF-1R) e o tipo 2 (IGF-2R). A maioria das ações



conhecidas dos IGFs é mediada via IGF-1R, não sendo ainda claro o papel do IGF-2R.<sup>10</sup>

### **1.3 A deficiência de hormônio de crescimento (DGH)**

Quando as alterações no crescimento estão relacionadas ao eixo GH-IGF, diferentes etapas ou um conjunto delas podem estar alteradas.<sup>2,19</sup> Entre todas as patologias associadas a este eixo, a deficiência de GH (DGH) é a mais comum. A prevalência deste diagnóstico em grupos não selecionados é de 1 a 2%.<sup>2</sup> Esta prevalência pode ser maior consoante a amostra selecionada, principalmente em centros terciários, e conforme os critérios diagnósticos considerados, chegando a uma prevalência de até 1:4000 a 1:10.000.<sup>20-23</sup> Além disso, a prevalência de DGH com início na infância parece ser maior do que a que tem início na idade adulta.<sup>23</sup> Por outro lado, em diversos estudos, este diagnóstico parece ser feito com mais frequência no sexo masculino do que no feminino.<sup>24</sup> Não existem dados sobre a prevalência desta condição na população brasileira.

Podemos dividir as causas de DGH em adquiridas (de forma secundária a neoplasias que acometem a linha média, a irradiação craniana prévia, a um trauma importante ou doenças infecciosas/inflamatórias do SNC) ou congênitas, onde encontramos as causas genéticas, tanto de genes que levam a deficiência isolada de GH como de genes que levam a deficiência de GH combinada com outras deficiências hipofisárias, e as malformações de SNC com acometimento de linha média (holoprosencefalia, displasia septo-óptica, agenesia do corpo caloso, cisto de Rathke e a síndrome da interrupção da haste hipofisária).<sup>25,26</sup>

As manifestações de DGH variam conforme a idade de início do acometimento. No período neonatal encontramos com maior frequência DGH associado a outras deficiências hormonais, então o quadro pode se manifestar com sintomas de hipoglicemia, letargia, hipotonia, crises convulsivas, icterícia neonatal tardia prolongada, atraso na queda do coto umbilical, sepse, micropênis, criptorquidia, entre outros. Quando se apresenta de forma isolada, os sintomas de DGH podem ser mais inespecíficos e passar despercebidos. Outros achados podem sugerir defeitos de linha média, como microftalmia e presença de incisivo central único.<sup>8,27</sup> Geralmente as crianças apresentam peso e comprimento adequados ao nascimento, e a desaceleração da velocidade de crescimento e a

manifestação de baixa estatura, os sinais mais clássicos e sugestivos de DGH, surgem a partir do 1º-2º ano de vida. Outros achados são a presença de bossa frontal, hipoplasia de ossos da face média, ponte nasal baixa, voz fina e aguda, predisposição a acúmulo de adiposidade central e atraso de dentição.<sup>8,25</sup>

Os dados antropométricos e radiológicos ajudam a definir se o paciente apresenta um quadro mais ou menos sugestivo de DGH. No entanto, é necessário descartar outras causas que possam estar na origem no distúrbio de crescimento. Além disso, as ferramentas laboratoriais seguem desempenhando um papel importante no diagnóstico de DGH.<sup>12,20,25</sup> Ao mesmo tempo, este diagnóstico não deve ser estabelecido exclusivamente através dos resultados observados nos exames laboratoriais.<sup>7</sup> Uma vez estabelecido o diagnóstico, o tratamento com GH recombinante (rhGH) é formalmente indicado.<sup>2,7,8,12,20,25</sup>

Segundo o protocolo clínico e diretrizes terapêuticas para DGH, emitido em 2018 pelo Ministério da Saúde<sup>28</sup>, a investigação de DGH em crianças e adolescentes é indicada nas seguintes situações:

- BE grave (estatura < -3 DP)
- BE (estatura entre -2 e -3 DP) associada a redução da VC (< p25)
- Estatura normal ( $\geq$  -2 DP) associada a uma redução da VC (< -1 DP da curva de velocidade de crescimento, em 12 meses)
- Presença de condição predisponente (lesão intracraniana, irradiação prévia do SNC)
- Deficiência de outros hormônios hipofisários
- Sinais e sintomas de DGH/hipopituitarismo no período neonatal.

#### **1.4 Diagnóstico laboratorial de DGH**

Para a avaliação laboratorial do eixo somatotrófico, contamos com a dosagem sérica do IGF-1, IGFBP-3 e do GH.

### 1.4.1 IGF-1

Sabendo que a secreção de IGF-1 é fortemente influenciada pela secreção de GH, a sua quantificação pode servir como um marcador da secreção espontânea de GH.<sup>20,25</sup> Além disso, mostra-se um marcador útil já que, devido à alta afinidade do IGF-1 a IGF-BPs e ALS, sua concentração sérica ao longo do dia é mais estável e sofre menos alterações que a concentração de GH a estímulos agudos.<sup>29,30</sup>

No entanto, apesar de a dosagem basal de IGF-1 ser mais confiável do que a dosagem basal de GH, seu valor pode ser influenciado por outros fatores que devem ser levados em consideração na ocasião da interpretação do exame: a desnutrição, o hipotireoidismo e presença de doenças crônicas (diabetes, hepatopatias, doença renal crônica, entre outros) levam a valores de IGF-1 mais baixos; por outro lado, o IGF-1 tende a aumentar desde o nascimento até a puberdade, quando atinge valores máximos principalmente no sexo masculino, e volta a diminuir em idades mais avançadas.<sup>25,29,32</sup> Desta forma, os valores de normalidade de referência devem levar em consideração todos estes fatores.

Outro fator que pode influenciar a dosagem de IGF-1 é a metodologia de ensaio.<sup>29</sup> O imunoenensaio deve passar por um tratamento prévio da amostra, que consiste na remoção das IGF-BPs que possam interferir na quantificação de IGF-1.<sup>5</sup> Além disso, a calibração do ensaio deve sempre que possível seguir a recomendação vigente, que atualmente definiu como calibrador de referência o WHO IRP 02/254 (*World Health Organization International Reference Preparation 02/254*).<sup>32</sup> Hoje em dia, existem diferentes ensaios comerciais para dosagem de IGF-1 disponíveis. Mesmo assim, ainda existe importante variabilidade entre os ensaios.<sup>5</sup>

As vantagens da dosagem basal de IGF-1 frente à quantificação de GH estimulado são seu menor custo, maior reprodutibilidade e facilidade na coleta, evitando os riscos associados ao teste de estímulo farmacológico e as coletas seriadas. No entanto, trata-se de um exame com baixa sensibilidade e boa/moderada especificidade (uma meta-análise mostrou que a determinação de IGF-1 apresenta uma sensibilidade de 66% e uma especificidade de 69%<sup>33</sup>), ou seja, valores mais baixos de IGF-1 (<-2 DP) são altamente sugestivos de DGH, e valores de IGF-1 >0 DP fazem com que este diagnóstico seja pouco provável.<sup>8</sup> Além disso, sabe-se que mais de 30% dos pacientes com DGH apresentam valores

de IGF-1  $>-2$  DP<sup>5,30</sup> e cerca de 30% dos pacientes com diagnóstico de BE idiopática apresentam IGF-1 baixo.<sup>12,34</sup> Ou seja, trata-se de uma ferramenta que, isoladamente, parece não ser suficiente para avaliar o eixo somatotrófico, mas sua associação com outras variáveis com maior sensibilidade para diagnóstico de DGH pode fornecer uma importante ferramenta de rastreio.<sup>25,35</sup>

#### **1.4.2 IGFBP-3**

No caso do IGFBP-3, assim como o IGF-1, sua concentração sérica também é mais estável ao longo do dia e reflete a secreção de GH, apesar de que esta relação apresente menor magnitude quando comparado com o IGF-1.<sup>36</sup> Também apresenta uma baixa sensibilidade (cerca de 50%)<sup>33</sup>, no entanto, sua quantificação se mostra útil em crianças menores que 3 anos, onde os valores normais de IGF-1 encontram-se próximos aos valores mínimos detectáveis da maioria dos ensaios, levando a uma dificuldade na diferenciação do que seriam valores normais de valores reduzidos.<sup>7</sup>

Apresenta algumas vantagens relativamente ao IGF-1 sérico: sua quantificação não exige o passo prévio de extração; seus valores são menos influenciados pelos fatores externos ao eixo somatotrófico e que influenciam os valores de IGF-1; por ser a IGFBP mais abundante em nosso organismo, a IGFBP-3 circula em altas concentrações, e por isso a sensibilidade baixa do teste pode representar um problema menor; a concentração molar de IGFBP-3 representa aproximadamente a soma das concentrações molares de IGF-1 e IGF-2, servindo como uma medida indireta da concentração total de IGFs.<sup>36,37</sup> No entanto, parece que o IGFBP-3, isoladamente, não oferece vantagem na avaliação de DGH em substituição ao IGF-1, mas sim de forma associada.<sup>8</sup>

#### **1.4.3 GH basal e testes de estímulo farmacológico de GH**

A concentração sérica de GH varia ao longo do dia, apresentando um ritmo circadiano fisiológico com secreção predominantemente durante o sono, o que torna a sua dosagem basal matinal pouco útil<sup>2</sup>, exceto no período neonatal, onde a dosagem de GH basal  $<7$  ng/mL na primeira semana de vida sugere DGH, com boa sensibilidade e especificidade.<sup>27,38</sup> Desta forma, o diagnóstico de DGH é feito pela constatação da baixa secreção deste hormônio por meio da realização de

teste de estímulo. Em pacientes com suspeita de DGH isolada, usualmente são necessários dois testes de estímulo para confirmação deste diagnóstico. Por outro lado, nos pacientes com mais de uma deficiência hormonal hipofisária ou com lesão de SNC evidenciada em exame de neuroimagem e que justifique um quadro de DGH, 1 teste de estímulo é o suficiente para o diagnóstico.<sup>2,7,39,40</sup>

O teste de estímulo farmacológico se baseia na administração de uma medicação que sabidamente estimula a secreção endógena de GH e na posterior coleta de amostras sanguíneas para dosagem do GH sérico. Os estímulos e protocolos utilizados para avaliar a secreção de GH num contexto de suspeita de DGH no HCFMRP USP são os seguintes:

- ITT (Insulin Tolerance Test): até o momento, continua sendo considerado o padrão-ouro dentro dos testes de estímulo farmacológico.<sup>8,12</sup> Consiste na indução de hipoglicemia, que por sua vez inibe a secreção de somatostatina e estimula receptores  $\alpha$ -adrenérgicos.<sup>41</sup> A hipoglicemia é provocada pela administração endovenosa de insulina regular, geralmente na dose inicial de 0,1 UI/kg. São coletadas amostras sanguíneas nos tempos -15', 0', 30', 60', 90' e 120', para dosagem de glicemia, GH e cortisol. Considera-se um teste adequado quando o paciente faz uma hipoglicemia grave, menor ou igual a 40 mg/dl. Um outro parâmetro importante, em pacientes normoglicêmicos para considerar o estímulo efetivo, é a redução de pelo menos 50% da glicemia basal durante o teste. Durante o exame, é feita monitorização da glicemia pela glicosimetria capilar, e a hipoglicemia grave é corrigida com administração de glicose endovenosa. É um exame contraindicado em crianças abaixo de 2 anos, com antecedente pessoal de crises convulsivas ou outras neuropatias ou com diagnóstico prévio de insuficiência adrenal. O ITT é considerado padrão-ouro entre todos os estímulos que podem ser realizados para avaliar a secreção de GH.<sup>8,42</sup>
- Glucagon: se baseia na administração intramuscular de glucagon, que estimula a liberação de GH. Os mecanismos que promovem esta estimulação são pouco esclarecidos, acredita-se que as variações glicêmicas (hiperglicemia, seguida por uma hipoglicemia leve e

autolimitada), a liberação de um fragmento peptídico ativo pela proteólise do glucagon injetado e/ou a indução da liberação de secreção de norepinefrina são mecanismos que parecem estar envolvidos neste estímulo.<sup>75</sup> A dose administrada é de 20-30 µg/kg (dose máxima de 1 mg). São coletadas amostras sanguíneas nos tempos 0', 60', 90', 120', 150' e 180', para dosagem de GH e cortisol. É um exame que apresenta menor risco de complicações que o ITT, no entanto, pode apresentar hipoglicemia tardia.

- L-dopa: consiste na administração via oral de levodopa, que exerce efeito semelhante à dopamina endógena na hipófise, estimulando a liberação de GH.<sup>10</sup> A dose da medicação é variável conforme o peso da criança (125 mg se menor que 15 kg; 250 mg se entre 15-30 kg; 500 mg se maior que 30 kg). São coletadas amostras sanguíneas nos tempos -15', 0', 30', 60', 90' e 120' para dosagem de GH. Pode apresentar alguns efeitos colaterais durante a realização do teste, como náuseas, vômitos e sonolência, que não indicam a sua suspensão.
- Clonidina: é realizado pela administração via oral de clonidina na dose de 0,15 mg/m<sup>2</sup> de superfície corporal. A clonidina é um agonista α-adrenérgico, e, portanto, atua estimulando a liberação de GHRH.<sup>41</sup> São coletadas amostras sanguíneas nos tempos -15', 0', 30', 60', 90', 120' e 150' para dosagem de GH. Pode provocar tontura e hipotensão, e por esse motivo a pressão arterial do paciente deve ser monitorizada a cada 30 minutos. O paciente deverá ser mantido em observação algum tempo após a realização do teste para observar se evoluirá com hipotensão tardia ou até normalização da pressão arterial.

Em adultos, estes testes também se mostram úteis para retestar aqueles com diagnóstico de DGH (tanto estabelecido da infância como tardiamente, a fim de avaliar necessidade de manutenção do tratamento com rhGH) e para avaliação de insuficiência adrenal, por exemplo.<sup>42</sup>

No entanto, apesar de até o momento estes testes serem recomendáveis para o diagnóstico de DGH<sup>7</sup>, eles se acompanham de diversas limitações que não devem ser ignoradas no momento da avaliação destes testes, a seguir enumeradas<sup>42,43</sup>.

Em primeiro lugar, observa-se uma importante variação de reprodutibilidade. A depender do estímulo, diferentes resultados poderão ser observados e todos eles parecem ter uma proporção própria de falsos positivos, o que sugere a o estabelecimento de pontos de corte específicos para cada tipo de estímulo.<sup>25,39,43,44</sup> Além disso, o mesmo teste realizado na mesma pessoa em diferentes dias também poderá apresentar resultados divergentes.<sup>45</sup>

Em segundo lugar, nos deparamos com uma importante variabilidade na metodologia de dosagem hormonal. Inicialmente, o GH era dosado através de radioimunoensaios (RIA), que eram ensaios competitivos e que utilizavam anticorpos policlonais, que reconheciam as diferentes isoformas de GH. Posteriormente, a partir dos anos 80, estes foram substituídos por ensaios imunométricos (IRMA, IFMA, ELISA e IQMA), que são ensaios do tipo "sanduíche" ou "não competitivos" e que utilizam anticorpos monoclonais, dirigidos especificamente contra a isoforma de 22 kDa. Atualmente, a maioria dos ensaios comerciais utilizados nos laboratórios se baseiam em quimioluminescência<sup>46,47</sup> Mais recentemente, tem se utilizado a espectrometria de massa, uma metodologia mais moderna e mais precisa, que quantifica o GH sérico pela sua massa molar em vez de seus epítomos, o que pode fornecer uma técnica de medida menos influenciada pela concentração sérica de GHBP, com maior reprodutibilidade e com pontos de corte menos variáveis.<sup>25</sup> Além disso, existe variabilidade no *kit* utilizado entre os laboratórios, observando-se o uso de ensaios utilizando *kits* preparados no próprio laboratório ("*in house*") e ensaios utilizando *kits* comerciais.<sup>46</sup>

Em terceiro lugar, se observa uma significativa variabilidade inter-ensaio, mesmo entre ensaios comerciais.<sup>48</sup> Esta variabilidade inter-ensaio pode ocorrer pelos seguintes motivos: diferentes graus de afinidade apresentados por cada ensaio pelas diferentes isoformas de GH; subestimação do GH sérico pelos ensaios devido à fração não detectável que se encontra unida à proteína de ligação específica, cuja concentração varia em função do estado nutricional e metabólico do indivíduo; uso de preparações de calibração de ensaio diferentes.<sup>47,48</sup>

Anteriormente, as preparações padronizadas para calibração eram de origem hipofisária, e continham as diversas isoformas de GH. Posteriormente, foram desenvolvidas outras preparações de GH recombinante biossintetizado, que permitiram uma maior purificação da isoforma quantificada no ensaio.<sup>46</sup> De forma a tentar diminuir a variabilidade associada as dosagens de GH, recomenda-se a utilização de imunoenaios automatizados que utilizem sinal quimioluminescente, calibrados com a preparação para calibração atual de referência (WHO IRP 98/574, específica para a isoforma de 22 kDa) e expressando os resultados em  $\mu\text{g/L}$ .<sup>5,12,46,47</sup> Além disso, o laboratório deverá participar de avaliações externas de qualidade.<sup>48</sup>

Em quarto lugar, outra limitação importante destes estudos é a dificuldade no consenso absoluto na definição dos valores normais do pico de GH.<sup>7,8,12,43</sup> Nos anos 60, quando ainda eram realizados ensaios com anticorpos policlonais, surgiram os primeiros estudos avaliando as variações do pico de GH em crianças com atraso do crescimento, e o ponto de corte inicialmente proposto era de  $5,0 \mu\text{g/L}$ .<sup>25,49</sup> A partir dos anos 80, os ensaios de GH passaram por importantes mudanças: os anticorpos policlonais foram substituídos pelos monoclonais e o GH derivado de extrato hipofisário animal foi substituído por GH recombinante biossintetizado, para os preparos padronizados de calibração. Com essa mudança, o ponto de corte aumentou para  $7,0$  e até  $10,0 \mu\text{g/L}$ , este último com evidência limitada, o que tem levado à sua revisão.<sup>12,25,50</sup> Outros estudos sugerem pontos de corte ainda mais baixos, como de  $3,1 \mu\text{g/L}$ .<sup>51</sup>

Por fim, outra questão que gera debate entre os especialistas é a respeito da realização de *priming* com esteroides sexuais previamente ao teste de estímulo de GH. É bem estabelecido que o aumento de esteroides sexuais durante a puberdade aumenta a secreção endógena de GH e, conseqüentemente, a concentração sérica de IGF-1. Sendo assim, crianças pré-púberes ou com retardo puberal tenderiam a ter valores mais baixos de GH nos testes de estímulo, levando, conseqüentemente, a um maior número de diagnósticos errôneos de DGH, e esta rotina poderia diminuir o número de falsos positivos.<sup>7,8,12,25,43</sup> Existem na literatura muitos estudos que apoiam esta rotina<sup>25</sup>, no entanto, outros autores defendem que o uso de *priming* pode influenciar a secreção de GH de forma não fisiológica, podendo gerar falsos negativos e privar tratamento de crianças e adolescentes que poderiam ser beneficiados.<sup>8,25</sup> Desta forma, este tópico continua sendo



controverso, sem consenso entre os diferentes centros.<sup>7,8,25</sup> Além disso, também não existe consenso sobre quais pacientes se beneficiariam deste preparo e qual o tipo e posologia de esteroide a ser utilizado.<sup>7</sup>

## 2. JUSTIFICATIVA DE ESTUDO

## 2. JUSTIFICATIVA DE ESTUDO

Mostra-se importante uma avaliação dos testes de estímulo de GH em nosso serviço devido à sua importância para diagnóstico de doenças do eixo somatotrófico e devido à variabilidade de resultados observados entre diferentes estudos publicados, conforme comentado anteriormente. Estas diferenças, em parte podem decorrer da variabilidade de resultados entre diferentes laboratórios, à variação de reprodutibilidade e às diferentes metodologias de realização dos testes de estímulo.

Desta forma, neste estudo foi possível observar como estes testes são realizados e como eles se comportam no nosso serviço.

### 3. OBJETIVOS

### 3. OBJETIVOS

#### 3.1 Objetivo geral

Descrição dos testes de estímulo de GH realizados no Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo (HC-FMRP-USP) entre janeiro de 2001 e dezembro de 2016 (período de 15 anos), com enfoque na população pediátrica.

#### 3.2 Objetivos específicos

Em relação a estes testes de estímulo de GH:

- Identificar o número de testes realizados em crianças e adolescentes, assim como os estímulos farmacológicos utilizados.
- Avaliar os valores de GH obtidos nos testes conforme o estímulo utilizado.
- Avaliar a frequência de uso de *priming* com esteroides sexuais e sua repercussão no resultado dos testes de estímulo.
- Avaliar as complicações e efeitos adversos ocorridos durante a realização destes testes.
- Avaliar a concordância entre os resultados de diferentes testes realizados num mesmo paciente.
- Caracterizar clinicamente, laboratorialmente e radiologicamente a população pediátrica submetida a estes testes.
- Fazer um levantamento dos diagnósticos finais estabelecidos após a investigação clínica, laboratorial e radiológica.

## 4. METODOLOGIA

## **4. METODOLOGIA**

### **4.1. Tipo e local do estudo**

Trata-se de um estudo de coorte retrospectivo, realizado no HC-FMRP-USP em Ribeirão Preto, SP.

### **4.2. Amostragem**

Foram levantados dados de todos os pacientes submetidos a testes de estímulo de GH no HC-FMRP-USP entre janeiro de 2001 e dezembro de 2016. Para isso, recorreu-se aos registros físicos dos referidos testes realizados nesse período, armazenados no laboratório de Endocrinologia e Metabologia do HCFMRP-USP.

### **4.3. Critérios de inclusão**

Inicialmente foram incluídos todos os pacientes que realizaram tais testes, sem restrição de idade. Num segundo momento, para caracterização da população pediátrica, foram incluídos apenas aqueles que foram submetidos a teste de estímulo e que apresentavam, no momento da realização destes testes, idade entre 0 anos e 17 anos e 11 meses (18 anos incompletos), ou seja, crianças e adolescentes.

### **4.4. Critérios de exclusão**

Para o levantamento inicial do número de testes de estímulo e dos efeitos adversos ocorridos durante a realização destes, não foi aplicado nenhum critério de exclusão.

Para o restante das análises (levantamento dos resultados obtidos em cada tipo de estímulo, avaliação do efeito do *priming*, avaliação de concordância e caracterização da população pediátrica submetida aos testes de estímulo), foram excluídos os ITT em que não ocorreu hipoglicemia significativa (glicemia nadir >45 mg/dl e >50% da glicemia basal) e foram excluídos os indivíduos que avaliaram apenas o eixo corticotrófico.

## 4.5. Dados coletados

### 4.5.1. Dados clínicos

Antecedentes pessoais: referem-se a dados do paciente prévios à consulta de admissão e que são importantes na avaliação de BE. Foram coletados dados relativos à idade gestacional, o peso e comprimento de nascimento, a classificação do tamanho do recém-nascido para idade gestacional, a presença de sintomas perinatais sugestivos de hipopituitarismo, o uso prévio e crônico de medicações que sabidamente prejudicam o crescimento linear infantil e a exposição a radioterapia. Para classificação do tamanho do recém-nascido para idade gestacional, foram considerados aquele com peso e/ou comprimento de nascimento menor que o percentil 10, conforme as curvas do Intergrowth.<sup>52</sup> Em relação aos sinais neonatais sugestivos de hipopituitarismo, foram considerados como tal a presença de crise convulsiva, hipoglicemia (sugestivos de insuficiência do eixo adrenal e/ou somatotrófico), criptorquidia, micropênis (sugestivos de deficiência do eixo gonadal), icterícia neonatal tardia, atraso na queda do coto umbilical (sugestivos de deficiência do eixo tireoidiano) e poliúria (sugestivo de deficiência de ADH). Quanto ao uso prévio de medicações, foi levantado se o sujeito havia feito uso crônico de corticoide oral, inalatório ou tópico, de anticonvulsivantes ou de quimioterapia.

Antecedentes admissionais: referem-se aos dados observados no paciente na consulta de caso novo, que motivou a procura de atendimento médico. Foram levantados os seguintes dados: idade, sexo, IMC (em kg/m<sup>2</sup> e em escore z), estatura, estatura alvo (ambos em cm e em escore z), velocidade de crescimento (em cm/ano e em escore z), proporções corporais (envergadura, segmento superior e segmento inferior), estadiamento puberal (pela classificação de Tanner),<sup>53,54</sup> e dismorfias identificadas ao exame físico que pudessem sugerir etiologia sindrômica associada ao distúrbio de crescimento (microcefalia, macrocefalia, face triangular, micrognatia, hipertelorismo ocular, ptose palpebral, implantação auricular baixa, pescoço curto e alado, braquidactilia, clinodactilia, 4º metacarpo curto, 4º metatarso curto, vagismo cubital, deformidade de Madelung, frouxidão ligamentar, *pectus excavatum*, *pectus carinatum* ou outros além dos mencionados).



As medidas antropométricas foram aferidas na pré-consulta ou na consulta, por equipe de enfermagem ou médica capacitadas. Para a estatura, foi utilizado um estadiômetro padrão de Harpenden; para o peso, uma balança antropométrica digital; para a aferição de envergadura, uma fita métrica convencional; para a aferição do segmento corporal superior (SS), foi avaliada a estatura do paciente sentado com um estadiômetro padrão fixo de parede; para a aferição do segmento corporal inferior (SI), foi utilizada a medida púbis-pé. Na maior parte dos casos apenas um dos segmentos foi aferido, e a do não aferido foi estimada pela fórmula abaixo (1). A relação dos segmentos superior e inferior (2) e a diferença entre a envergadura e estatura (3) foram aferidas a partir destas medidas, para avaliação da proporção de segmentos corporais do paciente:

$$SI = \text{Estatura} - SS \text{ ou } SS = \text{Estatura} - SI \quad (1)$$

$$SS / SI \quad (2)$$

$$\text{Envergadura} - \text{Estatura} \quad (3)$$

A determinação da estatura alvo (TH, do inglês *target height*) foi feita a partir do cálculo sugerido por Tanner, cuja fórmula difere em função do sexo do paciente:<sup>55</sup>

$$\text{Se sexo masculino: } [\text{estatura do pai} + (\text{estatura da mãe} + 13)] / 2$$

$$\text{Se sexo feminino: } [\text{estatura da mãe} + (\text{estatura do pai} - 13)] / 2$$

Para o cálculo da velocidade de crescimento (VC), estipulou-se um período mínimo de observação de seis meses entre duas aferições de estatura, realizadas antes do teste de estímulo ou antes de qualquer intervenção terapêutica.

$$VC = (\text{variação de estatura observada (cm)} \times 12) / \text{período de observação (meses)}$$

Os pacientes foram classificados em função da estatura na admissão em escore z da seguinte forma:

- Estatura normal: escore z  $\geq -2,0$

- Baixa estatura leve/moderada: escore z entre -2,0 e -3,0
- Baixa estatura grave: escore z < - 3,0

Em relação ao estadiamento puberal, os pacientes foram classificados em pré-púberes ou púberes em função dos dados clínicos obtidos no exame físico sugestivos de ativação do eixo hipotálamo-hipófise-gonadal (eixo HHG). Assim, foram considerados púberes os meninos com estágio puberal igual ou superior a G2 e as meninas com estadiamento igual ou superior a M2, de acordo com a classificação proposta por Tanner.<sup>53,54</sup>

Por fim, também foi levantado qual o motivo que levou à solicitação e realização do teste de estímulo (baixa estatura, baixa velocidade de crescimento ou outros motivos), assim como o diagnóstico final. Este foi obtido através das anotações contidas nos prontuários físicos e eletrônicos, assim como a partir do conjunto de dados obtidos pela anamnese, exame físico, exames laboratoriais e radiológicos.

#### **4.5.2. Dados laboratoriais**

Foram contemplados exames laboratoriais importantes para a avaliação de problemas de crescimento, realizados previamente ao teste de estímulo ou durante o seguimento, desde que não sofressem variação após alguma eventual intervenção: IGF1, glicemia de jejum, cortisol, TSH, T4 livre, LH, FSH, testosterona, estradiol, prolactina, sódio, potássio, osmolaridade sérica e urinária. Foi levantado também se foi necessária a realização de teste de jejum hídrico, devido a suspeita de diabetes insípido, observando-se a osmolaridade sérica e plasmática máximas obtidas. Foram levantados os exames de investigação genética realizados (cariótipo e outros exames moleculares), assim como o seu resultado.

A dosagem de IGF1 começou a ser realizada no Laboratório de Endocrinologia e Metabologia do HC-FMRP-USP em 2000 e, desde então, a metodologia de dosagem passou por diversas variações ao longo dos anos. Por se tratar de um estudo retrospectivo que compreende um período de 15 anos, fez-se um levantamento aproximado dos valores relativos aos ensaios. Entre janeiro de 2000 até dezembro de 2002, as

dosagens foram feitas por ensaios imunorradiométricos (IRMA) com anticorpos cedidos pela Dra. Cecília Camacho-Hübner (Saint-Bartholomew's Hospital, Londres, Reino Unido) e eram utilizados os valores de referência fornecidos pelos ensaios de IGF-1 da DSL-5600 Active® (*Diagnostic Systems Laboratories*). Nesta ocasião, o coeficiente de variação média intra e entre-ensaio foi 5% e 10,5%, respectivamente, e o valor mínimo detectável foi 0,1 µg/L.<sup>84</sup> Em janeiro de 2003, as dosagens continuaram sendo feitas por IRMA, porém com o kit da DSL-5600 Active® (*Diagnostic Systems Laboratories*). Em 2003, a variação média intra e entre-ensaio foi cerca de 3% e 3,7%, respectivamente, e o valor mínimo detectável foi 5 µg/L.<sup>85</sup> Já em 2004, a variação intra-ensaio foi cerca de 3,3%, entre-ensaio foi de 5,4% e o valor mínimo detectável foi de 2,9 µg/L.<sup>86,87</sup> Em 2006, o valor intra-ensaio foi de aproximadamente 3%, entre-ensaio de 5% e valor mínimo detectável de 5 µg/L.<sup>72</sup> Em 2009, o valor intra-ensaio foi cerca de 5%, entre-ensaio de 11,3% e valor mínimo detectável foi de 10 µg/L.<sup>88</sup> Em 2012, o valor intra-ensaio foi cerca de 6%, entre-ensaio foi de 10,8% e valor mínimo detectável de 0,03 µg/L.<sup>89</sup> Em março de 2010 passou-se a utilizar imunoquimioluminescência (IQMA), utilizando o kit comercial Immulite 2000® (*Siemens*). Não foi possível levantar os valores de intra e entre-ensaio, assim como de valor mínimo detectável, relativos a este ensaio. Os intervalos normais de IGF-1 definidos pelo fabricante para cada um dos ensaios referidos estão descritos no **Anexo A** (utilizado para os ensaios RIA *in house*, entre 2000 e 2002), no **Anexo B** (utilizado para os ensaios RIA com o kit comercial DSL-5600 Active®, entre 2003 e 2010), no **Anexo C** (utilizado para os ensaios IQMA com o kit comercial Immulite 2000®, entre 2010 e 2017) e no **Anexo D** (utilizado para os ensaios IQMA com o kit comercial Immulite 2000®, na ocasião com novos valores de referência, a partir de 2017).

