

Dissertação | Artigo de Revisão Bibliográfica
Mestrado Integrado em Medicina

ABORDAGEM DIAGNÓSTICA E TERAPÊUTICA DA BAIXA ESTATURA IDIOPÁTICA

Inês Maria Ribeiro de Castro Ferreira

Mestrado Integrado em Medicina - 6º ano profissionalizante
Instituto de Ciências Biomédicas de Abel Salazar
Universidade do Porto
Morada: Rua 26 nº236, 2º andar direito
4500-162 Espinho - Portugal
inescasfer@gmail.com

Orientador:

Teresa Maria da Silva Borges Gonçalves Ferreira

Licenciada em Medicina
Assistente Hospitalar de Pediatria do
Centro Hospitalar do Porto – Hospital Santo António

Resumo

Introdução: Diferentes entidades nosológicas são caracterizadas por uma estatura anormalmente baixa. Enquanto umas estão bem definidas, outras correspondem à denominada baixa estatura idiopática.

Objetivos: Rever a bibliografia publicada de forma a definir a abordagem diagnóstica e terapêutica das crianças com baixa estatura idiopática.

Desenvolvimento: A baixa estatura idiopática abarca todas as crianças com estatura inferior a dois desvios-padrão da altura média da população de referência para a mesma idade e sexo, nas quais tenham sido excluídas todas as causas conhecidas de baixa estatura. Desta forma, inclui crianças com baixa estatura familiar e crianças com atraso constitucional do crescimento e puberdade.

A hormona do crescimento tem sido usada em crianças com baixa estatura idiopática para aumentar a velocidade de crescimento e a estatura final, que pode atingir os 7,5 centímetros. Como alternativa à hormona de crescimento têm surgido outras opções terapêuticas, nomeadamente os inibidores da aromatase e os análogos da hormona libertadora de gonadotrofinas.

Conclusão: Existe um extenso debate em torno de questões éticas e económicas inerentes ao tratamento das crianças com baixa estatura idiopática. Desta forma, a decisão terapêutica deve ser individualizada e contemplar os diversos aspectos.

Palavras-chave: Crescimento, Baixa estatura, Baixa estatura idiopática, Terapêutica com hormona do crescimento, Análogos da hormona libertadora de gonadotrofinas, Inibidores da aromatase.

Introdução

Um dos melhores indicadores do estado de saúde da criança é o seu padrão de crescimento. O processo de crescimento constitui a expressão fenotípica de uma potencialidade genética modulada através de factores intrínsecos e extrínsecos ao próprio indivíduo, que podem fazer com que o dito processo se diferencie do padrão considerado normal (Cabezudo et al. 2006).

Em termos sociais, a estatura é um símbolo de poder, autoridade, saúde, êxito, prestígio, riqueza, beleza e fertilidade. As crianças altas são “maduras” e “fortes” sendo alvo de admiração e respeito, enquanto as crianças mais baixas são muitas vezes infantilizadas, ignoradas e intimidadas (Sandberg e Colsman 2005, Freemark 2004).

Considera-se baixa estatura uma altura inferior a dois desvios-padrão da média da população de referência para a mesma idade e sexo (Cabezudo et al. 2006).

A diminuição do crescimento durante a infância, considerando o aparecimento da baixa estatura, pode ser resultado de anomalias cromossómicas ou outros defeitos genéticos, má-nutrição, doença sistémica crónica ou privação psicológica. No entanto, em muitas crianças não é possível estabelecer a causa específica dessa baixa estatura, o que é habitualmente designado como baixa estatura idiopática.

Objectivos

Realizar uma revisão da bibliografia publicada de forma a definir a abordagem diagnóstica do indivíduo com baixa estatura idiopática. Abordar as indicações, vantagens e desvantagens das diversas opções terapêuticas quando aplicadas à população pediátrica.

Baixa Estatura Idiopática (BEI)

A BEI é definida como a condição na qual a altura dos indivíduos se encontra abaixo de menos dois desvios-padrão (*SDS – standard deviation score*) ou abaixo do percentil 3 da altura média para a idade, sexo e grupo populacional, na qual não foi identificada nenhuma patologia (Bryan et al. 2007).

Desta forma, inclui crianças nas quais se verifique concomitantemente:

- comprimento adequado para o sexo e idade gestacional ao nascimento;
- fenótipo harmonioso;
- velocidade de crescimento normal ou baixa;
- ausência de défices hormonais (nomeadamente défice de hormona do crescimento), doença orgânica crónica, patologia psiquiátrica e problemas emocionais;
- estadió nutricional normal (Cabezudo et al. 2006).

Perante esta definição, crianças com síndromes dismórficas, como displasias esqueléticas ou síndrome de Turner, e crianças pequenas para idade gestacional são excluídas, tal como as aquelas com causa claramente esclarecida de baixa estatura (doença celíaca, doença inflamatória intestinal, artrite crónica juvenil, deficiência de hormona do crescimento, hipotiroidismo, síndrome de Cushing...) (Cohen et al. 2008).

Estima-se que aproximadamente 80% de todas as crianças com baixa estatura na consulta de pediatria apresentam BEI (Wit et al. 2008).

Wudy et al. (2005) desenvolveram um estudo com 220 crianças com baixa estatura, das quais 70% foram classificados com BEI, sendo que destas, 20% com atraso constitucional do crescimento e maturação, 7% com baixa estatura familiar, 30% com uma combinação das duas anteriores e 8% com “BEI propriamente dita”. Em relação à distribuição entre sexos, foi encontrada uma maior percentagem de crianças do sexo masculino. A apresentação preferencial de rapazes afectados na consulta de endocrinologia pode ficar a dever-se à maior preocupação dos pais acerca do desenvolvimento dos seus filhos do sexo masculino.

A avaliação de uma criança com BEI implica a determinação da altura-alvo (média das alturas parentais somando ou subtraindo 6,5 cm, caso seja rapaz ou rapariga, respectivamente), a qual providencia uma estimativa da altura-alvo genética. É igualmente imprescindível a determinação da idade óssea (maturação do esqueleto), por comparação dos centros de ossificação da mão com as publicações *standard*, o que fornece uma estimativa da estatura final. Com a altura da criança, a idade cronológica e a idade óssea, a estatura prevista

para a idade adulta pode ser estimada através do uso de tabelas de *Bayley-Pinneau* (Lee 2006).

A definição de BEI inclui os indivíduos com “baixa estatura familiar” (BEF) e “atraso constitucional do crescimento e puberdade” (ACCP).

A BEF caracteriza-se por uma velocidade de crescimento normal ou no limite inferior do normal, idade óssea compatível com a idade cronológica, desenvolvimento pubertário normal e previsão da estatura final compatível com a altura-alvo. Os pacientes com BEF encontram-se caracteristicamente no percentil médio dos pais, os quais (ou pelo menos um dos progenitores) também são baixos em relação à população geral (Longui 2008).

