

Thaís Kataoka Homma

Tomografia de Coerência Óptica (OCT): uma ferramenta útil
na avaliação de risco para hipertensão intracraniana em
pacientes tratados com GH

Dissertação apresentada ao Curso de Pós
Graduação da Faculdade de Ciências Médicas
da Santa Casa de São Paulo para obtenção do
Título de Mestre em Medicina.

SÃO PAULO
2015

Thaís Kataoka Homma

Tomografia de Coerência Óptica (OCT): uma ferramenta útil
na avaliação de risco para hipertensão intracraniana em
pacientes tratados com GH

Dissertação apresentada ao Curso de Pós
Graduação da Faculdade de Ciências Médicas
da Santa Casa de São Paulo para obtenção do
Título de Mestre em Medicina.

Área de concentração: Ciências da Saúde

Orientador: Prof. Dr. Carlos Alberto Longui

SÃO PAULO
2015

FICHA CATALOGRÁFICA

**Preparada pela Biblioteca Central da
Faculdade de Ciências Médicas da Santa Casa de São Paulo**

Homma, Thais Kataoka

Tomografia de Coerência Óptica (OCT): uma ferramenta útil na avaliação de risco para hipertensão intracraniana em pacientes tratados com GH./ Thaís Kataoka Homma. São Paulo, 2015.

Dissertação de Mestrado. Faculdade de Ciências Médicas da Santa Casa de São Paulo – Curso de Pós-Graduação em Ciências da Saúde.

Área de Concentração: Ciências da Saúde

Orientador: Carlos Alberto Longui

1. Hormônio do crescimento 2. Tomografia de coerência óptica 3. Pseudotumor cerebral 4. Hipertensão intracraniana 5. Papiledema

BC-FCMSCSP/34-15



Reconhecimento: Decreto Federal nº 62.044, de 04/01/58 - D.O.U. 08/01/58
 Reconhecimento: Portaria MEC nº 498, de 02/05/11 - D.O.U. 03/05/11

**ATA DE DEFESA - PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM
 CIÊNCIAS DA SAÚDE
 DISSERTAÇÃO DE MESTRADO**

Candidata: Thais Kataoka Homma (201302338)

Às oito horas e trinta minutos do dia vinte e um de maio de dois mil e quinze, nesta Faculdade, teve lugar a sessão pública de Dissertação de Mestrado, do Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde, para obtenção do Título de MESTRA EM MEDICINA, Área de Concentração em Ciências da Saúde, da aluna THAIS KATAOKA HOMMA, que apresentou o trabalho intitulado "Tomografia de coerência óptica (OCT): uma ferramenta útil na avaliação de risco para hipertensão intracraniana em pacientes tratados com GH" sob orientação do Professor Doutor Carlos Alberto Longui, com arguição realizada pela banca examinadora composta pelos professores doutores Carlos Alberto Longui, Fábio Eizenbaum, Alexander Augusto de Lima Jorge; contando ainda, como membros suplentes, Fernando Norio Arita e Angela Maria Spinóla Castro. Terminada a arguição, os examinadores fizeram o seguinte relatório:

*A ALUNA APRESENTOU SUA DUA DISSERTAÇÃO DE MESTRADO E RESPONDEU AS PERGUNTAS DA BANCA DE FORMA ADEQUADA MOSTRANDO DOMÍNIO SOBRE O ASSUNTO.
 O TRABALHO APRESENTA CONHECIMENTOS NOVOS*

À vista deste resultado, a banca examinadora declarou a candidata APROVADA passando agora esta Ata ao Colegiado Superior da Faculdade para homologação do referido Título.

Nada mais havendo, a Presidência da Mesa, o professor doutor Carlos Alberto Longui declarou encerrada a sessão, da qual eu, Priscile Foster, lavrei a presente ata que passo a assinatura dos presentes.

São Paulo, 21 de maio de 2015.

Prof. Dr. Carlos Alberto Longui (FCMSCSP)

Prof. Dr. Fábio Eizenbaum (FCMSCSP)

Prof. Dr. Alexander Augusto de Lima Jorge (FMUSP)

Priscile Foster

Priscile Foster

Supervisora - Secretária de Pós-Graduação

Luiz Henrique Amaral

Prof. Dr. Luiz Henrique Amaral

Diretor Secretário

“Não há nenhuma doença que seja tão rara que não mereça atenção”

ORPHANET

DEDICATÓRIA

À Deus, por ser o meu sustento e apoio; por me capacitar a enfrentar as dificuldades e desafios, permitindo-me alcançar essa vitória e concluir mais esta etapa de minha vida.

Aos meus pais, Alfredo e Liete, meus sinceros agradecimentos por todo o amor, carinho, compreensão e dedicação. Obrigada por todo o incentivo e oportunidades que sempre me ofereceram ao longo dessa jornada. Nada seria possível sem o apoio de vocês. Amo vocês!

Aos meus avós, Toshio e Laia e, *in memoriam*, Juvenil, Takeshiro e Yoshime, meus grandes incentivadores e exemplos de ética, humildade, coragem e determinação. Obrigada pelos ensinamentos e por sempre estarem presentes na minha vida. Muito obrigada!

À minha irmã Érika, grande amiga, por tudo o que vivemos juntas e por sempre estar ao meu lado, torcendo por mim e pronta a me ajudar.

Aos meus sobrinhos, primos e tios, que sempre me apoiaram e sempre estiveram presentes em minha vida. Obrigada por toda a força, carinho, incentivo e confiança que sempre depositaram em mim.

Aos meus amigos do grupo POR que sempre estiveram ao meu lado no decorrer desses anos. Obrigada pelo carinho e sinceras demonstrações de amizade.

AGRADECIMENTOS

À Irmandade da Santa Casa de Misericórdia de São Paulo e à Faculdade de Ciências Médicas da Santa Casa de São Paulo, pela minha formação em Endocrinologia Pediátrica e por tornar viável a realização deste trabalho.

À Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (CAPES) pelo apoio financeiro.

Ao Prof. Dr. Carlos Alberto Longui, orientador desta pesquisa, por seus ensinamentos, críticas, sugestões e dedicação disponibilizados em favor deste estudo.

Aos Profs. Davi Chen Wu, Teruo Aihara e Sérgio Vranjac por sua dedicação em compartilhar seus conhecimentos por esta causa.

Ao Serviço de Oftalmologia da SCMSp, em especial ao Rafael Estevão de Angelis e ao Guilherme de Oliveira, por todo o apoio durante a pesquisa, em especial na realização dos exames oftalmológicos sem os quais não seria possível a concretização deste trabalho.

Aos componentes da Banca de Qualificação e Defesa, Profa. Dra. Ângela Maria Spinola-Castro, Prof. Dr. Fernando Norio Arita, Prof. Dr. Luis Eduardo Rebouças de Carvalho, Prof. Dr. Fábio Ejzenbaum e Prof. Dr. Alexander Augusto de Lima Jorge, pelas excelentes sugestões e opiniões.

Aos professores e residentes de Endocrinologia Pediátrica, pelo apoio na realização deste trabalho.

A todos os pacientes que ao buscar auxílio em instituições destinadas ao ensino e pesquisa possibilitam a nossa formação, reconhecimento e respeito. Em especial aos pacientes do Ambulatório de Endocrinologia Pediátrica da ISCMSP, que de forma bastante compreensiva e gentil, aceitaram participar da pesquisa.

A todas as pessoas, que, de maneira especialmente fraterna e amigável, tenham compartilhado o trabalho.

ABREVIATURA E SÍMBOLOS

AIG: adequado para idade gestacional

BE: baixa estatura

CN: comprimento ao nascimento

DGH: deficiência de hormônio de crescimento

DP: desvio-padrão

F: feminino

FIG: figura

FO: fundoscopia

GH: *growth hormone* – hormônio de crescimento

HIC: hipertensão intracraniana

HII: hipertensão intracraniana idiopática

IC: idade cronológica

IG: idade gestacional

IGF-1: fator de crescimento insulina símile tipo 1

IMC: índice de massa corpórea

INF: inferior

IRC: insuficiência renal crônica

ISCMSp: Irmandade da Santa Casa de Misericórdia de São Paulo

KIGS: *Pfizer International Growth Database*

M: masculino

MED: média

N: não

NCGS: *National Cooperative Growth Study*

NDGH: não deficiente de hormônio de crescimento

OCT: tomografia de coerência óptica

P: percentil

PIG: pequeno para idade gestacional

PN: peso ao nascimento

RNFL: *retinal nerve fiber layer*- camada das fibras nervosas da retina

RNM: ressonância magnética

RXIO: radiografia de idade óssea

S: sim

SDS: *standart deviation score* – escore Z

SPTC: síndrome de pseudotumor cerebral

SUP: superior

TAB: tabela

TEMP: temporal

TGH: tempo de tratamento com GH

TH: *target height* – estatura alvo

UI: unidade

VC: velocidade de crescimento

Δ : intervalo

ÍNDICE

1 – INTRODUÇÃO.....	1
2 – OBJETIVOS.....	4
3 – CASUÍSTICA E MÉTODO.....	5
4 – RESULTADOS.....	10
5 – DISCUSSÃO.....	20
6 – CONCLUSÃO.....	28
7 – ANEXOS	
7.1 – Termo de Aprovação do Comitê de Ética em Pesquisa	29
7.2 – Termo de Consentimento Livre e Esclarecido.....	32
7.3 – Termo de Assentimento	33
7.4 – Protocolo de Pesquisa	34
7.5– Caracterização da amostra	35
7.6 –Espessura da camada de fibras nervosas retinianas aferidas pela OCT pré e pós início do tratamento com hormônio de crescimento.....	41
7.7 – Espessura da camada de fibras nervosas retinianas aferidas pela OCT do grupo controle.....	42
8 – REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	43
RESUMO.....	47
ABSTRACT.....	48

1- Introdução

A síndrome de pseudotumor cerebral (SPTC) abrange todas as condições de elevação da pressão intracraniana sem evidências clínicas, laboratoriais ou alterações de imagem sugestivas de doença cerebral.^(1,2)

Pode ser primária, quando é de origem idiopática, ou secundária, decorrente de anormalidades venosas centrais (trombose do seio venoso cerebral, trombose de veia jugular, síndrome da veia cava superior, fístula arteriovenosa), exposição a medicamentos (ácido nalidíxico, nitrofurantoína, sulfas, tetraciclinas, quimioterápicos, lítio, glicocorticoides) e condições sistêmicas (anemia, leucemia linfocítica aguda, doença de Addison, síndrome de ovário policístico, apneia do sono, síndrome de Turner).^(1,2, 3, 4, 5)

O uso do hormônio de crescimento (GH) como fator desencadeante de hipertensão intracraniana (HIC) foi inicialmente relatado em 1992, seguido de diversos relatos de caso.^(6,7,8,9,10)