A metodologia de dosagem de GH variou pouco no laboratório de Endocrinologia e Metabologia do HC-FMRP-USP durante o período observado. Assim como no caso do IGF-1 plasmático, enfrentamos dificuldade no levantamento das características dos ensaios devido à natureza retrospectiva do estudo, sendo feito um levantamento aproximado. Entre 2001 e 2009, o GH foi dosado por meio do ensaio imunofluorimétrico (IFMA), com placas marcadas no próprio laboratório

com Európio, fornecido pelo Laboratório Fleury. Nesta ocasião, em 2002, a variação média intra e inter-ensaio foi de 5% e 14% e o valor mínimo detectável foi de 0,06 µg/L.<sup>84</sup> Já em 2004, a variação intra-ensaio foi cerca de 2,8%, entre-ensaio de 13% e valor mínimo detectável de 0,06 µg/L.<sup>86</sup> Em 2006, a variação intra-ensaio foi cerca de 5%, entre-ensaio de 11% e o valor mínimo detectável foi de 5 µg/L.<sup>72</sup> Por fim, em 2009, foi cerca de 5,5%, 11,7% e 0,095 µg/L, respectivamente.<sup>88</sup> A partir de 2010, a dosagem de GH continuou sendo feita por IFMA, porém utilizando-se o kit AutoDelfia® (*PerkinElmer*). Nesta ocasião, a variação intra e entre-ensaio foi cerca de 6% e 10,8% e o valor mínimo detectável de 0,04 µg/L.<sup>89</sup>

Também foram coletados os valores de GH plasmático em cada momento de coleta de amostra durante a realização da prova de estímulo farmacológico, inclusive o pico máximo atingido. Foi avaliada também a dose do fármaco utilizado para o estímulo e se foi realizado *priming* previamente ao teste, assim como qual o esteroide sexual e posologia prescritas. Nos ITT, foi levantado o valor de glicemia basal e de glicemia nadir, para avaliar se a hipoglicemia foi suficiente para induzir estímulo (nadir da glicemia menor que 45 mg/dl ou menor que 50% da glicemia basal).

Para avaliar o perfil de segurança, foram coletadas informações relativas a intercorrências que ocorreram durante a realização do teste de estímulo: para os ITT, foi levantada a ocorrência de sintomas de hipoglicemia leve/moderada (palidez, ansiedade, fome, sudorese, náusea, vômitos, taquicardia ou tremores) e grave (irritabilidade, sonolência, confusão mental, alteração de fala ou crise convulsiva). Para os testes de estímulo com glucagon, clonidina ou L-dopa, foi levantada a ocorrência de sintomas adversos que podem surgir durante a realização destes testes (náusea, vômito, tontura, tremores, fraqueza, sonolência, hipotensão leve ou hipotensão grave, com necessidade de expansão volêmica ou uso de drogas vasoativas). Também foram coletados dados relativos à necessidade de internação para a realização do teste ou após a realização deste, assim como o local onde se deu essa internação (enfermaria ou unidade de cuidados intensivos). A ocorrência de óbito em decorrência destes testes também foi pesquisada.

Em relação ao resultado obtido no teste de estímulo, os pacientes foram divididos em três diferentes categorias em função do pico de GH obtido no teste de estímulo. Estes pontos de corte são os valores mais recentes que permanecem como importante tópico de debate para a definição de diagnóstico de DGH. Nos pacientes que realizaram dois ou três testes de estímulo de GH, foi considerado o maior valor de pico de GH plasmático entre os testes realizados para que o paciente fosse classificado em uma das três categorias abaixo:

- Pico menor que 5,0 ng/mL
- Pico menor que 7,0 ng/mL
- Pico maior ou igual a 7,0 ng/mL

#### **4.5.3. Dados radiológicos**

Foi documentada a idade óssea do paciente. Esta foi avaliada pela radiografia da mão e do punho esquerdos, por meio do método de Greulich-Pyle, realizada no início da investigação da maioria dos casos.<sup>56</sup> Foi feita a classificação da idade óssea do paciente relativamente a idade cronológica em atrasada (menor que -2 DP para idade e sexo), compatível (entre -2 e +2 DP para idade e sexo) ou avançada (maior que +2 DP para idade e sexo). A partir desta classificação, foi calculada a estatura adulta prevista pelo método de Bayley-Pinneau (EA-BP).<sup>57</sup> É importante ressaltar que este método não fornece o coeficiente para cálculo de estatura final prevista para todas as idades em ambos os sexos, e por esse motivo não foi possível fazer esta estimativa para todos os pacientes com radiografia de idade óssea. A leitura da radiografia da idade óssea foi levantada através da anotação realizada em prontuário físico pela equipe médica assistente na ocasião da interpretação do exame ou, se indisponível, através do laudo emitido pela equipe de radiologia. Caso nenhum destes dados fosse encontrado na revisão de prontuários, a leitura foi feita por um dos médicos responsáveis pela coleta de dados deste estudo.

Por fim, foram levantados achados encontrados em ressonância nuclear de encéfalo ou de sela túrcica naqueles sujeitos que realizaram este exame e que possam surgir num contexto de DGH, como neoplasias,

defeito de linha média ou hipopituitarismo (neurohipófise ectópica, hipoplasia ou ausência de haste hipofisária, hipoplasia de hipófise anterior, agenesia de septo pelúcido, agenesia/hipoplasia de corpo caloso, alteração de nervo óptico, holoprosencefalia ou holoprosencefalia *like*).

#### 4.6. Análise estatística dos dados

O cálculo do escore z da estatura ( $E_{SDS}$ ) e de índice de massa corpórea ( $IMC_{SDS}$ ), para crianças e adolescentes com idade maior ou igual a 2 anos, foram feitos de acordo com os dados das tabelas do CDC *Growth Charts for the United States (2000)*<sup>58</sup>; para as crianças com idade inferior a 2 anos, foram utilizados os dados das tabelas padronizadas pela OMS para crianças de 0 a 2 anos (2006)<sup>59</sup>. Para o cálculo do escore z da estatura alvo ( $TH_{SDS}$ ) e da estatura adulta prevista pelo método de Bayley-Pinneau ( $EA-BP_{SDS}$ ), também foram utilizados os dados das tabelas do CDC *Growth Charts for the United States (2000)*<sup>58</sup>. Para a variável estatura, o cálculo do escore z foi feito através das calculadoras específicas para tal fim, disponíveis na plataforma UpToDate<sup>®</sup>.<sup>60,61,62</sup> Para a variável IMC, o cálculo do escore z foi feito posteriormente através dos dados informados pelas referências acima mencionadas.

Quanto à velocidade de crescimento, o escore z ( $VC_{SDS}$ ) foi calculado com base nos dados informados nas tabelas das curvas de velocidade de crescimento elaboradas por Tanner, Whitehouse e Takaishi (1966).<sup>63,64</sup> Como nestas tabelas não são informados os desvio-padrão (DP) e médias de VC para todas as idades, tanto no sexo feminino como no masculino, os valores em falta e necessários para cálculo de escore z foram estimados através do tamanho da amostra, mediana e intervalo interquartil conforme proposto por Wan *et al* (2014).<sup>65</sup>

Também foi feito o cálculo em escore z dos valores de IGF1 conforme os valores de referência dos ensaios utilizados para dosagem plasmática do peptídeo descritos nos **Anexos C, D, E e F**. O formulário com as informações técnicas dos ensaios feitos por IRMA apresentava os valores de DP do IGF1 para idade e sexo, sendo possível fazer este cálculo. No entanto, este valor não era informado nos formulários dos ensaios feitos por IQMA. Para isso, foi feita uma estimativa da média e DP de IGF1 para idade e sexo conforme o método proposto por Browne (2001).<sup>66</sup>

Foi feita uma caracterização completa dos dados clínicos (antecedentes pessoais e dados admissionais), dos dados laboratoriais e dos dados radiológicos para caracterização inicial da amostragem, utilizando medidas de frequência e porcentagem para as variáveis qualitativas e medidas de mediana e média para as variáveis quantitativas.

Para a comparação dos dados entre os testes que foram realizados com e sem *priming* e entre os pacientes que receberam e não receberam *priming*, foi utilizado o teste exato de Fisher para variáveis categóricas e o teste não paramétrico de Wilcoxon para variáveis contínuas. Por sua vez, na comparação dos valores de GH entre testes de estímulo com e sem *priming*, realizados em momentos distintos num mesmo paciente, foi utilizado o teste t de Student pareado. Em todas estas análises, o nível de significância adotado foi de 5%.

A concordância dos diferentes testes de estímulo realizados num mesmo paciente foi testada usando o método de Bland & Altman.

Para todos estes fins, foram utilizados os *softwares* SAS 9.4 e o R versão 4.0.2. A análise estatística contou com o suporte do Dr. Davi C. Aragon, especialista em estatística do Departamento de Puericultura e Pediatria da FMRP-USP.

Os dados foram coletados através da plataforma REDcap.<sup>67</sup> Para a coleta de dados contou-se com a colaboração de Mariana Peduti Halah, médica residente em Pediatria/Endocrinologia Pediátrica do Departamento de Puericultura e Pediatria do HC-FMRP-USP.

#### **4.7. Aspectos éticos**

Este projeto foi aprovado pelo Comitê de Ética e Pesquisa do HC FMRP USP, sob o parecer de número 4.389.275. Por se tratar de um estudo retrospectivo, com análise de dados de prontuários de pacientes que, na maioria dos casos, já receberam alta do HCFMRP-USP, foi solicitada e concedida a dispensa da necessidade de Termo de Consentimento Livre e Esclarecido.

## 5. RESULTADOS



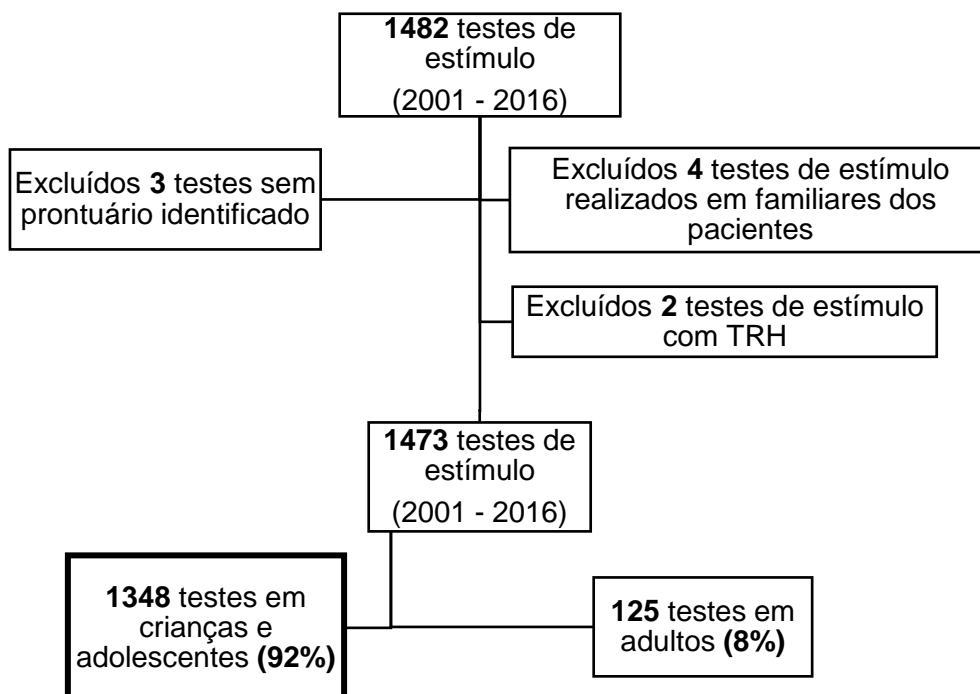
## 5. RESULTADOS

### 5.1. Levantamento e caracterização geral dos testes de estímulo realizados entre 2001-2016 na população pediátrica

Após um primeiro levantamento, feito exclusivamente a partir dos registros físicos armazenados no laboratório de endocrinologia do HCFMRP-USP, foi constatado que **1482** testes de estímulo farmacológico de GH foram realizados no período referido, porém foram incluídos apenas **1473** testes pelos motivos expostos na **Figura 2**. Os testes de estímulo com TRH (*Thyrotropin Releasing Hormone* – hormônio liberador de tireotrofina) foram excluídos pois não serão contemplados neste estudo.

Dos 1473 testes de estímulo, **122 (8%)** foram realizados em pacientes com idade maior ou igual a 18 anos e **1351 (92%)** em pacientes da faixa etária pediátrica, com idade entre 0 e 18 anos incompletos, sendo estes últimos nosso objeto de estudo.

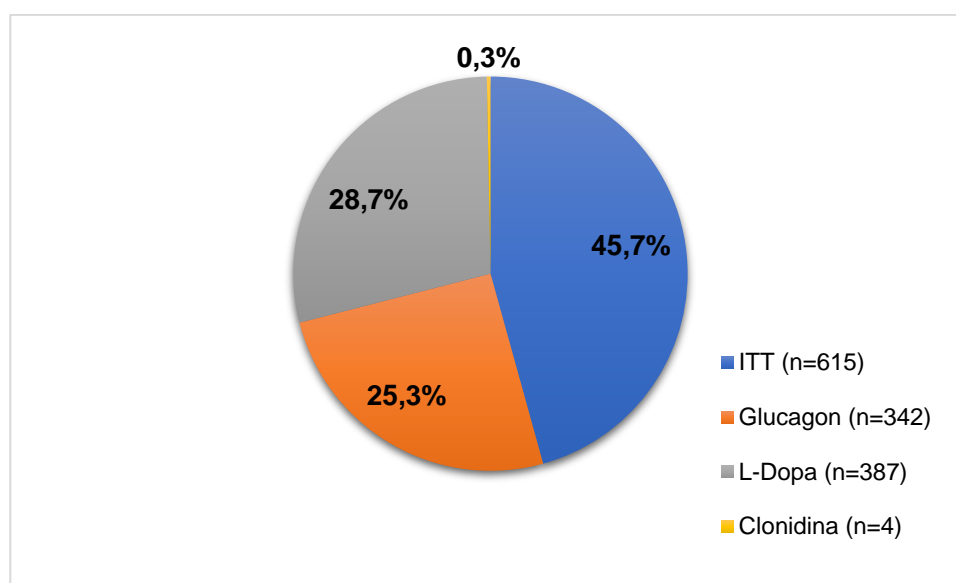
Figura 2 – Amostra referente aos testes de estímulo de GH realizados entre 2001-2016



Fonte: o autor.

Quanto aos testes de estímulo realizados na população pediátrica, observou-se que, em números absolutos, o ITT foi o mais frequente (45,7%), seguido pelo teste com L-dopa (28,7%) e glucagon (25,3%) (**Gráfico 1**). Já o estímulo farmacológico com clonidina foi o menos utilizado. Este estímulo começou a ser indicado no nosso serviço para os testes de estímulo farmacológico de GH a partir de 2016, o que justifica a sua baixa frequência.

Gráfico 1 – Proporção dos tipos de teste de estímulo farmacológico de GH realizados na população pediátrica, entre 2001-2016 (n = 1348).



Fonte: o autor.

Além da dosagem de GH plasmático na ocasião do teste de estímulo, também foi realizada a dosagem de cortisol em 556 dos 615 testes de ITT (90,4%) e em 301 dos 342 testes de glucagon (88%).

A caracterização dos valores do pico de GH estimulado de cada tipo de teste de estímulo é apresentada na **Tabela 2**.

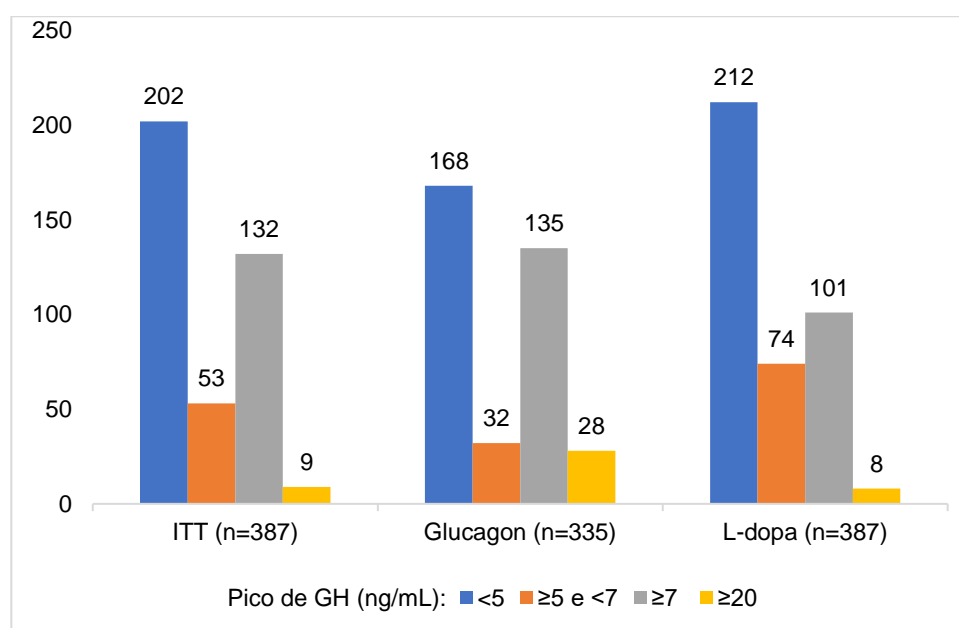
Tabela 2 – Valores do pico de GH estimulado (em ng/mL) em cada tipo de teste de estímulo (n= 1348)

Variável	n	Média	DP	Mediana (mín. e máx.)	1ºQ	3ºQ
ITT	604	6,3	6,3	4,8 (0 a 75)	2,4	8,5
Glucagon	335	7,6	8,0	4,9 (0 a 55)	1,6	10,7
L-Dopa	387	5,4	5,5	4,2 (0 a 37,2)	1,2	7,2
Clonidina	4	7,0	5,4	6,0 (1,7 a 11,1)	-	-

Fonte: o autor. Q: quartil

No **Gráfico 2** encontram-se representados os números de testes com pico de GH  $< 5$  ng/mL,  $< 7$  ng/mL,  $\geq 7$  ng/mL e  $\geq 20$  ng/mL em cada estímulo. Para esta avaliação, foram excluídos os testes em que apenas o eixo corticotrófico foi avaliado e os ITT que não foram considerados efetivos, ou seja, que apresentaram nadir de glicemia  $\geq 45$  mg/dL e  $> 50\%$  da glicemia basal, o que nos deixa com um total de 1109 testes.

Gráfico 2 – Proporção de testes dos diferentes pontos de corte de GH, dentro de cada estímulo farmacológico (n=1109)



Fonte: o autor.

Quanto aos testes de estímulo com clonidina (n=4), observou-se que em 2 testes o pico de GH foi  $< 5$  ng/mL, em 1 teste ficou entre 5 e 7 ng/mL, em 1 teste foi  $\geq 7$  ng/mL e em nenhum teste foi observado um pico de GH  $\geq 20$  ng/mL.

## 5.2. Avaliação do efeito do *priming* com esteroides sexuais nos valores de pico de GH atingidos nos testes de estímulo

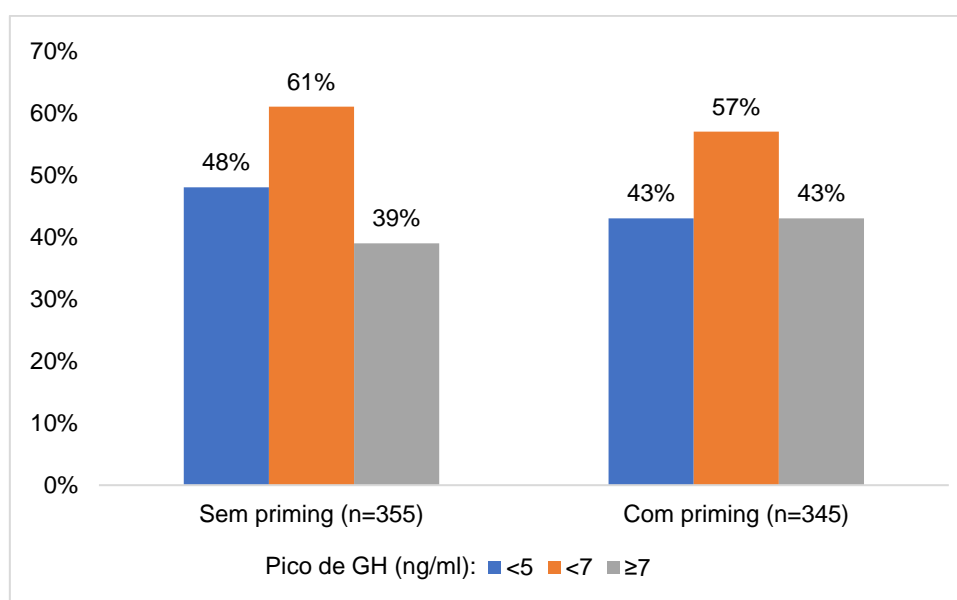
### 5.2.1. Amostra geral

Considerando todos os testes (n=1348), observou-se que foi prescrito *priming* com esteroides sexuais em 46,8% dos testes (631), e em 40,9% dos testes (551) não foi realizado este preparo. Em 166 testes (12,3%) esta informação não

constava nos prontuários analisados. Dos testes realizados com *priming*, em 284 casos (45%) optou-se pela prescrição de estrógenos conjugados por via oral, na dose de 0,3 mg/dia durante os 5 dias prévios ao dia da realização do teste. Nesta categoria estão pacientes do sexo feminino e do sexo masculino. Em 170 testes (27%), optou-se por realizar *priming* com testosterona intramuscular, com 62,5 mg, 50 mg, 100 mg ou 125 mg em dose única, a ser aplicada 5 dias antes do teste. Nesta categoria existem apenas pacientes do sexo masculino. Em 177 testes (27%), apesar do relato de realização de *priming*, não constava no prontuário informação sobre qual foi o esteroide sexual prescrito.

O **Gráfico 3** mostra a proporção de pacientes que fizeram e não fizeram *priming* em cada categoria de pico de GH (<5 ng/mL, <7 ng/mL e ≥7 ng/mL), considerando todos os estímulos. A **Tabela 3** detalha a distribuição dos valores de pico máximo de GH estimulado nesses dois grupos. Para esta análise, também foram excluídos os pacientes que realizaram apenas avaliação do eixo corticotrófico, os ITT que não apresentaram hipoglicemia efetiva e aqueles que não tinham informação descrita sobre a realização de *priming*. Pode-se observar que não houve diferença entre o grupo com e o sem *priming*.

Gráfico 3 – Proporção de testes de estímulo de GH (ITT, glucagon, L-dopa e clonidina) de acordo com o valor de pico atingido e com a realização de *priming* (n=700).



Fonte: o autor.

Tabela 3 – Valores do pico máximo de GH estimulado (ng/mL) em todos os testes (n=700).

	N (%)	Média	DP	Mediana (mín. e máx.)	1ºQ	3ºQ	p
<b>Sem priming</b>	355 (51%)	7,3	8,2	5,4 (0,0 - 75,0)	2,0	9,8	0,21
<b>Com priming</b>	345 (49%)	7,5	6,6	5,5 (0,0 – 37,2)	2,5	10,8	

Fonte: o autor.

A **Tabela 4** mostra a caracterização de todos os pacientes que apresentaram pico máximo de GH no teste de estímulo < 5 ng/mL, comparando-se aqueles que receberam e os que não receberam *priming*. Por sua vez, encontramos na **Tabela 5** a caracterização de todos os pacientes que apresentaram pico de GH no teste de estímulo < 7 ng/mL, também comparando aqueles que fizeram *priming* com os que não fizeram.

Observa-se que, em ambos os subgrupos, tanto no grupo da **Tabela 4** como na da **Tabela 5**, os valores de média e mediana de pico máximo de GH se assemelham muito, não apresentando diferença estatisticamente significativa entre eles. Por outro lado, observamos que os pacientes que receberam *priming* apresentavam características antropométricas distintas, com estatura mais baixa, maior distância da estatura alvo e menor velocidade de crescimento. Também apresentavam concentrações de IGF-1 mais baixas na admissão.

Tabela 4 – Características dos pacientes que apresentaram pico de GH < 5 ng/mL (n=320)

	Sem priming (n=171; 96 M / 75 F)				Com priming (n=149; 99 M / 50 F)				p-valor
	N	Média	DP	Mediana (intervalo)	N	Média	DP	Mediana (intervalo)	
<b>Idade (anos)</b>	171	9,3	5,0	10,6 (0,03 a 17,7)	149	9,4	4,1	9,8 (0,2 a 17,2)	0,69
<b>Estatura (SDS)</b>	168	-2,3	1,8	-2,6 (-8,4 a 3,5)	149	-2,9	1,3	-2,9 (-6,4 a 2,2)	<b>&lt;0,01</b>
<b>Estatura - TH (SDS)</b>	130	-1,3	1,6	-1,3 (-6,7 a 3,9)	132	-2,0	1,2	-2,0 (-5,6 a 2,3)	<b>&lt;0,01</b>
<b>VC (SDS)</b>	146	0,2	2,7	-0,4 (-5,1 a 10,5)	122	-0,7	2,5	-0,9 (-6,7 a 9,5)	<b>&lt;0,01</b>
<b>IGF-1 (SDS)</b>	143	-0,7	1,5	-1,0 (-3,7 a 5,2)	132	-1,4	1,2	-1,6 (-3,4 a 4,4)	<b>&lt;0,01</b>
<b>Pico máximo de GH (ng/mL)</b>	171	2,2	1,6	2,0 (0,0 a 4,9)	149	2,2	1,6	1,9 (0,0 a 4,9)	0,93

Fonte: o autor

Tabela 5 – Características dos pacientes que apresentaram pico de GH < 7 ng/mL (n=413)

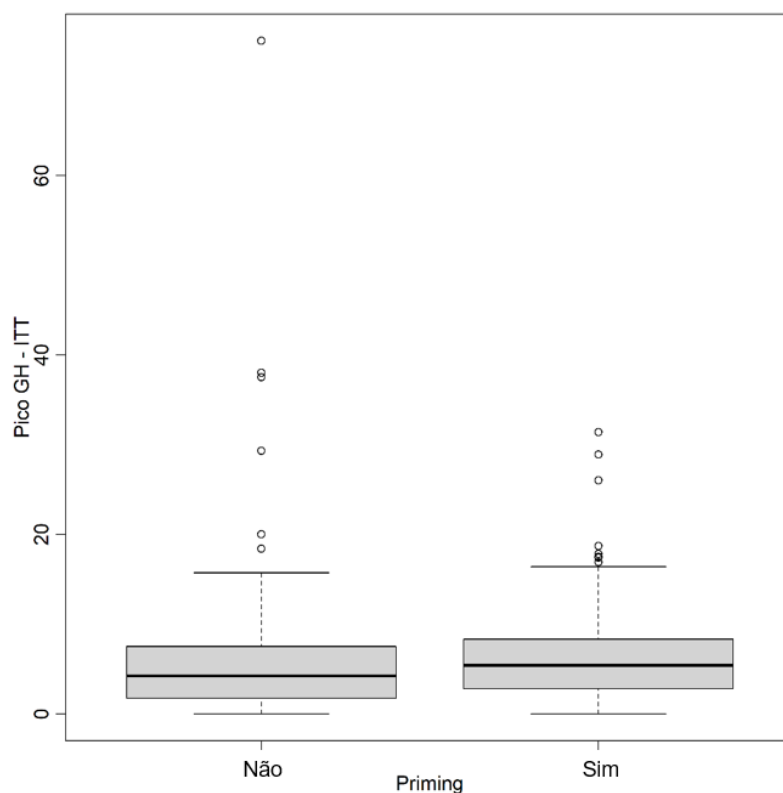
	Sem priming (n=216; 118 M / 98 F)				Com priming (n=197; 130 M / 67 F)				p-valor
	N	Média	DP	Mediana (intervalo)	N	Média	DP	Mediana (intervalo)	
<b>Idade (anos)</b>	216	9,6	5,0	10,9 (0,03 a 17,7)	197	9,5	4,0	9,9 (0,2 a 17,2)	0,32
<b>Estatura (SDS)</b>	213	-2,3	1,8	-2,5 (-8,4 a 3,5)	197	-2,8	1,3	-2,9 (-6,4 a 2,2)	<b>&lt;0,01</b>
<b>Estatura - TH (SDS)</b>	167	-1,4	1,5	-1,4 (-6,7 a 3,9)	176	-2,0	1,3	-1,9 (-5,6 a 2,3)	<b>&lt;0,01</b>
<b>VC (SDS)</b>	184	0,3	2,7	-0,2 (-5,1 a 10,5)	160	-0,6	2,4	-0,9 (-6,7 a 9,5)	<b>&lt;0,01</b>
<b>IGF-1 (SDS)</b>	178	-0,6	1,4	-0,9 (-3,7 a 5,2)	171	-1,3	1,2	-1,6 (-3,4 a 4,4)	<b>&lt;0,01</b>
<b>Pico máximo de GH (ng/mL)</b>	216	3,0	2,1	3,0 (0,0 a 6,9)	197	3,0	2,1	3,1 (0,0 a 6,9)	0,72

Fonte: o autor.

### 5.2.2. Priming X ITT

O **Gráfico 4** mostra a comparação da dispersão dos valores do pico máximo de GH nos ITT realizados com e sem *priming* feitos. A **Tabela 6** mostra a distribuição dos valores do pico de GH nesses 2 grupos.

Gráfico 4 – Distribuição do pico máximo de GH estimulado (ng/mL) nos ITT sem *priming* (n =145) e com *priming* (n=206).



Fonte: o autor. p-valor=0,04. Barras = mediana.