Os pacientes com ACCP apresentam-se em percentis de estatura inferiores ou abaixo da população geral e também abaixo da altura-alvo. A velocidade de crescimento geralmente é normal ou baixa (à volta de 4 cm/ano) e a idade óssea é inferior à idade cronológica. O início da puberdade encontra-se atrasado em relação à média populacional, sendo frequente a história familiar de atraso pubertal (Longui 2008, Wudy et al. 2005).

Desta forma, a sub-categorização da BEI permite prever a estatura final, que se espera que seja maior numa criança com atraso constitucional do crescimento e puberdade. Por seu lado, nas crianças sem história de BEF, a estatura final é mais baixa que a altura-alvo. Este facto foi corroborado pelo estudo de Reker-Mombarg et al. (1996) no qual se verificou que rapazes e raparigas com BEF apresentam uma estatura final 2,1 e 0,6 cm abaixo da altura-alvo, enquanto que nos rapazes e raparigas com baixa estatura não-familiar essa diferença é de 8,3 e 6,8 cm, respectivamente.

Esta classificação é igualmente útil para a abordagem terapêutica, já que a terapia com hormona do crescimento se tem mostrado menos eficiente nas crianças com SDS da estatura mais próximo da altura-alvo (Ranke et al. 2007).

O eixo hormona do crescimento/factor de crescimento similar à insulina-1 (HC/IGF-1) tem sido usado na sub-classificação da BEI. Desta forma, de acordo com o papel da hormona do crescimento (HC), Rosenfeld et al. (2005) sugerem: (1) alterações da secreção da HC; (2) alterações da sensibilidade da HC; e (3) combinação de factores genéticos que influenciam directamente a biologia do crescimento. Considerando particularmente o factor de crescimento similar à insulina-1 (IGF-1), quatro classes podem ser distinguidas: (1) deficiência secundária de IGF-1 (devido a alterações da secreção de HC); (2) deficiência primária de IGF, caracterizada por diminuição do IGF-1 plasmático com normal secreção de HC; (3) resistência ao IGF; e (4) outras causas. Existem argumentos a favor de ambas as

abordagens, contudo, a HC actua não somente através da geração de IGF-1, mas também exerce efeitos directos sobre o osso e cartilagem, pelo que níveis reduzidos de IGF-1 não excluem o diagnóstico de BEI (Wit et al. 2008).

Consequências Psicológicas da BEI

Com os dados disponíveis actualmente é difícil avaliar o impacto da baixa estatura na adaptação psicológica das crianças e adolescentes com BEI.

As crianças com baixa estatura são alvo de brincadeiras pejorativas, recebem tratamento social infantilizado ou apresentam baixa expectativa em virtude da sua altura (Longui 2008, Wit et al. 2007, Sandberg e Colsman 2005, Visser-Van Balen et al. 2005, Zimet et al. 1998). No entanto, apesar das experiências stressantes serem frequentes, a psicopatologia propriamente dita é rara (Sandberg e Colsman 2005).

Diversos estudos falharam em demonstrar relações estatisticamente significativas entre baixa estatura e alterações do comportamento social, amizade ou aceitabilidade entre pares (Ross et al. 2004, Sandberg et al. 2004, Sandberg et al. 1994). Da mesma forma, a BE não está associada a baixa auto-estima ou aumento dos problemas comportamentais ou emocionais (Ross et al. 2004).

Relativamente à qualidade de vida, o consenso geral é que a baixa estatura por si própria não prejudica a qualidade de vida (Busschbach et al. 1998, Rekers-Mombarg et al. 1998). No entanto, um estudo mais recente (Christensen et al. 2007) mostrou uma correlação negativa entre altura e qualidade de vida, em que um aumento de 1 SDS de altura nas crianças com BE predizia uma melhoria de 6,1% na EQ-5D (questionário utilizado para avaliar a qualidade de vida).

Visser-van Balen et al. (2005), ao questionarem pais e adolescentes acerca da influência da baixa estatura encontraram resultados interessantes. Na opinião dos pais, os seus filhos adolescentes com BEI apresentam tendências ansiosas ou depressivas, problemas sociais ou de atenção. Muitos reportam que os seus filhos são alvo de brincadeiras pejorativas (28%) ou receberam tratamento social infantilizado (14%). Cerca de 40% receiam que os seus filhos venham a ter dificuldades no mercado de trabalho ou a encontrar esposa/marido. No entanto, os adolescentes referem competências e personalidades normais, altas competências na adaptação social, perseverança e pouca angústia. Os adolescentes desejam ganhar altura mas a motivação subjacente permanece pouco clara, variando largamente de indivíduo para indivíduo.

Na realidade, as experiências psicológicas negativas podem aumentar o número de casos referenciados aos especialistas para avaliação do crescimento. No entanto, as inconsistências entre os diversos estudos, muito em parte pela falta das ferramentas diagnósticas eficazes para este tipo de avaliação, tornam prematura a afirmação de que todos os indivíduos referenciados apresentam uma adaptação psicossocial inadequada. Na realidade, existe uma grande diferença na adaptação inter-individual, que se pode ficar a dever à co-existência de factores de risco ou à privação de factores protectores, como atitudes parentais e opiniões culturais (Longui 2008, Wit et al. 2007).

Avaliação da criança com BEI

Com o objectivo de rastreio, existem pelo menos três parâmetros de crescimento que devem ser avaliados: (1) comparação da altura da criança com o melhor parâmetro de referência da população disponível; (2) comparar SDS da altura com SDS da altura-alvo (determinada a partir da altura parental); (3) análise da curva de crescimento da criança baseada em dados de alturas anteriores (Wit et al. 2008).

A avaliação da BEI deve sempre começar com uma história clínica detalhada, incluindo a história familiar (nomeadamente, altura parental e idade de início da puberdade de ambos os pais). É importante recolher dados relativos à somatometria ao nascimento, assim como, história de patologia da gravidez ou da lactância, consanguinidade, prematuridade, idade de início da puberdade, história de doenças crónicas (doença celíaca, doença inflamatória intestinal, anemia, hipotireoidismo, acidose renal...), estadió nutricional, desenvolvimento psicossocial e cognitivo (Cohen et al. 2008).

Devem ser tidos em conta todos os sintomas indicadores de distúrbios emocionais (baixa estatura psicossocial), assim como, o nível de ansiedade e stress das crianças e as preocupações parentais acerca da altura do seu filho (Lee 2006). De referir que, com excepção de casos extremos, as preocupações parentais acerca da altura dos seus filhos são habitualmente mais acentuadas em famílias instruídas da classe média e mais em rapazes do que em raparigas (Wit et al. 2008).

O exame objectivo tem como finalidade detectar pistas para uma das muitas causas possíveis de baixa estatura (sinais de doença crónica ou endocrinopatia, dismorfias facial ou corporais, defeito do gene *SHOX*). Neste sentido, devem ser determinadas a estatura, peso, perímetro cefálico, relação do segmento superior/segmento inferior, envergadura e índice de massa corporal (Wit et al. 2008).