Estudo realizado na Austrália e Nova Zelândia indicou uma incidência de 120 para cada 100.000 crianças tratadas com GH.⁽⁹⁾ O *National Cooperative Growth Study* (NCGS) mostrou que dentre os 54.996 pacientes inscritos entre 1985 - 2006, a HIC foi observada em 61 crianças, incidência de 29,7/100.000 pacientes-ano.⁽⁷⁾ Outro estudo fármaco-epidemiológico, KIGS, mostrou incidência de 13/100.000 pacientes-ano em deficientes idiopáticos de GH.⁽¹¹⁾

Apesar de incidência relativamente rara,⁽¹⁰⁾ a presença de HIC sintomática durante o uso de GH é superior à incidência esperada de 0,5 - 0,9/100.000 para a população pediátrica geral.^(2,4,12,13)

O número de casos oligo ou assintomáticos pode ser ainda maior.^(3,4,14) Sabe-se que as características da HIC nas crianças podem diferir da síndrome típica de adultos.^(13,14,15) Os sintomas característicos de cefaleia e papiledema podem não ocorrer simultaneamente ou mesmo não estarem presentes.^(4,14,15,16,17) Até 20% pode não apresentar papiledema ao diagnóstico e até 30% pode não ter cefaleia.^(13,14,15)

Estas particularidades sugerem que crianças em uso de GH, podem estar evoluindo com HIC de forma oligo/assintomática.⁽¹⁴⁾ A ausência de sintomas, não exclui a necessidade de avaliação, pois a ocorrência de danos ópticos pode ser progressiva.^(14,15)

A patofisiologia desse processo ainda é desconhecida. Habitualmente apresenta resolução com a suspensão do medicamento, mas existe risco de deterioração visual progressiva anos após a interrupção do tratamento.^(6,10,14)

O diagnóstico da SPTC seja de origem primária ou secundária, é feito a partir de critérios clínicos, radiológicos e laboratoriais. O quadro clínico geralmente é caracterizado por episódio agudo de cefaleia holocraniana, vômitos, papiledema bilateral, alterações visuais e estrabismo. Nos exames de imagem é detectado parênquima cerebral normal sem hidrocefalia, massas tumorais, infecções ou aumento anormal da meninge.^(1,2,13,15)

Laboratorialmente, pode ou não se identificar pressão intracraniana elevada.^(1,2,7,13,15) Apesar da medida da pressão líquórica consistir no principal meio para a detecção de HIC, existem diversos fatores que podem interferir na interpretação do resultado, como: peso e idade do paciente, a posição no momento da coleta, choro/agitação e o uso ou não de sedação/anestesia durante o procedimento.^(1,4,18)

Casos já foram registrados em que pacientes apresentavam sintomas típicos de HIC, com pressão líquórica normal, possivelmente devido às flutuações naturais de pressão líquórica que podem ocorrer durante os períodos de hipertensão. Assim, o diagnóstico destes casos podem requerer punções de repetição ou até mesmo monitoração contínua da pressão intracraniana.^(1,13,15,18)

Devido à dificuldade diagnóstica, outros exames já foram propostos para avaliação da HIC, como angiofluoresceína, medida da pressão venosa retiniana, angiografia, e mais recentemente a tomografia de coerência óptica (OCT).^(1,2,19,20,21,22)

Inicialmente a OCT foi empregada na avaliação de doenças do nervo óptico e da retina, fornecendo informações precisas para o diagnóstico e seguimento de neuropatias ópticas e distrofias retinianas.^(23,24)

Posteriormente, foi reconhecida sua utilidade na avaliação de doenças neurológicas como neurite óptica, esclerose múltipla, neuromielite óptica, ataxia espinocerebelar, doença de Parkinson e a HIC.^(23,25,26)

A OCT é um exame útil no diagnóstico de HIC, pois tende a reconhecer uma eventual pressão intracraniana acima do normal, representando uma ferramenta de grande aplicabilidade na prática clínica neuro-oftalmológica.^(20,26) Como fator adicional, é seguro, rápido e de fácil realização.⁽²⁷⁾

Em pacientes com HIC, a OCT é utilizada para avaliar a espessura da camada das fibras nervosas da retina (RNFL). Através de pulsos de luz, são adquiridas imagens em alta resolução das RNFL.⁽²⁷⁾ A estase venosa no disco óptico determina o extravasamento capilar e do fluido intrarretiniano, causando aumento da espessura das RNFL.^(25,26)

Por suas características, a OCT pode potencialmente detectar precocemente o papiledema ou a atrofia do nervo óptico, sendo útil no diagnóstico precoce e seguimento dos

pacientes com HIC.^(23,26,27,28) A OCT permite um seguimento em longo prazo, possibilitando análise comparativa evolutiva das medidas das RNFL de um mesmo paciente.^(20,21,23,24,28,29)

Embora diversos estudos já tenham sido publicados apontando a utilidade dessa tecnologia no diagnóstico e acompanhamento de doenças neuro-oftalmológicas, a utilização da OCT no diagnóstico precoce da HIC associada ao uso de GH, ainda não está relatada na literatura.

Nossa hipótese de estudo é que as formas oligoassintomáticas sejam mais frequentes que os casos típicos de HIC e que possam ser detectados por exame não invasivo e de simples execução como a OCT.

Dessa forma, este estudo propõe a avaliar o aumento da espessura das fibras do nervo óptico como um possível indicador de risco para HIC assintomática em indivíduos tratados com GH.

2 – Objetivos

- a) Determinar a espessura da camada das fibras nervosas retinianas antes e após o início do tratamento com hormônio de crescimento.
- b) Correlacionar a espessura da camada das fibras nervosas retinianas com sinais e sintomas sugestivos de hipertensão intracraniana.
- c) Avaliar a utilidade da tomografia de coerência óptica em identificar pacientes em uso de hormônio de crescimento que tenham risco evolutivo para hipertensão intracraniana.

3 – Casuística e Método

O estudo foi conduzido após aprovação do Comitê de Ética em Seres Humanos da Irmandade da Santa Casa de Misericórdia de São Paulo (ISCMSP), parecer nº 255.276 (Anexo 1). Todos os participantes da pesquisa e/ou seus responsáveis forneceram consentimento livre e esclarecido e termo de assentimento (Anexos 2 e 3).

O estudo foi realizado no período entre maio de 2013 a dezembro de 2014, com pacientes em acompanhamento por médicos da Endocrinologia Pediátrica da ISCMSP.

3.1) Casuística:

a) Critérios de inclusão:

Pacientes em início de tratamento ou que já estivessem em uso de hormônio de crescimento, independente de sexo, idade ou diagnóstico-base.

b) Critérios de exclusão:

Presença de doença ocular (estrabismo ou ambliopia; história familiar de glaucoma ou outra doença ocular hereditária; história de cirurgia ocular ou qualquer tipo de tratamento a laser; acuidade visual com a melhor correção menor que 20/30; hipermetropia maior que + 3D; miopia maior que -5D; ou astigmatismo maior que 2D), anormalidades neurológicas, metabólicas, vasculares ou outras doenças sistêmicas que pudessem interferir na realização do exame (diabetes; hipertensão arterial sistêmica; hiperplasia adrenal congênita; vasculites; tumor de sistema nervoso central (SNC) ou pós-operatório de retirada do mesmo; encefalopatias; uso crônico de corticoides).

Inicialmente, foram selecionados 178 pacientes que já estavam em uso de GH e 39 com indicação de início de tratamento com GH, totalizando 217. Desses 80 não preenchiam os critérios de inclusão pré-estabelecidos na pesquisa, restando 137 participantes, que constituíram a casuística deste estudo.

3.2) Método

O estudo foi prospectivo com um braço longitudinal e outro transversal.

a) Braço transversal: incluiu pacientes em uso de GH. Realizada uma única avaliação oftálmica.

b) Braço longitudinal: incluiu pacientes que iriam iniciar o tratamento com GH. Realizada avaliação oftálmica antes e após 1 a 6 meses do início do tratamento.

3.2.1) Coleta de dados de prontuários e entrevistas

Realizada durante as consultas de rotina. As informações obtidas foram registradas de acordo com protocolo de coleta de dados (Anexo 4).

- a) Dados de história clínica: sexo, idade atual e ao diagnóstico, comorbidades, medicamentos em uso. Peso (PN) e comprimento (CN) ao nascimento, idade gestacional (IG em semanas). Diagnóstico etiológico de baixa estatura. Pesquisa de sinais e sintomas sugestivos de hipertensão intracraniana: cefaleia, tontura, zumbido, vômitos, náuseas, alteração visual e/ou outros sintomas.
- b) Antecedentes familiares: altura dos pais para cálculo de estatura-alvo.
- c) Tratamento: GH= dose (UI/kg/dia). Idade de início de tratamento. Velocidade de crescimento (VC) pré e durante o tratamento.
- d) Dados de exame físico: estadio puberal avaliado pelos critérios de Marshall e Tanner ao início do tratamento e na última consulta.
- e) Medidas antropométricas: peso (kg), altura (cm), índice de massa corpórea (kg/m²) ao início do tratamento e na última avaliação. Após obtenção dos valores foi calculado o escore de desvios-padrão (escore Z) de acordo com dados da Organização Mundial de Saúde.
- f) Dados laboratoriais: maior pico de GH (ng/ml- Quimioluminescência) após testes de estímulo (teste de clonidina, insulina ou glucagon), glicemia de jejum (mg/dl), insulina (μU/ml-Quimioluminescência), IGF-1 (ng/ml- Imunorradiométrico).
- g) Dados de imagem: idade óssea, calculada a partir do método descrito por Greulich-Pyle, ao início do tratamento e na última avaliação e ressonância magnética de região hipotálamo-hipofisária com protocolo FAST-1.⁽³⁰⁾

3.2.2) Avaliação oftálmica

A avaliação oftálmica foi composta inicialmente por exame de motilidade ocular extrínseca e de acuidade visual sem correção.

O exame de refração (acuidade visual com a melhor correção) foi realizado após aplicação de 3 gotas de colírio de cloridrato de ciclopentolato 1% (Cicloplégico®), com intervalo de cinco minutos entre cada gota, e 40 minutos após, realizado exames de fundoscopia e retinografia simples do disco óptico.

Após essa primeira avaliação ocular, o paciente foi submetido à tomografia de coerência óptica empregando-se o aparelho 3D OCT 1000 (*version 3.01, Mark II; Topcon Corporation, Tóquio, Japão*).

3.2.3) Tomografia de coerência óptica

Utilizado aparelho Topcon - 3D OCT 1000 (Fig. 1) que dispõem das seguintes características: 3 D scan; 512 X 128; padrão de scan (128 linhas; 512 A- scans por linha); área de scan: 6X6mm; resolução axial: 6 μ m; resolução transversal 20 μ m.



FIGURA 1: Aparelho Topcon 3D OCT-1000.

A aquisição de imagens foi realizada duas vezes em cada olho durante a mesma visita. A melhor imagem obtida foi utilizada no estudo.

O paciente era posicionado em um banco para exame em frente ao aparelho. Realizado ajuste da altura da mesa ou da cadeira de modo que o paciente pudesse relaxar com o queixo apoiado no centro.