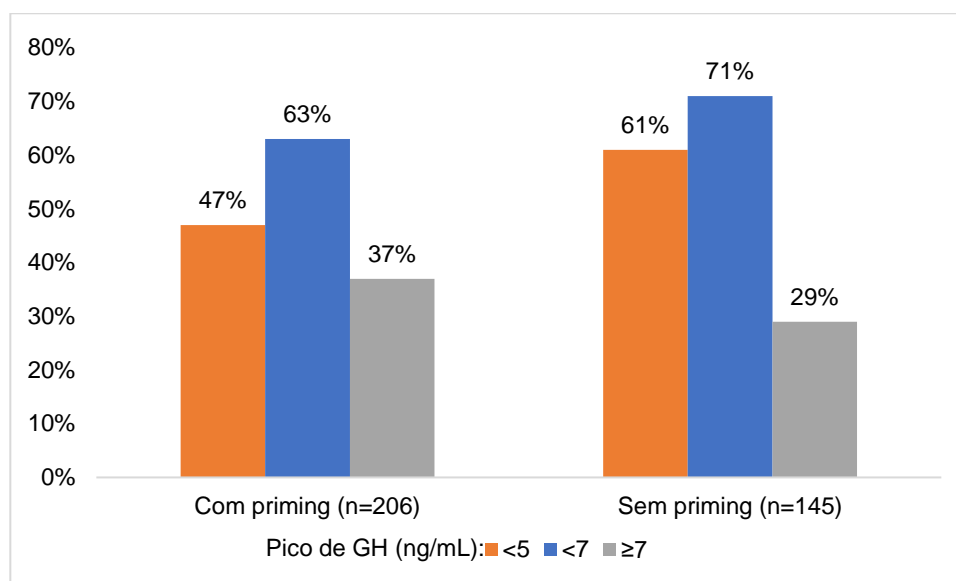
Tabela 6 – Valores do pico máximo de GH estimulado (ng/mL) nos ITT (n=351).

	N (%)	Média	DP	Mediana (mín. e máx.)	1ºQ	3ºQ	p
<b>Sem priming</b>	145 (41%)	6,1	8,3	4,2 (0,0 - 75,0)	1,7	7,5	<b>0,04</b>
<b>Com priming</b>	206 (59%)	6,3	5,1	8,3 (0,0 - 31,4)	2,8	8,3	

Fonte: o autor.

O **Gráfico 5** mostra a proporção de pacientes que receberam e não receberam *priming* em cada categoria de pico de GH (<5 ng/mL, <7 ng/mL e ≥7 ng/mL). As **Tabelas 7** e **8** descrevem os subgrupos que atingiram, respectivamente, pico máximo de GH < 5 ng/mL e < 7 ng/mL.

Gráfico 5 – Proporção de testes ITT de acordo com o valor de pico de GH atingido em pacientes que realizaram e que não realizaram *priming* (n=351).



Fonte: o autor.

Tabela 7 – Caracterização dos pacientes que realizaram ITT e atingiram pico de GH < 5 ng/mL (n=122).

	Sem <i>priming</i> (n=62; 40 M / 22 F)				Com <i>priming</i> (n=60; 34 M / 26 F)			
	N	Média	DP	Mediana (intervalo)	N	Média	DP	Mediana (intervalo)
Idade (anos)	62	11,2	4,5	12,4 (0,6 a 17,7)	60	10,6	3,5	10,9 (3,3 a 16,3)
Estatura (SDS)	61	-2,5	1,5	-2,7 (-5,7 a 1,4)	60	-3,0	0,8	-3,0 (-5,3 a -1,0)
Estatura - TH (SDS)	48	-1,5	1,1	-1,3 (-4,3 a 1,7)	57	-2,1	1,0	-2,0 (-5,0 a 0,0)
VC (SDS)	52	0,1	2,2	-0,5 (-4,9 a 9,3)	54	-0,8	2,2	-0,9 (-6,7 a 8,9)
IGF-1 (SDS)	56	-1,0	1,2	-1,3 (-3,7 a 3,1)	53	-1,5	1,0	-1,8 (-3,4 a 1,6)
Pico máximo de GH (ng/mL)*	62	2,5	1,4	2,6 (0,1 a 4,9)	60	2,5	1,5	2,8 (0,2 a 4,9)

Fonte: o autor. \*) p=0,25.

Tabela 8 – Caracterização dos pacientes que realizaram ITT e atingiram pico de GH < 7 ng/mL (n=154).

	Sem <i>priming</i> (n=74; 46 M / 28 F)				Com <i>priming</i> (n=80; 48 M / 32 F)			
	N	Média	DP	Mediana (intervalo)	N	Média	DP	Mediana (intervalo)
Idade (anos)	74	11,4	4,3	12,3 (0,6 a 17,7)	80	10,6	3,4	10,8 (3,3 a 16,3)
Estatura (SDS)	73	-2,4	1,5	-2,6 (-5,7 a 1,4)	80	-2,9	0,9	-2,9 (-5,3 a 0,3)
Estatura - TH (SDS)	58	-1,3	1,2	-1,3 (-4,3 a 2,7)	75	-1,9	1,0	-1,8 (-5,0 a 0,0)
VC (SDS)	62	0,1	2,1	-0,2 (-4,9 a 9,3)	71	-0,6	2,3	-0,9 (-6,7 a 8,9)
IGF-1 (SDS)	66	-0,9	1,3	-1,2 (-3,7 a 3,1)	69	-1,4	1,1	-1,5 (-3,4 a 2,0)
Pico máximo de GH (ng/mL)*	74	3,1	1,9	3,1 (0,1 a 6,9)	80	3,4	2,0	3,2 (0,2 a 6,9)

Fonte: o autor. \*) p=0,26.

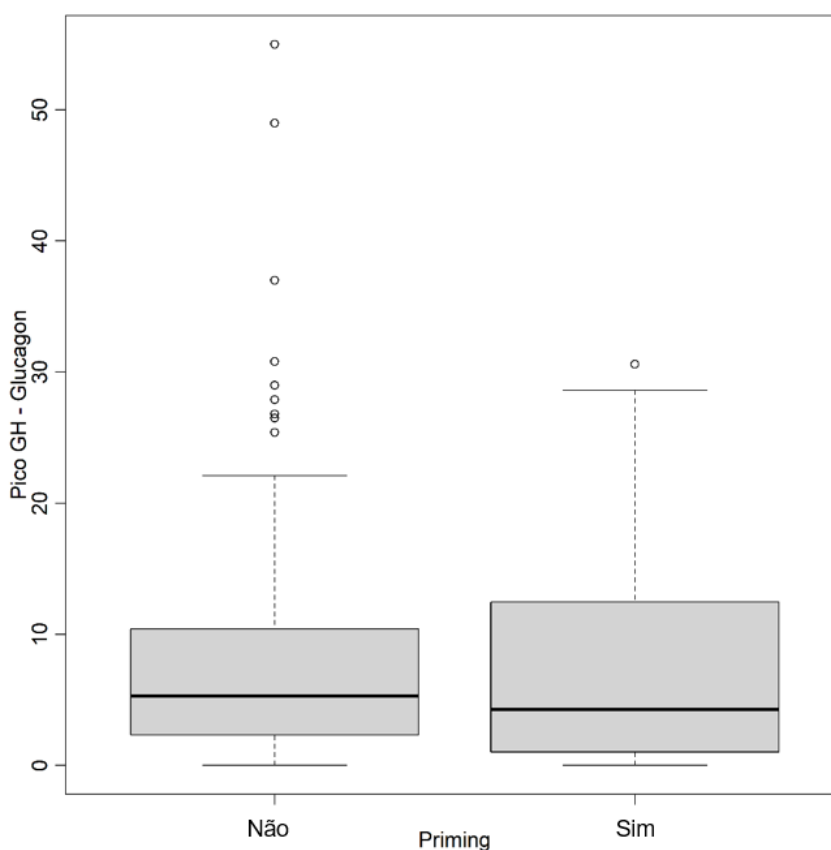


Assim como anteriormente, observou-se que a média e mediana dos valores de pico de GH entre os subgrupos foi semelhante, com valores discretamente maiores no grupo de pacientes que realizaram *priming*. No entanto, esta diferença não foi estatisticamente significativa em nenhum dos subgrupos ( $p=0,25$  e  $p=0,26$ , respectivamente).

### 5.2.3. *Priming* X Glucagon

O **Gráfico 6** mostra a comparação da dispersão dos valores do pico máximo de GH nos testes com e sem *priming* feitos com glucagon e a **Tabela 9** mostra a distribuição dos valores do pico de GH nesses 2 grupos.

Gráfico 6 – Valores de pico máximo de GH estimulado nos testes com glucagon sem *priming* (n=171) e com *priming* (n=104).



Fonte: o autor.  $p$ -valor=0,23. Barras = mediana.

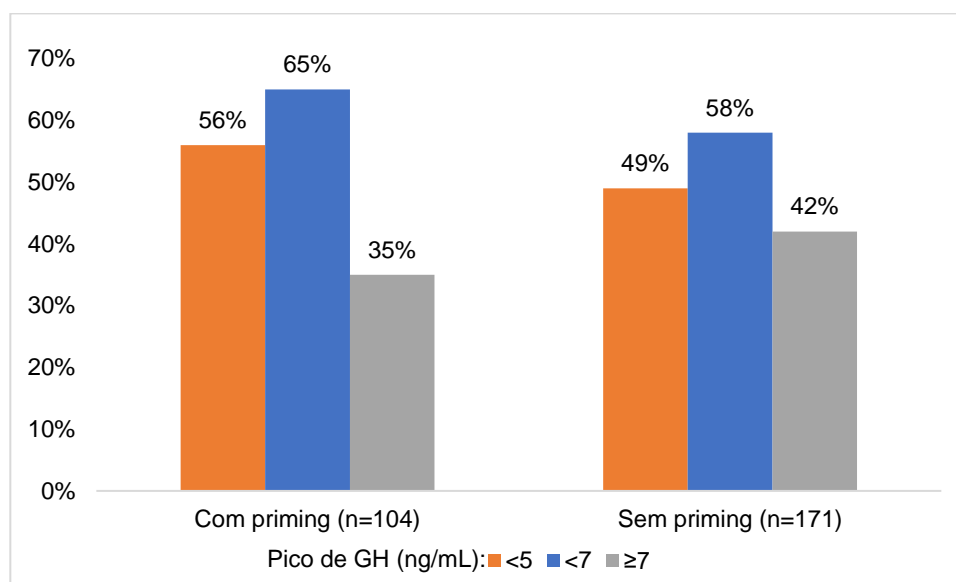
Tabela 9 – Valores do pico máximo de GH estimulado (ng/mL) nos testes com glucagon (n=275).

	N (%)	Média	DP	Mediana (mín. e máx.)	1ºQ	3ºQ	p
<b>Sem priming</b>	171 (62%)	7,8	8,6	5,3 (0,0 - 55,0)	2,3	10,4	0,23
<b>Com priming</b>	104 (38%)	7,1	7,7	4,3 (0,0 - 30,6)	1,0	12,5	

Fonte: o autor.

No **Gráfico 7**, podemos observar a proporção de pacientes que receberam e que não receberam *priming* em cada categoria de pico de GH, e as **Tabelas 10** e **11** descrevem separadamente os pacientes que atingiram pico <5 ng/mL e pico <7 ng/mL, respectivamente.

Gráfico 7 – Proporção de testes de estímulo com glucagon de acordo com o valor de pico atingido em pacientes que realizaram e que não realizaram *priming* (n=275).



Fonte: o autor.

Tabela 10 – Caracterização dos pacientes que realizaram teste de estímulo com glucagon e atingiram pico de GH <5 ng/mL (n=103).

	Sem <i>priming</i> (n=60; 31 M / 29 F)				Com <i>priming</i> (n=43; 34 M / 9 F)			
	N	Média	DP	Mediana (intervalo)	N	Média	DP	Mediana (intervalo)
<b>Idade (anos)</b>	60	6,8	5,4	5,9 (0,03 a 16,0)	43	8,1	4,3	7,7 (0,5 a 16,2)
<b>Estatura (SDS)</b>	58	-2,3	2,3	-2,4 (-8,4 a 2,7)	43	-3,1	1,5	-3,2 (-6,4 a 0,3)
<b>Estatura - TH (SDS)</b>	44	-1,3	2,0	-1,1 (-6,7 a 3,8)	38	-2,1	1,4	-2,0 (-5,2 a 0,3)
<b>VC (SDS)</b>	50	-0,1	3,0	-0,6 (-5,1 a 9,3)	34	-1,2	2,5	-1,7 (-5,1 a 5,8)
<b>IGF-1 (SDS)</b>	44	-0,9	2,3	-1,4 (-2,9 a 3,1)	39	-1,6	1,2	-2,0 (-2,9 a 2,6)
<b>Pico máximo de GH (ng/mL)*</b>	60	2,2	1,7	2,2 (0,0 a 4,9)	43	1,6	1,6	1,1 (0,0 a 4,9)

Fonte: o autor. \*) p=0,48.

Tabela 11 - Caracterização dos pacientes que realizaram teste de estímulo com glucagon e atingiram pico de GH <7 ng/mL (n=124).

	Sem <i>priming</i> (n=74; 37 M / 37 F)				Com <i>priming</i> (n=50; 39 M / 11 F)			
	N	Média	DP	Mediana (intervalo)	N	Média	DP	Mediana (intervalo)
Idade (anos)	74	7,0	5,4	6,5 (0,03 a 16,0)	50	7,7	4,2	6,9 (0,5 a 16,2)
Estatura (SDS)	72	-2,3	2,2	-2,4 (-8,4 a 2,7)	50	-3,0	1,4	-3,1 (-6,4 a 0,3)
Estatura - TH (SDS)	54	-1,4	1,8	-1,3 (-6,7 a 3,8)	43	-2,1	1,4	-2,0 (-5,2 a 0,3)
VC (SDS)	63	0,0	3,2	-0,5 (-5,1 a 9,3)	39	-1,0	2,4	-1,3 (-5,1 a 5,8)
IGF-1 (SDS)	54	-0,9	1,2	-1,2 (-2,9 a 3,1)	46	-1,3	1,3	-1,8 (-2,9 a 2,6)
Pico máximo de GH (ng/mL)*	74	2,9	2,2	2,6 (0,0 a 6,9)	50	2,2	2,1	1,3 (0,0 a 6,9)

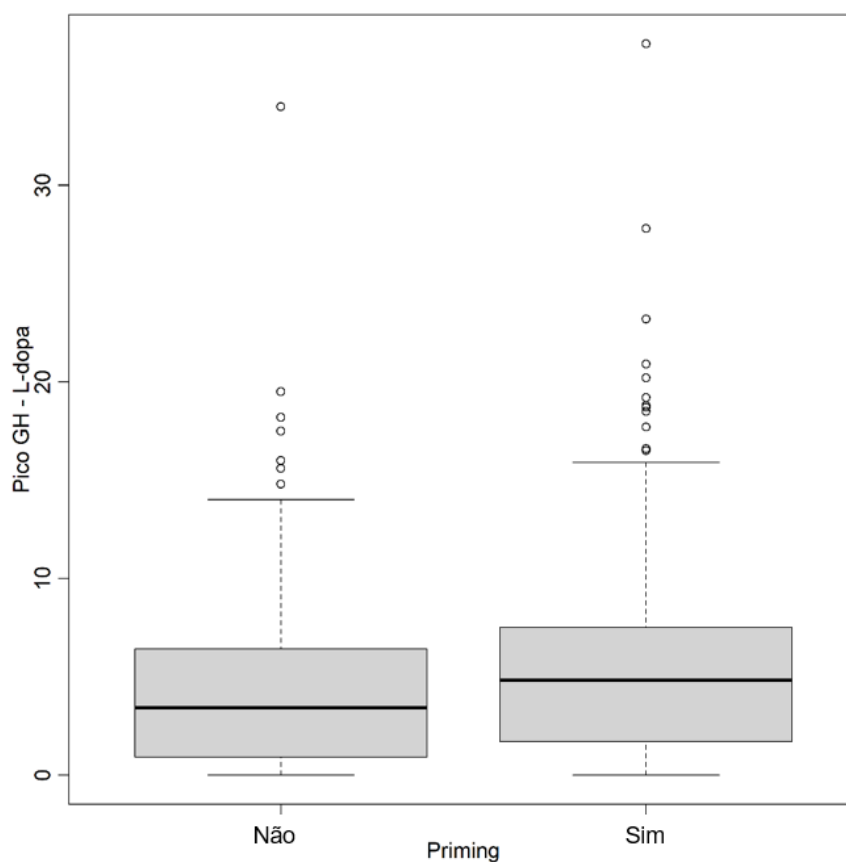
Fonte: o autor. \*) p=0,30.

Neste caso, assim como anteriormente, observou-se que os valores de GH observados no grupo de pico máximo <5 ng/mL e pico máximo <7 ng/mL não apresentaram diferença significativa. No entanto, ao contrário do que se observou nos testes ITT, a média e mediana do pico máximo de GH nos pacientes que usaram *priming* foi menor do que nos indivíduos que não fizeram preparo com esteroides sexuais em ambos os subgrupos. Porém, assim como no caso anterior, a diferença entre as medianas do pico máximo de GH entre pacientes que fizeram e não fizeram uso de *priming* não foi significativa em nenhum dos subgrupos (p=0,30 e p=0,48, respectivamente).

#### 5.2.4. *Priming* X L-dopa

Quanto aos testes de estímulo com L-dopa, podemos observar no **Gráfico 8** a comparação da dispersão dos valores do pico máximo de GH nos testes com e sem *priming*. A **Tabela 12** mostra a distribuição dos valores do pico de GH nesses 2 grupos.

Gráfico 8 – Valores de pico máximo de GH estimulado nos testes com L-dopa sem *priming* (n=143) e com *priming* (n=192).



Fonte: o autor. p-valor=0,03. Barras = mediana

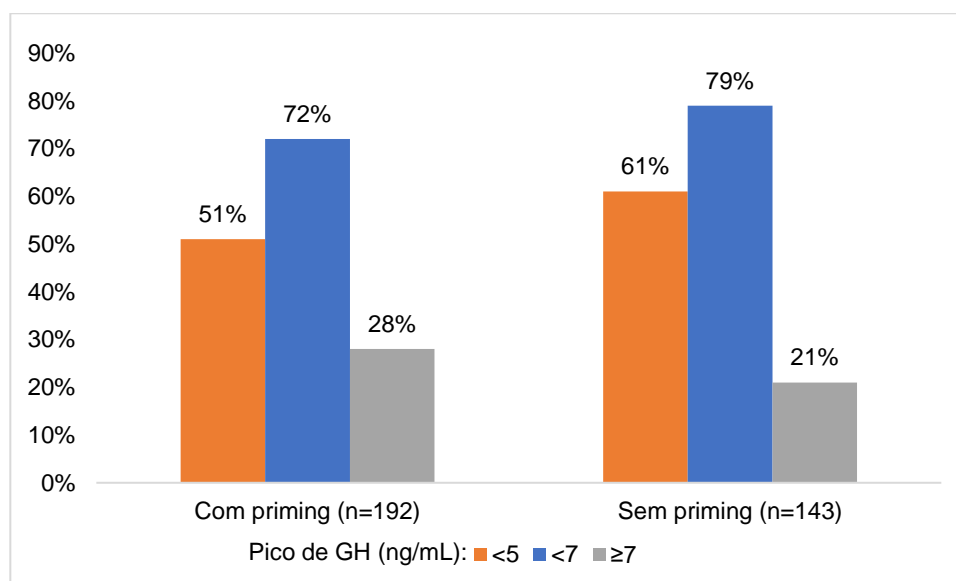
Tabela 12 – Valores do pico máximo de GH estimulado (ng/mL) nos testes com L-dopa (n=335).

	N (%)	Média	DP	Mediana (mín. e máx.)	1ºQ	3ºQ	p
<b>Sem priming</b>	143 (43%)	4,5	4,9	3,4 (0,0 - 34,0)	0,9	6,4	<b>0,03</b>
<b>Com priming</b>	192 (57%)	5,9	5,7	4,8 (0,0 - 37,2)	1,7	7,5	

Fonte: o autor.

A proporção de pacientes que receberam e que não receberam *priming* em cada categoria de pico de GH pode ser observada no **Gráfico 9**, e as **Tabelas 13** e **14** descrevem separadamente os pacientes que atingiram pico < 5 ng/mL e pico < 7 ng/mL.

Gráfico 9 – Proporção de testes de estímulo com L-dopa de acordo com o valor de pico atingido em pacientes que realizaram e que não realizaram *priming* (n=335).



Fonte: o autor.

Tabela 13 – Caracterização dos pacientes que realizaram teste de estímulo com L-dopa e atingiram pico de GH <5 ng/mL (n=93).

	Sem <i>priming</i> (n=47; 24 M / 23 F)				Com <i>priming</i> (n=46; 31 M / 15 F)			
	N	Média	DP	Mediana (intervalo)	N	Média	DP	Mediana (intervalo)
Idade (anos)	47	10,0	3,8	9,9 (1,9 a 17,5)	46	9,1	4,2	9,7 (0,2 a 17,2)
Estatura (SDS)	47	-1,9	1,6	-2,4 (-4,7 a 3,5)	46	-2,4	1,6	-2,6 (-6,0 a 2,2)
Estatura - TH (SDS)	36	-1,2	1,6	-1,4 (-3,8 a 3,9)	37	-2,0	1,4	-2,1 (-5,6 a 2,3)
VC (SDS)	42	0,6	2,7	0,0 (-4,3 a 10,5)	34	0,0	2,9	-0,7 (-3,2 a 9,5)
IGF-1 (SDS)	41	0,1	1,8	-0,6 (-2,1 a 5,2)	40	-1,2	1,3	-1,5 (-3,0 a 4,4)
Pico máximo de GH (ng/mL)*	47	1,8	1,6	1,4 (0,0 a 4,9)	46	2,2	1,6	2,1 (0,0 a 4,5)

Fonte: o autor. \*) p=0,22.

Tabela 14 - Caracterização dos pacientes que realizaram teste de estímulo com L-dopa e atingiram pico de GH < 7 ng/mL (n=133).

	Sem <i>priming</i> (n=66; 34 M / 32 F)				Com <i>priming</i> (n=67; 43 M / 24 F)			
	N	Média	DP	Mediana (intervalo)	N	Média	DP	Mediana (intervalo)
Idade (anos)	66	10,4	4,0	10,7 (1,9 a 17,5)	67	9,5	3,9	9,9 (0,2 a 17,2)
Estatura (SDS)	66	-2,2	1,6	-2,6 (-5,7 a 3,5)	67	-2,5	1,4	-2,6 (-6,0 a 2,2)
Estatura - TH (SDS)	53	-1,4	1,6	-1,6 (-4,4 a 3,9)	58	-1,9	1,4	-1,9 (-5,6 a 2,3)
VC (SDS)	57	0,8	2,7	0,3 (-4,3 a 10,5)	50	-0,3	2,6	-0,9 (-4,2 a 9,5)
IGF-1 (SDS)	56	-0,1	1,7	-0,6 (-2,4 a 5,2)	56	-1,3	1,2	-1,6 (-3,0 a 4,4)
Pico máximo de GH (ng/mL)*	66	3,0	2,3	2,8 (9,9 a 6,9)	67	3,3	2,2	3,7 (0,0 a 6,9)

Fonte: o autor. \*) p=0,29.

Neste caso, assim como observado nos testes ITT, os valores de média e mediana do pico máximo de GH entre os subgrupos foi semelhante, e nos pacientes que fizeram preparo com esteroides sexuais, estes valores mostraram-se discretamente mais elevados. A diferença entre as medianas do valor máximo de GH estimulado entre pacientes que fizeram e não fizeram uso de *priming*, em ambos os subgrupos, também não foi estatisticamente significativa ( $p=0,22$  e  $p=0,29$ , respectivamente).

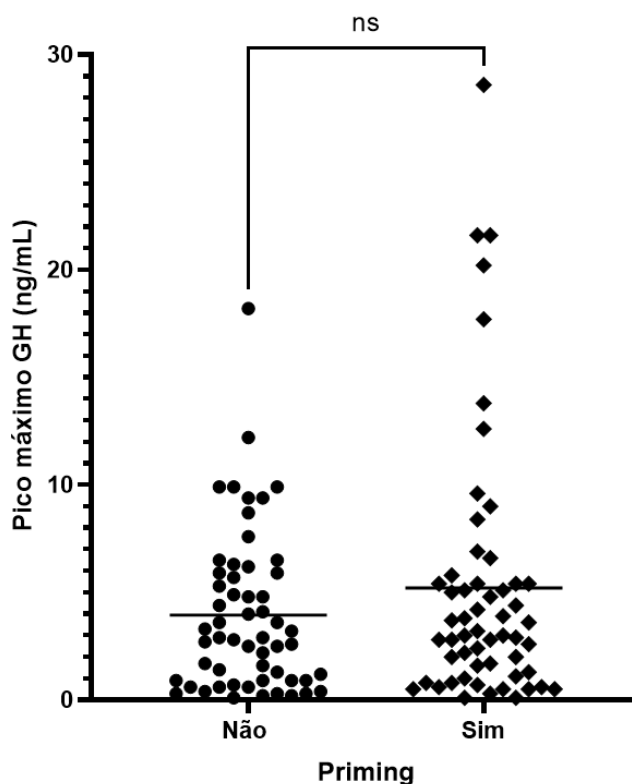
### 5.2.5. *Priming* X Clonidina

Por fim, quanto aos testes de estímulo farmacológico com clonidina, observou-se que foram realizados 4 testes e que nenhum deles foi realizado com *priming*. Dois pacientes eram do sexo masculino e 2 eram do sexo feminino. Dois pacientes apresentaram pico máximo de GH abaixo de 5 ng/mL (1,7 ng/mL e 4,3 ng/mL) e 2 pacientes apresentaram pico acima de 7 ng/mL (7,7 ng/mL e 14,1 ng/mL).

### 5.2.6. Comparação da resposta aos testes de estímulo em um mesmo paciente, com e sem *priming*

O **Gráfico 10** mostra, através de gráficos de dispersão, a distribuição de valores de pico máximo de GH estimulado em 56 pacientes que realizaram 2 testes de estímulo, sendo que um deles foi realizado sem *priming* com esteroides e o outro com *priming*. Para esta análise, foram excluídos os testes de ITT que não foram válidos, ou seja, aqueles em que o paciente apresentou uma glicemia nadir  $\geq 45$  mg/dl e  $\geq 50\%$  que a glicemia basal. Também não foram considerados os testes em que não havia informação no prontuário sobre a realização ou não de *priming*. Observou-se que, nos testes sem *priming*, a média foi de 3,9 ng/mL, o desvio-padrão foi de 3,7 ng/mL e a mediana do pico máximo de GH foi de 2,9 ng/mL (0,1 a 18,2 ng/mL). Por sua vez, nos testes com *priming*, a média foi de 5,2 ng/mL, o desvio-padrão foi de 6,1 ng/mL e a mediana foi de 3,1 ng/mL (0,1 a 28,6 ng/mL). Observou-se que a diferença da média dos valores do pico de GH obtidos nos testes sem e com *priming* não é estatisticamente significativa ( $p=0,15$ ). A descrição individual de cada um dos pacientes incluídos nesta análise encontra-se detalhada no **Anexo G**.

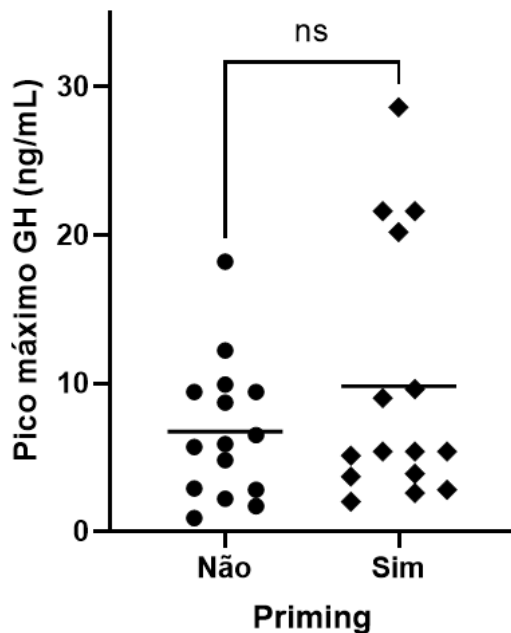
Gráfico 10 – Valores do pico de GH (ng/mL) estimulado em testes de estímulo sem *priming* e em testes de estímulo com *priming*, realizados em um mesmo paciente (n=56)



Fonte: o autor. Teste t de Student pareado: diferença entre médias (IC95%) = -1,27 (-2,99; 0,46). p-valor=0,15. Barras = média.

De forma a avaliar como o *priming* influenciou o resultado dos testes de estímulo em pacientes com BE isolada (ACCP, familiar e/ou idiopática), a mesma análise foi realizada apenas nestes indivíduos, expressa no **Gráfico 11**. Observou-se que, nos testes sem *priming*, a média do pico máximo de GH foi de 6,7 ng/mL, o desvio padrão foi de 4,7 ng/mL e a mediana foi de 5,9 ng/mL (0,9 a 18,2 ng/mL). Por outro lado, nos testes com *priming*, a média desta variável foi de 9,8 ng/mL, o desvio padrão foi de 8,7 ng/mL e a mediana foi de 5,4 ng/mL (2,0 a 28,6 ng/mL). A diferença entre as médias dos picos de GH dos dois grupos continuou não sendo significativa (p=0,32).

Gráfico 11 – Valores do pico de GH (ng/mL) estimulado em testes de estímulo sem *priming* e em testes de estímulo com *priming*, realizados em pacientes com BE isolada (n=15)

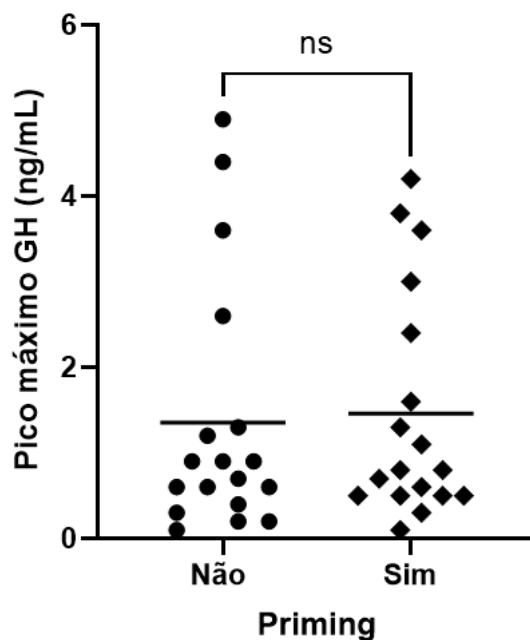


Fonte: o autor. Teste t de Student pareado: diferença entre médias (IC95%) = -3,04 (-9,33; 3,24). p-valor=0,32. Barras = média.