Devem ser reunidos esforços no sentido de obter determinações prévias da estatura no gráfico apropriado. Para a avaliação de crianças com menos de 5 anos de idade, a *World Health Organization (WHO)* recomenda o uso das suas curvas de crescimento. Para crianças mais velhas, quando disponíveis, é preferível o uso de gráficos de crescimento específicos para a mesma etnia. Nas crianças adoptadas de países em desenvolvimento, devem ser usados os gráficos do país de origem para a primeira geração, enquanto que para as gerações seguintes os gráficos do país de adopção parecem ser mais apropriados.

Em todos os pacientes está protocolada a realização de raio X do punho e mão esquerda para determinação da idade óssea. O estudo da totalidade do esqueleto fica reservado para pacientes com suspeita de displasia esquelética, tais como os que apresentam proporções corporais alteradas ou um SDS da estatura substancialmente inferior ao SDS da altura-alvo (Cohen et al. 2008).

Nos pacientes nos quais a história clínica e exame objectivo não tenham sugerido nenhum diagnóstico em particular, está indicada a realização de exames laboratoriais, relativamente aos quais não existe consenso. No entanto, o mais preconizado inclui hemograma, testes de função hepática, alanina-aminotransferase e aspartato-aminotransferase, electrólitos, creatinina, rastreio de doença celíaca (anticorpos anti-transglutaminase), TSH e T4. O cariótipo deve ser realizado em todas as raparigas e em rapazes com alterações genitais.

A exclusão do défice de HC (com testes de estimulação da HC) deve ser realizado apenas em indivíduos com baixa estatura associada a desaceleração do crescimento, atraso marcado da idade óssea ou níveis baixos de IGF-1 (Cohen et al. 2008, Wit et al. 2008, Grote et al. 2005).

Segundo Cohen et al. *ISS Consensus* (2008), a determinação dos níveis séricos de IGF-1 é fortemente recomendada como parte da avaliação inicial. Por sua vez, a proteína 3 de ligação ao factor de crescimento similar à insulina (IGFBP-3), por sua vez, acrescenta pouco à avaliação da baixa estatura, com excepção das crianças com menos de 3 anos de idade, nas quais níveis baixos de IGFBP-3 são úteis para o diagnóstico de deficiência de hormona do crescimento (Cianfarani et al. 2005).

A mutação do gene *SHOX* (*stature homeobox containing gene*) está descrita como uma das causas monogénicas mais frequente de baixa estatura, estando presente em 1 a 2% dos indivíduos com BEI. No entanto, a análise de rotina deste gene não tem interesse na abordagem da BEI, sendo apenas considerada em pacientes com achados clínicos compatíveis com haploinsuficiência *SHOX*, como encurtamento do segmento médio das extremidades (perna e antebraço) e pseudoluxação dorsal da porção distal do cúbito (Rappold et al. 2006, Binder et al. 2003).

Indicações e Motivações para o tratamento da BEI

O tratamento de crianças e adolescentes com BEI baseia-se na crença de que a baixa estatura é uma característica física não desejável associada a problemas de adaptação e a diminuição da qualidade de vida. Neste sentido, a terapêutica é encarada como um meio para otimizar a estatura final e, conseqüentemente, aumentar a qualidade de vida (Sandberg e Colsman 2005, Ross et al. 2004).

Na decisão terapêutica de pacientes com BEI diversos aspectos devem ser considerados, entre os quais a gravidade da baixa estatura, o prognóstico da estatura final, bem como os aspectos psicossociais que envolvem o paciente e a família (Longui 2008).

Desta forma, a idade e a estatura são tidas como critérios para a decisão de iniciar a terapêutica. Contudo, os *cut-offs* irão variar de acordo com o fármaco a utilizar e com as políticas da saúde de cada país. Segundo Cohen et al. *ISS Consensus* (2008), o tratamento com HC deve ser considerado em crianças com -2 SDS a -3 SDS abaixo da média, idealmente entre os 5 anos de idade e o início da puberdade.

A estatura prevista em função da idade óssea também deve ser tida em conta, já que em indivíduos com atraso constitucional do crescimento e da puberdade em que a altura prevista seja normal, não está indicado o tratamento com HC.

Não existem actualmente critérios bioquímicos definidos como indicadores para iniciar terapêutica com HC (Cohen et al. 2008).

O que parece mais consensual é que a terapêutica não deve ser recomendada a crianças às quais a sua altura não suscita preocupação. Em alternativa, o médico deve considerar tratamento médico e/ou psicológico a todas os indivíduos que parecem sofrer com a sua baixa estatura (Cohen et al. 2008, Wit et al. 2007).

Desta forma, entre 5% a 9% dos 3% que representam a população baixa podem ser recomendados para o tratamento com HC, o que constitui cerca de 0,2% da população infantil (Bryant et al. 2009).

O principal objectivo do tratamento é alcançar uma estatura normal na idade adulta. Um objectivo secundário será atingir uma altura normal durante a infância (Cohen et al. 2008).

Hormona do Crescimento

A terapia com Hormona do Crescimento recombinante humana foi aprovada pela *Food and Drug Administration* (FDA) para o tratamento da BEI em 2003. No entanto, actualmente, o seu uso ainda não foi aprovado pela *European Medicines Agency* (EMA) como opção terapêutica para a BEI.

A dose empregue é geralmente supra-fisiológica, normalmente 0,33 mg/Kg/semana (9-10 mg/m²/semana) e para uma maior aproximação das flutuações naturais da HC, deve ser administrada à noite (Bryant et al. 2009).

Factores preditivos da resposta à HC

Ao fim de um ano de tratamento deve ser avaliada a resposta individual à HC. Para que seja considerado bem sucedido deve ser verificada uma variação superior a 0,3-0,5 no SDS da estatura (de acordo com a idade), um incremento superior a 3 cm por ano na velocidade de crescimento ou um SDS da velocidade de crescimento maior que +1 (Cohen et al. 2008).

No entanto, ainda antes do início da terapêutica podem ser definidos parâmetros que predizem uma resposta favorável à HC, tais como o atraso da idade óssea e uma maior discrepância entre a estatura actual e a estatura prevista para a idade adulta. A idade precoce de início do tratamento, o peso da criança, uma resposta favorável durante o primeiro ano e a elevação do IGF-1 são igualmente tidos como factores preditivos do sucesso terapêutico. De referir ainda que parâmetros como a dose, a duração e a periodicidade do tratamento estão também implicados na resposta individual à HC (Cohen et al. 2008, Leschek et al. 2004, Wit e Rekers-Mombarg 2002).

Ranke et al. (2007) desenvolveram um modelo que explica 39% da variabilidade da resposta do crescimento individual com base em quatro parâmetros. A idade parece ser o preditor identificado mais importante, representando 21% desta variabilidade, seguido da dose de HC (11%), SDS do peso (4%) e défice de altura (4%).