A altura do apoio de queixo era ajustada de modo que o canto externo do olho do paciente estivesse ao nível do marcador de canto de olho. O paciente era orientado a fixar o olhar em um “X” dentro do visor e, posteriormente, eram feitas as imagens (Fig. 2).

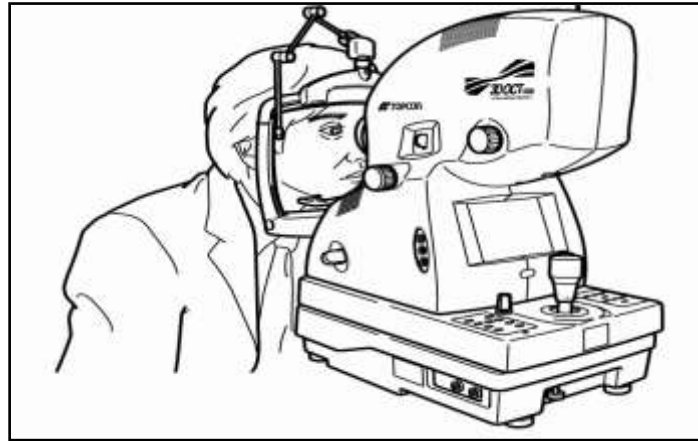


FIGURA 2: Modelo de aquisição das imagens durante exame de OCT.

Um mesmo oftalmologista realizou todas as avaliações. Após esse primeiro exame, outro profissional independente confirmou todas as aferições, identificando resultados discrepantes. Foram excluídos aqueles atribuídos a erros de aferição, causados principalmente por movimentação do olho e/ou não abertura ocular adequada durante o exame.

Para os pacientes que já faziam uso de hormônio de crescimento, foi realizada apenas uma única aferição de RNFL. Para aqueles que iriam iniciar o tratamento com GH, realizou-se avaliação pré e após o início do tratamento (1 a 6 meses após o início do GH).

A cada consulta, os indivíduos e suas famílias eram questionados quanto à presença de sintomas subjetivos, tais como cefaleia e distúrbios visuais. Todo medicamento utilizado era revisado. Casos com anormalidades oculares ou presença de sintomas compatíveis com hipertensão intracraniana foram reavaliados de acordo com a frequência necessária a cada caso.

A espessura da camada das fibras nervosas retinianas foi expressa em micrômetros (μm) para cada um dos quadrantes: superior, temporal, nasal e inferior (Fig. 3). A média dos quadrantes também foi calculada. Em todos os exames, a detecção da espessura das RNFL foi realizada automaticamente e calculadas pelo software do próprio aparelho.

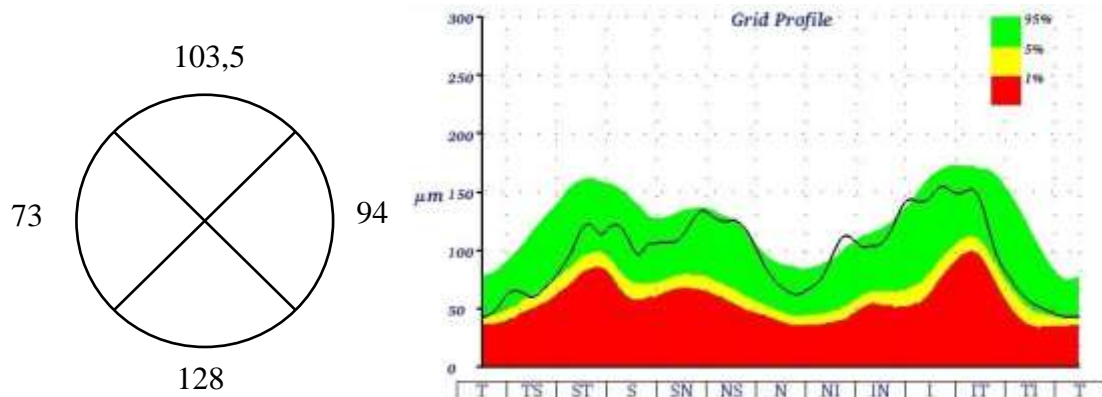


FIGURA 3: Exemplo de resultado da espessura das camadas das RNFL (μm) de acordo com os quadrantes, utilizando o aparelho Topcon - 3D OCT 1000.

3.2.4) Cálculo do escore Z do valor de espessura da fibra medida pela OCT

Após a realização do exame, a espessura das RNFL foi expressa em escore Z (SDS), calculado em relação aos valores de referência para a população pediátrica descrito por Elia et al (2012) depois de ajustados os valores pelo coeficiente de correção proposto por Huang et al, em 2011.

Foi considerado sugestivo de risco de hipertensão intracraniana quando o escore $Z \geq +2$ DP e sugestivo de risco de atrofia de papila o escore $Z \leq -2$ DP.

Para validação desses valores para a nossa população, realizou-se a avaliação de 39 indivíduos controle entre 6 e 14 anos, 23 meninas e 16 meninos, sem doença ocular ou alterações que pudessem interferir na realização do exame.

3.3) Análise estatística

O banco de dados foi construído utilizando o programa Microsoft Excel 2013. A análise estatística foi feita utilizando-se o software SigmaStat for Windows versão 3.5 (SPSS Inc., San Jose, CA, USA).

Variáveis quantitativas foram expressas em média \pm DP e mediana (p25-p75).

Quando a mesma variável foi comparada entre dois grupos utilizou-se o teste t ou teste Mann-Whitney, quando a distribuição foi paramétrica ou não paramétrica, respectivamente.

Quando a mesma variável foi comparada no mesmo indivíduo em dois tempos diferentes, empregou-se o teste t pareado, quando a distribuição paramétrica, ou teste de Wilcoxon quando a distribuição era não paramétrica.

A correlação entre duas variáveis de um mesmo indivíduo foi avaliada pelo coeficiente de correlação de Pearson.

O nível de significância para os testes foi estabelecido para um $p < 0,05$.

4-Resultados

Os resultados do estudo serão mostrados inicialmente de forma descritiva (média, DP, mediana e valores interquartis), tanto para as variáveis clínicas, quanto para os valores de OCT observados nos diferentes quadrantes da retina (Tab. 1 e 2).

TABELA 1: Características clínicas e laboratoriais dos pacientes em tratamento com GH. (n=137).

Variáveis	Média (DP)	Mediana (p25/p75)
IC (anos)	12.4 (3.1)	12.5 (10.3/14.6)
TGH (anos)	2.5 (3.0)	1.5 (0.4/3.3)
Dose GH (UI/Kg/dia)	0.14 (0.0)	0.15 (0.14/0.15)
Z estatura	-1.7 (1.2)	-1.7 (-2.6/-1.0)
Z IMC	-0.3 (1.3)	-0.3 (-1.3/0.7)
Z IGF-1	-0.3 (1.2)	-0.5 (-1.1/0.5)
Pico GH (ng/ml)	9.9 (8.6)	8.3 (4.1/12.8)
Z VC 1º ano	2.8 (3.3)	2.3 (0.5/4.8)

IC: idade cronológica; TGH: tempo de tratamento com GH; IMC: índice de massa corpórea; VC 1º ano: velocidade de crescimento no primeiro ano de tratamento com GH.

TABELA 2: Medida da espessura das camadas das RNFL(μm) e escore Z (SDS) de acordo com o quadrante avaliado dos pacientes em tratamento com GH (n=137).

Quadrantes		Média (DP)	Mediana (p25/p75)
Superior	(μm)	115.33 (12.77)	115.00 (106.50/124.25)
	(SDS)	-0.58 (0.70)	-0.62 (-1.07/-0.13)
Temporal	(μm)	71.14 (9.05)	71.00 (65.25/76.62)
	(SDS)	-0.12 (0.80)	-0.14 (-0.67/0.39)
Nasal	(μm)	77.91 (11.93)	76.00 (68.87/84.00)
	(SDS)	-0.53 (0.91)	-0.69 (-1.15/-0.11)
Inferior	(μm)	114.76 (13.65)	115.00 (104.37/124.62)
	(SDS)	-0.75 (0.74)	-0.72 (-1.3/-0.19)
Média	(μm)	94.70 (8.41)	95.87 (89.72/99.90)
	(SDS)	-0.77 (0.84)	-0.71 (-1.27/-0.29)

Foi detectado maior escore Z nos quadrantes temporal, nasal, superior e inferior, respectivamente (Fig. 4).

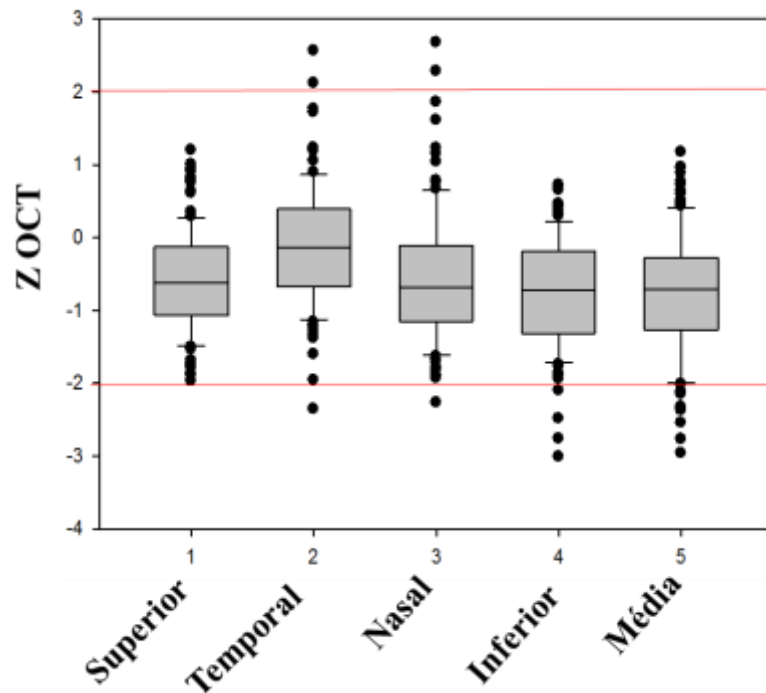


FIGURA 4: Escore Z OCT por quadrante dos pacientes em tratamento com GH.

As características dos pacientes pré tratamento com GH (n=18) também estão representadas de forma descritiva, conforme tabela 3.

TABELA 3: Características clínicas e laboratoriais dos pacientes do grupo longitudinal (n=18).

Variáveis	Média (DP)	Mediana (p25/p75)
IC (anos)	10.5 (2.8)	10.6 (8.2/12.8)
TGH (meses)	2.1 (1.4)	1.5 (1.2/2.5)
Dose GH (UI/Kg/dia)	0.11 (0.0)	0.10 (0.10/0.10)
Z estatura	-1.8 (1.6)	-2.3 (-2.6/-1.9)
Z IMC	-0.3 (1.4)	-0.2 (-1.1/0.6)
Z IGF-1	-1.4 (1.4)	2.1 (-2.6/0.0)
Pico GH (ng/ml)	7.8 (6.1)	7.5 (3.3/9.7)
Z VC pré-GH	-0.4 (2.0)	-0.1 (-1.5/0.6)

IC: idade cronológica; TGH: tempo de tratamento com GH; IMC: índice de massa corpórea; VC 1º ano: velocidade de crescimento.