Já o **Gráfico 12** mostra esta mesma análise nos pacientes com diagnóstico de DGH, seja num contexto isolado ou associado a múltiplas deficiências hipofisárias. Observou-se que, nos testes sem *priming*, a média do pico máximo de GH foi de 1,4 ng/mL, o desvio-padrão foi de 1,5 ng/mL e a mediana foi de 0,8 ng/mL (0,1 a 4,9 ng/mL). Por sua vez, nos testes com *priming*, a média do pico de GH estimulado foi de 1,5 ng/mL, o desvio padrão foi de 1,3 ng/mL e a mediana também foi de 0,8 ng/mL (0,1 a 4,2 ng/mL). Assim como nos casos anteriores, a diferença entre as médias dos dois grupos não foi estatisticamente significativa ( $p=0,61$ ).



Gráfico 12 – Valores do pico de GH (ng/mL) estimulado em testes de estímulo sem *priming* e em testes de estímulo com *priming*, realizados em pacientes com DGH isolado e associado a múltiplas deficiências hipofisárias (n=18)



Fonte: o autor. Teste t de Student pareado: diferença entre médias (IC95%) = -0,11 (-0,54; 0,33). p-valor=0,61. Barras = média.

### 5.3 Avaliação da segurança dos testes de estímulo farmacológico de GH

As doses de fármaco utilizado como estímulo em cada teste encontram-se representadas na **Tabela 15**. Em 3 casos de testes ITT (0,5%) não foi administrada insulina regular pois o paciente apresentou hipoglicemia espontânea no início do teste de estímulo. Nesses 3 casos, foi realizada coleta seriada de GH conforme protocolo do teste de estímulo.

Tabela 15 – Dose de estímulo farmacológico utilizado em cada teste de estímulo

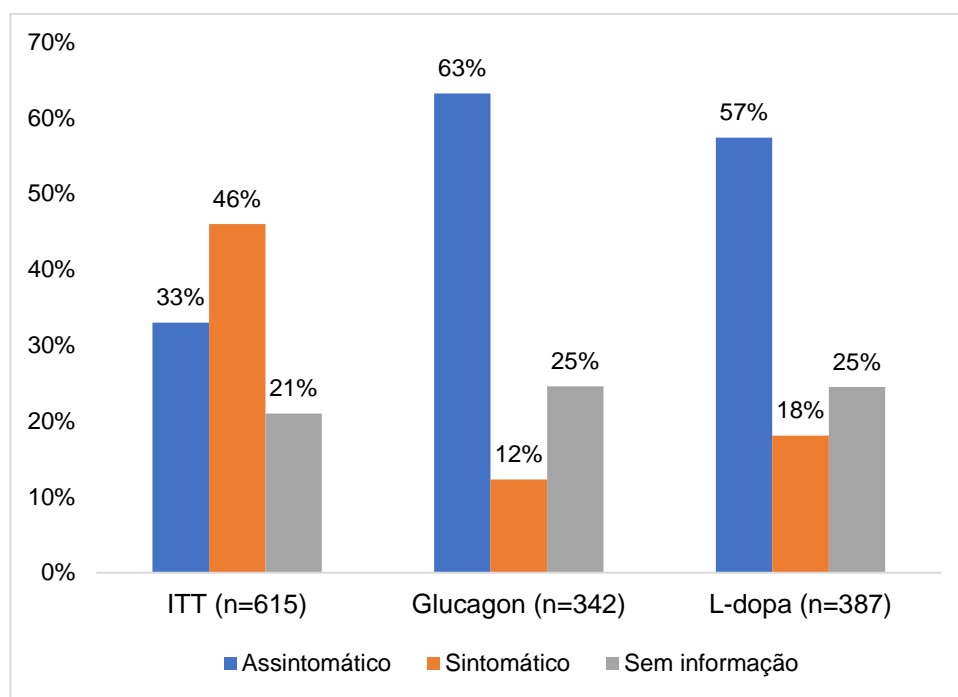
	<b>N (%)</b>
<b>ITT (insulina regular)</b>	
0,1 UI/kg	457 (74,3%)
0,15 UI/kg	97 (15,8%)
Não administrada*	3 (0,5%)
Sem informação	58 (9,4%)
<b>Total</b>	<b>615 (100%)</b>
<b>Glucagon</b>	
0,5 mg	28 (8,2%)
1 mg	58 (16,9%)
Outro (30 µg/kg)	70 (20,5%)
Sem informação	186 (54,4%)
<b>Total</b>	<b>342 (100%)</b>
<b>L-Dopa</b>	
125 mg	18 (4,7%)
150 mg	1 (0,3%)
250 mg	53 (13,7%)
500 mg	93 (23,9%)
Sem informação	222 (57,4%)
<b>Total</b>	<b>387 (100%)</b>
<b>Clonidina</b>	
0,1 mg	2 (50%)
0,5 mg	1 (25%)
Sem informação	1 (25%)
<b>Total</b>	<b>4 (100%)</b>

Fonte: o autor. \*- não foi administrada insulina regular endovenosa devido a hipoglicemia espontânea apresentada pelo paciente no início do teste.

Para o levantamento dos efeitos colaterais ocorridos nos testes de estímulo, recorreu-se aos registros da sala de provas funcionais da equipe de endocrinologia pediátrica referentes aos testes de estímulo de GH estudados. Observou-se que 310 testes (23% da amostra) não tinham registro da sala de provas, não sendo possível, portanto, o levantamento dessas informações.

O **Gráfico 13** representa a proporção de pacientes que permaneceram assintomáticos ou que desenvolveram sintomas colaterais durante a realização dos ITT, dos testes de estímulo com glucagon e com L-dopa. Para esta análise, os testes de estímulo com clonidina não foram contemplados devido ao número pequeno de testes (n=4).

Gráfico 13 – Dados relativos à ocorrência de sintomas associados aos efeitos colaterais durante a realização dos ITT, dos testes de estímulo com glucagon e com L-dopa.



Fonte: o autor.

Os dados em número, média, desvio-padrão, mediana, mínimo e máximo relativos aos valores de glicemia atingidos durante os testes de ITT e ao tempo de recuperação da hipoglicemia encontram-se descritos na **Tabela 16**. Dados adicionais sobre a ocorrência de sintomas de hipoglicemia, manejo da hipoglicemia, necessidade de internação e tempo de recuperação da hipoglicemia encontram-se descritos nas **Tabelas 17 e 18**.

Tabela 16 – Dados da glicemia plasmática nos testes ITT (n=615)

	N (%)	Média	DP	Mediana (intervalo)
<b>Glicemia basal (mg/dL)</b>	610 (99%)	83,8	12,7	83,0 (38,0 - 90,0)
<b>Glicemia nadir (mg/dL)</b>	615 (100%)	43	15,4	40,0 (2,0 - 51,0)
<b>Tempo de recuperação da hipoglicemia (minutos)</b>	524 (85%)	52,7	31,5	30,0 (30,0 - 180,0)

Fonte: o autor.

Tabela 17 – Frequência de hipoglicemia efetiva, efeitos colaterais observados e manejo clínico dos pacientes submetidos ao ITT

	<b>Nº de testes (%)</b>	<b>Não informados (%)</b>
<b>Hipoglicemia nadir foi &lt; 45 mg/dl</b>	377 (61,3%)	0 (0%)
<b>Hipoglicemia nadir foi menor que 50% da glicemia basal</b>	319 (51,9%)	5 (0,8%)
<b>Teve hipoglicemia significativa para estímulo</b>	390 (63,4%)	0 (0%)
<b>Paciente permaneceu assintomático durante o teste</b>	205 (33,3%)	128 (20,8%)
<b>Ocorreram sintomas de hipoglicemia leves (autonômicos)</b>	269 (43,7%)	136 (22,1%)
<b>Ocorreram sintomas de hipoglicemia graves (neuroglicopênicos)</b>	3 (0,5%)	135 (22%)
<b>Evoluiu com crise convulsiva</b>	0 (0%)	0 (0%)
<b>Corrigiu hipoglicemia por via oral</b>	69 (11,2%)	132 (21,5%)
<b>Corrigiu hipoglicemia por via endovenosa</b>	56 (9,1%)	136 (22,1%)
<b>Precisou ficar em observação clínica</b>	7 (1,1%)	133 (21,6%)
<b>Precisou de internação hospitalar</b>	1 (0,2%)	133 (21,6%)
<b>Evoluiu a óbito</b>	0 (0%)	0 (0%)
<b>Total de testes ITT</b>	615 (100%)	

Fonte: o autor.

Tabela 18 – Dados relativos ao tempo de recuperação da hipoglicemia a partir da sua detecção nos testes ITT

<b>Tempo para recuperação da hipoglicemia (minutos)</b>	<b>Nº de testes (%)</b>	<b>Não informados (%)</b>
<b>30</b>	299 (48,6%)	
<b>60</b>	114 (18,5%)	
<b>90</b>	55 (9,0%)	91 (14,8%)
<b>120</b>	53 (8,6%)	
<b>150</b>	1 (0,2%)	
<b>180</b>	2 (0,3%)	
<b>Total de testes ITT</b>	615 (100%)	

Fonte: o autor.

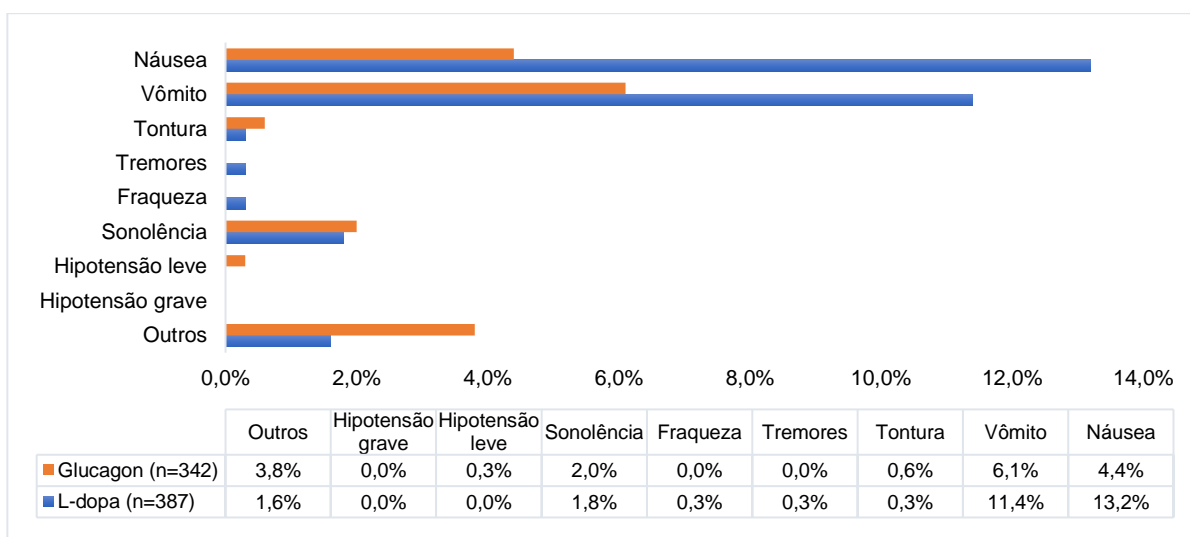
Em apenas 1 teste foi identificada uma glicemia nadir com valor inferior a 10 mg/dL (2 mg/dL). Não foi encontrado no prontuário do paciente em questão anotação da sala de provas funcionais sobre esse teste de estímulo, não sendo possível portanto saber se o paciente apresentou sintomas de hipoglicemia e como a hipoglicemia foi manejada. Também não há registro da dose de insulina regular administrada na ocasião. Entretanto, o último valor de glicemia anotado desse paciente é de 63 mg/dL, aos 120 minutos. O pico máximo de GH atingido foi de 0,6 ng/mL e o diagnóstico final foi de hipopituitarismo anterior parcial, com deficiência

combinada de GH e TSH. Este paciente manteve tratamento e acompanhamento após este teste, o que sugere não ter havido complicações graves ou não manejáveis.

Observou-se que a maioria dos pacientes apresentaram sintomas decorrentes da hipoglicemia provocada pelo teste de estímulo, porém, na grande maioria estes sintomas foram leves. Apenas três pacientes apresentaram sintomas neuroglicopênicos graves com necessidade de correção da hipoglicemia por via endovenosa. No entanto, nenhum deles evoluiu com crise convulsiva, necessitou de internação hospitalar ou óbito. No caso do paciente que necessitou de internação hospitalar, este paciente já se encontrava internado em leito de enfermaria pediátrica. Portanto, esta internação não ocorreu em função de complicação do ITT.

Os dados relativos aos efeitos colaterais observados nos testes de estímulo de glucagon e L-dopa e clonidina encontram-se representados no **Gráfico 14**.

Gráfico 14 – Efeitos colaterais observados durante a realização dos testes de estímulo com glucagon e L-dopa



Fonte: o autor.

A maioria dos pacientes permaneceu assintomática durante a realização dos testes. Entre os que apresentaram sintomas, observou-se que estes se tratavam de sintomas leves, sem repercussão clínica grave.

Em 4 dos 342 testes de glucagon (1,2%) foi necessário manter o paciente em observação clínica antes da alta hospitalar. Nos testes de L-dopa esta medida foi necessária em 2 dos 387 testes (0,5%).

Em relação à internação, em apenas um teste de L-dopa optou-se por internar o paciente antes, devido a suspeita de hipopituitarismo e pelo diagnóstico prévio de diabetes melito de etiologia a esclarecer. Quanto aos testes com glucagon, ao todo oito pacientes (2,3%) necessitaram de internação hospitalar. Em três ocasiões os pacientes já se encontravam internados previamente, um por suspeita de insuficiência adrenal central e os outros dois por hipoglicemia neonatal. Em outros três testes com glucagon, também se optou por internar o paciente antes: (1) por apresentar idade inferior a um ano; (2) por suspeita de insuficiência adrenal central; (3) por ter uma neuropatia grave de base. Apenas em duas ocasiões foi necessário encaminhar o paciente da sala de provas para internação hospitalar para observação clínica: (1) paciente de dois anos que evoluiu com letargia e hipoatividade e que teve um diagnóstico final de hipopituitarismo anterior parcial, com acometimento de GH e TSH; (2) paciente de 13 anos que havia passado por tratamento de tumor de SNC, evoluindo posteriormente com pan-hipopituitarismo e que apresentou hipotensão leve durante a realização do teste. Por esta razão optou-se pela internação. Todas as internações foram feitas em leito de enfermaria de pediatria e nenhum dos pacientes necessitou de cuidados pediátricos intensivos nem evoluiu a óbito.

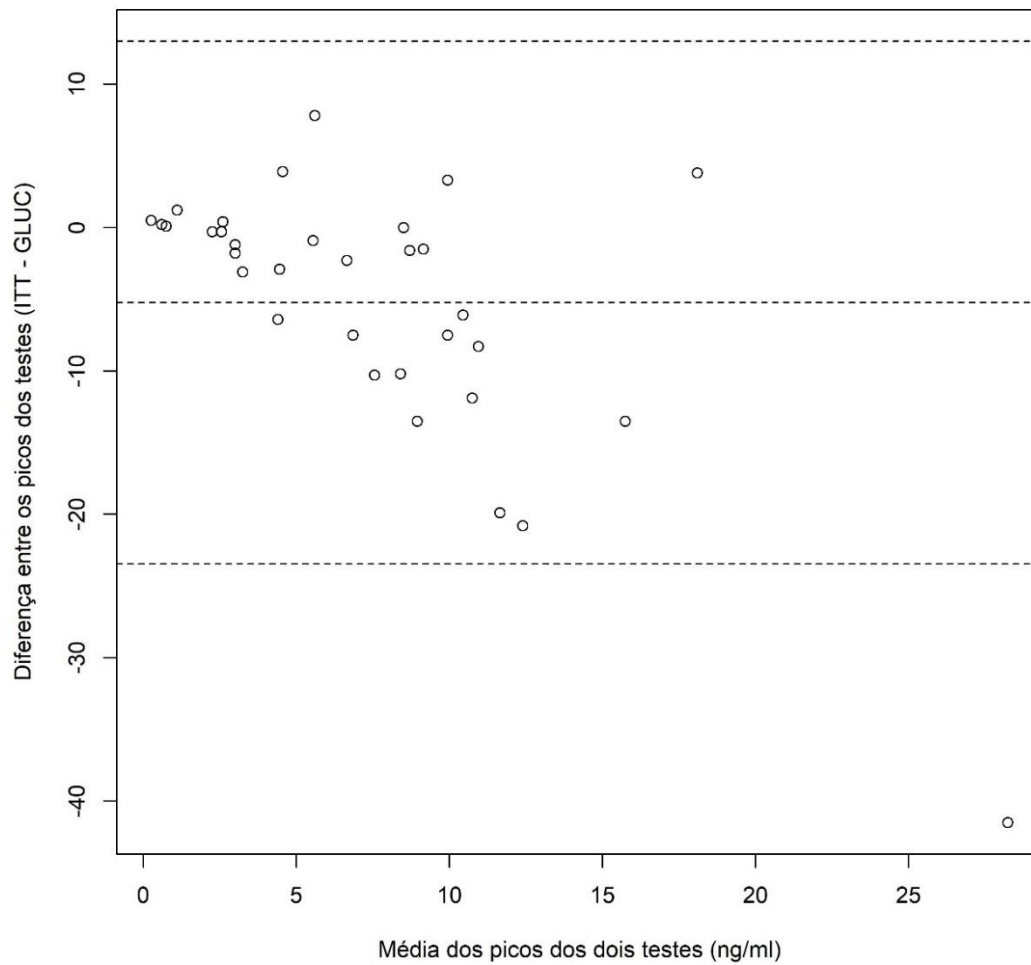
Por fim, em relação aos testes com clonidina (n= 4), em apenas um dos testes foi relatada sonolência durante a sua realização, sendo necessário manter o paciente em observação clínica por um curto período, recebendo alta hospitalar pouco tempo depois. Nos outros 3 testes, os pacientes se mantiveram assintomáticos.

#### **5.4 Avaliação da concordância dos testes de estímulo farmacológico de GH**

Para a análise deste objetivo, foram incluídos todos os pacientes que realizaram 2 testes de estímulo, entre os testes, foram excluídos os ITT que não foram considerados efetivos (glicemia nadir  $\geq 45$  mg/dl e  $\geq 50\%$  da glicemia basal). Não foi possível avaliar a concordância entre testes com o mesmo estímulo devido ao pequeno número de observações (ITT vs ITT = 6; L-dopa vs L-dopa = 6;

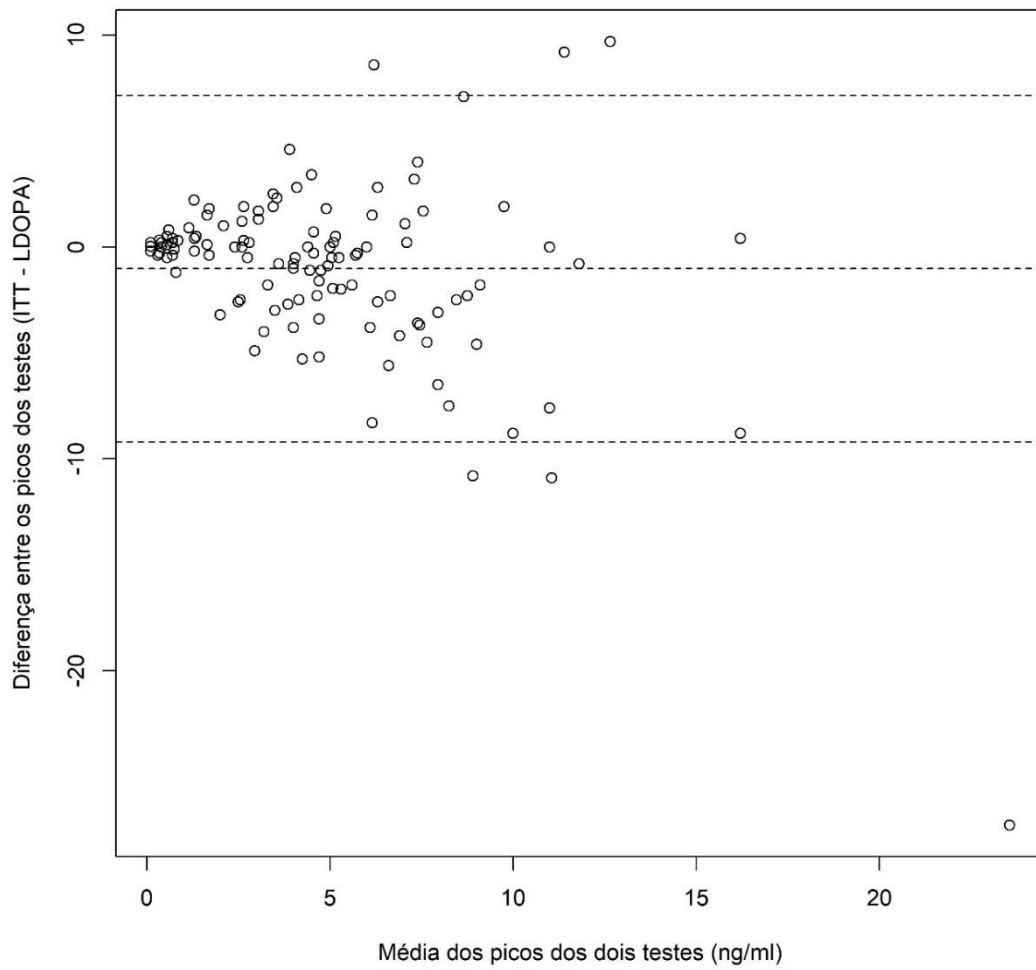
glucagon vs glucagon = 8). Por esse motivo, procedeu-se à avaliação da concordância entre 2 testes com estímulos diferentes, conforme consta nos **Gráficos 15, 16 e 17** abaixo apresentados.

Gráfico 15 – Concordância entre ITT e glucagon (n=33)



Fonte: o autor.

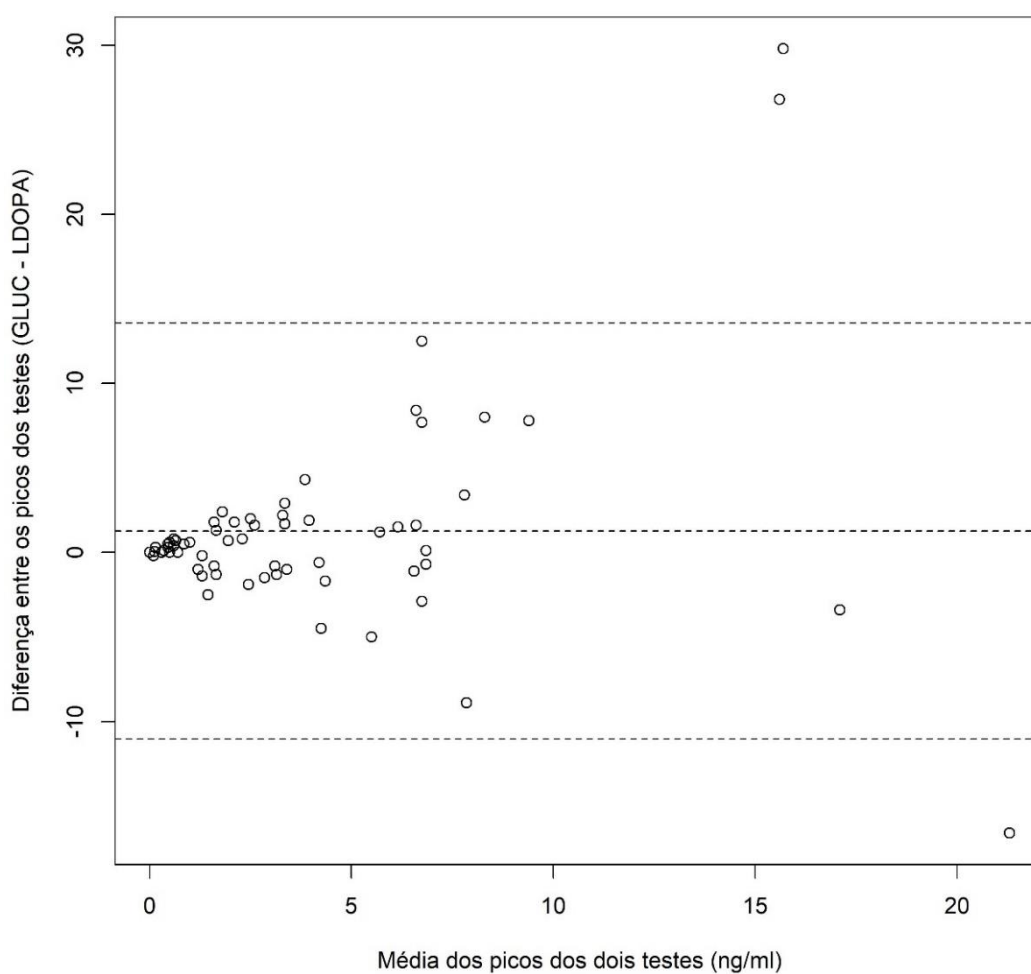
Gráfico 16 – Concordância entre ITT e L-dopa (n=118)



Fonte: o autor.



Gráfico 17 – Concordância entre glucagon e L-dopa (n=63)

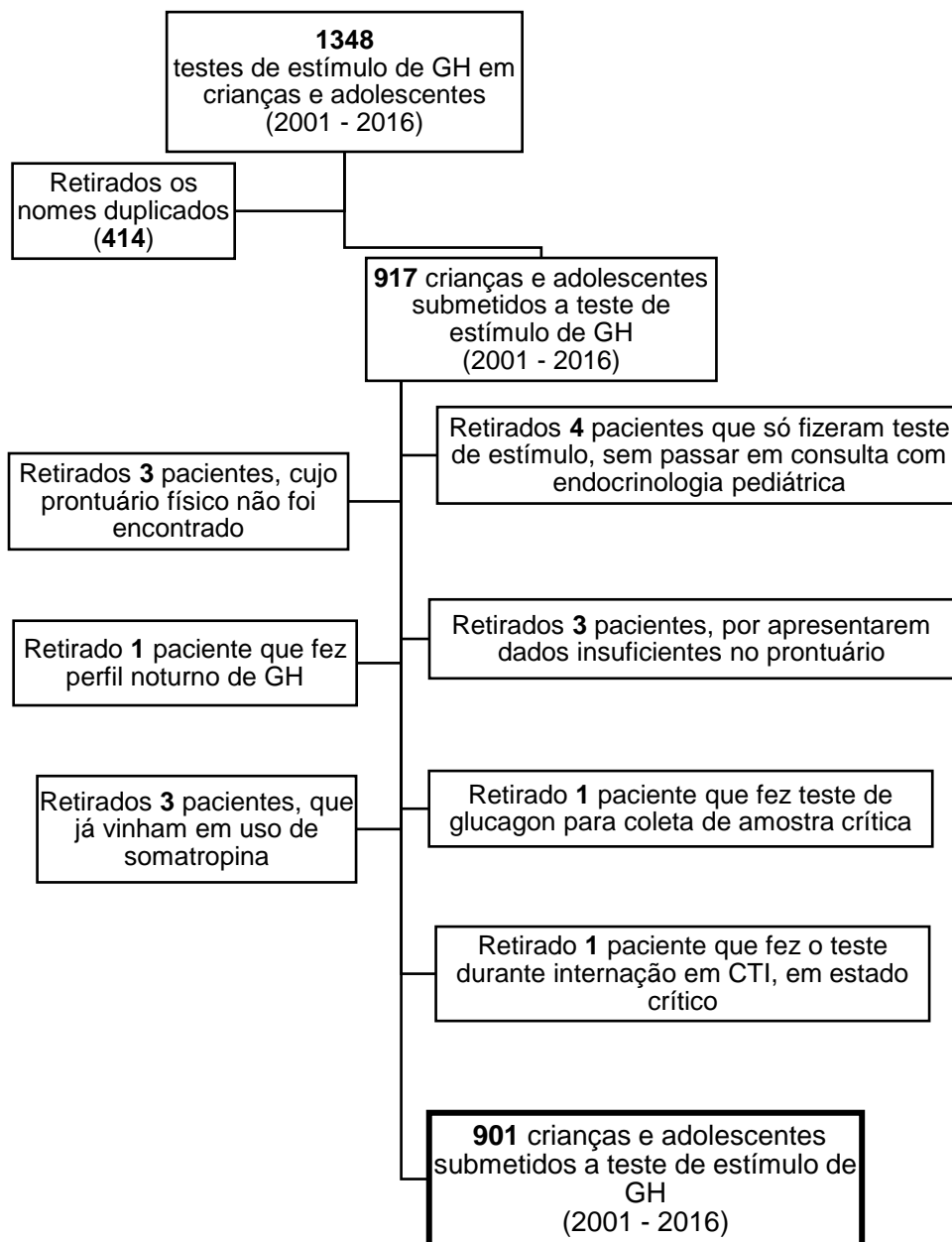


Fonte: o autor.

### 5.5 Caracterização da população pediátrica submetida a teste de estímulo entre 2001-2016

Para esta análise, os pacientes incluídos foram aqueles submetidos aos testes de estímulo previamente comentados, e que foram levantados conforme consta na **Figura 3**.

Figura 3 – Amostra referente à população pediátrica estudada submetida a testes de estímulo de GH entre 2001 e 2016.



Fonte: o autor.

### 5.5.1 Caracterização geral e das medidas antropométricas na admissão

Quanto às características clínicas dos pacientes, obtidas a partir do exame físico na admissão, 543 pacientes eram do sexo masculino (60%) e 358 eram do sexo feminino (40%). A mediana de idade na primeira consulta foi de 10,1 anos, sendo que a idade mínima na admissão foi de 0,01 anos e a máxima de 17,7 anos.

A maioria dos pacientes encontrava-se em fase pré-puberal (619 pacientes, o que corresponde a 69% da amostra) e em 5 pacientes essa informação não foi encontrada nos prontuários. Quanto à idade de realização dos testes de estímulo, observou-se que a mediana de idade na ocasião da realização do primeiro teste foi de 11,84 anos (idade mínima de 0,03 e máxima de 17,95 anos), no segundo teste foi de 12,10 anos (idade mínima de 0,62 e máxima de 17,75 anos) e no terceiro teste foi de 12,16 anos (idade mínima de 2,86 e máxima de 17,74 anos).