Monitorização do tratamento com HC

Todas as crianças sob terapêutica com HC devem ser monitorizadas para altura, peso, estadio e desenvolvimento pubertário e surgimento de efeitos laterais com uma periodicidade de 3 a 6 meses. Anualmente deve ser determinada a idade óssea, o SDS da velocidade de crescimento e o SDS da estatura (Cohen et al. 2008). A monitorização do metabolismo

lipídico e dos hidratos de carbono deve ser realizada semestralmente, enquanto o doseamento de T4 e TSH está preconizado ao fim de 3-6 meses e depois com uma frequência anual (Longui 2008, Cabezudo et al. 2006).

Os níveis de IGF-1 e de IGFBP-3 devem ser determinados semestralmente. O IGF-1 é útil para determinar a adesão e segurança do tratamento, tal como a sensibilidade à HC. Os seus níveis devem ser mantidos na faixa normal através do ajuste da dose de HC com vista a diminuir potenciais efeitos colaterais (Cohen et al. 2007).

Não devem ser descurados os aspectos psicológicos, pelo que o médico deve ter o cuidado de obter a impressão das crianças tratadas com HC quanto às injeções diárias (Wit et al. 2008). No entanto, continuam a não existir instrumentos válidos para determinar a hipótese de melhoria da qualidade de vida com o tratamento com HC.

Duração do tratamento

Ao fim de um ano deve ser tomada a decisão de manutenção do tratamento, alteração da dose ou suspensão da terapêutica.

Com a administração de HC espera-se obter um aumento no SDS da altura e da velocidade de crescimento. Desta forma, uma resposta modesta durante o primeiro ano (SDS de velocidade de crescimento inferior a +1 ou alteração no SDS da altura inferior a 0,3-0,5 de acordo com a idade) implica o doseamento do IGF-1 para aferição da adesão terapêutica. Em caso de boa adesão, deve ser reconsiderado o diagnóstico, analisadas todas as possíveis causas de falha no crescimento e se possível otimizada a dose de HC. Se for assumida uma forma de insensibilidade à HC, teoricamente será possível a administração de IGF-1 (Wit et al. 2008).

Se ao fim de 1 a 2 anos de tratamento, com doses adequadas de HC, a taxa de crescimento se mantiver inadequada, sugere-se a suspensão do tratamento com HC e a busca de terapêuticas alternativas (Cohen et al. 2008).

Uma velocidade de crescimento inferior a 2 cm por ano num intervalo de 6 meses e/ou uma idade óssea superior a 14 ou 16 anos no sexo feminino e masculino, respectivamente, têm sido usados como critérios de suspensão. Outros consideram que a terapia deve ser descontinuada quando a estatura atinge um valor normal (acima de -2 SDS) ou quando é alcançado um outro *cut-off* para a população de referência. Na prática, justifica-se uma suspensão antecipada se a criança estiver satisfeita com a altura alcançada ou desejar parar por qualquer outro motivo (Cohen et al. 2008, Wit et al. 2008).

Resultados do tratamento com HC

O aumento na estatura final atribuída ao tratamento com HC durante 4 a 7 anos, em crianças com BEI é de 3,5 a 7,5 cm quando comparado com os controlos (não tratado ou tratados com placebo) (Bryant et al. 2009, Wit et al. 2005, Leschek et al. 2004, Finkelstein et al. 2002, Kamp et al. 2002, Hintz et al. 1999).

Finkelstein et al. (2002) referem que um ano de tratamento com HC aumenta claramente a velocidade de crescimento e sugerem que a terapêutica a longo prazo aumenta a estatura final em crianças com BEI. A estatura final no grupo tratado excede a do grupo não-tratado de 0,78 a 0,84 SDS, o que significa 5 a 6 cm a mais alcançados pelas crianças tratadas. De forma semelhante, a comparação da altura prevista com a estatura final mostra um ganho de 0,54 a 0,65 SDS, o que supõe 3,6 a 4,6 cm.

Um estudo randomizado, duplo-cego, controlado com grupo placebo, ao utilizar uma dose de 0,22 mg/Kg/semana de HC em crianças pré-prubertárias com BEI durante 4,6 anos, encontrou um ganho médio de 3,7 cm na estatura final (Leschek et al. 2004). Esta conclusão tem especial valor já que muitos dos ensaios não randomizados falharam em demonstrar resultados positivos da HC na BEI.

Uma revisão do *The Cochrane Collaboration* (Bryant et al. 2009) acerca da eficácia do tratamento com HC em crianças com BEI inclui os resultados de 5 estudos referentes às alterações na velocidade de crescimento tendo-se verificado em todos eles um aumento significativo da velocidade de crescimento no final do primeiro ano de terapêutica. Tipicamente, a velocidade de crescimento média durante o primeiro ano de tratamento é de 8-9 cm/ano, comparada com os 4-5 cm antes do tratamento (Wit et al. 2008).

As respostas são dose-dependentes. Altas doses conferem um maior benefício, tal como concluído num estudo europeu que observou um aumento de 7,2 cm de altura em pacientes tratados com 0,37 mg/Kg/semana, em comparação com um ganho de 5,4 cm naqueles submetidos a doses de 0,24 mg/Kg/semana (Wit et al. 2005).

Wit e Rekers-Mombarg (2002) referem que um regime iniciado com baixa dose durante o primeiro ano, mais tarde alterada para uma dose mais alta não é mais eficaz do que uma baixa dosagem contínua durante todo o período de tempo. Contudo, ambas são claramente menos eficazes que o uso de altas doses desde o início. Assim, a dose inicial parece a chave para o aumento da estatura final.

A duração do tratamento também tem influência sobre os resultados obtidos. Habitualmente, os estudos com melhores resultados incluem tratamentos que variam entre 3 a 7 anos (Kemp et al. 2005).

Não existe evidência de diferenças de resposta entre sexos (Wit e Rekers-Mombarg 2002).

As injeções diárias mostraram-se mais eficazes do que a administração três vezes por semana (Leschek et al. 2004).

Cohen et al. (2007) e Crowe et al. (2006) referem que as doses de HC utilizadas habitualmente (0,24-0,37 mg/Kg/semana) não aceleram o início da puberdade nem a maturação óssea. No entanto, Kamp et al. (2002), num estudo randomizado com crianças com BEI submetidas a altas doses de HC (0,5 mg/Kg/semana), verificaram uma aceleração do início da puberdade e da idade óssea (3,6 anos na idade óssea por cada 2 anos de tratamento).

Em termos psicológicos, o tratamento com HC em pacientes com BEI tem demonstrado efeitos reduzidos. A terapêutica não afectou de forma significativa as competências sociais, problemas comportamentais, auto-estima, percepção da aparência física, personalidade e competência cognitivas (Lee 2003, Rekers-Mombarg et al. 1998). No entanto, apesar das injeções diárias e das visitas frequentes ao médico, o tratamento foi encarado como uma experiência positiva (Rekers-Mombarg et al. 1998).

Também não foram descritas melhorias na qualidade de vida nos grupos tratados com HC, quando comparados com os não tratados (Theunissen et al. 2002, Rekers-Mombarg et al. 1998).