O estudo deste grupo mostrou que na maioria dos pacientes ocorre aumento da espessura da camada das fibras nervosas retinianas após o início do tratamento com GH, especialmente nos quadrantes temporal ($p=0.04$), inferior ($p=0.01$) e na média total dos quadrantes ($p=0.01$) (Tab.4, Fig. 5 e 6).

TABELA 4: Medida da espessura das camadas das RNFL (μm) e escore Z OCT (SDS) antes e após início do tratamento com GH (n=18).

Quadrantes		Pré-GH (n=18) Média (DP) ou Mediana (p25/p75)	Varição	Pós-GH (n=18) Média (DP) ou Mediana (p25/p75)	P
Superior	(μm)	113.86 (9.28)	+2.71	116.57 (10.84)	0.05 ¹
	(SDS)	-0.69 (0.47)	+0.14	-0.55 (0.55)	0.05 ¹
Temporal	(μm)	67.36 (10.42)	+5.43	72.79 (13.41)	0.041*
	(SDS)	-0.51 (0.92)	+0.48	-0.02 (1.19)	0.041*
Nasal	(μm)	70.00 (61.25/77.50)	+1.50	71.50 (62.50/77.00)	0.17 ²
	(SDS)	-1.26 (-1.91/-0.70)	+0.11	-1.15 (-1.82/-0.74)	0.17 ²
Inferior	(μm)	112.55 (16.62)	+7.18	119.73 (12.07)	0.011*
	(SDS)	-0.86 (0.92)	+0.40	-0.46 (0.66)	0.011*
Média	(μm)	92.04 (6.49)	+3.86	95.90 (8.72)	0.011*
	(SDS)	-1.08 (0.60)	+0.36	-0.72 (0.81)	0.011*

¹teste t Student pareado; ² teste Wilcoxon.

* $p < 0,05$.

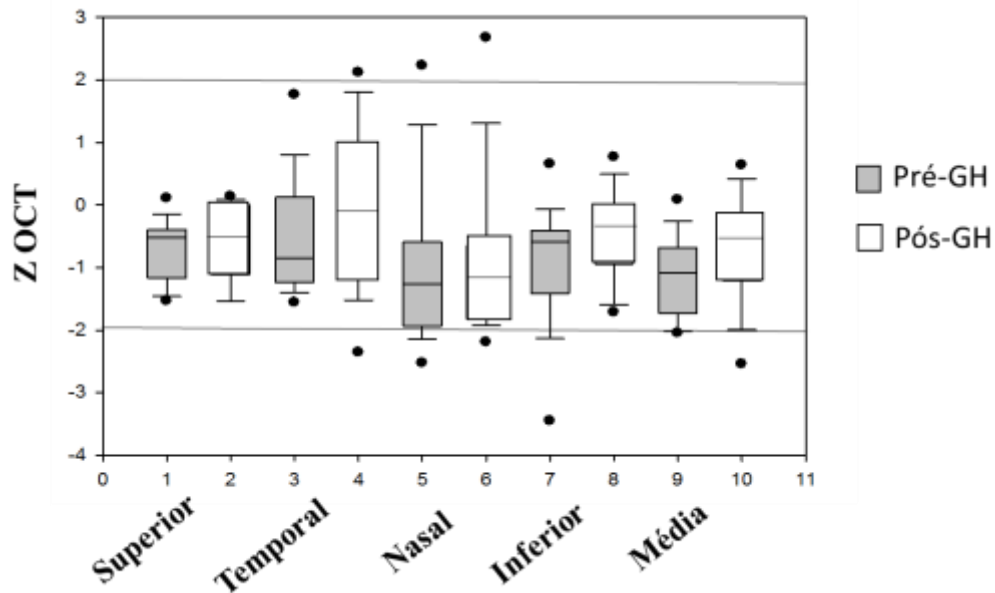


FIGURA 5: Escore Z OCT médio por quadrante antes e após início do tratamento com GH.

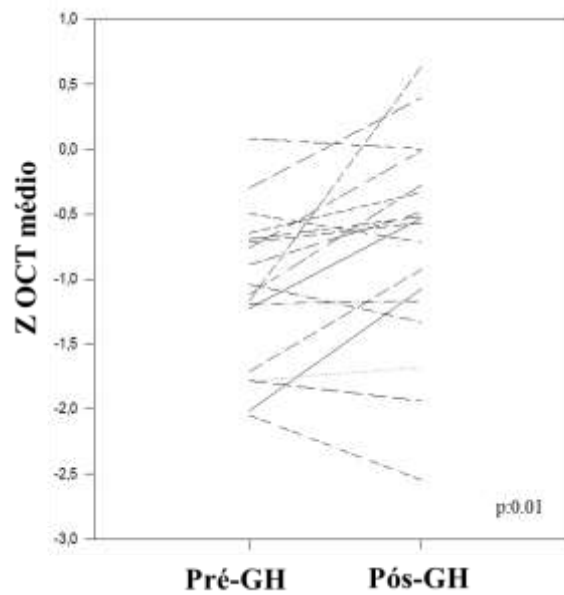


FIGURA 6: Escore Z OCT médio antes e após início do tratamento com GH.

Possíveis fatores interferentes no escore Z OCT, como o sexo e o estadio puberal foram avaliados e estão demonstrados nas tabelas 5 e 6, respectivamente. Não foi verificada diferença significativa entre os quadrantes avaliados e essas variáveis.

TABELA 5: Escore Z OCT por quadrante de acordo com o sexo.

Z OCT	Feminino (55) Média (DP)	Masculino (82) Média (DP)	P
Superior	-0.63 (0.73)	-0.56 (0.67)	0.55
Temporal	-0.13 (0.86)	-0.11 (0.76)	0.93
Nasal	-0.54 (0.98)	-0.51 (0.85)	0.85
Inferior	-0.70 (0.73)	-0.78 (0.76)	0.57
Média	-0.75 (0.79)	-0.78 (0.92)	0.83

teste t Student.

TABELA 6: Escore Z OCT de acordo com o estadio puberal.

Z OCT	Pré-púbere (n=42) Média (DP) ou Mediana (p25/p75)	Púbere (n=74) Média (DP) ou Mediana (p25/p75)	P
Superior	-0.51 (0.67)	-0.63 (0.73)	0.40 ¹
Temporal	-0.40 (0.84)	-0.18 (0.90)	0.20 ¹
Nasal	-0.72 (0.72)	-0.50 (0.93)	0.20 ¹
Inferior	-0.81 (0.67)	-0.77 (0.81)	0.78 ¹
Média	-0.72 (-1.18/-0.48)	-0.83 (-1.48/-0.25)	0.89 ²

¹teste t Student; ² teste Mann-Whitney.

Os valores do escore Z OCT também foram agrupados quanto à indicação do uso de GH (deficientes X não deficientes de GH, Tab. 7) e condições de nascimento (adequado ou pequeno para a idade gestacional - AIG X PIG, Tab. 8).

TABELA 7: Escore Z OCT de acordo com o diagnóstico de deficiência ou não-deficiência de hormônio de crescimento.

Z OCT	DGH (n=31) Média (DP) ou Mediana (p25/p75)	NDGH (n=106) Média (DP) ou Mediana (p25/p75)	P
Superior	-0.57 (0.77)	-0.59 (0.68)	0.86 ¹
Temporal	-0.16 (0.72)	-0.11 (0.83)	0.73 ¹
Nasal	-0.52 (-1.12/- 0.31)	-0.54 (0.88/0.08)	0.63 ²
Inferior	-0.89 (-1.05/-0.52)	-0.68 (-1.36/-0.14)	0.35 ²
Média	-0.77 (0.84)	-0.76 (0.84)	0.98 ¹

¹teste t Student; ² teste Mann-Whitney.

TABELA 8: Escore Z OCT de acordo com o antecedente neonatal de nascimento, adequado (AIG) ou pequeno (PIG) para a idade gestacional.

Z OCT	AIG (n=54) Média (DP) ou Mediana (p25/p75)	PIG (n=62) Média (DP) ou Mediana (p25/p75)	P
Superior	-0.58 (0.78)	-0.63 (0.65)	0.74 ¹
Temporal	-0.06 (0.89)	-0.11 (0.73)	0.76 ¹
Nasal	-0.39 (-0.85/0.19)	-0.85 (-1.34/-0.26)	0.00 ^{2*}
Inferior	-0.70 (0.83)	-0.73 (0.71)	0.82 ¹
Média	-0.67 (0.90)	-0.82 (0.79)	0.31 ¹

¹teste t Student; ² teste Mann-Whitney.

*p<0,05.

A maioria dos pacientes estudados era NDGH (106/137). Dentre eles, 17/106 eram portadores de síndromes genéticas (Turner, Silver Russel, Noonan, Lery Weill); 4/106 apresentavam baixa estatura secundária a doença crônica (cardiopatia e raquitismo); 11/106 tinham previsão de perda de estatura final devido puberdade precoce; 62/106 tinham história de nascidos pequenos para idade gestacional; 32/106 com diagnóstico de baixa estatura idiopática, incluindo atraso constitucional, baixa estatura familiar ou baixa estatura idiopática propriamente dita.

Ao se avaliar o escore Z OCT de acordo com a presença ou ausência de deficiência de GH (Tab.7) ou adequação do peso/comprimento ao nascimento (Tab.8), não foi observado diferença significativa, a não ser o quadrante nasal que se mostra menor nos pacientes com histórico de terem nascido pequenos para idade gestacional (p=0.00).

Demais fatores de risco para HIC em pacientes em uso de GH e sua relação com os quadrantes avaliados na OCT estão descritos na tabela 9.

TABELA 9: Coeficiente de correlação entre o escore Z OCT de acordo com o quadrante estudado e as variáveis de risco para o desenvolvimento de HIC.

Variáveis	Z OCT				
	Média	Superior	Temporal	Nasal	Inferior
IC (anos)	0.18*	0.20*	0.15	0.05	0.15
TGH (anos)	0.16*	0.13	0.14	0.06	0.19*
Z IMC	0.09	0.08	0.04	0.19*	0.03
Z IGF-1	0.11	0.20	0.03	0.11	0.19
Pico GH (ng/ml)	0.04	0.04	0.01	0.08	0.01
VC 1º ano (cm/ano)	0.01	0.03	0.02	0.01	0.05

IC: idade cronológica; TGH: tempo de tratamento com GH; IMC: índice de massa corpórea; VC: velocidade de crescimento.

* $p < 0,05$.

Dentre os fatores que podem levar ao aumento da espessura das camadas das RNFL está a idade e o tempo de tratamento com GH. Quanto menor a idade e o tempo de tratamento, maior a espessura da média dos quadrantes (Fig. 7).