Na **Tabela 19** encontra-se detalhada a proporção de pacientes em cada categoria relativa à estatura (em escore z) na admissão e, dentro de cada uma dessas categorias, a proporção de pacientes conforme o pico máximo de GH quantificado. Observou-se que 34% dos pacientes apresentavam baixa estatura grave e que 27% apresentavam estatura normal. Em 6 pacientes (0,7%) este dado não foi encontrado

Tabela 19 – Classificação da estatura dos pacientes na admissão e resposta nos testes de GH (n=895).

<b>Estatura na admissão (escore z)</b>	<b>Número de pacientes (%)</b>
<b>Estatura normal (<math>\geq -2,0</math>)</b>	<b>241 (27%)</b>
Pico máximo de GH <5 ng/mL	114 (47%)
Pico máximo de GH <7 ng/mL	146 (61%)
Pico máximo de GH $\geq 7$ ng/mL	94 (39%)
<b>Baixa estatura leve/moderada (<math>&lt; -2,0</math> e <math>\geq -3,0</math>)</b>	<b>351 (39%)</b>
Pico máximo de GH <5 ng/mL	134 (38%)
Pico máximo de GH <7 ng/mL	182 (52%)
Pico máximo de GH $\geq 7$ ng/mL	169 (48%)
<b>Baixa estatura grave (<math>&lt; -3,0</math>)</b>	<b>303 (34%)</b>
Pico máximo de GH <5 ng/mL	134 (44%)
Pico máximo de GH <7 ng/mL	170 (56%)
Pico máximo de GH $\geq 7$ ng/mL	133 (44%)

Fonte: o autor.

As medidas de número de dados descritos, média, DP, mediana, valor mínimo e máximo das variáveis estatura na admissão ( $E_{SDS}$ ), estatura alvo (target height,  $TH_{SDS}$ ), diferença entre estatura na admissão e estatura alvo ( $E_{SDS} - TH_{SDS}$ ), velocidade de crescimento ( $VC_{SDS}$ ), índice de massa corpórea ( $IMC_{SDS}$ ), diferença entre envergadura e estatura e relação SS/SI são apresentadas na **Tabela 20** (os valores referentes a estatura e VC são apresentados em escore z).

Tabela 20 – Medidas antropométricas dos pacientes submetidos a teste de GH na admissão (n= 901)

Variável	n	Média	DP	Mediana (intervalo)
E <sub>SDS</sub>	895 (99,3%)	-2,5	1,5	-2,6 (-10,0 a 3,8)
TH <sub>SDS</sub>	746 (82,8%)	-1,0	0,8	-1,1 (-3,5 a 1,6)
E <sub>SDS</sub> - TH <sub>SDS</sub>	743 (82,5%)	-1,6	1,3	-1,5 (-8,2 a 3,9)
VC <sub>SDS</sub>	746 (82,8%)	0,1	2,8	-0,4 (-6,7 a 17,3)
IMC <sub>SDS</sub>	893 (99,1%)	-0,3	1,6	-0,5 (-5,3 a 18,1)
Envergadura - estatura (cm)	128 (14,2%)	-0,3	3,6	0,0 (-11,0 a 11,0)
Relação SS/SI	139 (15,4%)	1,1	0,2	1,1 (0,5 a 1,9)

Fonte: o autor. E<sub>SDS</sub>: estatura na admissão em escore z; TH<sub>SDS</sub>: estatura alvo em escore z; VC<sub>SDS</sub>: velocidade de crescimento em escore z; IMC<sub>SDS</sub>: índice de massa corpórea em escore z; SS: segmento superior; SI: segmento inferior

Observou-se um baixo registro das proporções corporais no exame físico admissional, com aferição de envergadura em 14,2% dos pacientes e aferição dos segmentos superior (SS) ou inferior (SI) em 15,4%.

Foram identificadas e descritas dismorfias compatíveis com achados sindrômicos em 282 pacientes (31,3% da amostra total). As frequências das dismorfias mais comumente encontradas são apresentadas na **Tabela 21**.

Tabela 21 – Frequência de achados sindrômicos encontrados nos pacientes que apresentavam traços de doenças sindrômicas (n= 282)

<b>Dismorfias observadas</b>	<b>Número de pacientes (%)</b>
Microcefalia	29 (6,7%)
Macrocefalia	14 (5,0%)
Face triangular	58 (20,6%)
Micrognatia	16 (5,7%)
Hipertelorismo ocular	16 (5,7%)
Ptose palpebral	4 (1,4%)
Implantação auricular baixa	36 (12,8%)
Pescoço curto e alado	58 (20,6%)
Braquidactilia	14 (5,0%)
Clinodactilia	60 (21,3%)
4º metacarpo curto	48 (17%)
4º metatarso curto	4 (1,4%)
Valgismo cubital	97 (34,4%)
Deformidade de Madelung	2 (0,7%)
Frouxidão ligamentar	19 (6,7%)
<i>Pectus excavatum</i>	28 (9,9%)
<i>Pectus carinatum</i>	7 (2,5%)
Outros	223 (79,0%)

Fonte: o autor.

Por fim, foi relatado atraso no desenvolvimento psicomotor em 156 pacientes (17,3%) e distúrbios de aprendizado em 206 pacientes (22,9%). A presença ou ausência destes dados não foi questionada e/ou relatada em 135 (15%) e em 194 pacientes (21,5%), respectivamente.

### 5.5.2 Caracterização dos antecedentes pessoais

Em relação aos antecedentes pessoais destes pacientes, observou-se que na maioria das consultas a idade gestacional não era especificada em semanas, e sim classificada como “a termo”, “pré-termo” ou “pós-termo”. Nos 148 casos em que foi possível obter este dado, concluiu-se que a média de idade gestacional foi de 37,46 semanas, com uma mediana de 38 semanas (mínimo de 25 semanas e máximo de 42 semanas). Quanto à classificação do paciente relativamente à idade gestacional, constatou-se que a maioria (59%) foi AIG, enquanto 17,6% foram PIG

e 1% foram GIG. Essa informação não constava nos prontuários em 22,4% da amostra total.

A presença de sinais sugestivos de hipopituitarismo no período neonatal foi relatada em 147 pacientes (16,3%) e a frequência de cada um deles encontra-se caracterizada na **Tabela 22**. Este dado não foi levantado em 5,3% da população estudada.

Tabela 22 – Proporção de sinais neonatais sugestivos de hipopituitarismo (n=147).

<b>Sinais sugestivos de hipopituitarismo no período neonatal</b>	<b>Número de pacientes (%)</b>
Crise convulsiva	27 (18,4%)
Hipoglicemia	47 (32,0%)
Criptorquidia	47 (32,0%)
Micropênis	28 (19,0%)
Icterícia neonatal tardia	67 (45,6%)
Atraso na queda do coto umbilical	1 (0,7%)
Poliúria	3 (2,0%)

Fonte: o autor.

Já o uso crônico de medicações e a exposição prévia a radioterapia, ambos fatores que promovem prejuízo no crescimento linear, foi relatado em 193 (21,4%) e em 26 (2,9%) pacientes, respectivamente. A presença ou ausência destes dados não foi encontrada na anamnese em apenas 3 casos. A frequência dos medicamentos mais relatados se encontra caracterizada na **Tabela 23**.

Tabela 23 – Proporção das medicações de uso prévio/crônico mais encontradas (n = 193).

<b>Medicações de uso crônico/uso prévio</b>	<b>Número de pacientes (%)</b>
Corticoide oral	49 (25,4%)
Corticoide inalatório	26 (13,5%)
Corticoide tópico	16 (8,3%)
Anticonvulsivantes	75 (38,9%)
Quimioterapia	21 (10,9%)

Fonte: o autor.

### 5.5.3 Caracterização dos dados laboratoriais

Em relação aos dados laboratoriais, observa-se que a dosagem de IGF1, a avaliação da função tireoidiana, do cortisol basal e da glicemia de jejum foram os exames mais frequentemente pedidos e correspondem a 77% dos casos. Apenas 24 pacientes (2,7%) foram submetidos a teste de jejum hídrico, para investigação de diabetes insípido.

Quanto ao número de testes de estímulo realizados por cada paciente, observou-se que 510 pacientes (57%) realizaram apenas 1 teste de estímulo, enquanto 332 pacientes (37%) realizaram 2 testes e 59 pacientes (6%) realizaram 3 testes.

Entre os pacientes que realizaram apenas 1 teste de estímulo, 270 (53%) tiveram um pico máximo de GH estimulado menor que 7 ng/mL. Entre eles, 31 (11%) apresentavam achados na RNM sugestivos de hipopituitarismo e outras deficiências hipofisárias associadas, 12 (4%) apresentavam alterações na RNM sugestivas de hipopituitarismo, mas sem outras deficiências hipofisárias associadas, e 18 (7%) apresentavam múltiplas deficiências hipofisárias, porém sem alterações radiológicas. Já nos pacientes com pico máximo de GH menor que 5 ng/dL (218 pacientes, 43%), observou-se que 30 (14%) apresentavam simultaneamente alterações na RNM sugestivas de hipopituitarismo e outras deficiências hipofisárias, 9 (4%) apresentavam alterações radiológicas com os demais eixos hipofisários preservados, e 14 (6%) apresentavam outras deficiências hipofisárias sem alterações radiológicas que justificassem essas deficiências.

A indicação clínica para a realização dos testes de estímulo, na maioria dos casos (75%), foi para investigação de baixa estatura. Já em 32% dos casos, o teste de estímulo foi indicado para investigação de desaceleração da velocidade de crescimento e em 21% dos casos foi indicado para investigação de insuficiência adrenal central. Outros motivos foram relatados em 14% dos casos.

A descrição das variáveis laboratoriais (média, DP, mediana, valor máximo e mínimo) encontra-se descrita na **Tabela 24**.

Tabela 24 – Dados bioquímicos dos pacientes submetidos a testes de estímulo de GH (n=901)

Variável	n (%)	Média	DP	Mediana (intervalo)
IGF1 (escore z)	723 (80,2%)	-0,9	1,4	-0,3 (-3,7 a 8,8)
Glicemia de jejum (mg/dl)	702 (77,9%)	84,7	25,0	83,0 (22,0 a 409,0 <sup>#</sup> )
Cortisol basal (µg/dl)	809 (89,8%)	11,6	6,6	10,8 (0,0 a 82,7)
TSH (µIU/mL)	829 (92,0%)	3,7	21,9	2,0 (0,0 a 533*)
T4 livre (ng/dl)	809 (89,8%)	1,2	0,3	1,2 (0,0 a 2,7)
LH (µIU/mL)	385 (42,7%)	2,8	6,5	1,0 (0,0 a 60,8)
FSH (µIU/mL)	380 (42,2%)	11,3	35,8	2,3 (0,0 a 452,2)
Testosterona total (ng/dl)	216 (24,0%)	120,6	141,1	56,0 (0,0 a 814,0)
Estradiol (pg/mL)	133 (14,8%)	43,3	54,3	34,5 (0,0 a 422,0)
Prolactina (ng/mL)	257 (28,5%)	22,7	127,0	9,0 (0,0 a 2024,0 <sup>^</sup> )
Sódio (mmol/l)	408 (45,3%)	139,7	4,7	139,0 (129,5 a 174,0)
Potássio (mmol/l)	408 (45,3%)	4,4	0,5	4,4 (3,0 a 7,1)
Osm plasmática (mOsm/kg)	111 (12,3%)	291,2	17,8	289,0 (210,0 a 391,0)
Osm urinária (mOsm/kg)	110 (12,2%)	507,8	328,1	526,5 (37,0 a 1261,0)
Pico máximo de GH (ng/mL)	900 (99,9%)	7,7	7,4	6,0 (0,0 a 75,0)

Fonte: o autor.

Foram identificados 32 pacientes com glicemia >100 mg/dl, sendo que destes, 11 apresentavam glicemia  $\geq$  126 mg/dl: 9 desses pacientes (glicemia entre 180 e 409 mg/dl) eram portadores de DM1 e foram submetidos a teste por apresentar BE, um deles inclusive desenvolveu síndrome de Mauriac e outro apresentava, associado a DM1, cirrose hepática secundária a hepatite autoimune; um paciente (glicemia = 135 mg/dl) era portador de MODY tipo 2 e foi diagnosticado com BE familiar/constitucional; um paciente (glicemia = 151 mg/dl) tinha diagnóstico de BE num contexto de PIG sem *catch-up* associado a hipogonadismo hipogonadotrófico e DM de causa a esclarecer (**#** na **Tabela 22**). Os restantes 21 pacientes apresentavam glicemia < 126 mg/dl (101 – 124,1 mg/dl) e tinham os seguintes diagnósticos: 6 com ACCP, ACCP combinada com BE familiar e BE idiopática; 2 com DGH (um num contexto de displasia septo-óptica e outro sem lesão de SNC); 1 com deficiência combinada de GH e ACTH; 1 com pan-hipopituitarismo adquirido (após tratamento de craniofaringioma com cirurgia e radioterapia); 1 PIG sem *catch-up*; 5 com BE por doença crônica (um com hepatite autoimune e outro com síndrome nefrótica, ambos em uso crônico de corticoide, um com anemia falciforme, um com anemia de fanconi e um com beta-talassemia major); 1 com DM1; 1 com puberdade precoce central; 1 com diabetes insípido central isolado; 1 com BE sindrômica de causa a esclarecer; 1 com diagnóstico de eutrofia. Foram identificados 4 pacientes com TSH superior a 90 µIU/mL, todos



eles com hipotireoidismo primário (um deles com hipotireoidismo congênito e outro associado a síndrome de Turner (\* na **Tabela 22**). Foi identificado apenas um paciente com valor de prolactina mais discrepante, num contexto de hipopituitarismo anterior completo (prolactina = 2024 ng/mL). O valor imediatamente abaixo deste máximo é de 213 ng/mL (^ na **Tabela 22**).

#### 5.5.4 Caracterização dos dados de investigação genética

Quanto à investigação genética, constatou-se que o cariótipo foi solicitado em 293 pacientes (32,5%), sendo que destes 211 eram do sexo feminino (72%) e 82 eram do sexo masculino (28%). Observou-se que 196 pacientes (66,9%) apresentaram resultado normal, em 72 pacientes (24,6%) foi diagnosticada síndrome de Turner. Dois pacientes apresentaram trissomia parcial do cromossomo 22 (síndrome de Cat-Eye), 22 pacientes apresentaram outros resultados variados, de significado incerto, como microdeleções e ganhos cromossômicos. Em 1 paciente não foi encontrado o resultado do cariótipo.

A realização de investigação genética e molecular complementar foi feita em apenas 74 pacientes (8,2%). Em 1 paciente foi realizado sequenciamento do gene PIT1, associado a hipopituitarismo, com identificação de uma mutação em heterozigose. Em outro paciente foi realizado sequenciamento do gene GH, com identificação de uma macrodeleção. O sequenciamento do receptor de GH (GHRH) também foi feito em apenas 1 paciente, com identificação da mutação *GHRH* IVS1+1, a mesma encontrada na população de Itabaianinha, em Sergipe, já amplamente estudada. O gene SHH foi sequenciado em 1 paciente, evidenciando uma mutação *nonsense* em heterozigose. Foi realizado o sequenciamento do FGFR3, associado a baixa estatura, porém sem alterações identificadas. Em 1 paciente foi solicitado painel genético para raquitismo, com resultado inconclusivo, e em outro foi identificada mutação em heterozigose para raquitismo hipofosfatêmico ligado ao X. Em 1 paciente foi feito sequenciamento do gene MCT8, com presença de mutação e diagnóstico de síndrome de Allan-Herndon-Dudley. Em 1 paciente foi feito sequenciamento do gene SMPD1, com mutação identificada e posterior diagnóstico de doença de Niemann-Pick. Foi realizado sequenciamento do gene CYP21 em 2 pacientes, um com mutação em homozigose e com diagnóstico de hiperplasia adrenal congênita forma clássica virilizante simples e outro com mutação em heterozigose. Em 1 paciente foi

realizada análise molecular do cromossomo 15, sendo evidenciado herança biparental para polimorfismos e metilações na região 15q11-13, mas a síndrome de Angelman foi descartada clinicamente. Em 8 pacientes foi realizada investigação molecular para síndrome de Silver-Russel, sendo negativa em 2 pacientes e sem resultado anotado em prontuário nos restantes. Dois pacientes fizeram análise de metilação para pesquisa de Prader-Willi, sendo um deles positivo e outro negativo. Em 3 pacientes foi feito sequenciamento do gene FMR1 para pesquisa de síndrome do X-Frágil, todos sem alterações. Em 5 pacientes com síndrome de Turner, foi realizada pesquisa de sequências do cromossomo Y (TSPY / DAZ / SRY), sendo 4 negativas e 1 inconclusiva. De 17 pacientes com pesquisa para doenças de erro inato de metabolismo, 1 foi diagnosticado com doença de Gaucher (deficiência da  $\beta$ -glucosidase ácida). Nos demais exames (MLPA, CGH array, exoma) observou-se resultado normal, inconclusivo e em alguns não foi encontrado o resultado nos prontuários analisados.

### 5.5.5 Caracterização dos dados radiológicos

Analisando os dados radiológicos, constatou-se que 92% dos pacientes trouxeram ou realizaram radiografia de idade óssea na ocasião do caso novo e investigação inicial. Entre estes, 52% apresentavam idade óssea atrasada para a idade cronológica (469 pacientes), 37% apresentavam idade óssea compatível para idade cronológica e 3% apresentavam idade óssea avançada para idade cronológica. Em 8% dos casos não foi possível levantar esta informação.

A partir da classificação da radiografia de idade óssea, foi calculada a estatura adulta prevista pelo método de Bayley-Pinneau em escore z (EA-BP<sub>SDS</sub>). Também foi avaliada a diferença entre a estatura admissional (E<sub>SDS</sub>) com a EA-BP<sub>SDS</sub>, conforme elucidado na **Tabela 25**.

Tabela 25 – Estimativa da estatura adulta prevista pelo método de Bayley-Pinneau e sua diferença com estatura na admissão (n=901)

	N	Média	DP	Mediana (intervalo)
EA-BP <sub>SDS</sub>	605 (67,1%)	-1,7	1,4	-1,7 (-6,0 a 3,3)
E <sub>SDS</sub> - EA-BP <sub>SDS</sub>	526 (58,4%)	-0,6	1,4	-0,6 (-5,0 a 3,3)

EA-BP<sub>SDS</sub>: estatura adulta prevista pelo método Bayley-Pinneau em escore z; E<sub>SDS</sub>: estatura admissional em escore z. Fonte: o autor.

A RNM de encéfalo ou sela túrcica foi realizada em 496 pacientes (55%) durante o acompanhamento. Entre estes, em 120 pacientes (24%) foram identificadas alterações que pudessem sugerir hipopituitarismo, sendo os achados clássicos de hipopituitarismo congênito os mais encontrados (neurohipófise ectópica, hipoplasia ou ausência de haste hipofisária, hipoplasia de hipófise anterior). Os achados mais frequentes se encontram detalhados na **Tabela 26**.

Tabela 26 – Achados radiológicos na RNM de encéfalo ou sela túrcica (n=496)

<b>Achados na RNM de encéfalo ou sela</b>	<b>n (%)</b>
Normal	215 (43,3%)
Achados sugestivos de hipopituitarismo	120 (24,2%)
Neurohipófise ectópica	63 (52,5%)
Hipoplasia ou ausência de haste hipofisária	32 (26,7%)
Hipoplasia de hipófise anterior	69 (57,5%)
Agenesia de septo pelúcido	13 (10,8%)
Agenesia ou hipoplasia do corpo caloso	22 (18,3%)
Alteração de nervo óptico	17 (14,2%)
Holoprosencefalia ou holoprosencefalia <i>like</i>	2 (1,7%)
Outros	66 (22,8%)

Fonte: o autor.

Observou-se que entre os pacientes com RNM sem alterações, 53 pacientes (25%) receberam diagnóstico de DGH isolado (39 indivíduos), DGH associado a outras deficiências hipofisárias (11 pacientes) ou de múltiplas deficiências hipofisárias, porém sem DGH (3 pacientes).

Por outro lado, nos pacientes com achados na RNM sugestivos de hipopituitarismo, 120 indivíduos (24%) não apresentavam qualquer tipo de déficit hipofisário. Entre os 91 pacientes (76%) com acometimento dos eixos hipofisários, 31 (15%) receberam diagnóstico de DGH isolado, 55 (46%) receberam diagnóstico de DGH num contexto de múltiplas deficiências hipofisárias e 5 (4%) receberam diagnóstico de deficiência hipofisária sem acometimento do eixo somatotrófico.

### 5.5.6 Levantamento dos diagnósticos finais estabelecidos

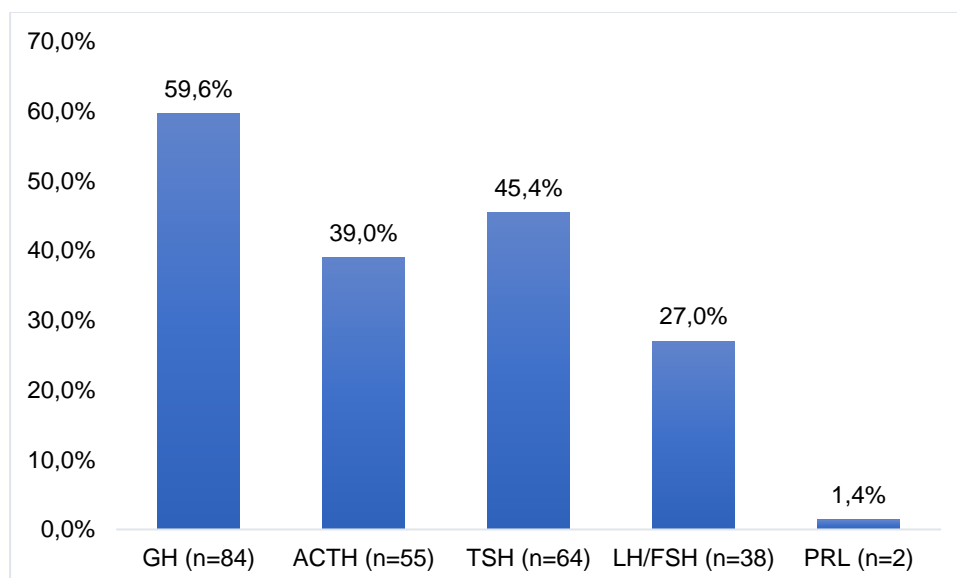
Os diagnósticos finais estabelecidos na ocasião da avaliação do paciente, com base na anamnese, investigação laboratorial e radiográfica, estão descritos na **Tabela 27** e a proporção de acometimento de cada eixo hipofisário está descrita no **Gráfico 18**.

Tabela 27 – Proporção de diagnósticos finais estabelecidos após realização dos testes de estímulo (n=901)

<b>Diagnóstico final</b>	<b>Nº de pacientes (%)</b>
BE Familiar e/ou Constitucional	140 (15,5%)
BE idiopática	174 (19,3%)
DGH isolado	91 (10,1%)
IAC isolada	6 (0,7%)
Múltiplas deficiências hipofisárias	141 (15,6%)
Hipopituitarismo anterior parcial	70 (49,6%)
Hipopituitarismo anterior completo	19 (13,5%)
Pan-hipopituitarismo	2 (1,4%)
Secundário a tratamento de neoplasia	50 (35,5%)
PIG sem <i>catch up</i>	35 (3,9%)
Hipotireoidismo primário	27 (3,0%)
BE secundária a doença crônica	97 (10,8%)
Desnutrição	4 (0,4%)
Displasia esquelética	12 (1,3%)
BE sindrômica	177 (19,6%)
Síndrome de Turner	69 (39%)
Outras síndromes	108 (61%)
Outros diagnósticos	97 (10,8%)

Fonte: o autor. BE: baixa estatura; IAC: insuficiência adrenal central.

Gráfico 18 – Proporção de acometimento dos eixos hipofisários em pacientes com duas ou mais deficiências hipofisárias (n=141)



Fonte: o autor.

Entre os pacientes com diagnóstico de BE secundária a doença crônica, encontramos DM1, DM Mody, doenças gastrointestinais (Crohn, colite inespecífica, doença celíaca, hepatite autoimune), doenças hematológicas (anemia falciforme,

anemia de Fanconi,  $\beta$ -talassemia major e intermediária, hemoglobinopatia SD, traço hemoglobina C), doenças renais (doença renal crônica, síndrome nefrótica, síndrome de Alport), doenças reumatológicas (artrite idiopática juvenil, lúpus eritematoso sistêmico), doenças pulmonares (bronquiolite obliterante, broncodisplasia, fibrose cística, asma grave), galactosemia e outros erros inatos de metabolismo, síndrome de Gaucher, síndrome de Lennox-Gastaut, esclerose tuberosa, toxoplasmose congênita, mitocondriopatia familiar, miopatia congênita centronuclear, mucopolissacaridose tipo IV, Niemann-Pick A/B e raquitismo.

Por sua vez, entre os pacientes com diagnóstico de BE sindrômica secundária, com exceção da síndrome de Turner, as síndromes mais frequentemente encontradas foram síndrome de Noonan (6 deles confirmados e 1 com suspeita clínica), síndrome de Silver-Russel e (3 com diagnóstico clínico estabelecido e 11 com suspeita) e síndrome de Kallman (6 pacientes, 1 deles associado a sequência de Goldenhar). Outras condições encontradas foram: síndrome de Prader-Willi, Coffin-Siris, tricorniofalangeana, velocardiofacial, cardiofacialcutâneo, Gomez-Lopez-Hernandez, Cornelia de Lange, Kabuki, Rothmund-Thompson, Treacher Collins, Kapur Toriello, Floating Harbor, Borjeon-Forssman-Lechmann, Wardenburg, Sturge-Weber, Bloom, Moebius, Pfeifer, Jarcho-Levin, Cat Eye, Klippel-Trenaunay-Weber, unha patela, alterações cromossômicas pouco esclarecidas, VACTERL, neurofibromatose tipo 1, NEM 1, raquitismo hipofosfatêmico ligado ao X. No entanto, em 35 pacientes não ficou esclarecida qual a possível etiologia genética da baixa estatura, acabando por ficarem com este diagnóstico devido à presença de algum dos seguintes achados: presença de dismorfias genéticas menores ou presença de malformação maior ou ADNPM/distúrbio de aprendizado.

Por fim, entre os pacientes classificados como “outros diagnósticos”, encontramos 22 com diagnóstico final de eutrofia, 12 com puberdade precoce central (1 deles com neurofibromatose tipo 1) e 5 com puberdade rapidamente progressiva. Os demais diagnósticos consistiam em: maturador tardio com obesidade, obesidade grave, baixa estatura psicossocial, doença celíaca sem BE, dificuldade de ganho ponderal pós cirurgia abdominal, hipoglicemia cetótica da infância, hiperinsulinismo congênito, hiperinsulinismo congênito transitório, hipoglicemia neonatal transitória de causa não esclarecida, hipotireoidismo subclínico, encefalopatia epiléptica sem baixa estatura, cefaleia basilar e distúrbio

de ansiedade, displasia septo-óptica sem acometimento de outros eixos hipofisários, displasia septo-óptica e diabetes insípido central parcial, diabetes insípido central, cisto de *pars media* e lipoma hipotalâmico sem hipopituitarismo, macroprolactinoma, hiperprolactinemia, hipogonadismo hipogonadotrófico isolado, hipocortisolismo transitório secundário a uso exógeno de corticoide, hipopituitarismo anterior parcial transitório (com acometimento de ACTH, TSH e GH), anemia falciforme sem baixa estatura, lipotimia de causa não esclarecida, PIG com recuperação pondero-estatural adequada e hiperplasia adrenal congênita forma clássica virilizante simples. Onze pacientes não tiveram diagnóstico final estabelecido devido a perda de seguimento.

## 6. DISCUSSÃO

## 6. DISCUSSÃO

A baixa estatura é um motivo frequente de procura de atendimento médico, e a investigação da causa por trás deste fenômeno é ampla e complexa. Apesar de ser uma causa rara de baixa estatura, correspondendo a cerca de 2% dos casos,<sup>2</sup> a deficiência de hormônio de crescimento é uma das patologias que devem ser consideradas cuidadosamente, já que é das poucas causas de baixa estatura que dispõe de tratamento específico e efetivo. Ao mesmo tempo, este tratamento é de alto custo e de longa duração, já que deverá ser realizado até que a criança ou adolescente complete o seu crescimento. Além disso, caso se constate a permanência desta deficiência hormonal na vida adulta, este tratamento deverá ser continuado de forma crônica, já que a deficiência de hormônio de crescimento na vida adulta também pode ser responsável por outros distúrbios, principalmente a nível metabólico.<sup>68</sup>

O diagnóstico de DGH é feito através da combinação de dados levantados pela avaliação antropométrica, clínica, laboratorial e radiológica, e não deve depender apenas dos testes laboratoriais.<sup>7</sup> Ao mesmo tempo, apesar de existirem propostas de critérios diagnósticos de DGH que dispensam os testes de estímulo farmacológico de GH,<sup>69,70</sup> estes continuam sendo recomendados na avaliação do eixo somatotrófico, apesar de todas as limitações a eles associadas e anteriormente expostas.<sup>2,7,8,12,70</sup> Com este estudo, pretendeu-se avaliar como estes testes se comportam numa população grande, de um mesmo serviço terciário, tendo em consideração as limitações e complicações inerentes aos testes de estímulo farmacológico de GH.

Primeiramente, após o levantamento inicial dos testes de estímulo realizados ao longo de 15 anos, observou-se que estes eram realizados na sua maioria em crianças e adolescentes (92%). Este achado pode ser explicado pela maior incidência de DGH com início na infância, comparativamente ao DGH com início na vida adulta. Além disso, nesta faixa etária o mais provável é que a patologia surja num contexto de um tumor hipofisário ou hipotalâmico, secundário a trauma, hemorragia ou infecção de SNC, casos que geralmente requerem menos testes de estímulo para o diagnóstico de DGH. Por fim, pode também sugerir um subdiagnóstico, já que os sintomas de DGH em pacientes adultos são mais inespecíficos e muitas vezes pouco evidentes.<sup>12,71</sup>



Quanto à proporção de cada estímulo farmacológico utilizado nos testes, observou-se que o mais frequentemente realizado foi o ITT, provavelmente pela recomendação deste como padrão-ouro na avaliação do eixo somatotrófico.<sup>8,12</sup> Além disso, tanto o ITT como o teste de estímulo com glucagon permitem a avaliação simultânea do eixo corticotrófico, o que ampliaria a avaliação laboratorial do paciente com baixa estatura e evitaria submeter a criança ou adolescente a repetidos testes de estímulo. Os nossos resultados também evidenciam esta intenção. Relativamente à clonidina, apesar de ser um estímulo amplamente estudado e frequentemente utilizado em outros centros, neste estudo observamos uma pequena frequência deste estímulo visto que, no nosso serviço, a clonidina começou a ser prescrita a partir de 2016, não sendo possível fazer análises e retirar maiores conclusões sobre este tipo de teste de estímulo neste estudo.