Desta forma, não existem ainda evidências que suportem o uso de HC na BEI com o objectivo de melhorar a disfunção psicológica (Ross et al. 2004).

Efeitos adversos do tratamento com HC

Otite média, escoliose, deslocamento da epífise da cabeça do fémur, hipotireoidismo e hipertensão ocorrem em igual ou menor frequência nos pacientes com BEI comparativamente com os tratados com HC por outra patologia.

Em pacientes tratados com HC por outras patologias (Síndrome de Turner, Síndrome de Prader-Willi, atraso do crescimento intra-uterino) foram descritos casos de hipertensão intracraniana benigna, edema, pancreatite, alterações do metabolismo dos hidratos de carbono. No entanto, nos indivíduos com BEI sob tratamento com HC não há registo de tais

efeitos laterais. Não foi igualmente provada a relação causal entre exposição a HC e crescimento celular neoplásico (Lee 2006, Quigley et al. 2005).

Apesar da HC no tratamento na BEI se ter mostrado segura em estudos de curta e longa duração, até ao momento não existem dados consistentes acerca da segurança de doses superiores a 50 µg/Kg/dia (Cohen et al. 2008). Desta forma, a interpretação dos riscos torna-se difícil devido ao relativo pequeno número de indivíduos e à ausência de follow-up a longo prazo.

Outras opções terapêuticas

Esteróides Anabólicos

A **Oxandrolona**, um androgénio sintético oral com potência inferior à testosterona, tem sido usado especialmente em crianças com ACCP (Cohen et al. 2008).

Os efeitos da oxandrolona sobre o crescimento estão relacionados com a sua acção androgénica e anabólica. Assim, induz um aumento da velocidade de crescimento durante o primeiro ano de tratamento e uma aceleração da idade óssea, que se traduzem numa ausência de efeito positivo sobre a estatura final (Wit et al. 2008).

Diversos estudos têm demonstrado um aumento na velocidade de crescimento linear que varia entre 3 e 5 cm por ano em crianças com baixa estatura, sem diminuição da estatura final (Wilson et al. 1995, Papadimitriou et al. 1991).

A terapêutica com baixas doses de **testosterona** constitui uma boa opção para os rapazes com atraso da puberdade. O objectivo deste tratamento passa por iniciar ou aumentar o desenvolvimento sexual secundário em simultâneo com a aceleração da velocidade de crescimento e aumento da massa corporal (Wit et al. 2008).

Da mesma forma que a oxandrolona, a testosterona acelera o crescimento linear, sem alterar a estatura final, pelo que se torna uma opção mais adequada para crianças com ACCP (Cohen et al. 2008).

IGF-1

Chernausek et al. (2007) referem que a resposta à terapêutica com IGF-1 não é tão marcada como a resposta à terapêutica com HC. No entanto, a estatura final atingida é superior à esperada no caso de não serem submetidos a qualquer terapêutica.

No entanto e até ao momento, existe falta de evidência científica que comprove a eficácia e segurança do IGF-1 na BEI.

Análogos da hormona libertadora de gonadotrofinas (GnRH) em monoterapia

O objectivo do tratamento com análogos do GnRH consiste em prolongar o período de crescimento pré-pubertário, através do atraso do encerramento epifisário, de forma a melhorar a estatura final em adolescentes com baixa estatura e desenvolvimento pubertário normal (Lee 2003).

A monoterapia com análogos do GnRH condiciona uma diminuição da velocidade de crescimento como consequência provável da diminuição da amplitude dos picos nocturnos de HC, sem contudo afectar a frequência desses mesmos pulsos (Wit et al. 2008).

Quando os análogos do GnRH são utilizados durante curtos períodos de tempo, os efeitos sobre a redução da velocidade de crescimento são contrabalançados com a progressão da idade óssea, o que acaba por não ter repercussões sobre a estatura final. No entanto, com a prolongamento da terapêutica, a desaceleração da velocidade de crescimento é menos acentuada que a progressão da idade óssea, o que se converte num aumento da estatura final de aproximadamente 1 cm por ano (Carel 2004).

Yanovski et al. (2003), ao compararem a terapêutica com análogos GnRH com placebo em adolescentes com puberdade normal e baixa estatura, concluíram que o tratamento com análogos GnRH atrasa substancialmente a progressão da idade óssea e aumenta de forma significativa a estatura final. O efeito médio do tratamento foi um ganho estatural de cerca de 0,6 SDS na estatura final, em comparação com a estatura prevista para a idade adulta.

Nesse mesmo estudo (Yanovski et al. 2003), foi observada uma ausência aparente de efeitos sobre o desenvolvimento sexual secundário ou na função hipotálamo-pituitária-gónadas nos indivíduos tratados com análogos GnRH. Contudo, 69% dos pacientes que receberam análogos GnRH (versus 21% dos que receberam placebo) apresentaram uma densidade mineral óssea mais de 1 SDS abaixo da média da população.

Outros efeitos laterais têm sido descritos, nomeadamente o aumento do índice de massa corporal em mulheres tratadas com análogos GnRH, assim como o risco de labilidade emocional, depressão e disfunção neurocognitiva (Lee 2003).

Na realidade, o efeito do atraso da puberdade sobre a qualidade de vida ainda não se encontra totalmente esclarecido. Em geral, uma idade avançada de início físico da puberdade, comparativamente com os pares, tem sido associada a problemas de ansiedade, auto-estima, identidade e imagem corporal (Wit et al. 2004). No entanto, Mul et al. (2001) falharam em demonstrar efeitos negativos no bem-estar psicossocial nas crianças submetidas a atraso da puberdade por administração de análogos do GnRH.

O tratamento com análogos do GnRH em monoterapia, em ambos os sexos, tem mostrado efeitos modestos e variáveis no ganho da estatura final, tal como efeitos adversos importantes, pelo que geralmente não é recomendado (Cohen et al. 2008).

Análogos do GnRH em associação com HC

Os resultados publicados acerca da associação terapêutica da HC com os análogos GnRH são controversos.

Diversos estudos descrevem um ganho final na estatura prevista que varia entre 0,5 e 10 cm quando usada a terapêutica combinada (Toumba et al. 2007, Van Gool et al. 2007, Kamp et al. 2001, Mul et al. 2001, Pasquino et al. 2000, Tuvemo et al. 1999, Saggese et al. 1995). Outros não encontraram qualquer efeito sobre a estatura final (Tanaka et al. 1997, Job et al. 1994).

A combinação de HC com análogo do GnRH é particularmente eficaz se este último for usado por um período mínimo de 3 anos (Cohen et al. 2008) em crianças com atraso do crescimento que se encontrem no início da puberdade (Wit et al. 2008). No entanto, é sugerido o prolongamento da HC depois da suspensão do análogo GnRH até ser atingida a estatura final (Van Gool et al. 2007).