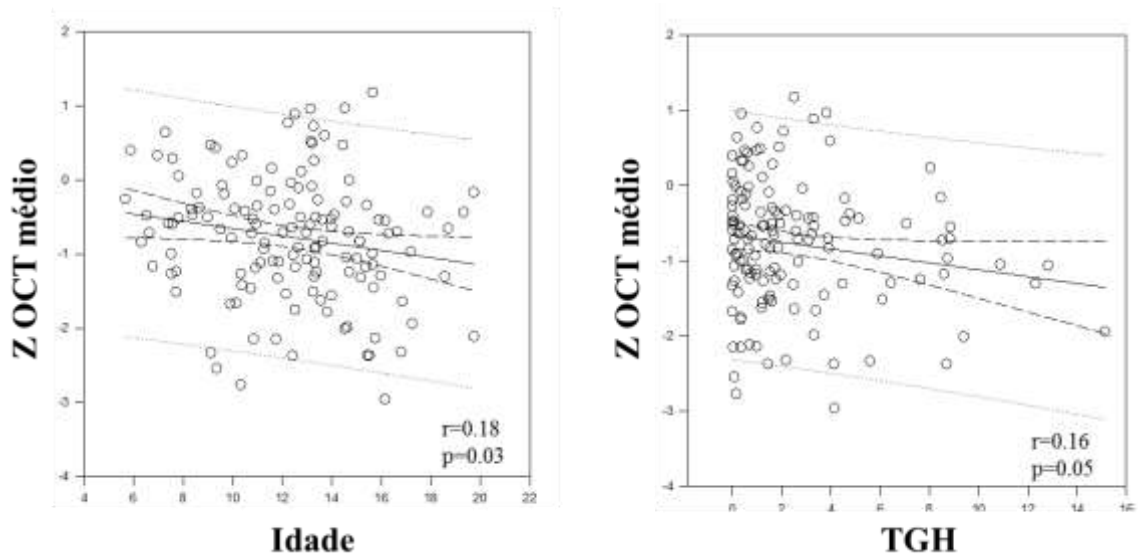


FIGURA 7: Correlação entre a média do escore Z OCT e a idade e o tempo de tratamento com GH.

Como na literatura é descrito maior risco de HIC nos pacientes ao início do tratamento com GH,^(1,2,4,5) separamos os pacientes em dois grupos: os com menos e os com mais de 1,5 anos de tratamento, porém não observamos relação com a média do escore Z (Fig. 8).

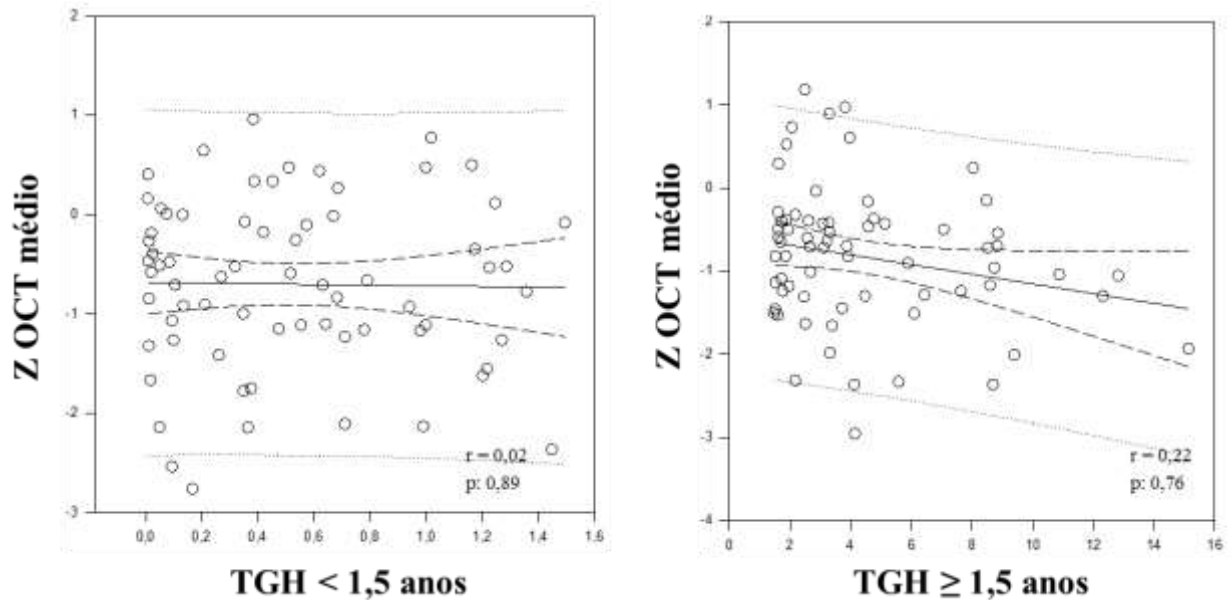


FIGURA 8: Correlação entre a média do escore Z OCT e os grupos de tempo de tratamento com GH.

Cefaleia foi referida por 9.6% (11/114) dos pacientes em algum momento durante o acompanhamento clínico, entretanto não foi verificada diferença no escore Z entre os dois grupos (Tab. 10).

TABELA 10: Avaliação do escore Z OCT de acordo com a presença ou ausência de cefaleia.

Z OCT	Cefaleia (n=11) Média (DP)	Sem cefaleia (n=103) Média (DP)	P
Superior	-0.45 (0.76)	-0.61 (0.70)	0.46
Temporal	-0.18 (0.70)	-0.14 (0.74)	0.88
Nasal	-0.30 (1.15)	-0.52 (0.83)	0.41
Inferior	-0.64 (0.55)	-0.80 (0.77)	0.52
Média	-0.60 (0.79)	-0.80 (0.83)	0.45

teste t Student.

Entre outros eventos adversos encontramos: 1/137 edema em tornozelos; 10/137 apresentavam insulina > 20ng/dl e 7/137 glicemia de jejum > 100mg/dl, sem queixa de poliúria ou polidipsia.

Em 15.9% (18/113) verificou-se edema à fundoscopia (Tab. 11).

TABELA 11: Escore Z OCT de acordo com a presença ou ausência de edema de papila à fundoscopia direta.

Z OCT	FO normal (n=95) Média (DP) ou Mediana (p25/p75)	Edema de papila (n=18) Média (DP) ou Mediana (p25/p75)	P
Superior	-0.78 (0.59)	-0.53 (0.64)	0.11 ¹
Temporal	-0.19 (0.77)	0.21 (0.93)	0.05 ¹
Nasal	-0.82 (-1.24/-0.23)	-0.43 (-0.70/0.78)	0.01 ^{2*}
Inferior	-0.85 (0.72)	-0.80 (0.56)	0.77 ¹
Média	-0.97 (0.77)	-0.51 (0.66)	0.02 ^{1*}

¹teste t Student; ² teste Mann-Whitney.

*p<0,05.

Comparando pacientes com e sem edema de papila à fundoscopia, encontramos maior espessura das RNFL no grupo edema, especialmente na média dos quadrantes (p=0.02) e no quadrante nasal (p=0.01). Entretanto, a ampla dispersão dos valores em ambos os grupos não permitiu a definição de um *cut off* para edema de papila (Fig.9).

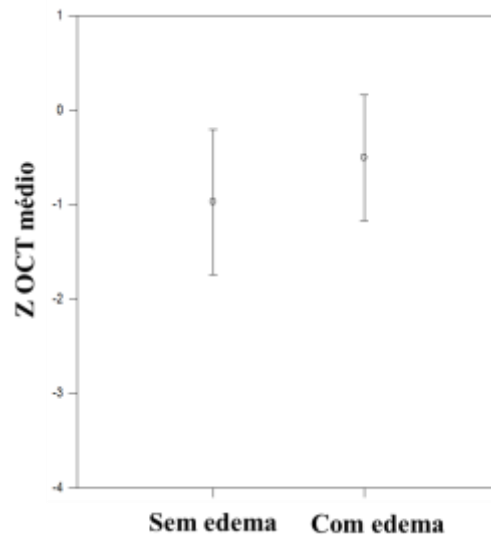


FIGURA 9: Relação entre o escore Z OCT nasal e a presença ou ausência de edema de papila diagnosticado através da fundoscopia.

Não foi observada correlação entre as variáveis clínicas e os grupos com e sem edema de papila à fundoscopia.

A avaliação ocular mostrou que a maioria dos pacientes (104/137) não apresentou alterações na OCT, entretanto, 4.4% (6/137) já apresentavam escore $Z \geq +2$ e 20.4% (28/137) escore $Z \leq -2$. Um paciente tinha escore $Z \geq +2$ e escore $Z \leq -2$ em diferentes quadrantes.

As variáveis clínicas dos pacientes com escore Z normal ($-2 \leq Z \leq +2$) e escore $Z \geq +2$ são apresentadas de forma descritiva na tabela 12.

TABELA 12: Características dos pacientes com escore Z normal e escore $Z \geq +2$ (n=110).

Variáveis	$-2 < Z < +2$ (n=104)		$Z \geq +2$ (n=6)	
	Média (DP)	Mediana (p25/p75)	Média (DP)	Mediana (p25/p75)
IC (anos)	12.3 (3.1)	12.7 (10.2/14.2)	11.1 (3.7)	12.4 (7.3/13.2)
TGH (anos)	2.4 (2.9)	1.5 (0.5/3.2)	1.5 (1.3)	1.7 (0.2/2.5)
Dose GH (UI/Kg/dia)	0.14 (0.0)	0.15 (0.14/0.15)	0.13 (0.0)	0.13 (0.12/0.14)
Z estatura	-1.7 (1.1)	-1.8 (-2.6/-1.0)	-0.7 (0.5)	-1.3 (-0.6/-1.0)
Z IMC	-0.3 (1.3)	-0.5 (-1.2/0.7)	0.2 (1.0)	0.6 (-0.4/0.9)
Z IGF-1	-0.3 (1.1)	-0.5 (-1.0/0.4)	-1.2 (0.7)	-1.2 (-1.7/-0.7)
Pico GH (ng/ml)	10.3 (9.1)	8.4 (4.3/12.9)	8.4 (5.9)	10.2 (2.3/12.8)
VC 1º ano (cm/ano)	8.6 (2.8)	8.0 (7.0/9.6)	8.3 (2.1)	9.0 (6.7/9.8)

IC: idade cronológica; TGH: tempo de tratamento com GH; IMC: índice de massa corpórea; VC 1º ano: velocidade de crescimento no primeiro ano de tratamento com GH

Nos pacientes com $Z \geq +2$, os quadrantes com maior espessura das RNFL foram o temporal e o nasal (Fig. 10).