Observando os valores de GH plasmático obtidos nos testes com diferentes estímulos, é evidente uma importante amplitude dos valores de GH na população geral, em todos os testes. Aparentemente o teste de estímulo com glucagon é o que apresenta valores mais elevados de GH, já que é o estímulo com maior média (7,6 ng/mL) e com maior número de testes com valor de pico de GH > 20 ng/mL (28 testes). Picos muito elevados de GH (>20 ng/mL) podem sugerir um quadro de resistência/insensibilidade ao GH e ou ao IGF-1<sup>72</sup> ou podem ser decorrentes de um estímulo de secreção de GH que não é fisiológico e que proporciona valores de GH plasmático mais extremos. No entanto, as medianas dos diferentes estímulos são muito semelhantes, e tanto nos ITT, como nos testes com glucagon e L-dopa observou-se que a maioria dos testes apresentou valores de pico de GH menor que 5 ng/mL. Este achado pode ser justificado pela forma de seleção da amostra: como os indivíduos do estudo foram selecionados através do teste de estímulo farmacológico de GH e tendo em conta que estes testes são indicados àqueles pacientes com maior probabilidade clínica de acometimento do eixo somatotrófico, acabamos não avaliando como estes testes se comportam em crianças com BE por provável causa benigna. Além disso, os pacientes provêm de um centro hospitalar terciário, onde geralmente são referenciados pacientes com patologias mais complexas e raras.

Relativamente à realização de *priming* com esteroides sexuais, observou-se que a proporção de pacientes que fizeram e que não fizeram este preparo previamente ao teste de estímulo foi semelhante. No entanto, a proporção de

pacientes que receberam *priming* foi discretamente maior (46,8% com *priming* vs 40,9% sem *priming*). Quanto ao esteroide prescrito, observou-se que a maioria dos pacientes, tanto do sexo feminino quanto do masculino, receberam estrógenos conjugados por via oral (Premarin<sup>®</sup>), na dose de 0,3 mg/dia nos 5 dias antes do teste. Nos meninos que receberam testosterona por via intramuscular (Deposteron<sup>®</sup> ou Durateston<sup>®</sup>), a dose variou entre 50 e 125 mg (para ajuste conforme o peso do paciente) em dose única, 5 dias antes da realização do teste de estímulo. Esta predileção pelo *priming* com estrógenos conjugados provavelmente se deve à facilidade da administração da medicação, já que evita a administração intramuscular de testosterona. Além disso, existem efeitos colaterais autolimitados descritos (priapismo e dor testicular) e associados ao uso de ciclos curtos e de baixa dosagem de testosterona como *priming* em aproximadamente 3% dos meninos pré-púberes,<sup>73</sup> o que pode levar a uma maior preferência por parte dos profissionais assistentes pelos estrógenos conjugados. Relativamente à idade de prescrição e estadiamento puberal, também foi observada uma importante heterogeneidade nos critérios utilizados pelos diferentes profissionais para prescrição de *priming*, com idades variando entre meses de vida até final da adolescência e estadiamento puberal variando entre pré-pubere e pubere, tanto na população geral (tabelas 4, 5 e anexo G) como para cada tipo de estímulo, individualmente (tabelas 7 e 8 – ITT; tabelas 10 e 11 – glucagon; tabelas 13 e 14 – L-dopa). No entanto, na amostra geral observou-se que os pacientes que receberam *priming* com esteroides sexuais apresentavam na admissão parâmetros antropométricos (nomeadamente estatura, estatura corrigida pelo alvo parental e VC) e valor de IGF-1 plasmático mais desfavoráveis. Esta tendência também foi observada quando os estímulos foram avaliados separadamente. Uma possível explicação para esta constatação talvez seja a maior preocupação em fazer adequado diagnóstico diferencial entre DGH e ACCP, já que nestes casos o teste de estímulo farmacológico desempenhará um papel mais decisivo na tomada de decisão devido ao pior contexto clínico apresentado pelo indivíduo.

Estes dados refletem a falta de consenso entre diferentes profissionais de um mesmo centro. Este fenômeno também vem sendo observado em outros centros: o *guideline* da *Pediatric Endocrine Society* (EUA), publicado em 2016, sugere a realização de *priming* de forma rotineira em meninas pré-púberes com idade maior que 10 anos e em meninos pré-púberes com idade maior que 11 anos, porém esta prática permanece opcional.<sup>70</sup> Por outro lado, um estudo realizado por

Binder *et al.* (2019) fez uma avaliação dos *guidelines* sobre a investigação e manejo de DGH em crianças de 8 países europeus e dos EUA. Foi observado que 4 de 8 países europeus recomendam a realização de *priming*, porém os critérios relativos à idade e estadiamento puberal diferem substancialmente.<sup>74</sup> O protocolo clínico e diretrizes terapêuticas para DGH do Ministério da Saúde brasileiro também comenta sobre esta rotina em meninas maiores que 10 anos e com Tanner menor que M3P3 e em meninos maiores que 11 anos e com estágio puberal abaixo de P3, porém não é claro sobre recomendação como prática de rotina.<sup>28</sup> Em suma, os principais posicionamentos sobre o *priming* se dividem entre recomendações de realização em todas as crianças, apenas em crianças peri-púberes, em crianças pré-púberes mas em idade puberal (atraso puberal)<sup>2</sup> ou em nenhuma criança, já que a exposição a esteroides sexuais poderia estimular a secreção de GH de forma não fisiológica e levar a um maior número de falsos negativos, privando tratamento a crianças que poderiam se beneficiar do mesmo.<sup>8</sup> Vale ressaltar que também existe divergência a respeito de qual esteroide sexual e qual posologia utilizar, sendo que a forma mais utilizada de estrógeno oral é o 17 $\beta$ -estradiol ou estilbestrol por 2 a 7 dias antes do teste, e a de testosterona intramuscular é o enantato de testosterona na dose única de 50 a 100 mg 1 semana antes do teste.<sup>8</sup>

Em relação aos valores de GH obtidos nos testes de estímulo com *priming* comparativamente aos obtidos nos testes sem *priming*, nossos dados mostram que, na amostra geral, o pico de GH apresenta uma tendência a valores maiores nos pacientes que realizaram *priming*, porém este aumento foi discreto e não foi estatisticamente significativo (gráfico 3 e tabelas 3-5). Quando separamos os testes por tipo de estímulo, observamos que esta tendência se mantém nos ITT, porém com uma diferença maior da mediana do pico máximo de GH entre os grupos “com *priming*” e “sem *priming*”, com diferença estatisticamente significativa (8,3 vs 4,2 ng/mL, p=0,04). Nos ITT com *priming*, também foi observada uma redução da proporção dos pacientes nas categorias de pico de GH <5 ng/mL e <7 ng/mL, associado a um aumento do número de pacientes incluídos na categoria de pico de GH >7 ng/mL (gráfico 5). No entanto, analisando individualmente os subgrupos de pacientes com pico de GH <5 ng/mL e <7 ng/mL, observou-se que nestes subgrupos, apesar do pico de GH continuar apresentando uma tendência a valores mais elevados nos pacientes que receberam *priming*, a diferença foi discreta e estatisticamente não significativa (tabelas 7 e 8).

Dados semelhantes foram observados nos testes de estímulo com L-dopa: valores maiores de pico máximo de GH nos pacientes que fizeram uso de *priming* comparativamente aos que não fizeram com diferença estatisticamente significativa, no entanto menos pronunciada que nos ITT (mediana de 4,8 vs 3,4 ng/mL,  $p=0,03$ ). A proporção de pacientes com pico de GH  $<5$  e  $<7$  ng/mL foi menor nos pacientes que usaram *priming*, porém a mediana de pico de GH entre os indivíduos que usaram e que não usaram *priming* dentro de cada um desses 2 subgrupos apresentou pouca variação, sem diferença significativa. Por outro lado, a proporção de pacientes com pico de GH  $>7$  ng/mL foi maior nos pacientes que receberam *priming* (gráfico 9, tabela 13 e 14).

Por outro lado, nos testes de estímulo com glucagon observamos o fenômeno inverso: os pacientes que usaram *priming* apresentaram uma mediana de pico de GH menor do que aqueles que não fizeram uso de esteroides sexuais. No entanto, a diferença entre estas medianas não foi estatisticamente significativa (4,3 vs 5,3 ng/mL,  $p=0,23$ ). Esta mesma tendência observou-se quando as proporções do número de indivíduos em cada categoria de pico de GH foram avaliadas: os pacientes que usaram *priming*, comparativamente àqueles que não usaram, apresentaram um número maior de indivíduos com pico de GH  $<5$  ng/mL e  $<7$  ng/mL, assim como menos indivíduos com pico de GH  $>7$  ng/mL (gráfico 7). Nos subgrupos dos indivíduos que apresentaram pico máximo de GH  $<5$  ng/mL e  $<7$  ng/mL, a mediana também foi parecida, evidenciando uma tendência a valores maiores no grupo que fez uso de *priming*, porém sem diferença significativa (gráfico 7, tabela 10 e 11). Uma possível explicação para este resultado pode ser a idade mais jovem dos pacientes deste grupo (mediana entre 5,9 e 7,7 anos), comparativamente ao grupo dos ITT (mediana entre 10,6 e 11,4 anos) e ao grupo dos testes com L-dopa (mediana entre 9,1 e 10,4). Como nesta faixa etária mais jovem não se espera que o paciente esteja em idade puberal, a administração prévia de esteroides sexuais pode simular cenários menos fisiológicos e com resultados menos conclusivos. Além disso, a própria pouca elucidação sobre os mecanismos de estimulação do glucagon sobre o eixo somatotrófico pode dificultar a compreensão da sua interação com esteroides sexuais.<sup>75</sup> Por fim, também devemos ter em conta a ampla variabilidade de características clínicas e laboratoriais dos pacientes deste grupo, já que nele estão inclusas crianças com muitas patologias distintas, e o fato de se tratar de um estudo retrospectivo baseado em informações coletadas em prontuários físicos e eletrônicos, não sendo

possível na maioria das vezes garantir se a administração de *priming* foi feita de forma adequada.

Como nos três casos acima discutidos a população estudada é bastante heterogênea, o que poderia influenciar os dados observados, optamos por estudar este fenômeno avaliando a diferença dos valores do pico de GH em testes com e sem *priming* realizados num mesmo paciente. O número de pacientes recrutados para esta análise foi pequeno comparativamente à população geral, já que a decisão de realizar ou não realizar *priming* pelo médico assistente geralmente é mantida nos diferentes testes de estímulos realizados por um mesmo indivíduo. Observou-se que a mesma tendência anteriormente comentada, com maior média do pico de GH nos testes realizados com *priming* do que naqueles testes sem *priming* (5,2 vs 3,9 ng/mL), sendo que o primeiro grupo inclusive apresentou uma média de pico de GH que, a depender do referencial de ponto de corte utilizado para diagnóstico de DGH, poderia mudar indicação de tratamento com rhGH. No entanto, esta diferença não foi estatisticamente significativa.

Da mesma forma, como esta população apresentava importante heterogeneidade de patologias (vide anexo G), a mesma análise foi realizada em 2 subgrupos: pacientes com diagnóstico final de BE isolada (ACCP, BE familiar ou idiopática) e pacientes com diagnóstico final de DGH (isolado ou associado a múltiplas deficiências hipofisárias). No primeiro subgrupo (pacientes com BEI), também foi observada a tendência a valores maiores de pico de GH em pacientes submetidos a preparo prévio com esteroides sexuais, apesar da diferença não ser significativa (média de pico de GH de 9,8 vs 6,7 ng/mL,  $p=0,32$ ). Por outro lado, no segundo grupo (pacientes com DGH), observou-se que a diferença entre os valores de pico de GH sérico dosados nos testes com *priming* foi mínima, na comparação com os valores obtidos nos testes sem *priming* (1,5 vs 1,4 ng/mL,  $p=0,61$ ).

Os dados presentes na literatura sobre o efeito do *priming* nos testes de estímulo farmacológico de GH continuam sendo tópico importante de debate, com dificuldade em estabelecer um consenso absoluto, devido a variabilidade de protocolos quanto à idade, estadiamento puberal, dose e tipo de esteroide sexual utilizado. No entanto, existem diversos estudos que demonstram o efeito do *priming* no pico de GH, aumentando o seu valor, e que reforçam o benefício desta prática, principalmente em crianças em idade compatível com início da puberdade

e que ainda são pré-púberes.<sup>25</sup> Observando os valores de pico de GH na amostra geral, nos ITT e nos testes com L-dopa deste estudo, pudemos observar este fenômeno. No entanto, o mesmo não foi observado na análise pareada. Martínez *et al* (2000) demonstrou num estudo duplo-cego randomizado que, em 15 pacientes com diagnóstico fenotípico altamente sugestivo de DGH, a administração prévia de valerato de estradiol por 3 dias, em doses baixas, não exerceu diferença significativa no pico máximo de GH, obtido em testes de estímulo com arginina e clonidina (média de 3,1 µg/L nos testes com placebo vs 4,5 µg/L nos testes com *priming*, com p não significativo). Por outro lado, em 44 crianças com BE isolada e hígidas, o *priming* aumentou o pico máximo de GH comparativamente aos valores obtidos após a administração de placebo (média de 17,8 µg/L nos testes com placebo vs 27,9 µg/L nos testes com *priming*, p<0,0001).<sup>76</sup> Com nossos dados, pudemos demonstrar o mesmo fenômeno que o estudo apresentado em 18 pacientes com DGH isolado ou combinado, fazendo também uma análise pareada. No entanto, o mesmo não foi observado em pacientes com BE isolada, que aqui podem se equiparar ao grupo de crianças com BE e hígidas do estudo de Martínez *et al*. Esta diferença pode ser explicada pelo número muito menor de pacientes incluídos neste grupo em nosso estudo (15 vs 44 crianças) e por se tratar de uma análise retrospectiva, com todas as limitações a ela associadas, ao contrário do estudo de intervenção de Martínez *et al*. Outra diferença importante são os valores mais elevados de pico de GH observados no estudo aqui comentado, em comparação aos nossos dados. Tal fato provavelmente se deve ao tipo de metodologia utilizada na dosagem de GH: no estudo de Martínez *et al*, o GH sérico foi dosado por RIA, com anticorpos policlonais, enquanto na nossa análise a metodologia utilizada foi IFMA, com anticorpos monoclonais.

Relativamente aos dados sobre a segurança dos testes de estímulo, observou-se que a dose de insulina regular administrada nos ITT não sofreu muita variação. Já nos testes com glucagon e L-dopa, houve uma variabilidade importante na dose de medicação administrada, além de um número elevado de prontuários onde esta informação não constava. Observou-se que a maioria dos pacientes submetidos ao teste de estímulo com glucagon ou L-dopa permaneceram assintomáticos (63% e 57%, respectivamente), e que em ambos os sintomas adversos mais frequentemente observados foram náusea e vômitos, o que vai ao encontro ao que é relatado na literatura.<sup>77,78</sup> Existe na comunidade

médica uma preocupação em relação a ITT. Este medo ocorre em função da ocorrência de da hipoglicemia induzida, principalmente em crianças menores que 2 anos, crianças com neuropatia ou cardiopatia.<sup>78</sup> Um estudo retrospectivo conduzido por Galloway *et al* (2002) em Glasgow, na Escócia, fez uma revisão de 550 ITT realizados durante um período de 10 anos. Observou-se que nenhuma criança apresentou sintomas adversos graves (aqui considerados como crise convulsiva por hipoglicemia e/ou óbito) nem precisou de correção da hipoglicemia por via endovenosa.<sup>79</sup> Um outro estudo, prospectivo, conduzido por Lone *et al* (2011) em Carachi, Paquistão, avaliou os efeitos adversos que ocorreram em 168 ITT realizados ao longo de um ano. Sintomas adversos, como hipotermia, rebaixamento do nível de consciência, crise convulsiva e vômitos foram levantados. Nenhuma criança evoluiu com nenhuma das complicações citadas nem necessitou de correção da hipoglicemia por via endovenosa.<sup>80</sup> Em nosso estudo, avaliamos de forma retrospectiva 615 ITT realizados ao longo de 15 anos, todos eles sob supervisão médica. Observamos uma frequência de sintomas associados maior do que a relatada nos estudos anteriores. No entanto, o número de ITTs avaliados foi maior, e neste estudo consideramos, além dos sintomas mais graves decorrentes da hipoglicemia, os sintomas autonômicos mais leves, como tremores, sudorese, náusea e vômitos, que correspondem à quase totalidade da sintomatologia adversa levantada. Em nossa amostra, apenas 3 pacientes apresentaram sintomas mais graves, nomeadamente sonolência excessiva e rebaixamento do nível de consciência, que se resolveram com correção da hipoglicemia por via endovenosa. Nenhum paciente apresentou crise convulsiva ou evoluiu a óbito, apesar dos baixos valores de glicemia nadir relatados. Quanto ao tempo de recuperação da hipoglicemia, a partir da sua detecção durante a realização do teste, observou-se que na maioria dos casos a recuperação se deu de forma rápida, com uma mediana de 30 minutos. Em apenas 2 casos a hipoglicemia se manteve mesmo após o término do teste, porém estes indivíduos não apresentaram evolução desfavorável, recebendo alta no mesmo dia. Estes dados nos permitem afirmar que os ITT são testes seguros, desde que realizados dentro do protocolo adotado e sob supervisão médica.

Avaliando a concordância entre testes de estímulo diferentes, observamos que nos três cenários avaliados houve uma concordância relativamente baixa entre os testes. No primeiro caso (ITT x glucagon), apesar do número pequeno de pares avaliados, observa-se uma importante dispersão entre os pontos e uma importante

amplitude entre os limites superior e inferior do intervalo de confiança, demonstrando esta discordância. Além disso, observamos que o intervalo abrange mais valores negativos do que positivos de diferença entre os picos dos testes (pico ITT – pico glucagon) e que a mediana desta diferença também adota um valor negativo, distante de zero. Estes achados sugerem valores de GH mais elevados nos testes de glucagon do que nos ITT. Um estudo conduzido por Secco *et al* (2009) avaliou o valor diagnóstico do teste de estímulo com glucagon em 48 crianças com idade abaixo de 6 anos com diagnóstico prévio de DGH, pela realização prévia de ITT e teste com arginina (ponto de corte considerado neste estudo foi de 10 µg/L). Observou-se que a média dos picos de GH foi significativamente maior nos testes com glucagon do que nos testes com ITT ou clonidina. Também se observou que em 28 dos 48 indivíduos o GH sérico atingiu um pico superior a 10 µg/L no teste com glucagon, sendo que 15 destes indivíduos apresentavam múltiplas deficiências hipofisárias e/ou alterações hipofisárias estruturais. Uma das justificativas levantadas neste estudo para este fenômeno foi a idade mais jovem dos pacientes, já que foi observada uma relação inversamente proporcional entre a magnitude do pico de GH estimulado por glucagon e a idade do paciente. Uma outra possibilidade aventada foi o próprio mecanismo de estimulação de liberação de GH exercida pelo glucagon, que até o momento permanece pouco elucidada e poderá apresentar graus diferentes de maturação/atividade sobre as vias neuroendócrinas dependentes da idade do indivíduo ou até da patologia que o acomete.<sup>81</sup> No entanto, existem poucos dados na literatura que corroborem ou expliquem esta observação, o que sugere uma avaliação mais aprofundada e detalhada para maiores esclarecimentos. No segundo caso (ITT x L-dopa), observamos um cenário com maior concordância entre os resultados, evidenciado pela mediana da diferença entre os picos de GH (pico ITT – pico L-dopa) próxima de zero e uma amplitude de intervalo menor. No entanto, os pontos continuam apresentando uma dispersão considerável. Por fim, no terceiro caso (glucagon x L-dopa), observamos uma mediana da diferença entre os picos (pico glucagon – pico L-dopa) também próxima de zero. No entanto, neste caso a amplitude do intervalo é maior, também tomando uma maior proporção de valores positivos na diferença dos picos, o que também sugere valores de GH estimulado pelo glucagon maiores que os valores de GH estimulado por L-dopa. Vale ressaltar que, nas três situações, observamos um padrão de pontos mais concordantes quando a média dos picos dos dois testes se aproxima de zero,



evoluindo com uma dispersão progressivamente maior conforme a média aumenta. Este achado pode ser reflexo da variabilidade de resposta individual ao estímulo farmacológico quando a média dos picos de GH assumem valores mais altos, já que o estímulo farmacológico estimula a secreção de GH de forma não fisiológica. Além disso, trata-se de um teste que avalia uma condição de hipofunção, ou seja, apresenta maior reprodutibilidade quanto mais baixos forem os valores da variável estudada e maior discrepância de resultados em faixas de valores considerados indeterminados ou normais. Estes resultados vão ao encontro do que já vem sendo reportado na literatura, demonstrando a pobre reprodutibilidade e alta variabilidade dos valores de pico de GH nos testes de estímulo farmacológico, conforme comentado no início deste trabalho.<sup>4,7,8,12,25,42,43</sup> No entanto, esta concordância costuma ser avaliada por análises de correlação, e neste trabalho apresentamos a análise de Bland-Altman como uma outra ferramenta adequada e complementar para a avaliação e melhor compreensão deste fenômeno.

Sobre os dados que caracterizam a população estudada, observou-se que a maioria dos pacientes era do sexo masculino (60%). Este dado se assemelha aos dados observados em outros estudos,<sup>21-24</sup> e pode sugerir uma maior preocupação relativamente à estatura no sexo masculino por parte tanto de cuidadores como de médicos.<sup>24</sup> A proporção de pacientes com BE leve/moderada e com BE grave foi semelhante, enquanto 27% dos pacientes submetidos a teste de GH apresentavam estatura normal. A indicação de realização de teste de estímulo de GH nestes pacientes foi principalmente a desaceleração da VC ou como exame complementar dentro de uma investigação de insuficiência adrenal central. Tanto no grupo de pacientes com estatura normal, BE leve/moderada e BE grave, se observou que a maioria dos pacientes apresentou pico máximo de GH estimulado <7 ng/mL.

Quando observamos os dados antropométricos admissionais em maior detalhe, é evidente a importante dispersão de valores em todas as variáveis apresentadas, devido à importante heterogeneidade dos pacientes estudados, o que impede a elaboração de possíveis conclusões. No entanto, observamos que a mediana da estatura é compatível com os critérios de referenciamento para avaliação de distúrbios de crescimento previamente apresentados (-2,6 DP) e a mediana da estatura corrigida pelo alvo parental, apesar de não ser compatível é próxima desses critérios (-1,5 DP). A frequência baixa de registro de proporções

corporais (envergadura e segmentos) pode ser justificada pela obtenção de dados de forma retrospectiva, o que dificulta o levantamento destes dados. Além disso, os dados são referentes aos anos 2001-2016, onde esta avaliação, infelizmente, não era tão comum. Quanto aos achados sindrômicos, observa-se uma grande variabilidade de traços relatados nos prontuários. Além disso, a minoria dos pacientes apresentava ADNPM ou distúrbios de aprendizado.

Em relação aos antecedentes pessoais, observou-se que a maioria dos pacientes foram AIG e apenas 16,3% dos casos foi relatada a presença de sinais sugestivos de hipopituitarismo no período neonatal. O achado mais frequentemente relatado foi a icterícia neonatal tardia. No entanto, como este achado é relativamente frequente na idade neonatal e na maioria das vezes surge num contexto fisiológico, torna-se difícil concluir se a icterícia era associada a uma colestase, dentro de um contexto de hipopituitarismo, ou se era fisiológica. Uma proporção considerável de pacientes fazia uso de medicações que poderiam interferir de forma desfavorável no crescimento, principalmente corticoide oral e anticonvulsivantes. Este dado pode ser influenciado pela origem destes pacientes: como os dados foram levantados de um serviço terciário, muitos dos pacientes faziam acompanhamento em outras especialidades e faziam uso crônico de corticoide, sendo referenciados para a endocrinologia pediátrica para manejo do distúrbio de crescimento comumente associado. Além disso, a comum associação de endocrinopatias em pacientes com neuropatias, principalmente naqueles com malformação de SNC, pode explicar a alta proporção de pacientes em uso crônico de anticonvulsivantes.

Sobre os dados laboratoriais levantados, observou-se que a avaliação de outros eixos hipofisários, nomeadamente o eixo tireotrófico e corticotrófico, foram uma prática habitual. A avaliação destes eixos previamente à realização do teste de estímulo é importante para descartar outras causas que possam levar a BE (principalmente hipotireoidismo), para fazer uma avaliação conjunta dos demais eixos hipofisários perante a suspeita de distúrbio do eixo somatotrófico e para avaliação do paciente antes do teste de estímulo, já que perante a presença de deficiência de cortisol e de hormônios tireoidianos, a resposta ao teste de estímulo de GH poderá ser diminuída.<sup>82</sup> Observa-se uma menor frequência da avaliação do eixo gonadal, provavelmente devido a pouca utilidade da avaliação do mesmo em crianças pré-púberes, sua avaliação se mostra principalmente útil em adolescentes

com puberdade atrasada. Além disso, observa-se que a dosagem de prolactina foi solicitada com menos frequência nesta amostra, evidenciando como distúrbios deste eixo num contexto de hipopituitarismo podem ser subdiagnosticados nesta população, o que também pode ser observado no gráfico 18. Relativamente ao número de testes de estímulo realizados por cada paciente, observou-se que apenas 59 indivíduos fizeram 3 testes de estímulo. O terceiro teste geralmente foi solicitado quando em um dos testes anteriores o resultado não foi válido (ITT sem hipoglicemia efetiva) ou quando os resultados prévios eram pouco conclusivos e geravam dúvida diagnóstica.

Quanto à avaliação genética, observou-se que o cariótipo foi mais solicitado no sexo feminino do que no masculino. Este achado está em concordância com as recomendações atuais,<sup>7</sup> já que a síndrome de Turner é um diagnóstico que sempre deve ser considerado quando uma menina com BE é avaliada, mesmo na ausência dos estigmas genéticos próprios da síndrome. Apesar da baixa frequência de estigmas genéticos menores relatada, observamos que o número de pacientes que foram submetidos a exames complementares de avaliação de causas genéticas de BE foi baixo, provavelmente bem menor do que o necessário visto a alta frequência de suspeita de alterações genéticas como causa da BE, conforme comentaremos adiante. A população estudada faz seguimento em um serviço hospitalar terciário e público, onde o acesso a este tipo de exames é extremamente limitado devido ao seu alto custo e indisponibilidade no SUS, o que impossibilita uma avaliação mais ampla neste contexto.

Em relação aos dados radiológicos, observamos que a radiografia de idade óssea é um exame que, no nosso serviço, frequentemente faz parte da avaliação complementar de uma criança ou adolescente com BE. Os pacientes na sua maioria apresentavam idade óssea atrasada e a mediana da estatura adulta prevista pelo método de Bayley-Pinneau estava dentro da faixa normal. No entanto, para esta avaliação não foi levantada a estatura adulta atingida pelos pacientes. Além disso, foi observada uma importante variabilidade relativa a este dado, o que dificulta a formulação de maiores conclusões. A RNM de encéfalo/sela túrcica também foi frequentemente solicitada, e observou-se que os achados clássicos da tríade de hipopituitarismo congênito foram os mais relatados (neurohipófise ectópica, hipoplasia ou ausência de haste hipofisária e hipoplasia de hipófise anterior). Observou-se que, entre os pacientes com alterações na RNM que

justificariam um hipopituitarismo, 24% não manifestavam deficiências hipofisárias. A progressão desses pacientes nas consultas seguintes não foi levantada, de forma a avaliar se em algum momento posterior esses pacientes evoluíram com deficiências hipofisárias, o que poderia alterar esta proporção. Um estudo retrospectivo conduzido por Kochi *et al.* (2016) avaliou 75 crianças referenciadas por BE e que apresentavam neurohipófise ectópica, e constatou-se que 20% dessas crianças apresentavam pico de GH estimulado normal em testes de clonidina e ITT (média de 8,2 ng/mL, ponte de corte considerado para DGH foi <5 ng/mL e a dosagem de GH sérico foi feita por IQMA)<sup>83</sup>, o que reforça nosso achado e sugere que um resultado normal no teste de estímulo farmacológico de GH não necessariamente dispensa a realização de RNM.

Por fim, em relação aos diagnósticos finais estabelecidos, observou-se que as causas englobadas pela BE isolada (BE familiar e/ou constitucional e BE idiopática), conforme proposto por Collett-Solberg *et al.*<sup>2</sup>, correspondem à maioria dos diagnósticos estabelecidos, somando uma proporção de aproximadamente 35%. Por sua vez, as condições associadas a alterações do eixo somatotrófico (DGH isolado e associado a múltiplas deficiências hipofisárias) correspondem a aproximadamente 26% da amostra. Esta baixa frequência das causas de BE isolada e a alta frequência de acometimento do eixo somatotrófico, comparativamente ao relatado na literatura<sup>2,22-25</sup>, pode se justificar pela forma que a amostra foi selecionada. Por um lado, são pacientes referenciados de centros primários e secundários para um centro terciário, o que concentra um maior número de pacientes com BE patológica, inclusive BE secundária a patologias mais raras. Além disso, os pacientes foram selecionados através do levantamento dos testes de estímulo, que nem sempre são realizados naqueles pacientes que apresentam BE isolada de provável causa benigna. Também chama a atenção a proporção de pacientes com diagnóstico de BE sindrômica. Este diagnóstico surgiu frequentemente em associação com outras hipóteses diagnósticas, como uma provável causa da BE. Este dado pode ser reflexo da variabilidade na experiência nesta área entre os médicos e residentes assistentes no levantamento de distúrbios menores. Além disso, conforme comentado anteriormente, a maioria dos pacientes não realizou exames genéticos complementares para elucidação do quadro, não sendo possível afastar esta causa.