O impacto do tratamento na mineralização óssea e na qualidade de vida permanece desconhecido, pelo que a associação terapêutica não deve ser generalizada. Ambos os intervenientes (pais e adolescentes) devem ser alertados para o facto de que o objectivo terapêutico se prende com a melhoria da estatura final e que durante o tratamento não haverá aumento da velocidade de crescimento (Wit et al. 2004).

Inibidores da aromatase (IA)

Nas situações em que existe uma produção precoce de estrogénio observa-se o encerramento prematuro das epífises. Por outro lado, nos casos em que a produção de estrogénio é inexistente ou está atrasada (atraso da puberdade, hipogonadismo), verifica-se um atraso na idade óssea e o período de crescimento ósseo linear está aumentado. Desta forma, compreende-se que os estrogénios têm um papel fundamental na maturação óssea, promovendo a ossificação da cartilagem e limitando o crescimento linear (Damiani e Damiani 2007).

A aromatase é uma enzima do citocromo P₄₅₀ que promove a conversão de androgénios em estrogénios. Os inibidores da aromatase bloqueiam as etapas de conversão da testosterona em estradiol, androstenediona em estrona e 16-OH androstenediona em estriol (Damiani e Damiani 2007).

Sem o efeito dos estrogénios na placa de crescimento ósseo, as epífises mantêm-se abertas e o crescimento longitudinal continua por um período de tempo mais prolongado

(Hero et al. 2005). Desta forma, os inibidores da aromatase reforçam o crescimento em rapazes pela presença contínua de androgénios, já que a progressão da idade óssea abranda devido à eliminação do estímulo estrogénico (Cohen et al. 2008).

Hero et al. (2005), num estudo duplo-cego, randomizado e controlado, encontraram um atraso efectivo da maturação óssea em rapazes pré-púberes e púberes, após 2 anos de tratamento com letrozole (inibidor da aromatase), o que se repercutiu num acréscimo de 5,9 cm na estatura final.

A **associação de HC e inibidores da aromatase** durante pelo menos 2 anos diminui o tempo de aceleração da idade óssea e aumenta a altura prevista para a idade adulta. Contudo, continua a não existir *follow-up* a longo termo destes pacientes (Cohen et al. 2008).

Até ao momento a eficácia e segurança a longo prazo do tratamento com IA para rapazes com BEI ainda não foram determinadas (Cohen et al. 2008). Para raparigas, a alteração da actividade da aromatase não foi ainda sistematicamente estudada.

Acompanhamento Psicológico

Todos os pacientes com BEI devem ser alvo de intervenção psicológica de forma a optimizar os recursos pessoais de adaptação a experiências stressantes (Cohen et al. 2008). No entanto, segundo Wit et al. (2008) são poucos os pais e crianças dispostas a serem referenciadas para psicólogos clínicos, caso não exista nenhuma terapêutica médica disponível.

Até ao momento não existem dados publicados referentes aos resultados deste tipo de intervenções.

Controvérsias

Desde a aprovação pela FDA para o uso de HC no tratamento da BEI que se tem levantado um grande debate em torno de questões éticas e económicas. No centro da controvérsia encontram-se questões como: Será que a baixa estatura idiopática é um estado de doença ou um contínuo do normal desenvolvimento? O tratamento com HC trata-se de uma intervenção terapêutica ou cosmética? Até que ponto o tratamento de crianças com BEI pode ser considerado um recurso para aliviar a “incompetência” ou o “sofrimento” ou se trata apenas de uma questão “cosmética” ou de *medicamentação* da saúde? (Lee 2006)

De referir que muitas destas questões são levantadas porque, até ao momento, não existe evidência científica que demonstre um benefício psicológico da terapêutica (Gill 2006).

No entanto, principalmente nos países em que o tratamento com HC está aprovado para outras patologias, é injusto que crianças com a mesma estatura sejam excluídas do tratamento somente porque a causa da sua baixa estatura permanece desconhecida.

Na realidade, um dos maiores problemas da baixa estatura é a susceptibilidade para a discriminação, o que na realidade é uma “doença da sociedade” e não dos indivíduos baixos. Na teoria, as intervenções deveriam ser dirigidas para a sociedade, já que de outra forma o estigma cultural da baixa estatura irá ser reforçado (Freemark 2004).

O uso de HC na BEI suscita igualmente reflexões acerca da distribuição equitativa dos recursos da saúde. Será que para a prescrição de HC para crianças pequenas mas em tudo o resto normais é equitativo e justo utilizar fundos da saúde comunitária?

O custo do tratamento com HC para BEI é muito elevado, de aproximadamente 40 dólares por miligrama de hormona, o que perfaz cerca de 5.000 a 40.000 dólares por ano (equivalente a 3.700 – 30.000 euros). Na dose recomendada de 50 µg/Kg/dia, estima-se um investimento de aproximadamente 35.000 dólares por cada centímetro de altura (Freemark 2004, Finkelstein et al. 2002). Em termos globais, o tratamento com HC de uma criança com BEI pode fazer 50.000 a 70.000 libras (34.800 a 48.720 euros) (Bryant et al. 2002).

Lee et al. (2006) estimam um aumento no custo-efectividade da terapêutica com HC na BEI de aproximadamente 52.000 dólares por cada 2,54 cm ou 100.000 dólares por criança, assumindo um aumento de 4,8 cm.

Na realidade, a decisão de tratar ou não tratar é uma questão que deve ser tomada com base em características individuais. Em defesa do melhor interesse da criança, o médico deve

desmistificar os falsos estereótipos relacionados com a altura e pode ter necessidade de resistir às pressões parentais.

Deve ser facultada informação completa acerca da eficácia e possíveis efeitos adversos da terapêutica, assim como alternativas disponíveis, inclusivé o aconselhamento psicológico, para que a decisão seja tomada em consciência e não sejam criadas falsas ilusões relativas à estatura final.

Conclusão

A BEI constitui uma entidade heterogênea, com relativa frequência na clínica pediátrica.

A abordagem da BEI inclui uma estreita relação entre as consequências psicológicas da baixa estatura, princípios éticos e uma discussão balanceada dos objectivos e das opções terapêuticas.

A terapêutica com HC deve ser proposta em crianças com BEI sob circunstâncias particulares, nomeadamente nas que reúnem factores preditivos de sucesso terapêutico. Os rapazes com ACCP devem ser tratados com testosterona ou oxandrolona, enquanto os que apresentam puberdade precoce são potenciais candidatos para o tratamento combinado com HC e análogos do GnRH ou inibidores da aromatase.

Apesar de não existirem dados publicados, nas raparigas com ACCP, uma baixa dose de estrogénios representa uma opção teórica (Cohen et al. 2008). Nas crianças com níveis baixos de IGF-1 e com fraca resposta à HC, o tratamento com IGF-1 constitui igualmente uma opção teórica (Wit et al. 2008).

Tendo em conta que os benefícios para o indivíduo e para a sociedade a curto e longo prazo ainda continuam incertos, as recomendações para o tratamento devem ser contrabalançadas com os elevados custos implicados.