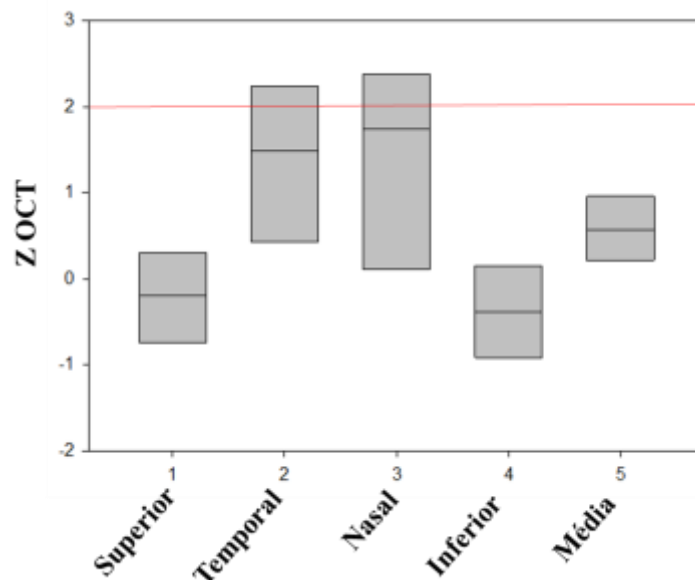


FIGURA 10: Escore Z OCT por quadrante dos pacientes com escore $Z \geq +2$.

Dentre os pacientes com sinais sugestivos de HIC na OCT, verificamos que 83.3% (5/6) eram do sexo feminino, 66.6% (4/6) púbere, 66.6% (4/6) NDGH e 80% (4/5) AIG. Apenas um paciente apresentou sintomas sugestivos de HIC.

Dos pacientes com escore $Z \geq +2$, 50% (3/6) tinham edema de papila à fundoscopia. Nenhum dos pacientes tinha sintomas de alteração visual. O edema de papila foi um achado ocasional nos três pacientes.

Ao compararmos os pacientes com escore $Z \geq +2$ e edema de papila à fundoscopia e escore $Z \geq +2$ sem edema de papila, não observamos diferença entre grupos (Tab. 13).

TABELA 13: Escore Z OCT de acordo com a presença ou ausência de edema de papila à fundoscopia direta nos pacientes com escore $Z \geq +2$.

Z OCT	FO normal (n=3) Média (DP) ou Mediana (p25/p75)	Edema de papila (n=3) Média (DP) ou Mediana (p25/p75)	P
Superior	0.07 (-0.52/0.76)	-0.38 (-0.72/-0.11)	0.40 ²
Temporal	1.41 (0.63)	1.11 (1.86)	0.81 ¹
Nasal	1.25 (1.25)	1.57 (1.27)	0.77 ¹
Inferior	-0.02 (0.51)	-0.82 (0.70)	0.18 ¹
Média	0.82 (0.39)	0.26 (0.52)	0.22 ¹

¹teste t Student; ² teste Mann-Whitney.

*p<0,05.

5- Discussão

O maior risco de HIC nos pacientes em uso de GH em relação à população geral, já está descrito na literatura.^(6,7,8,5,10) Em virtude disso, existem propostas de avaliação ocular de todo paciente antes de iniciar a terapia e em intervalos regulares nos primeiros meses de tratamento.^(9,14,32)

Neste estudo, a avaliação ocular através da OCT realizada antes e após o início do tratamento com GH mostrou que na maioria dos pacientes ocorreu aumento da espessura das RNFL em todos os quadrantes após introdução da medicação, especialmente nas regiões temporal e inferior.

O aumento da espessura das RNFL já foi previamente descrito em pacientes com HIC,^(26,28,33,34) mas este é o primeiro estudo apontando o aumento da espessura das RNFL decorrente do uso terapêutico de GH.

Dos 18 pacientes avaliados antes e após introdução do GH, dois apresentaram escore $Z \geq +2$, considerado por nós como sugestivo de HIC, sendo que, em um deles, já havia tal elevação do escore Z, que foi agravada após a administração do GH.

Nenhum dos pacientes estudados apresentava sintomas e/ou sinais sugestivos de HIC. Portanto, esses achados reforçam a necessidade de avaliação e acompanhamento mesmo de casos assintomáticos.

O aumento da espessura das RNFL pode sugerir o risco de uma evolução subclínica ou latente de uma HIC. Valores próximos ou acima do limite superior de normalidade, ou ainda, pacientes que apresentam uma maior variação entre a espessura das RNFL antes e após a introdução do GH podem ser considerados como pacientes de maior risco de progressão para HIC.

Nesses pacientes, a monitoração clínica regular da função visual é essencial para um diagnóstico precoce.^(9,14,32) Pacientes com essas características necessitariam de acompanhamento regular, deve-se instruir o paciente e seus familiares a reportar qualquer sintoma sugestivo de HIC, além disso deve-se iniciar com a menor dose recomendada do GH, seguida de titulação gradual até doses mais elevadas quando necessárias.^(7,32)

Em relação aos pacientes que já estavam sendo tratados com GH, cerca de 3.6% apresentava escore $Z \geq +2$. Dentre os quadrantes avaliados, o nasal e o temporal foram os que apresentavam maiores valores de escore Z OCT.

Rebolleda e Muñoz-Negrete, em 2009, estudando 22 pacientes com hipertensão intracraniana idiopática (HII) diagnosticados através da OCT, verificaram aumento da

espessura de RNFL em todos os quadrantes, com ordem decrescente de severidade: superior, inferior, nasal e temporal.

Schirmer et al em 2007 propuseram que o edema do disco óptico começaria no quadrante inferior e progrediria para o quadrante superior e nasal. O edema na região temporal seria um sinal mais tardio.

Não há consenso sobre a predisposição de edema de retina predominante ou se iniciando em determinado quadrante. Pode haver distribuição assimétrica das fibras nervosas da retina ou mesmo diminuição relativa das células de sustentação da glia.⁽²¹⁾

Dos seis pacientes com edema detectado na OCT, apenas um havia referido cefaleia, ainda assim, sem características típicas.

Cefaleia é uma queixa inespecífica e frequente na infância, afetando cerca de 20% das crianças saudáveis em idade escolar.⁽³⁵⁾ Entretanto, dentre os pacientes com HIC, secundário ou não ao uso de GH, a cefaleia é o sintoma mais comum,^(3,9,15,25,36) estando presente entre 62-90% dos casos.^(3,13,17,25) Não costuma apresentar características típicas, podendo ser holocraniana ou focal e de intensidade variável.^(10,19,36) Portanto, a presença de cefaleia não indica necessariamente presença de HIC, mas recomenda a necessidade de investigação.

Outros sintomas relatados são as alterações visuais associadas ao papiledema. O edema de papila costuma ser simétrico, mas pode ser assimétrico ou unilateral em até 10% dos pacientes.^(16,36)

Dos pacientes com escore $Z \geq +2$, 50% tinha edema de papila à fundoscopia. Nesse estudo não foi relatada qualquer queixa de alteração visual, ressaltando a importância do exame oftalmológico mesmo em casos assintomáticos, tanto para o diagnóstico como para o seguimento em longo prazo.^(13,36)

Em nosso estudo, o edema de papila sem aumento do escore Z foi observado em 18 de 113 casos. Sabe-se que em até 8% dos casos esse edema é encontrado em exames de rotina como um achado ocasional.^(13,36) No estudo NCGS, 19/54.996 pacientes tinham edema de papila sem HIC.⁽⁷⁾ Informações provenientes da morfologia do disco óptico e da perimetria podem divergir e a análise morfológica do papiledema pela OCT deve ser analisada e interpretada em conjunto com os sintomas e análise da função visual. A recomendação clínica é que essas técnicas devam ser utilizadas de forma complementar.⁽²⁶⁾

Encontramos ainda um número significativo de pacientes com escore $Z \geq +2$, mas sem edema de papila detectado à fundoscopia, confirmando outros estudos que mostram que a ausência de edema de papila não exclui a HIC.^(7,26)

A ausência de papiledema já foi relatada em até 6% dos pacientes com HIC.⁽²⁶⁾ Dentre os mecanismos envolvidos, estão as anormalidades congênitas ou adquiridas do nervo óptico e mesmo a resolução do papiledema naqueles pacientes com HIC crônica.⁽¹⁶⁾

Esses achados podem sugerir ainda que tenhamos identificado edemas mais sutis que passaram despercebidos na avaliação de fundo de olho, seja porque eram muito incipientes ou mesmo devido à dificuldade inerente a realização de fundoscopia.

Dúvidas diagnósticas têm sido descritas como problemas relevantes na pediatria.⁽¹³⁾ O exame de fundo de olho e a biomicroscopia permanecem como método de escolha, entretanto de difícil realização em crianças que não conseguem fixar o olhar pelo tempo necessário.^(26,27)

Além disso, a oftalmoscopia é um exame limitado, pois é subjetivo, qualitativo e pode sofrer a influência da variabilidade interobservador.^(23,25,26) Graus moderados e severos de papiledema são facilmente identificáveis através de exame de fundo de olho, entretanto, edemas mais sutis necessitam de examinadores mais experientes.

Além disso, as características da HIC nas crianças podem diferir da síndrome típica dos adultos. Os sintomas característicos de cefaleia e papiledema podem não ocorrer simultaneamente ou mesmo não estar presente.^(15,16,17) Casos de HIC sem papiledema⁽¹⁶⁾ e casos sem cefaleia já foram relatados, seja porque os pacientes eram muito jovens para referir cefaleia ou porque a mesma estava ausente.^(15,17)

Lim et al, em 2005, sugere que crianças com HIC sem cefaleia tenham mais sinais neurológicos e falência visual à apresentação. Outros sintomas como sonolência, irritabilidade e apatia podem estar presentes, especialmente entre os mais jovens que não conseguem referir a presença de cefaleia.⁽¹⁷⁾ Ainda assim, não encontramos relato de nenhum desses sintomas/sinais em nossos pacientes.

É possível que pacientes em uso de GH possam estar evoluindo com HIC de forma assintomática. A ausência de sintomas, não significa a não necessidade de avaliação. Nesta condição, a ocorrência de danos ópticos pode ser progressiva.⁽¹⁹⁾

Isso mostra que a vigilância visual em longo prazo é imprescindível. Crianças sem cefaleia ou sinais de alarme sugestivos de aumento de pressão intracraniana são difíceis de manejar. A identificação tardia da deterioração da visão não é aceitável como uma ferramenta de monitoramento. Formas não invasivas de avaliação são necessárias no contexto clínico, permitindo monitorar possíveis progressões da lesão.^(14,15)

Outro achado de nosso estudo é que 20.4% dos casos tinham escore Z OCT \leq -2. Nenhum apresentava atrofia do nervo óptico à fundoscopia.

A menor espessura das RNFL nos pacientes em tratamento com GH não está bem esclarecida, uma das teorias seria a própria associação da função do GH no mecanismo de formação e manutenção das células ganglionares.⁽³⁷⁾

No estudo de Nalcacioglu-Yuksekkaya et al, 2014, que comparou 32 pacientes com deficiência congênita isolada de GH já em tratamento há aproximadamente 27 meses e 36 controles, foi observado menor espessura média das RNFL comparado aos indivíduos normais.