Este estudo tem como principais limitações aquelas inerentes aos estudos retrospectivos: como a coleta de dados é feita através da análise de prontuários, muitas vezes estes encontram-se incompletos ou pouco claros. Além disso, por se tratar de um hospital-escola, a assistência é realizada por uma equipe ampla e de alta rotatividade de internos de medicina, médicos residentes de pediatria e de endocrinologia pediátrica, o que pode influenciar nos dados registrados (exceto os dados relativos à segurança dos testes de estímulo, que foram sempre registrados por residentes da endocrinologia infantil). Outro ponto importante é a respeito da população estudada, que é bastante heterogênea, o que compromete a elaboração de conclusões em alguns aspectos. No entanto, trazemos uma análise realizada numa população grande (901 indivíduos), seguida num mesmo serviço, onde a equipe de médicos assistentes e docentes, que supervisionam os atendimentos dos internos e médicos residentes, não sofreu muitas variações ao longo dos 15 anos e cujas condutas tendem a seguir a mesma linha. Os dados relativos aos testes de estímulo também foram obtidos de uma amostra considerável (1109 testes) e a dosagem de GH foi sempre realizada no laboratório de Endocrinologia do nosso serviço. Por fim, observamos que o ensaio utilizado para quantificação de GH mudou apenas uma vez neste período, e a metodologia utilizada foi sempre a mesma (IFMA), o que contribui para uma menor variabilidade dos resultados.

## 7. CONCLUSÕES

## 7. CONCLUSÕES

- NO HC-FMRP-USP, os testes de estímulo de GH são realizados maioritariamente na faixa etária pediátrica e o teste mais utilizado é o ITT
- A falta de consenso em relação ao uso de *priming* com esteroides sexuais, bem relatada na literatura, também é observada em nosso serviço. Na população estudada, os picos de GH dosados nos ITT e nos testes de estímulo com L-dopa após realização de *priming* apresentam valores mais elevados do que nestes mesmos testes de estímulo sem *priming*.
- Em pacientes com BE isolada (ACCP, BE familiar e BE idiopática), os picos de GH em testes de estímulo com *priming* apresentam uma tendência a atingir valores mais elevados, porém sem diferença significativa com os testes sem *priming*, não evidenciando seu benefício.
- Em pacientes com DGH isolado e combinado, o *priming* não modificou os valores de pico de GH obtidos.
- Quando comparamos testes de diferentes estímulos, observamos uma importante discordância, no entanto, o ITT e L-dopa foram os que apresentaram melhor concordância entre eles. Os testes com glucagon foram os que apresentaram maior variabilidade de resultados.
- Os testes de estímulo com glucagon, L-dopa e ITT demonstraram ser seguros na população pediátrica, com nenhuma ocorrência de desfecho grave (crise convulsiva ou óbito).
- Entre os 901 pacientes submetidos a 1109 testes de estímulo de GH, DGH isolada ou associada a deficiência de outros hormônios hipofisário foi confirmada em 26%, enquanto 35% tiveram como diagnóstico final a BE isolada, incluindo BE familiar, BE constitucional e BE idiopática.

## REFERÊNCIAS<sup>1</sup>

1. FAYTER, D.; NIXON, J.; HARTLEY, S.; RITHALIA, Q.; BUTLER, G.; RUDOLF, M.; GLASZIOU, P.; BLAND, M.; STIRK, L.; WESTWOOD, M. Effectiveness and cost-effectiveness of height-screening programmes during the primary school years: a systematic review. **Arch Dis Child**. 2008; 93(4):278-284. DOI: 10.1136/adc.2006.109843
2. COLLET-SOLBERG, P.F.; JORGE, A.A.L.; BOGUZEWSKI, M.C.S.; MILLER, B.S.; CHOONG, C.S.Y; COHEN, P.; HOFFMAN, A.R.; LUO, X.; RADOVICK, S.; SAENGER, P. Growth hormone therapy in children; research and practice – A review. **Growth Horm IGF Res**. 2019; 44:20-32. DOI: 10.1016/j.ghir.2018.12.004
3. JEE, Y.H.; BARON, J. The biology of stature. **J Pediatr**. 2016; 173:32-38. DOI: 10.1016/j.jpeds.2016.02.068
4. ROGOL, A.D.; HAYDEN, G.F. Etiologies and early diagnosis of short stature and growth failure in children and adolescents. **J Pediatr**. 2014; 164(5 Suppl):S1—14.e6. DOI: 10.1016/j.jpeds.2014.02.027
5. CASSORLA, F.; LEÓN R. C. (ed.). **Manual de diagnóstico y tratamiento de los trastornos del crecimiento en Latinoamérica - SLEP**. México. Editorial Alfil, S. A. de C. V. 2022. ISBN: 978-607-741-325-7
6. JEE, Y.H; ANDRADE, A.C.; BARON, J.; NILSSON, O. Genetics of short stature. **Endocrinol Metab Clin N Am**. 2017; 46(2):259-281. DOI: 10.1016/j.ecl.2017.01.001
7. COLLET-SOLBERG, P.F.; AMBLER, G.; BACKELJAUW, P.F.; BIDLINGMAIER, M.; BILLER, B.M.K.B; BOGUSZEWSKI, M.C.S.; CHEUNG, P.T.; CHOONG, C.S.Y.; COHEN, L.E.; COHEN, P.; DAUBER, A.; DEAL, C.L.; GONG, C.; HASEGAWA, Y.; HOFFMAN, A.R.; HOFMAN, P.L.; HORIKAWA, R.; JORGE, A.A.L.; JUUL, A.; KAMENICKY, P.; VAMAN, K.; KOPCHICK, J.J.; KRISTROM, B.; LOPES, M.L.A; LUO, X.; MILLER, B.S.; MISRA, M.; NETCHINE, I.; RADOVICK, S.; RANKE, M.B.; ROGOL, A.D.; ROSENFELD, R.G.; SAENGER, P.; WIT, J.M.; WOELFLE, J. Diagnosis, genetics and therapy of short stature in children: a growth hormone research society international perspective. **Horm Res Paediatr**. 2019; 92(1):1-14. DOI: 10.1159/000502231
8. HAGE, C.; GAN, H.W.; IBBA, A.; PATTI, G.; DATTANI, M.; LOCHE, S.; MAGHNIE, M.; SALVATORI, R. Advances in differential diagnosis and management of growth hormone deficiency in children. **Nat Rev Endocrinol**. 2021; 17(10):608-624. DOI: 10.1038/s41574-021-00539-5

<sup>1</sup> – De acordo com a Associação Brasileira de Normas Técnicas (ABNT NBR 6023).



9. CAVALLO, F.; MOHN, A.; CHIARELLI, F.; GIANNINI, C. Evaluation of bone age in children: a mini-review. **Front Pediatr.** 2021; 9:580314. DOI: 10.3389/fped.2021.580314
10. MARTINELLI JR, C.E.; CUSTÓDIO, R.J.; AGUIAR-OLIVEIRA, M.H. Fisiologia do eixo GH – sistema IGF. **Arq Bras Endocrinol Metabol.** 2008; 52(5):717-725. DOI: 10.1590/s0004-27302008000500002
11. BLUM, W.F.; ALHERBISH, A.; ALSAGHEIR, A.; AWWA, A.E; KAPLAN, W.; KOLEDOVA, E.; SAVAGE, M.O. The growth hormone-insulin-like growth factor-I axis in the diagnosis and treatment of growth disorders. **Endocr Connect.** 2018; 7(6):R212-R222. DOI: 10.1530/EC-18-0099
12. RANKE, M.B.; WIT, J.M. Growth hormone – past, present and future. **Nat Rev Endocrinol.** 2018; 14(5): 285-300. DOI: 10.1038/nrendo.2018.22
13. LI, C.H.; DIXON, J.S. Human pituitary growth hormone. 32. The primary structure of the hormone: review. **Arch Biochem Biophys.** 1971; 146(1):233-236. DOI: 10.1016/s0003-9861(71)80060-7
14. SIZONENKO, P.C; CLAYTON, P.E.; COHEN, P.; HINTZ, R.L.; TANAKA, T.; LARON, Z. Diagnosis and management of growth hormone deficiency in childhood and adolescence. Part 1: diagnosis of growth hormone deficiency. **Growth Horm IGF Res.** 2001; 11(3):137-165. DOI: 10.1054/ghir.2001.0203
15. LEUNG, D.W.; SPENCER, S.A.; CACHANES, G.; HAMMONDS, R.G.; COLLINS, C.; HENZEL, W.J.; BARNARD, R.; WATERS, M.J.; WOOD, W.I. Growth hormone receptor and serum binding protein: purification, cloning and expression. **Nature.** 1987; 330(6148):537-543. DOI: 10.1038/330537a0
16. LARON, Z. Insulin-like growth factor 1 (IGF-1): a growth hormone. **Mol Pathol.** 2001; 54(3):311-316. DOI: 10.1136/mp.54.5.311
17. YAKAR, S.; ROSEN, C.J.; BEAMER, W.G.; ACKERT-BICKNELL, C.L.; WU, Y.; LIU, J.L.; OOI, G.T.; SETSER, J.; FRYSTYK, J.; BOISCLAIR, Y.R.; LEROITH, D. Circulating levels of IGF-1 directly regulate bone growth and density. **J Clin Invest.** 2002; 110(6):771-781. DOI: 10.1172/JCI15463
18. JONES, J.I.; CLEMMONS, D.R. Insulin-like growth factors and their binding proteins: biological actions. **Endocr Rev.** 1995; 16(1):3-34. DOI: 10.1210/edrv-16-1-3
19. DOMENÉ, H.M.; FIERRO-CARRIÓN, G. Genetic Disorders of GH action pathway. **Growth Horm IGF Res.** 2018; 38:19-23. DOI: 10.1016/j.ghir.2017.12.004
20. STANLEY, T. Diagnosis of Growth Hormone Deficiency in Childhood. **Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes.** 2012; 19(1):47-52. DOI: 10.1097/MED
21. HARJU, S.; SAARI, A.; SUND, R.; SANKILAMPI, U. Epidemiology of disorders associated with short stature in childhood: a 20-year birth control study in Finland. **Clin Epidemiol.** 2022; 14:1205-1214. DOI: 10.2147/CLEP.S372870

22. VIMPANI, G.V.; VIMPANI, Q.F.; LIDGARD, G.P.; CAMERON, E.H.; FARQUHAR, J.W. Prevalence of severe growth hormone deficiency. **Br Med J**. 1977; 2(6084):427-430. DOI: 10.1136/bmj.2.6084.427
23. STOCHHOLM, K.; GRAVHOLT, C.H.; LAURSEN, T.; JORGENSEN, J.O.; LAURBERG, P.; ANDERSEN, M.; LRISTENSEN, L.O.; FELDT-RASMUSSEN, U.; CHRISTIANSEN, J.S.; FRYDENBERG, M.; GREEN, A. Incidence of GH deficiency- a nationwide study. **Eur J Endocrinol**. 2006; 155(1):61-71. DOI: 10.1530/eje.1.02191
24. BELIARD, K.; WU, V.; SAMUELS, J.; LIPMAN, T.H.; RAPAPORT, R. Identifying and addressing disparities in the evaluation and treatment of children with growth hormone deficiency. **Front Endocrinol (Lausanne)**. 2022; 13:989404. DOI: 10.3389/fendo.2022.989404
25. CHINOY, A.; MURRAY, P.G. Diagnosis of growth hormone deficiency in the paediatric and transitional age. **Best Pract Res Clin Endocrinol Metabol**. 2016; 30(6):737-747. DOI: 10.1016/j.beem.2016.11.002
26. VASQUES, G.A.; ANDRADE, N.L.M; CORREA, F.A.; JORGE, A.A.L. Update on new GH-IGF axis genetic defects. **Arch Endocrinol Metab**. 2019; 63(6):608-617. DOI: 10.20945/2359-3997000000191
27. KORTOGLU, S.; OZDEMIR, A.; HATIPOGLU, N. Neonatal hypopituitarism: approaches to diagnosis and treatment. **J Clin Res Pediatr Endocrinol**. 2019; 11(1):4-12. DOI: 10.4274/jcrpe.galenos.2018.2018.0036
28. BRASIL. Ministério da Saúde. Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no Sistema Único de Saúde (CONITEC). **Protocolo clínico e diretrizes terapêuticas para deficiência de hormônio do crescimento – hipopituitarismo**. Nº 351. Brasília, 2018.
29. CLEMMONS, D.R. IGF-1 Assays: current assay methodologies and their limitations. **Pituitary**. 2007; 10(2):121-128. DOI: 10.1007/s11102-007-0032-z
30. IBBA, A.; LOCHE, S. Diagnosis of GH deficiency without GH stimulation tests. **Front Endocrinol (Lausanne)**. 2022; 13:853290. DOI: 10.3389/fendo.2022.853290
31. IBBA, A.; CORRIAS, F.; GUZZETTI, C.; CASULA, L.; SALERNO, M.; DI IORGI, N.; TORNESE, G.; PATTI, G.; RADETTI, G.; MAGHNIE, M.; CAPPA, M.; LOCHE, S. IGF1 for the diagnosis of growth hormone deficiency in children and adolescents: a reappraisal. **Endocr Connect**. 2020; 9(11):1095-1102. DOI: 10.1530/EC-20-0347
32. BURNS, C.; RIGSBY, P.; MOORE, M.; RAFFERTY, B. Growth factor-1 (IGF-1) for immunoassay: preparation and calibration in an international collaborative study. **Growth Horm IGF Res**. 2009; 19(5):457-462. DOI: 10.106/j.ghir.2009.02.002

33. SHEN, Y.; ZHANG, J.; ZHAO, Y.; YAN, Y.; LIU, Y.; CAI, J. Diagnostic value of serum IGF-1 and IGFBP-3 in growth hormone deficiency: a systematic review with meta-analysis. **Eur J Pediatr**. 2015; 174(4):419-427. DOI: 10.1007/s00431-014-2406-3.
34. EDOUARD, T.; GRUENWALD, S.; GENNERO, I.; SALLES, J.P.; TAUBER, M. Prevalence of IGF1 deficiency in prepubertal children with isolated short stature. **Eur J Endocrinol**. 2009; 161(1):43-50. DOI: 10.1530/EJE-08-0964.
35. CIANFARANI, S.; TONDINELLI, T.; SPADONI, G.L.; SCIRÈ, G.; BOEMI, S.; BOSCHERINI, B. Height velocity and IGF-1 assessment in the diagnosis of childhood onset GH insufficiency: do we need a second GH stimulation test? **Clin Endocrinol (Oxf)**. 2002; 57(2):161-167. DOI: 10.1046/J.1365-2265.2002.01591.x.
36. BLUM, W.F.; ALBERTSSON-WIKLAND, K.; ROSBERG, S.; RANK, M.B. Serum levels of insulin-like growth factor I (IGF-1) and IGF binding protein 3 reflect spontaneous growth hormone secretion. **J Clin Endocrinol Metab**. 1993; 76(6):1610-6. DOI: 10.1210/jcem.76.6.7684744.
37. FEDERICO, G.; CIANFARANI, S. Usefulness of serum insulin-like growth factor I assessment in the diagnosis of childhood-onset growth hormone deficiency. **Horm Res Paediatr**. 2010; 74(2):145-8. DOI: 10.1159/000314895
38. BINDER, G.; WEIDENKELLER, M.; BLUMENSTOCK, G.; LANGKAMP, M.; WEBER, K.; FRANZ, A.R. Rational approach to the diagnosis of severe growth hormone deficiency in the newborn. **J Clin Endocrinol Metabol**. 2010; 95(5):2219-2226. DOI: 10.1210/jc.2009-2692.
39. GHIGO, E.; BELLONE, J.; AIMARETTI, G.; BELLONE, S.; LOCHE, S.; CAPPÀ, M.; BARTOLOTTA, E.; DAMMACCO, F.; CAMANNI, F. Reliability of provocative tests to assess growth hormone secretory status. Study in 462 normally growing children. **J Clin Endocrinol Metab**. 1996; 81(9):3323-7. DOI: 10.1210/jcem.81.9.8784091
40. GUZZETTI, C.; IBBA, A.; PILIA, S.; BELTRAMI, N.; DI IORGI, N.; ROLLO, A.; FRATANGELI, N.; RADETTI, G.; ZUCCHINI, S.; MAGHNIE, M.; CAPPÀ, M.; LOCHE, S. Cut-off limits of the peak GH response to stimulation tests for the diagnosis of GH deficiency in children and adolescents: study in patients with organic GHD. **Eur J Endocrinol**. 2016; 175(1):41-7. DOI: 10.1530/EJE-16-0105
41. SEICK, D.; BOGUSZEWSKI, M.C.S. Testes de secreção de hormônio de crescimento e suas implicações no tratamento da baixa estatura. **Arq Bras Endocrinol Metab**. 2003; 47(4):303-311. DOI: 10.1590/S0004-27302003000400003
42. BIDLINGMAIER, M. Problems with GH assays and strategies toward standardization. **Eur J Endocrinol**. 2008; 159(Suppl1):S41-44. DOI: 10.1530/EJE-08-0284

43. DE PAULA, L.P.; CZEPIELEWSKI, M.A. Avaliação dos métodos diagnósticos para deficiência de GH (DGH) na infância: IGFs, IGFbPs, testes de liberação, ritmo de GH e exames de imagem. **Arq Bras Endocrinol Metabol.** 2008; 52(5):734-744. DOI: 10.1590/s0004-27302008000500004
44. SECCO, A.; DI IORGI, N.; NAPOLI, F.; CALANDRA, E.; GHEZZI, M.; FRASSINETTI, C.; PARODI, S.; CASINI, M.R.; LORINI, R.; LOCHE, S.; MAGHNIE, M. The glucagon test in the diagnosis of growth hormone deficiency in children with short stature younger than 6 years. **J Clin Endocrinol Metab.** 2009; 94(11):4251-4257. DOI: 10.1210/jc.2009-0779
45. LOCHE, S.; BIZZARRI, C.; MAGHNIE, M.; FAEDDA, A.; TZIALLA, C.; AUTELLI, M.; CASINI, M.R.; CAPPÀ, M. Results of early reevaluation of growth hormone secretion in short children with apparent growth hormone deficiency. **J Pediatr.** 2002; 140(4):445-449. DOI: 10.1067/mpd.2002.122729
46. BIDLINGMAIER, M.; STRASBURGER, C.J. Growth hormone assays: current methodologies and their limitations. **Pituitary.** 2007; 10(2):115-119. DOI: 10.1007/s11102-007-0030-1
47. GUHA, N.: Assays for GH, IGF-1 and IGF binding protein-3. **Methods Mol Biol.** 2013; 1065:117-128. DOI: 10.1007/978-1-62703-616-0\_7
48. SCHILBACH, K.; BIDLINGMAIER, M. Laboratory investigations in the diagnosis and follow-up of GH-related disorders. **Arch Endocrinol Metabol.** 2019; 63(6):618-629. DOI: 10.20945/2359-3997000000192
49. KAPLAN, S.L.; ABRAMS, C.A.; BELL, J.J.; CONTE, F.A.; GRUMBACH, M.M. Growth and growth hormone. I. Changes in serum level of growth hormone following hypoglycemia in 134 children with growth retardation. **Pediatr Res.** 1968; 2(1):43-63. DOI: 10.1203/00006450-196801000-00005
50. WAGNER, I.V.; PAETZOLD, C.; GAUSCHE, R.; VOGEL, M.; KOERNER, A.; THIERY, J.; ARSENE, C.G.; HENRION, A.; GUETTLER, B.; KELLER, E.; KIESS, W.; PFAFFLE, R.; KRATZSCHE, J. Clinical evidence-based cutoff limits for GH stimulation tests in children with a backup of results with reference to mass spectrometry. **Eur J Endocrinol.** 2014; 171(3):389-397. DOI: 10.1530/EJE-14-0165
51. ROCHA, M.G.M.; MARCHISOTTI, F.G.; OSÓRIO, M.G.F.; MARUI, S.; CARVALHO, L.R.S.C.; JORGE, A.A.L.; MENDONÇA, B.B.; ARNHOLD, I.J.P. High prevalence of pituitary magnetic resonance abnormalities and gene mutations in a cohort of Brazilian children with growth hormone deficiency and response to treatment. **J Pediatr Endocrinol Metab.** 2008; 21(7):673-680. DOI: 10.1515/jpem.2008.21.7.673
52. OMS. **Intregrowth-21<sup>st</sup>**, 2009-2021. Disponível em: <<https://intergrowth21.tghn.org/standards-tools/>>. Acesso em 21 de novembro de 2022.

53. MARSHALL W.A., TANNER J.M. Variations in the pattern of pubertal changes in girls. **Arch Dis Child**. 1969; 44(235):291-303. DOI: 10.1136/adc.44.235.291
54. MARSHALL W.A., TANNER J.M. Variations in the pattern of pubertal changes in boys. **Arch Dis Child**. 1970; 45(239):13-23. DOI: 10.1136/adc.45.239.13
55. TANNER, J.M.; GOLDSTEIN, H.; WHITEHOUSE, R.H. Standards for children's height at ages 2-9 years allowing for height of parents. **Arch Dis Child**. 1970; 45(244):755-762. DOI: 10.1136/adc.45.244.755
56. GREULICH, W.W.; PYLE, S.I. **Radiographic atlas of skeletal development of the hand and wrist**. 2nd edition, Palo Alto: Stanford University Press; 1959
57. BAYLEY, N.; PINNEAU, S.R. Tables for predicting adult height from skeletal age: revised for use with the Greulich-Pyle hand standards. **J Pediatr**. 1952; 40(4):423-44. DOI: 10.1016/s0022-3476(52)80205-7
58. CDC. **CDC Growth Charts**, 2000. Disponível em: <[https://www.cdc.gov/growthcharts/cdc\\_charts.htm](https://www.cdc.gov/growthcharts/cdc_charts.htm)>, acesso em: 21 de novembro de 2022.
59. OMS. **The WHO Child Growth Standards**, 2006. Disponível em: <<https://www.who.int/tools/child-growth-standards/standards>>, acesso em: 21 de novembro de 2022.
60. UPTODATE®. Calculator: CDC height for age percentiles for females (2 to 20 years). Disponível em: <<https://www.uptodate.com/contents/calculator-cdc-height-for-age-percentiles-for-females-2-to-20-years>>, acesso em: 21 de novembro de 2022.
61. UPTODATE®. Calculator: CDC height for age percentiles for males (2 to 20 years). Disponível em: <<https://www.uptodate.com/contents/calculator-cdc-height-for-age-percentiles-for-males-2-to-20-years>>, acesso em: 21 de novembro de 2022.
62. UPTODATE®. Calculator: WHO infant length for age percentiles (<24 months). Disponível em: <<https://www.uptodate.com/contents/calculator-who-infant-length-for-age-percentiles-less-than24-months>>, acesso em: 21 de novembro de 2022.
63. TANNER J.M., WHITEHOUSE R.H., TAKAISHI M. Standards from birth to maturity for height, weight, height velocity and weight velocity: British children, 1965. Part I. **Arch Dis Child**. 1966; 41(219):454-471. DOI: 10.1136/adc.41.219.454
64. TANNER J.M., WHITEHOUSE R.H., TAKAISHI M. Standards from birth to maturity for height, weight, height velocity and weight velocity: British children, 1965. Part II. **Arch Dis Child**. 1966; 41(220):613-635. DOI: 10.1136/adc.41.220.613
65. WAN X.; WANG, W.; LIU, J.; TONG, T. Estimating the sample mean and standard deviation from the sample size, median, range and/or interquartile range. **BMC Med Res Methodol**. 2014; 14:135. DOI: 10.1186/1471-2288-14-135

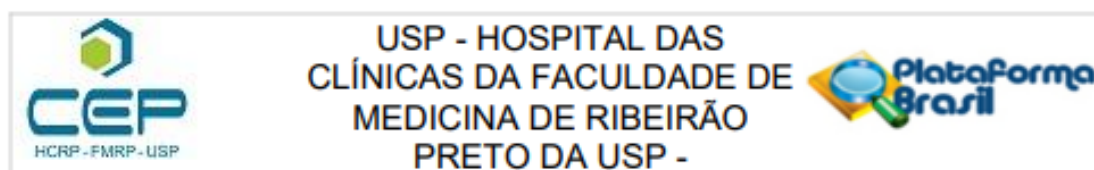
66. BROWNE R.H. Using the sample range as a basis for calculating sample size in power calculations. **Am Stat**. 2001; 55(4):293-298.
67. HARRIS P.A.; TAYLOR, R.; THIELKE, R.; PAYNE, J.; GONZALEZ, N.; CONDE, J.G. Research electronic data capture (REDCap) – A metadata-driven methodology and workflow process for providing translational research informatics support. **J Biomed Inform**. 2009; 42(2):377-381. DOI: 10.1016/j.jbi.2008.08.01
68. JOHANSSON, G. What happens When growth hormone is discontinued at completion of growth? Metabolic aspects. **J Pediatr Endocrinol Metab**. 2000; 13 Suppl 6:1321-1326. DOI: 10.1515/jpem-2000-s603
69. CLEMENT, F.; GRINSPON, R.P.; YANKELEVICH, D.; BENÍTEZ, S.M.; SALGADO, M.C.O.; ROPELATO, M.G.; BALLERINI, M.G.; KESELMAN, A.C.; BRASLAVSY, D.; PENNISI, P.; BERGADÁ, I.; FINKIELSTAIN, G.P.; REY, R.A. Development and validation of a prediction rule for growth hormone deficiency without need for pharmacological stimulation tests in children with risk factors. **Front Endocrinol (Lausanne)**. 2021; 11:624684. DOI: 10.3389/fendo.2020.624684
70. GRIMBERG, A.; DIVALL, S.A.; POLYCHRONAKOS, C.; ALLEN, D.B.; COHEN, L.E.; QUINTOS, J.B.; ROSSI, W.C.; FEUDTNER, C.; MURAD, M.H.; DRUG AND THERAPEUTICS COMMITTEE AND ETHICS COMMITTEE OF THE PEDIATRIC ENDOCRINE SOCIETY. Guidelines for growth hormone and insulin-like growth factor-I treatment in children and adolescents: growth hormone deficiency, idiopathic short stature, and primary insulin-like growth factor-I deficiency. **Horm Res Paediatr**. 2016; 86(6):361-397. DOI: 10.1159/000452150
71. HOFFMAN, A.R.; MATHISON, T.; ANDREWS, D.; MURRAY, K.; KELEPOURIS, N.; FLESERIU, M. Adult growth hormone deficiency: diagnostic and treatment journeys from the patients' perspective. **J Endocr Soc**. 2022; 6(7):bvac077. DOI: 10.1210/jendso/bvac077
72. MARTINELLI, C.E.; MILANI, S.S.; PREVIATO, J.K.; FIGUEIRA, M.; MONTENEGRO, A.P.R.; MIRAKI-MOUD, F.; BETANCOURTH, S.; MOREIRA, A.C.; SAVAGE, M.O.; CAMACHO-HUBNER, C. Final height in patients with idiopathic short stature and high growth hormone responses to stimulation tests. **Horm Res**. 2007; 67:224-230. DOI: 10.1159/00009751
73. YAU, M.; RAPAPORT, R. Growth hormone stimulation testing: to test or not to test? That is one of the questions. **Front Endocrinol (Lausanne)**. 2022; 13:902364. DOI: 10.3389/fendo.2022.902364
74. BINDER, G.; REINEHR, T.; IBÁÑEZ, L.; THIELE, S.; LINGLART, A.; WOELFLE, J.; SAENGER, P.; BETTENDORF, M.; ZACHURZOK, A.; GOHLKE, A.; RANDELL, T.; HAUFFA, B.P.; GRINTEN, H.L.C.; HOLTERHUS, P.M.; JUUL, A.; PFAFFLE, R.; CIANFARANI, S. GHD diagnostics in Europe and the US: an audit of national guidelines and practice. **Horm Res Paediatr**. 2019; 92(3):150-156. DOI: 10.1159/000503783

75. BOGUSZEWSKI, C.L. Glucagon stimulation test: has its time come? **Endocrine**. 2017; 57:361-363. DOI: 10.1007/s12020-017-1356-8
76. MARTÍNEZ, A.S.; DOMENÉ, H.M.; ROPELATO, M.G.; JASPER, H.G.; PENNISI, P.A.; ESCOBAR, M.A.; HEINRICH, J.J. Estrogen priming effect on growth hormone (GH) provocative test: a useful tool for the diagnosis of GH deficiency. **J Clin Endocrinol Metab**. 2000; 85(11):4168-4172. DOI: 10.1210/jcem.85.11.6928
77. NILSSON, K.O.; THORELL, J.I. The effect of L-dopa on the blood concentrations of growth hormone, thyrotrophin, gonadotrophins, cortisol and glucose in children with short stature. *Acta Paediatr Scand*. 1974; 63:812-816. DOI:10.1111/j.1651-2227.1974.tb04869.x
78. HANUKOGLU, A.; WEISGLASS, R. Is the fear from the insulin tolerance test in the evaluation of short stature justified? *Eur J Pediatr*. 2022; 181(7):2867-2871. DOI: 10.1007/s00431-021-043640-w
79. GALLOWAY, P.J.; MCNEILL, E.; PATERSON, W.F.; DONALDSON, M.D.C. Safety of the insulin tolerance test. *Arch Dis Child*. 2002; 87(4):354-356. DOI: 10.1136/adc.87.4.354
80. LONE, S.W.; KHAN, Y.N.; QAMAR, F.; ATTA, I.; IBRAHIM, M.N.; RAZA, J. Safety of the insulin tolerance test for the assessment of growth hormone deficiency in children. *J Pak Med Assoc*. 2011; 61(2):153-157.
81. SECCO, A.; IORGI, N.; NAPOLI, F.; CALANDRA, E.; GHEZZI, M.; FRASSINETTI, C.; PARODI, S.; CASINI, M.R.; LORINI, R.; LOCHE, SANDRO; MAGHNIE, M. The glucagon test in the diagnosis of growth hormone deficiency in children with short stature younger than 6 years. **J Clin Endocrinol Metab**. 2009; 94(11):4251-4257. DOI: 10.1210/jc.2009-0779
82. PROFKA, E.; RODARI, G.; GIACCHETTI, F.; GIAVOLI, C. GH deficiency and replacement therapy in hypopituitarism: insight into the relationship with Other hypothalamic-pituitary axes. **Front Endocrinol (Lausanne)**. 2021; 12:678778. DOI: 10.3389/fendo.2021.678778
83. KOCHI, C.; SCUDERI, C.G.B.; BARROS, L.; RIBEIRO, L.; AMADEI, G.; MARUICHI, M.D.; ROCHA, A.J.; LONGUI, C.A. High frequency of normal response during GH stimulation tests in patients with ectopic posterior pituitary gland: a source of false-negative diagnosis of pituitary insufficiency. **Horm Res Paediatr**. 2016; 85(2):119-124. DOI: 10.1159/00044283
84. COSTA, A.C.F.; ROSSI, A.; MARTINELLI JR, C.E.; MACHADO, H.R.; MOREIRA, A.C. Assessment of disease activity in treated acromegalic patients using a sensitive GH assay: should we achieve strict normal GH levels for a biochemical cure? **J Clin Endocrinol Metab**. 2002; 87(7):3142-7. DOI: 10.1210/jcem.87.7.8631

85. SALES, D.S.; MOREIRA, A.C.; CAMACHO-HUBNER, C.; RICCO, R.G.; DANELUZZI, J.C.; CAMPOS, A.D.; MARTINELLI JR, C.E. Serum insulin-like growth factor (IGF)-I and IGF-binding protein-3 in girls with premature thelarche. **J Pediatr Endocrinol Metab**. 2003; 16(6):827-33. DOI: 10.1515/jpem.2003.16.6.827
86. HALAH, F.P.B.; ELIAS, L.L.K.; MARTINELLI JR, C.E.; CASTRO, M.; MOREIRA, A.C. A utilização da octreotida subcutânea ou LAR como teste preditivo e no tratamento da acromegalia. **Arq Bras Endocrinol Metabol**. 2004; 48(2):245-252. DOI: 10.1590/s0004-27302004000200007
87. CUNHA, H.M.; ELIAS, L.L.K.; CAMACHO-HUBNER, C.; MOREIRA, A.C.; MARTINELLI JR, C.E. **Clin Endocrinol (Oxf)**. 2004; 61(1):94-101. DOI: 10.1111/j.1365-2265.2004.02075.x.
88. ELIAS, P.C.L.; LUGAO, H.B.; PEREIRA, M.C.; MACHADO, H.R.; CASTRO, M.; MOREIRA, A.C. Discordant nadir GH after oral glucose and IGF-I levels on treated acromegaly: refining the biochemical markers of mild disease activity. **Horm Metab Res**. 2010; 42(1):50-55. DOI: 10.1055/s-0029-1239522
89. CUSTODIO, R.J.; CUSTODIO, V.I.C.; SCRIDELI, C.A.; MILANI, S.L.S.; CERVI, M.C.; CUPO, P.; MARTINELLI JR, C.E. Impact of hypoxia on IGF-I, IGF-II, IGFBP-3, ALS and IGFBP-1 regulation and on IGF1R gene expression in children. **Growth Horm IGF Res**. 2012; 22(5):186-191. DOI: 10.1016/j.ghir.2012.07.001



## Anexo A – Parecer consubstanciado do CEP



### PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

#### DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

**Título da Pesquisa:** Testes farmacológicos de estímulo de GH em crianças e adolescentes: análise dos exames realizados no HC-FMRP USP nos últimos 15 anos

**Pesquisador:** Ana Carolina Maia Teodózio

**Área Temática:**

**Versão:** 1

**CAAE:** 39925220.5.0000.5440

**Instituição Proponente:** Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da USP -

**Patrocinador Principal:** Financiamento Próprio

#### DADOS DO PARECER

**Número do Parecer:** 4.389.275

#### Apresentação do Projeto:

A BE é a uma das principais queixas encontradas na pediatria. A maior parte dos casos são variações da normalidade, porém o seu diagnóstico diferencial é amplo e, entre outros, envolve a avaliação do eixo somatotrófico. Um dos transtornos associados a este eixo é o déficit de GH (DGH), sendo que os testes farmacológicos de estímulo de GH são padrão-ouro para o seu diagnóstico. No entanto, trata-se de procedimentodiagnóstico que envolve estrutura específica, abrangendo diversas variáveis técnicas e de execução e interpretação. Há variação na sua reprodutibilidade e os resultados obtidos entre diferentes laboratórios e ensaios podem variar, o que dificulta o estabelecimento de valores de referência para o diagnóstico de DGH.