Nesta medida, os médicos são responsáveis por incluir as famílias na discussão e envolvê-las numa avaliação realista e honesta das expectativas do tratamento em relação ao ganho em altura e as possíveis variabilidades de resultados. Embora a decisão seja sempre difícil, é necessário que tanto os médicos quanto a família estejam cientes de que a precocidade com que o tratamento seja instituído talvez seja o principal determinante da sua eficácia.

Pesquisas científicas adicionais são imprescindíveis para garantir a optimização da abordagem destas crianças e para afiançar a segurança e benefício do tratamento.

Referências

- Binder G, Ranke MB, Martin DD (2003) Auxology is a valuable instrument for the clinical diagnosis of SHOX haploinsufficiency in school-age children with unexplained short stature. *J Clin Endocrinol Metab* 88:4891-4896.
- Bryant J, Baxter L, Cave C, Milne R (2009) Recombinant growth hormone for idiopathic short stature in children and adolescents – The Cochrane Collaboration. *Cochrane Database of Syst Rev* 1:3-37.
- Bryant J, Cave C, Mihaylova B, Chase D, McIntyre L, Gerard K (2002) Clinical effectiveness and cost-effectiveness of growth hormone in children: a systematic review and economic evaluation. *Health Technol Assess* 6(18).
- Busschbach JJ, Rikken B, Grobbee DE, De C, Wit JM (1998) Quality of life in short adults. *Horm Res* 49:32-39.
- Cabezudo AID, Lezcano AC, Núñez CJV, Longás AF, Bouthelier RG, Arias MP (2006) Talla baja idiopática: definición y tratamiento. *An Esp Pediatr* 64:360-364.
- Carel JC (2004) Can we increase adolescent growth? *Eur J Endocrinol* 151:101-108.
- Chernausek SD, Backeljauw PF, Frane J, Frane J, Kuntze J, Underwood E (2007) Long-term treatment with recombinant insulin-like growth factor (IGF)-I in children with severe IGF-I deficiency due to growth hormone insensitivity. *J Clin Endocrinol Metab* 92:902-910.
- Christensen TL, Djurhuus CB, Clayton P, Christiansen JS (2007) An evaluation of the relationship between adult height and health-related quality of life in the general UK population. *Clin Endocrinol* 67:407–412.
- Cianfarani S, Liguori A, Boemi S, Maghnie M, Iughetti L, Wasniewska M, Street ME, Zucchini S, Aimaretti G, Germani D (2005) Inaccuracy of insulin-like growth factor IGF binding protein (IGFBP)-3 assessment in the diagnosis of growth hormone (GH) deficiency from childhood to young adulthood: association to low GH dependency of IGF-II and presence of circulating IGFBP-3 18-kilodalton fragment. *J Clin Endocrinol Metab* 90:6028-6034.
- Cohen P, Rogol AD, Deal CL, Saenger P, Reiter EO, Ross JL, Chernausek SD, Savage MO, Wit JM (2008) Consensus statement on the diagnosis and treatment of children with idiopathic short stature: a summary of the growth hormone research society, the lawson Wilkins Pediatric Endocrine Society and the European Society for Paediatric Endocrinology Workshop. *J Clin Endocrin Metab* #08-0509.
- Cohen P, Rogol AD, Howard CP, Bright GM, Kappelgaard AM, Rosenfeld RG (2007) Insulin growth factor-based dosing of growth hormone therapy in children: a randomized, controlled study. *J Clin Endocrinol Metab* 92:2480-2486.
- Crowe BJ, Rekers-Mombarg LTM, Robling K, Wolka AM, Cutler BG, Wit JM (2006) Effect of growth hormone dose on bone maturation and puberty in children with idiopathic short stature. *J Clin Endocrinol Metab* 91:169-175.

- Damiani D, Mamiani D (2007) Pharmacological management of children with short stature: the role of aromatase inhibitors. *J Pediatr (Rio J)* 83:172-177.
- Finkelstein BS, Imperiale TF, Speroff T, Marrero U, Radcliffe DJ, Cuttler L (2002) Effect of growth hormone therapy on height in children with idiopathic short stature: a meta-analysis. *Arch Pediatr Adolesc Med* 156:230-240.
- Freemark M (2004) Growth Hormone Treatment of "Idiopathic Short Stature": not so fast (editorial). *J Clin Endocrinol Metab* 89:3138-3139.
- Gill DG (2006) "Anything you can do, I can do bigger?": the ethics and a equity of growth hormone for small normal children. *Arch Dis Child* 91:270-272.
- Grote FK, Oostdijk W, Dekker FW, Verkerk PH, Wit JM (2005) Growth monitoring and diagnostic work-up of short stature: an international inventorization. *J Pediatr Endocrinol Metab* 18:1031-1038.
- Hero M, Norjavaara E, Dunkel L (2005) Inhibition of estrogen biosynthesis with a potent aromatase inhibitor increases predicted adult height in boys with idiopathic short stature: a randomized controlled trial. *J Clin Endocrinol Metab* 90:6396-6402.
- Hintz RL, Attie KM, Baptista J, Roche A (1999) Effect of growth hormone treatment on adult height of children with idiopathic short stature. *N Engl J Med* 340:502-507.
- <http://www.who.int/childgrowth/en/>
- Job JC, Toublanc JE, Landier F (1994) Growth of short normal children in puberty treated for 3 years with growth hormone alone or in association with gonadotropin-releasing hormone agonist. *Horm Res* 41: 177-184.
- Kamp GA, Mul D, Waelkens JJJ, Jansen M, Delemarre-van de Wall HA, Verhoeven-Wind L, Frolich M, Oostdijk W, Wit JM (2001) A randomized controlled trial of three years growth hormone and gonadotropin-releasing hormone agonist treatment in children with idiopathic short stature and intrauterine growth retardation. *J Clin Endocrinol Metab* 86:2969-2975.
- Kamp GA, Waelkens JJ, de Muinck Keizer-Schrama SM, Delemarre-Van de Waal HA, Verhoeven-Wind L, Zwinderman AH, Wit JM (2002) High dose growth hormone treatment induces acceleration of skeletal maturation and an earlier onset of puberty in children with idiopathic short stature. *Arch Dis Child* 87:215-220.
- Kemp SF, Kuntze J, Attie KM, Maneatis T, Butler S, Frane J, Lippe B (2005) Efficacy and safety results of long-term growth hormone treatment of idiopathic short stature. *J CLin Endocrinol Metab* 90:5247-5253.
- Lee JM, Davis MM, Clark SJ, Hofer TP, Kemper AR (2006) Estimated cost-effectiveness of growth hormone therapy for idiopathic short stature. *Arch Pediatr Adolesc Med* 160:263-269.
- Lee MM (2003) Is treatment with a luteinizing hormone-releasing hormone agonist justified in short adolescents?. *N Engl J Med* 348:942-945.
- Lee MM (2006) Idiopathic Short Stature. *N Engl J Med* 354:2576-2582.
- Leschek EW, Rose SR, Yanovski JA, Troendle JF, Quigley CA, Chipman JJ, Crowe BJ, Ross JL, Cassorla FG, Blum WF, Cutler GB Jr, Baron J (2004) Effect of growth hormone treatment