Outra hipótese seria que esses pacientes poderiam estar evoluindo com uma HIC em longo prazo, que potencialmente determinaria danos axonais irreversíveis durante o curso da doença.^(21,26,28)

No estudo de Skau et al em 2013, que avaliou 41 pacientes com diagnóstico de HII, 20 recém-diagnosticados e 21 seguidos em longo prazo, a espessura das RNFL estava significativamente aumentada em todos os quadrantes avaliados nos casos recém diagnosticados, mas não em pacientes com HII em longo prazo.

Rebolleda e Muñoz-Negrete, em 2009, avaliaram 22 pacientes adultos com HII diagnosticados através da OCT, realizando acompanhamento longitudinal por um ano após início de tratamento. Cerca de 91% dos pacientes foram classificados como normais, porém 31.8% apresentavam ao menos um quadrante com valores de RNFL aumentado em relação ao grupo controle e 22.7% valores abaixo da normalidade.

A normalização dos valores de RNFL ou mesmo a diminuição da espessura das RNFL pode se dever não apenas à resolução do papiledema, mas também ocorrer devido à atrofia axonal.⁽²⁶⁾ Relatos prévios apontam para a impossibilidade de se diferenciar pela OCT o quanto a redução da espessura da RNFL é devido à diminuição do edema ou à atrofia do nervo.⁽²⁰⁾ Associar a OCT a outros exames de avaliação do campo e acuidade visual pode ser útil no seguimento desses pacientes com papiledema.⁽²⁰⁾

Dentre os fatores de risco associados ao aumento de HIC nos pacientes em tratamento com GH estão a deficiência severa de GH, síndrome de Prader-Willi, síndrome de Turner e insuficiência renal crônica (IRC).^(3,10,35) No estudo NCGS, dos pacientes com HIC, a baixa estatura idiopática foi a que teve a menor frequência (7,8/100.000). A categoria de maior risco foi IRC (175,6/100.000); seguida da síndrome de Turner (41,7/100.000) e deficiência de GH idiopática (31,4/100.000).⁽⁷⁾

Não encontramos maior prevalência de escore $Z \geq +2$ dentre esses grupos, talvez pelo menor número de pacientes em relação aos estudos fármaco-epidemiológicos.^(7,10,11) A maior parte dos nossos pacientes tinham indicação de tratamento com GH por terem nascido

pequenos para idade gestacional e não terem apresentado recuperação. É descrito que esses pacientes teriam menor espessura das RNFL devido as próprias condições de nascimento.⁽³⁸⁾ Em nosso estudo, encontramos essa diferença em apenas um quadrante. Avaliamos ainda se essa diferença poderia estar relacionada ao maior tempo de tratamento com GH, porém não encontramos relação.

Dentre outros fatores associados à maior risco de HIC estão aqueles com maior resposta a testes provocativos para o GH ou com maior aumento de IGF-1 após início de tratamento.^(7,35)

A associação de deficiência severa de GH (pico de GH < 5ng/ml) com maior incidência de HIC também já foi relatada em pacientes com DGH idiopático.⁽⁷⁾

Segundo Noto et al, 2011, pacientes com deficiência severa de GH, por serem expostos ao menor efeito endógeno de GH apresentariam aumento de expressão dos receptores de GH, podendo ser mais sensíveis ao tratamento, induzindo mudanças de distribuição de fluidos ou maior aumento na produção de líquido.

Em nosso estudo, a não associação entre a espessura da RNFL e as concentrações de IGF-1 pode estar relacionada ao variável intervalo de tempo entre o início do tratamento e a avaliação oftálmica. É possível que a avaliação ao início do tratamento, quando a resposta ao GH é maior, pudesse reconhecer tal associação.

Outros fatores sugeridos pela literatura como indicadores de maior risco para eventos adversos estão a idade e o sexo feminino. A HII é descrita como mais comum entre adolescentes, sendo que 60% dos pacientes tem idade superior a 10 anos.^(3,17) Quanto maior a idade, maior o risco.^(17,36) Sabe-se que a maior incidência de HII está em mulheres em idade reprodutiva.^(17,20) Em crianças, estudos não mostram diferenças entre as idades.^(23,24,27,29,31) O sexo como fator de risco estaria presente apenas nos indivíduos púberes.^(3,20)

Dos 71/65.204 do estudo NCGS, 42 eram meninos e 29 meninas, a idade média foi de 10,8 e 9,4 anos, respectivamente. Não sendo verificada correlação entre HIC e sexo, idade ou estadio puberal.⁽⁷⁾ Semelhante ao encontrado nesse estudo.

Em nosso estudo, independente do estadio puberal, não foi observado diferença quanto ao sexo, semelhante ao descrito por Elia et al, 2011 e Pawar et al, 2014, talvez pela maior frequência de indivíduos pré-púberes e do sexo masculino. Ao compararmos apenas o sexo feminino e a puberdade, verificamos que as meninas púberes tinham maior RNFL que as pré-púberes.

Em relação a dados antropométricos, Elia et al em 2011 não encontrou diferença entre peso ou altura e a espessura das RNFL. Entretanto, diversos estudos já demonstraram que

peessoas com excesso de peso independente do uso ou não de GH, tem maior risco para HIC e consequentemente, maior espessura das RNFL.^(3,7,17,20,36) Em adultos já está bem estabelecida a associação entre obesidade e maior risco de HII. Em crianças, apenas 30% dos pacientes com HIC tem obesidade.⁽³⁾ A não identificação de tal correlação em nosso estudo pode estar relacionada a baixa frequência de obesos em nossa casuística.

Em relação ao tempo médio entre o início de tratamento com GH e o aparecimento dos sinais e sintomas de HIC, sabe-se que o risco é maior nas primeiras semanas e meses após a instituição do tratamento, entretanto os sintomas podem surgir mesmo após meses ou anos do início do tratamento.⁽³⁵⁾

No estudo NCGS, aproximadamente 60% dos eventos ocorreram nos primeiros 6 meses de tratamento, entretanto 22% ocorreu após 2 anos de tratamento.⁽¹²⁾ O tempo médio entre o início do tratamento com GH e o aparecimento dos sintomas e diagnóstico de HIC foi de 95 dias. HIC no primeiro ano de tratamento foi observado em 78% dos casos, média de 57 dias. HIC de início tardio foi observado em 22% dos casos, entre o primeiro ano e 9,1 anos após o início do GH, média de 46 meses (mediana 37 meses).⁽⁷⁾

No estudo KIGS, a HIC se desenvolveu entre 2 semanas a 8 anos após o início da terapia com GH com dose variando entre 1,08-0,33mg/kg/semana,⁽⁶⁾ não sendo encontrado correlação entre a dose utilizada e a maior incidência de HIC.⁽⁷⁾ Outros autores sugerem que doses mais altas de GH podem ser um dos fatores desencadeantes.⁽³⁵⁾

Em nosso estudo, como a dose de GH utilizada foi aproximadamente constante, não observamos diferença entre indivíduos com e sem edema ou aumento de espessura da RNFL.

Até o momento não existem estudos randomizados sobre a melhor opção para o tratamento da HIC. Nos casos secundários ao GH, o prognóstico da HIC é geralmente favorável. Sabe-se que a maioria dos pacientes melhora após a suspensão da medicação. Entretanto, deve ser enfatizado que alguns pacientes podem não ter uma resolução completa.^(6,16)

No estudo NCGS, em 5/61 pacientes com HIC não ocorreu melhora completa dos danos visuais.⁽¹²⁾ Entre os pacientes com HIC no estudo KIGS, o tratamento com GH foi descontinuado e em 91,9% dos casos houve recuperação completa. Porém em 8,1% as sequelas foram permanentes.⁽³⁵⁾

A taxa de recorrência de HIC é de 6-22% e ocorre especialmente nos adolescentes obesos que emagrecem e voltam a ganhar peso novamente.⁽²⁾ No estudo NCGS, três pacientes tiveram recorrência, dois, duas vezes e um paciente renal crônico que teve 4 episódios.⁽²⁾

A não recorrência após a reintrodução da medicação sugere que ocorra um fenômeno de adaptação.⁽⁹⁾ Ainda assim, recomenda-se reiniciar o tratamento com doses mais baixas de GH e monitorar de perto sinais e sintomas que sugiram aumento da pressão intracraniana. Aumentar a sensibilidade de detecção através de uma triagem regular pode ser prudente, especialmente nos grupos com maior risco de desenvolver HIC.⁽⁷⁾

A avaliação oftalmológica é recomendada antes e durante os primeiros meses de tratamento com GH e mandatória em casos de edema periférico ou facial, cefaléias persistentes, vômitos ou alterações visuais.^(9,19)

Entretanto, existem limitações que devem ser conhecidas em relação à OCT. Apesar de diversos estudos demonstrarem a possibilidade de realização na infância,^(21,33) inclusive sugerindo valores de normatização para essa população,^(23,24,27,29,39,40,41) nenhum dos aparelhos de OCT comercializados até o momento oferecem valores de referência para a faixa etária pediátrica, especialmente abaixo dos sete anos.

Além disso, apesar das medidas dos diferentes aparelhos serem correlacionadas, elas não são intercambiáveis. A comparação absoluta entre a espessura da RNFL medida por diferentes aparelhos de OCT pode levar ao erro.^(22,27,31,42,43)

Existem diferentes especificações técnicas, protocolos de imagem e diferentes algoritmos de mensuração das fibras.^(22,29,39,42,43,44) O uso de fatores de correção entre aparelhos já foi proposto.^(31,43) O fator de correção utilizado nesse estudo, indica uma diferença de 5µm entre a média das RNFL aferida pelo aparelho utilizado nesse estudo (Topcon) e o utilizado na confecção do estudo de Elia et al na obtenção dos valores de referência para a população pediátrica (Cirrus).⁽³¹⁾ Apesar de ser uma diferença relativamente pequena, pode representar um fator adicional de erro na interpretação dos valores.

Outro fator de confusão é a ampla variação da RNFL mesmo entre crianças normais, sendo o fator racial um dos interferentes nessa avaliação. A média das RNFL de crianças indianas, espanholas e do leste asiático parece ser menor que a encontrada em crianças europeias caucasianas.^(23,24,27,29,39)

Todas essas limitações foram consideradas como capazes de interferir em nosso estudo. Dentre a população brasileira, ainda não há relatos de estudos similares ao nosso. Apesar de termos realizado um grupo controle, a fim de validar os valores de referência para a nossa população, sabemos que existe uma imensa diversidade étnico-racial da população brasileira. O nosso grupo controle teve número reduzido, útil para validação dos valores, mas insuficiente para representar uma referência local.

Apesar de reconhecer as limitações na realização da OCT e da necessidade de se estabelecer valores de referência adequados para nossa população pediátrica, esse estudo mostrou que ocorre um aumento na espessura das RNFL com a utilização do GH e que isso pode proporcionar o desenvolvimento de HIC.

Entretanto, ainda necessitamos de mais estudos para que se possa estabelecer melhores parâmetros e protocolos de avaliação e seguimento desses pacientes. Acreditamos que a objetividade do exame e a redução da variação interobservador sejam fatores relevantes na indicação de uso da OCT na determinação da espessura das RNFL em pacientes com indicação ou em uso de GH, aumentando a chance de se reconhecer a HIC neste grupo de pacientes.