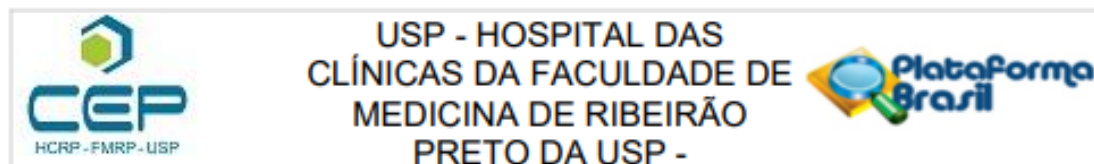
#### Objetivo da Pesquisa:

Análise dos testes de estímulo de GH realizados no HCFMRP-USP entre 2001-2016, com enfoque na população pediátrica para caracterizar: o número e perfil dos pacientes que realizaram esses testes, os tipos de testes empregados, os resultados obtidos, as variáveis que influenciaram os resultados, as complicações observadas e sua associação com outras variáveis clínicas e laboratoriais.

#### Avaliação dos Riscos e Benefícios:

Riscos: Como se trata de um estudo baseado em revisão de prontuários, sem intervenção direta nos sujeitos do estudo, não apresenta qualquer tipo de risco.

**Endereço:** CAMPUS UNIVERSITÁRIO  
**Bairro:** MONTE ALEGRE **CEP:** 14.048-900  
**UF:** SP **Município:** RIBEIRAO PRETO  
**Telefone:** (16)3602-2228 **Fax:** (16)3633-1144 **E-mail:** cep@hcrp.usp.br



Continuação do Parecer: 4.389.275

**Benefícios:** Mostra-se importante uma avaliação destes testes de estímulo no nosso serviço devido à sua importância para diagnóstico de doenças do eixo somatotrófico e devido à dificuldade no estabelecimento de cut-offs, já que se trata de um exame complexo e com grande variabilidade de resultados encontrados entre diferentes laboratórios. Além disso, mostra-se necessária uma avaliação na faixa pediátrica pela importância de um adequado diagnóstico nesta idade, para posterior seguimento destes pacientes na idade adulta e para indicação cuidadosa da terapia com somatotropina (rhGH), já que é um tratamento prolongado e de elevado custo.

**Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:**

Estudo observacional, transversal, de prevalência e acurácia. Trata-se de um estudo observacional, transversal, de prevalência e acurácia. Serão analisados os prontuários de todos os pacientes submetidos a teste de estímulo no período referido, de forma a caracterizar a população pediátrica. Levantamento preliminar realizado no Laboratório de Endocrinologia do HCFMRP-USP indica cerca de 2000 testes realizados no período, sendo que aproximadamente 1000 foram realizados na população pediátrica.

**Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:**

Documentos devidamente apresentados. Solicita a dispensa de aplicação do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido. Para o referido estudo, serão utilizadas as informações contidas em prontuário coletadas durante as consultas. Toda a informação utilizada nessa pesquisa foi coletada no seguimento desses pacientes e não será realizada qualquer intervenção a fim obter novos dados. A obtenção do consentimento dos pacientes, no momento, torna-se inviável, uma vez que a maioria dos mesmos já perdeu o contato com o hospital por motivo de alta hospitalar, perda do seguimento, mudança de endereço ou óbito.

**Recomendações:**

não se aplica

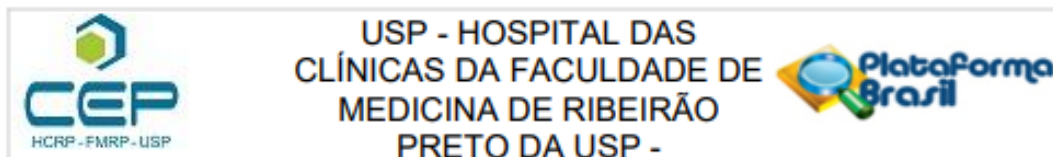
**Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:**

Diante do exposto e à luz da Resolução CNS 466/2012, o projeto de pesquisa Setembro/2020, assim como a solicitação de dispensa de aplicação do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido, podem ser enquadrados na categoria APROVADO.

**Considerações Finais a critério do CEP:**

Projeto Aprovado: Tendo em vista a legislação vigente, devem ser encaminhados ao CEP, relatórios parciais anuais referentes ao andamento da pesquisa e relatório final ao término do trabalho.

<b>Endereço:</b> CAMPUS UNIVERSITÁRIO	
<b>Bairro:</b> MONTE ALEGRE	<b>CEP:</b> 14.048-900
<b>UF:</b> SP	<b>Município:</b> RIBEIRAO PRETO
<b>Telefone:</b> (16)3602-2228	<b>Fax:</b> (16)3633-1144
	<b>E-mail:</b> cep@hcrp.usp.br



Continuação do Parecer: 4.389.275

Qualquer modificação do projeto original deve ser apresentada a este CEP em nova versão, de forma objetiva e com justificativas, para nova apreciação.

**Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:**

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_PROJETO_1655238.pdf	09/11/2020 17:27:43		Aceito
Cronograma	Cronograma_projeto_MP_PB_modificado.pdf	09/11/2020 17:27:04	Ana Carolina Maia Teodózio	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	Projeto_MP_nova_versao.pdf	09/11/2020 17:26:44	Ana Carolina Maia Teodózio	Aceito
Folha de Rosto	Folha_de_rostoassinada.pdf	09/11/2020 17:22:34	Ana Carolina Maia Teodózio	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	Carta_dispenza_TCLE.pdf	06/11/2020 15:38:22	Ana Carolina Maia Teodózio	Aceito
Parecer Anterior	Carta_aprovacao_UPC_completa.pdf	06/11/2020 15:38:07	Ana Carolina Maia Teodózio	Aceito
Orçamento	Orcamento_projeto_MP_PB.pdf	27/10/2020 21:45:59	Ana Carolina Maia Teodózio	Aceito
Parecer Anterior	AvaliaODaProposta_ComitDeRevis_2020_09_28_1614.pdf	27/10/2020 19:25:07	Ana Carolina Maia Teodózio	Aceito

**Situação do Parecer:**

Aprovado

**Necessita Apreciação da CONEP:**

Não

RIBEIRAO PRETO, 10 de Novembro de 2020

Assinado por:  
**Marcelo Riberto**  
(Coordenador(a))

Endereço: CAMPUS UNIVERSITÁRIO  
Bairro: MONTE ALEGRE CEP: 14.048-900  
UF: SP Município: RIBEIRAO PRETO  
Telefone: (16)3602-2228 Fax: (16)3633-1144 E-mail: cep@hcrp.usp.br

## Anexo B – Carta de dispensa de TCLE

**DEPARTAMENTO DE  
PUERICULTURA E PEDIATRIA**Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto  
UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO

Ribeirão Preto, 28 de outubro de 2020

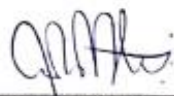
Ilma Sra.  
Profa. Dra. Márcia Guimarães Villanova  
Coordenadora do Comitê de Ética em Pesquisa do HCFMRP e da FMRP-USP

Prezada Professora,

Vimos, por meio desta, solicitar dispensa da obtenção do novo Termo de Consentimento Livre e Esclarecido para os pacientes acompanhados no ambulatório de endocrinologia infantil (ENI) que serão incluídos no projeto **“Testes farmacológicos de estímulo de GH em crianças e adolescentes: análise dos exames realizados no HC-FMRP USP nos últimos 15 anos”**, conforme estabelece o Artigo IV.8, da Resolução nº 466/2012 do Conselho Nacional de Saúde, para os casos em que o consentimento pós-informado torna-se impossível ou extremamente difícil de ser obtido.

Para o referido estudo, serão utilizadas as informações contidas em prontuário coletadas durante as consultas sobre: antecedentes neonatais e pessoais, dados antropométricos, dados de exame físico, resultados de exames laboratoriais já coletados (dosagem de LH, FSH, testosterona, estradiol, prolactina, TSH, T4 livre ou total, cortisol, IGF-1, osmolaridade sérica e plasmática, testes de estímulo farmacológico de GH), idade óssea, cariótipo ou outros exames moleculares, ressonância magnética de sistema nervoso central e dados sobre eventuais intercorrências durante a realização dos referidos testes de estímulo. Toda a informação utilizada nessa pesquisa foi coletada no seguimento desses pacientes e não será realizada qualquer intervenção a fim obter novos dados. A obtenção do consentimento dos pacientes, no momento, torna-se inviável, uma vez que a maioria dos mesmos já perdeu o contato com o hospital por motivo de alta hospitalar, perda do seguimento, mudança de endereço ou óbito. Evidentemente, será garantido absoluto sigilo de modo a assegurar a privacidade dos sujeitos envolvidos no estudo.

Antecipadamente agradecemos sua atenção.



---

Prof. Dr. Spnir R. R. Antonini  
Pesquisador responsável e orientador



---

Ana Carolina Maia Teodózio  
Pesquisadora responsável e residente de Endocrinologia Pediátrica do HC-FMRP USP

Anexo C – Intervalos normais de IGF-1 para os ensaios RIA *in house*, entre 2000 e 2002, utilizando como referência os valores do kit DSL-5600 ACTIVE®

### XII. EXPECTED VALUES

Each individual laboratory should establish its own expected values. The table below describes serum IGF-1 levels measured in three separate studies using the DSL-5600 ACTIVE® IGF-1 IRMA Kit. Pediatric data were obtained for children with normal heights and growth patterns. All values are expressed in ng/mL.

AGE (years)	MALE AND FEMALE COMBINED				
	N	Mean	SD	Median	Absolute Range
0 - 1	52	35.3	23.9	29.0	3.7 - 100.0
1 - 2	33	44.2	30.0	37.3	6.1 - 131.0
2 - 3	21	66.4	36.4	58.1	24.3 - 152.0
3 - 4	12	66.1	32.5	58.4	44.0 - 117.0
4 - 5	18	76.3	31.7	75.3	30.0 - 150.0
5 - 6	18	108.3	55.4	93.2	33.0 - 276.0
6 - 7	19	134.4	73.3	122.0	43.0 - 373.0

AGE (years)	MALE				
	N	Mean	SD	Median	Absolute Range
7 - 8	33	193.4	92.3	169.0	23.9 - 392.0
8 - 9	22	182.2	63.7	199.5	81.4 - 290.0
9 - 10	24	222.3	125.7	201.5	72.0 - 526.0
10 - 11	22	151.6	70.0	156.0	30.0 - 289.0
11 - 12	24	175.2	118.8	135.0	29.0 - 466.0
12 - 13	19	255.6	130.3	234.0	55.0 - 570.0
13 - 14	28	397.0	218.2	384.0	71.0 - 972.0
14 - 15	15	576.9	241.1	551.0	153.0 - 995.0
15 - 16	16	530.4	121.5	518.5	358.0 - 870.0
16 - 18	20	454.4	111.6	476.0	239.0 - 630.0
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

AGE (years)	FEMALE				
	N	Mean	SD	Median	Absolute Range
7 - 8	20	205.0	111.9	185.5	20.0 - 484.0
8 - 9	12	275.3	96.1	295.0	22.1 - 383.0
9 - 10	21	277.6	119.6	289.0	30.0 - 428.0
10 - 11	21	307.3	158.7	277.0	108.0 - 648.0
11 - 12	17	358.2	186.0	340.0	97.0 - 699.0
12 - 13	21	444.9	226.4	481.0	163.0 - 991.0
13 - 14	26	489.0	165.0	493.0	203.0 - 831.0
14 - 15	18	499.3	135.9	504.0	288.0 - 756.0
15 - 16	21	494.2	142.7	499.0	261.0 - 752.0
16 - 18	21	436.9	120.8	471.0	236.0 - 624.0
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	24	217.7	76.2	209.0	130.0 - 354.0

AGE (years)	MALE AND FEMALE COMBINED				
	N	Mean	SD	Median	Absolute Range
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. PERFORMANCE CHARACTERISTICS

All performance characteristics are stated in ng/mL. To convert to nmol/L:

$$\text{ng/mL} \times 0.13 = \text{nmol/L}$$

Anexo D – Intervalos normais de IGF-1 para os ensaios RIA com o kit comercial DSL-5600 Active<sup>®</sup>, entre 2003 e 2010

**XII. EXPECTED VALUES**

Each individual laboratory should establish its own expected values. The table below describes serum IGF-I levels measured in three separate studies using the DSL-5600 ACTIVE<sup>®</sup> IGF-I IRMA Kit. Pediatric data were obtained for children with normal heights and growth patterns. All values are expressed in ng/mL.

GIRLS IGF-I NORMAL RANGE							
Age (yrs)	-2 SD	-1.5 SD	-1 SD	MEAN	+1 SD	+1.5 SD	+2 SD
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

INSULIN-LIKE GROWTH FACTOR-I DSL-5600

BOYS IGF-I NORMAL RANGE							
Age (yrs)	-2 SD	-1.5 SD	-1 SD	MEAN	+1 SD	+1.5 SD	+2 SD
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	409	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	916
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
AGE (years)	ADULT MALE						
	N	Mean	SD	Median	Absolute Range		
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		
AGE (years)	ADULT FEMALE						
	N	Mean	SD	Median	Absolute Range		
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	24	217.7	76.2	209.0	130.0 - 354.0		
AGE (years)	ADULT MALE AND FEMALE COMBINED						
	N	Mean	SD	Median	Absolute Range		
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. PERFORMANCE CHARACTERISTICS**

All performance characteristics are stated in ng/mL. To convert to nmol/L:  
 $\text{ng/mL} \times 0.13 = \text{nmol/L}$



Anexo E – Intervalos normais para os ensaios IQMA com o kit comercial Immulite 2000®, entre 2010 e 2017

### IGF-I Pediatric Reference Ranges

Age, y	IGF-I, ng/mL		
	Median	Central 95% Range	0.1%ile
1	134	55 – 327	33
2	125	51 – 303	31
3	119	49 – 289	30
4	118	49 – 283	29
5	119	50 – 286	30
6	124	52 – 297	31
7	134	57 – 316	34
8	148	64 – 345	39
9	169	74 – 388	46
10	200	88 – 452	55
11	247	111 – 551	70
12	315	143 – 693	91
13	395	183 – 850	118
14	462	220 – 972	143
15	486	237 – 996	157
16	452	226 – 903	152
17	376	193 – 731	132
18	308	163 – 584	112
19	261	141 – 483	99
20	232	127 – 424	89

Anexo F – Intervalos normais de IGF-1 para os ensaios IQMA com o kit comercial Immulite 2000® (novos valores de referência), a partir de 2017

## Expected Values

A reference range study was performed with the IMMULITE 2000 IGF-I kit on 1804 pediatric and adult samples from an apparently healthy population, yielded the following results, presented in the tables and graphs below.

### IGF-I Pediatric Reference Ranges

IGF-I, ng/mL			
Age, y	Gender	Median	Central 95% Range
0–3	Male	44	< 15–189
4–6	Male	96	47–231
7–9	Male	132	55–222
10–11	Male	177	95–315
12–13	Male	305	95–460
14–15	Male	322	211–512
16–18	Male	284	57–426
0–3	Female	68	< 15–272
4–6	Female	105	55–248
7–9	Female	139	80–233
10–11	Female	248	96–545
12–13	Female	323	147–549
14–15	Female	317	208–444
16–18	Female	291	176–429

Anexo G – Dados dos pacientes analisados no Gráfico 10.

Nº	Sexo	DADOS ADMISSIONAIS						DADOS RADIOLÓGICOS			DADOS LABORATORIAIS			Diagnóstico final
		Idade (anos)	E (SDS)	E-TH (SDS)	VC (SDS)	Puberdade	Tanner	Relação IO para IC	EA-BP (SDS)	Achados na RNM de hipopituitarismo	IGF-1 plasmático (SDS)	Pico máx. de GH (ng/ml) - teste sem priming	Pico máx. de GH (ng/ml) - teste com priming	
1	F	9,9	-2,6	-1,4	-0,9	Não	M1P1	Atrasada	-1,48	Não	-0,7	1,7	21,6	BE idiopática
2	M	15,1	-2,9	-1,4	0,2	Não	G1P3	Atrasada	0,1	--	--	2,7	2,9	Hipotireoidismo primário
3	M	5,4	-2,2	-1,0	4,1	Não	G1P2	Atrasada	--	Sim	-2,6	0,9	0,5	DGH isolado
4	M	6,6	-2,6	-0,6	-1,5	Não	G1P1	Atrasada	-0,8	--	-0,6	9,9	13,8	PIG sem <i>catch up</i>
5	M	13,4	-3,1	-3,4	-1,1	Não	G1P0	Compatível	-3,7	Sim	-2,4	0,1	0,1	DGH isolado
6	M	3,8	-3,2	-1,7	-1,5	Não	G1P1	Atrasada	--	Não	-1,3	2,6	1,6	DGH isolado
7	F	0,6	-0,3	1,1	0,5	Não	M1P1	Atrasada	--	Sim	-1,5	0,4	0,1	Hipopituitarismo anterior completo + displasia septo-óptica
8	M	7,9	-4,9	-4,7	-0,2	Não	G1P1	Atrasada	--	Não	-0,2	3,2	6,6	Displasia esquelética
9	M	6,1	-1,8	-1,0	-0,7	Não	G1P1	Compatível	--	Não	-0,9	5,9	28,6	BE idiopática
10	F	4,0	-2,9	-2,6	0,6	Não	M1P1	Compatível	--	Não	--	5,3	4,8	Síndrome de Turner
11	M	5,6	-2,4	-1,0	-3,4	Não	G1P1	Atrasada	--	Sim	--	0,2	0,5	Hipopituitarismo anterior completo
12	M	2,7	-2,9	-1,7	--	Não	G1P1	Atrasada	--	Sim	--	0,6	1,1	Hipopituitarismo anterior completo
13	M	13,4	-1,6	-1,1	--	Sim	G2P2	Compatível	-1,5	Sim	-0,9	0,4	0,8	Hipopituitarismo anterior parcial (GH e ACTH)
14	M	8,7	-0,6	-0,3	-0,3	Não	G1P1	Atrasada	--	Não	-0,7	9,4	3,7	ACCP / BE idiopática
15	M	8,4	-4,4	-3,0	-6,7	Não	G1P1	Atrasada	--	Sim	-2,5	0,3	0,5	Hipopituitarismo anterior completo
16	M	12,3	-2,5	--	--	Não	G1P1	Atrasada	--	Não	-2,7	2,5	2,8	Hipopituitarismo anterior parcial (GH, ACTH, LH/FSH) + anemia falciforme + hemocromatose 2ª a transfusões crônicas
17	M	11,1	-3,1	-2,6	-0,5	Não	G1P1	Atrasada	-1,62	--	2,0	4,8	9,0	ACCP
18	M	9,3	-2,2	-0,4	-1,5	Não	G1P1	Atrasada	0,46	Não	-1,0	5,7	21,6	BE idiopática
19	M	7,4	-4,3	-1,8	0,7	Não	G1P1	Atrasada	-3,18	Não	-1,8	2,9	5,4	BE idiopática/familiar (BE com padrão autossômico dominante)
20	M	8,8	-1,8	-1,1	-2,9	Não	G1P1	Atrasada	-1,3	Não	-0,8	7,6	5,0	ACCP + beta-talassemia maior com hemocromatose 2ª a transfusões crônicas
21	M	16,5	-3,7	-2,6	4,5	Sim	G2P1	Atrasada	-0,48	Não	-1,8	2,8	20,2	ACCP + CIV sem repercussão hemodinâmica
22	F	11,1	-4,0	-2,7	-0,9	Não	M1P1	Compatível	-4,23	--	--	6,5	6,9	Síndrome de Turner

23	F	14,8	-4,2	-1,3	3,0	Não	M1P1	Atrasada	-1,94	Não	-2,6	3,6	1,7	BE secundária a doença crônica (anemia falciforme)
24	M	15,6	-3,8	-3,7	-0,3	Não	G1P1	Atrasada	-0,62	--	-3,0	1,4	17,7	BE secundária a doença crônica (DM1 + síndrome de Mauriac)
25	M	10,8	-2,5	-1,6	-0,1	Não	G1P1	Compatível	-1,7	Não	-1,4	6,2	2,8	Hipotireoidismo primário
26	M	15,7	-4,9	-3,0	1,3	Não	G1P1	Atrasada	-1,82	--	-1,7	12,2	5,1	Combinação de BE familiar e ACCP / BE idiopática
27	M	11,6	-2,6	-1,8	0,0	Não	G1P1	Compatível	-1,62	Não	-0,7	2,9	2,2	BE idiopática + diabete insípido central
28	M	12,2	-1,6	-1,6	-0,9	Não	G1P1	Atrasada	-0,61	--	-1,0	6,5	2,6	ACCP / BE idiopática
29	M	2,6	-3,7	-3,0	0,5	Não	G1P1	Compatível	--	Não	1,4	0,9	1,3	Hipopituitarismo anterior parcial (GH, LH/FSH) + esquizencefalia + epilepsia
30	M	13,9	-3,0	-1,9	--	Sim	G2P1	Compatível	-1,8	--	-1,5	2,2	9,6	ACCP / BE idiopática
31	M	6,2	-0,4	-0,3	-0,8	Não	G1P1	Atrasada	2,12	Sim	0,1	4,1	5,4	DGH + diabete insípido central
32	F	9,9	-2,3	-2,7	-0,6	Não	M1P1	Compatível	-1,93	Não	--	2,5	4,4	Síndrome de Turner
33	M	16,0	-1,7	-0,3	0,2	Sim	G4P3	Compatível	-0,9	Sim	--	8,7	3,9	ACCP
34	M	6,9	2,2	--	--	Não	G1P1	Compatível	-0,1	Não	-0,1	1,6	2,0	Hipotireoidismo primário + DM1
35	M	8,4	-2,5	-1,3	1,0	Não	G1P1	Compatível	-1,8	Não	-1,6	9,9	5,4	ACCP
36	M	13,4	-2,0	-1,3	-1,8	Sim	G2P2	Compatível	-0,24	--	--	4,0	5,8	Eutrofia
37	F	14,1	-4,4	-3,0	--	Sim	M2P2	Atrasada	-3,24	Sim	--	1,2	3,8	DGH isolado
38	F	9,6	-2,8	-0,7	-1,3	Não	M1P1	Compatível	-2,9	Não	-0,7	4,9	4,2	DGH isolado
39	F	12,5	-2,6	-0,6	-1,6	Sim	M2P1	Atrasada	-0,75	Não	-1,5	0,7	0,8	DGH secundário a tratamento de meduloblastoma + hipogonadismo hipergonadotrófico + hipotireoidismo subclínico
40	F	9,7	-2,1	-1,8	-1,9	Não	M1P1	Não fez	--	--	-1,0	5,9	3,0	Sem diagnóstico, perdeu seguimento
41	M	7,2	-3,8	-2,8	0,7	Não	G1P1	Atrasada	-5,8	Sim	-2,1	0,2	0,6	Hipopituitarismo anterior parcial (GH, LH/FSH)
42	M	5,2	-2,4	-2,3	3,4	Não	G1P1	Atrasada	--	Sim	-1,8	3,6	3,0	Hipopituitarismo anterior parcial (GH, ACTH, TSH)
43#	M	8,2	-2,3	-0,5	-1,0	Não	G1P1	Atrasada	-0,66	Não	-0,6	0,9	2,0	BE idiopática + hipotireoidismo subclínico
44	M	14,5	-3,0	-1,2	-0,5	Sim	G2P1	Não fez	--	--	-1,5	9,4	5,4	BE familiar
45	M	9,1	-2,2	-1,7	-3,7	Não	G1P1	Atrasada	-0,01	Não	-1,4	6,3	5,1	BE secundária a doença crônica (DM1)
46	M	13,1	-6,0	-5,6	--	Sim	G2P2	Atrasada	-3,86	Sim	--	0,3	1,0	Síndrome alcoólico-fetal
47	F	3,2	-4,7	-2,4	-0,6	Não	M1P1	Atrasada	--	Sim	-2,3	0,6	0,5	Hipopituitarismo anterior parcial (GH, LH/FSH)
48	F	13,0	-5,3	-5,0	-0,9	Não	M1P1	Atrasada	-5,06	--	-2,2	0,3	0,6	Síndrome não esclarecida (criança PIG, com BE, hipogonadismo hipogonadotrófico e DM de causa a esclarecer)

49	F	9,4	-3,8	-4,1	-1,6	Sim	M3P1	Compatível	-3,88	Não	-1,3	1,3	0,7	Hipopituitarismo anterior parcial (GH, ACTH, TSH) secundário a tratamento de meduloblastoma + hipogonadismo hipergonadotrófico
50	M	15,0	-3,2	-3,7	-0,6	Não	G1P1	Atrasada	--	Não	-2,0	0,9	2,4	DGH isolado
51	M	8,2	-5,1	-3,4	--	Não	G1P1	Atrasada	-3,3	Sim	-0,8	0,6	0,3	Hipopituitarismo anterior parcial (GH, TSH)
52	F	11,6	-2,7	-1,0	-0,6	Sim	M2P1	Compatível	-2,2	Não	-1,9	4,4	3,6	DGH isolado
53	M	10,6	-2,4	--	-0,5	Não	G1P1	Compatível	-2,24	--	-0,6	3,3	12,6	PIG sem <i>catch up</i>
54	M	8,4	-3,2	0,3	0,1	Não	G1P1	Atrasada	-2,6	--	-0,4	9,9	8,4	Displasia esquelética
55 <sup>+</sup>	F	8,8	-2,2	-2,3	-1,9	Não	M1P1	Compatível	-1,51	Não	1,6	4,8	3,2	BE idiopática? DGH?
56	M	14,5	-2,5	-1,5	1,6	Sim	G3P2	Atrasada	0,08	--	-1,2	18,2	2,8	BE idiopática

Legenda: M – masculino; F – feminino; E – estatura; E-TH – estatura corrigida pelo alvo parental; IO – idade óssea; IC – idade cronológica; EA-BP – estatura adulta prevista pelo método de Bayley-Pinneau; ACCP – atraso constitucional do crescimento e da puberdade; CIV – comunicação interventricular; DM1 – diabetes *mellitus* tipo 1. --) ignorado.

# - Paciente considerado BE idiopática devido a um terceiro teste de estímulo com L-dopa, onde apresentou pico de GH de 5,8 ng/ml. No entanto, esta dosagem de GH não foi considerada para esta análise já que o prontuário não informava se o paciente havia ou não feito *priming* antes do teste. Os outros dois testes foram ambos ITT com hipoglicemia adequada, um com *priming* (pico de GH = 2 ng/ml) e um sem *priming* (pico de GH = 0,9 ng/ml). Chegou a fazer uso de rhGH por 2 anos, porém de forma irregular. Não foi possível levantar a estatura adulta atingida pelo paciente, devido a perda de seguimento clínico.

+ - Paciente fez três testes de estímulo: um ITT com *priming* e hipoglicemia efetiva (pico de GH = 3,2 ng/ml); um com glucagon e sem *priming* (pico de GH = 4,8 ng/ml); um com L-dopa e sem *priming* (pico de GH = 0,6 ng/ml). Para esta análise, elegido para teste sem *priming* o realizado com glucagon, já que apresentou um pico maior. A paciente chegou a fazer uso de rhGH por 6 meses, de forma irregular, e depois abandonou o seguimento clínico. Por este motivo, não foi possível levantar a estatura adulta atingida.