- on adult height in peripubertal children with idiopathic short stature: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *J Clin Endocrinol Metab* 89:3140-3148.
- Longui CA (2008) Uso de GH em pacientes com baixa estatura idiopática. *Arq Bras Endocrinol Metab* 52:750-756.
- Mul D, Oostdijk W, Waelkens JJ, Schulpen TW, Drop SL (2001) Gonadotrophin releasing hormone agonist treatment with or without recombinant human GH in adopted children with early puberty. *Clin Endocrinol* 55:121-129.
- Papadimitriou A, Wacharasindhu S, Pearl K, Preece MA, Stanhope R (1991) Treatment of constitutional growth delay in prepubertal boys with a prolonged course of low dose oxandrolone. *Arch Dis Child* 66:841-843.
- Pasquino AM, Pucarelli I, Roggini M, Segni M (2000) Adult height in short normal girls treated with gonadotropin-releasing hormone analogs and growth hormone. *J Clin Endocrinol Metab* 85:619-622.
- Quigley CA, Gill AM, Crowe BJ, Robling K, Chipman JJ, Rose SR, Ross JL, Cassorla FG, Wolka AM, Wit JM, Rekers-Mombarg LTM, Cutler GB (2005) Safety of growth hormone treatment in pediatric patients with idiopathic short stature. *J Clin Endocrinol Metab* 90:5188-5196.
- Ranke MB, Lindberg A, Price DA (2007) Age at growth hormone therapy start and first-year responsiveness to growth hormone are major determinants of height outcome in idiopathic short stature. *Horm Res* 68:53-62.
- Rappold G, Blum WF, Shavrikova Ep, Crowe BJ, Roeth R, Quigley CA, Ross JL, Niesler B (2006) Genotypes and phenotypes in children with short stature: clinical indicators of SHOX haploinsufficiency. *J Med Genet* 44:306-313.
- Rekers-Mombarg LT, Busschbach JJ, Massa GG, Dicke J, Wit JM (1998) Quality of life of young adults with idiopathic short stature: effect of growth hormone treatment. *Acta Paediatr* 87:865-870.
- Rosenfeld RG (2005) The molecular basis of idiopathic short stature. *Growth Hormone IGF Res* 15:S3-S5.
- Ross JL, Sandberg DE, Rose SR, Leschek EW, Baron J, Chipman JJ, Cassorla FG, Quigley CA, Crowe BJ, Roberts K, Cutler GB (2004) Psychological adaptation in children with idiopathic short stature treated with growth hormone or placebo. *J Clin Endocrinol Metab* 89:4873-4878.
- Saggese G, Cesaretti G, Barsanti S, Rossi A (1995) Combination treatment with growth hormone and gonadotropin-releasing hormone analogues in short normal girls. *J Pediatr* 126:468-473.
- Sandberg DE, Brook AE, Campos SP (1994) Short stature: a psychosocial burden requiring growth hormone therapy? *Pediatrics* 94:832-840.
- Sandberg DE, Bukowski Wm, Fung Cm, Noll RB (2004) Height and social adjustment: are extremes a cause for concern and action? *Pediatrics* 114:744-750.
- Sandberg DE, Colman M (2005) Growth hormone for short stature: status of the quality of life rationale. *Horm Res* 63:275-83.

- Tanaka T, Satoh M, Yasunaga T, Horikawa R, Tanae A, Hibi I (1997) GH and GnRH analog treatment in children who enter puberty at short stature. *J Clin Endocrinol Metab* 10:623-628.
- Theunissen NC, Kamp GA, Koopman HM, Zwinderman AH, Vogels T, Wit J (2002) Quality of life and self-esteem in children treated for idiopathic short stature. *J Pediatr* 140:507-515.
- Toumba M, Bacopoulou I, Savva SC, Skordis N (2007) Efficacy of combined treatment with growth hormone and gonadotropin releasing hormone analogue in children with poor prognosis of adult height. *Indian Pediatrics* 44:497-502.
- Tuvemo T, Gustafsson J, Proos LA (1999) Growth hormone treatment during suppression of early puberty in adopted girls. Swedish growth hormone advisory group. *Acta Pediatr* 88:928-932.
- Van Gool SA; Kamp GA, Visser-van Balen H, Mul D, Waelkens JJ, Jansen M, Verhoeven-Wind L, Delemarre-van de Waal HA, de Muinck Keizer-Schrama SM, Leusink G, Ross JC, Wit JM (2007) Final height outcome after three years of growth hormone and gonadotropin-releasing hormone agonist treatment in short adolescents with relatively early puberty. *J Clin Endocrinol Metab* 92:1402-8.
- Visser-Van Balen HV, Geenen R, Kamp GA, Huisman J, Wit JM, Sinnema G (2005) Motives for choosing growth-enhancing hormone treatment in adolescents with idiopathic short stature: a questionnaire and structured interview study. *BMC Pediatrics* 5:15.
- Wilson DM, McCauley E, Brown DR, Dudley R (1995) Oxandrolone therapy in constitutionally delayed growth and puberty. *Pediatrics* 96:1095-1100.
- Wit JM, Clayton PE, Rogol AD, Savage MO, Saenger PH, Cohen P (2008) Idiopathic short stature: Definition, epidemiology, and diagnostic evaluation. *Growth Horm IGF Res* 89-110.
- Wit JM, Reiter Eo, Ross JL, Saenger PH, Savage MO, Rogol AD, Cohen P (2007) Idiopathic short stature: Management and growth hormone treatment. *Growth Horm IGF Res* 18:111-135.
- Wit JM, Rekers-Mombarg LTM (2002) Final height gain by GH therapy in children with idiopathic short stature is dose dependent. *J Clin Endocrinol Metab* 87:604-611.
- Wit JM, Rekers-Mombarg LTM, Cutler GB (2005) Growth hormone (GH) treatment to final height in children with idiopathic short stature: evidence for a dose effect. *J Pediatr* 146:45-53.
- Wit JM, Visser-van Balen H, Kamp GA, Oostdijk W (2004) Benefit of postponing normal puberty for improving final height. *Eur J Endocrinol* 151:41-45.
- Wudy SA, Hagemann S, Dempfle A, Ringler G, Blum WF, Berthold LD, Alzen G, Gortner L, Hebebrand J (2005) Children with idiopathic short stature are poor eaters and have decreased body mass index. *Pediatrics* 116:52-57.
- Yanovski JA, Rose SR, Municchi G, Pescovitz OH, Hill SC, Cassorla FG, Cutler GB Jr (2003) Treatment with a luteinizing hormone-releasing hormone agonist in adolescents with short stature. *N Engl J Med* 348:908-17.

Zimet GD, Cutler M, Litvene M, Dahms W, Owens R, Cuttler L (1995) Psychological adjustment of children evaluated for short stature: a preliminary report. J Dev Behav Pediatr 16:264-270.