6- Conclusão

Existe aumento da espessura da camada das fibras nervosas retinianas após introdução de GH, com aumento médio do escore Z em 0.36.

Pacientes mais jovens e com menor tempo de tratamento com GH apresentam maior espessura das RNFL.

Pacientes com edema de papila diagnosticado por fundoscopia apresentam aumento significativo da espessura das fibras nervosas retinianas (quadrante nasal e média dos quadrantes), quando comparados aos pacientes sem edema de papila.

Por ser capaz de medir a espessura das fibras nervosas retinianas, aumentada durante o uso de GH, a OCT pode ser útil na identificação de pacientes com maior risco de desenvolvimento de HIC.

7 – Anexos

7.1 – Termo de Aprovação do Comitê de Ética em Pesquisa

IRMANDADE DA SANTA CASA
DE MISERICÓRDIA DE SÃO
PAULO



PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: Hipertensão intracraniana subclínica durante uso de hormônio de crescimento recombinante humano

Pesquisador: Thais Kataoka Homma

Área Temática:

Versão: 1

CAAE: 14422513.2.0000.5479

Instituição Proponente: IRMANDADE DA SANTA CASA DE MISERICORDIA DE SAO PAULO

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 255.276

Data da Relatoria: 24/04/2013

Apresentação do Projeto:

Trata-se de um estudo prospectivo onde serão avaliados pacientes portadores de baixa estatura em uso de hormônio de crescimento recombinante

humano, com fase transversal para indivíduos já em seguimento e fase longitudinal para casos novos. Serão avaliados pacientes com idade superior

a cinco anos, de ambos os sexos. Será realizada coleta de dados em prontuários e entrevistas durante as consultas de rotina. As informações

obtidas serão registradas de acordo com protocolo de coleta de dados.

Serão coletadas informações referentes à história clínica dos pacientes. Posteriormente esses pacientes serão submetidos a avaliação oftalmológica

em busca de detecção de hipertensão intracraniana.

Objetivo da Pesquisa:

Avallar presença de hipertensão intracraniana subclínica em pacientes em uso de hormônio de crescimento recombinante humano.

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

A pesquisa não envolve riscos adicionais ao tratamento ao qual os pacientes já estão submetidos. Os procedimentos consistem em questionário e uma avaliação oftalmológica que, inclusive, pode ser benéfica no diagnóstico não só da hipertensão intracraniana, mas outras patologias ou

Endereço: SANTA ISABEL

Bairro: VILA BUARQUE

CEP: 01.221-010

UF: SP

Município: SAO PAULO

Telefone: (11)2176-7589

Fax: (11)2176-7588

E-mail: eticamed@irmadecasa.org.br

IRMANDADE DA SANTA CASA
DE MISERICÓRDIA DE SÃO
PAULO



distinções. Esta importância é elevada considerando que a pesquisa se realizará em crianças.

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

A pesquisa tem a finalidade de projeto de mestrado e é pertinente ao conhecimento acumulado na área. Poderá contribuir estatisticamente para a determinação de um efeito deletério de um medicamento que pode ser prejudicial a longo prazo.

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

Apresentou a Carta de Compromisso, bem como autorização das diretorias da unidade onde se realizará o projeto e Diretoria do Instituto de Pesquisa. O Termo de Consentimento Livre e Esclarecido, bem como o Termo de Assentimento estão em linguagem simples, são adequadamente Informativos e contêm os componentes necessários, exceto pela ausência do contato do CEP.

Recomendações:

Como a ausência de contato do CEP nos Termos de Consentimento e Assentimento é a única ressalva, o colegiado concluiu que deveria ser encaminhado ao pesquisador como Recomendação, mas que seja considerado uma prerrogativa para início da pesquisa.

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

INSERIR NOS TERMOS DE CONSENTIMENTO E DE ASSENTIMENTO O CONTATO DO COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA EM SERES HUMANOS DA SANTA CASA DE SÃO PAULO.

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

Considerações Finais a critério do CEP:

Toda documentação do projeto inicial, foi aprovada pelo CEP da Santa Casa de São Paulo em reunião ordinária realizada dia 24/04/2013.

Apresentar relatórios parciais e final do projeto. (modelo na página do CEP)

1º relatório deverá ser apresentado ao CEP via plataformabrasil em 24/10/2013.

Endereço: SANTA ISABEL

Bairro: VILA BUARQUE

CEP: 01.221-010

UF: SP

Município: SÃO PAULO

Telefone: (11)2176-7688

Fax: (11)2176-7688

E-mail: eticamedbernadete@santacesp.org.br

IRMANDADE DA SANTA CASA
DE MISERICÓRDIA DE SÃO
PAULO



SAO PAULO, 25 de Abril de 2013

Assinado por:
Nelson Katoka Ono
(Coordenador)

Endereço: SANTA ISABEL

Bairro: VILA BUARQUE

CEP: 01.221-010

UF: SP

Município: SÃO PAULO

Telefone: (11)2176-7589

Fax: (11)2176-7589

E-mail: eticamedbernadete@santacasa.org.br

7.2 – Termo de Consentimento Livre e Esclarecido

Título do Projeto: **Hipertensão intracraniana subclínica durante uso de hormônio de crescimento recombinante humano**

Você está sendo convidado (a) a participar da pesquisa: **“Hipertensão intracraniana subclínica durante uso de hormônio de crescimento recombinante humano”**.

A hipertensão intracraniana significa o “aumento da pressão dentro da cabeça”. É uma complicação que pode ocorrer em pessoas que usam o hormônio de crescimento. Apesar de não ser muito comum, pode gerar dor de cabeça, náuseas, vômitos e dificuldades para enxergar.

Muitas vezes, a hipertensão pode estar presente e a pessoa não ter nenhuma queixa no momento, podendo ter os problemas apenas após um longo tempo do uso do remédio.

Dessa forma, é importante o estudo dessa hipertensão em todas as pessoas que usam o hormônio de crescimento. Porém, apesar da grande importância, existem poucos estudos a respeito disso. Por isso, esse trabalho busca investigar a presença de hipertensão intracraniana em pessoas sem sintomas.

Para isso, serão feitas entrevistas e coletados dados do prontuário, em busca de informações das consultas de rotina e dos exames realizados normalmente durante o acompanhamento em nosso ambulatório. Além disso, será realizado exame de fundo de olho e medida de pressão do olho em um exame que reconhece o edema (“inchaço”) na retina, ou seja, presença de “pressão alta dentro da cabeça”.

Esses exames vão ser realizados no próprio hospital. São exames que não causam dor. É aplicado um colírio para dilatar a pupila e colocado uma luz sobre eles. E depois são feitas fotos dos olhos que irão mostrar se tem hipertensão intracraniana. Pode ocorrer o inconveniente de visão borrada por causa do colírio, que é temporária.

Vamos realizar essa avaliação em todos os pacientes baixos em uso do hormônio de crescimento, com idade maior que 5 anos que estiverem em acompanhamento no ambulatório e que aceitarem participar do estudo.

A sua participação neste estudo é voluntária. Você não deverá pagar nem receber nada por participar do estudo. É garantido sigilo e privacidade de seus dados. Em qualquer momento poderá sair do estudo, sem prejuízo do seu tratamento no hospital. Todos os dados obtidos da pesquisa poderão ser publicados e apresentados em reuniões científicas, mas sempre garantido sigilo de sua identidade.

Assinatura do pesquisador responsável
Dra. Thaís Kataoka Homma. CRM – SP: 142.333
Irmandade Sta Casa de SP – Depto Pediatria
Tel: (11) 97028-4624/ (11) 2126-7000

DECLARAÇÃO

Declaro que compreendi as informações do que li ou que me foram explicadas sobre o trabalho em questão.

Discuti com os pesquisadores sobre minha decisão em participar nesse estudo, ficando claros para mim, quais são os propósitos da pesquisa, os procedimentos a serem realizados, os possíveis desconfortos e riscos, as garantias de confidencialidade e de esclarecimentos permanentes.

Ficou claro também que minha participação não tem despesas e que tenho garantia de acesso a tratamento hospitalar quando necessário, inclusive se optar por desistir de participar da pesquisa.

Concordo voluntariamente em participar desse estudo podendo retirar meu consentimento a qualquer momento sem necessidade de justificar o motivo da desistência, antes ou durante o mesmo, sem penalidades, prejuízo ou perda de qualquer benefício que possa ter adquirido, ou no meu atendimento neste serviço.

Nome do voluntário: _____

Idade (anos): _____ RG: _____

Responsável legal: _____

RG responsável legal: _____ Fone: _____

São Paulo, _____, de _____ de 2013.

Assinatura do voluntário

Assinatura do responsável legal

7.3 – Termo de Assentimento

Nome do Projeto: **Hipertensão intracraniana subclínica durante uso de hormônio de crescimento recombinante humano**

Você está sendo convidado (a) a participar da pesquisa: **“Hipertensão intracraniana subclínica durante uso de hormônio de crescimento recombinante humano”**.

Hipertensão intracraniana significa o “aumento da pressão dentro da cabeça”. É um problema que pode ocorrer em pessoas que usam o hormônio de crescimento. Apesar de não ser muito comum, pode causar dor de cabeça, enjoo, vômitos e dificuldades para enxergar.

Muitas vezes, a pessoa pode ter essa pressão alta e não sentir nada agora, podendo ter os problemas apenas depois de muito tempo do uso do remédio.

Por isso é importante tentar descobrir se as pessoas que usam o hormônio de crescimento têm essa pressão mais alta, mesmo se não tiverem sentindo nada.

Nesse trabalho, serão feitas perguntas e coletados dados da sua ficha médica, em busca de informações das consultas médicas e dos seus exames. Além disso, será feito exame dos olhos. Esse exame irá dizer se tem “pressão alta dentro da cabeça”.

Esses exames vão ser feitos no próprio hospital. São exames que não doem. É aplicado um remédio (colírio) nos olhos e colocado uma luz sobre eles. E depois são feitas fotos dos olhos que irão mostrar se tem aumento de pressão dentro da cabeça. A visão pode ficar borrada por um tempo, por causa do remédio, mas logo melhora.

Essa pesquisa vai ser feita em todos os pacientes baixos em uso do hormônio de crescimento, com idade maior que 5 anos que estiverem em acompanhamento no ambulatório e que aceitarem participar do estudo.

Você decide se quer participar do estudo. Você não deverá pagar nem receber nada por participar do estudo.

É garantido sigilo e privacidade de seus dados. Em qualquer momento poderá sair do estudo, sem prejudicar seu tratamento no hospital. Todos os dados da pesquisa poderão ser publicados e apresentados em reuniões, mas sempre garantido sigilo de sua identidade.

Assinatura do pesquisador responsável
Dra. Thaís Kataoka Homma. CRM – SP: 142.333
Irmandade Sta Casa de SP – Depto Pediatria
Tel: (11) 97028-4624/ (11) 2126-7000

DECLARAÇÃO

Entendi o que li e o que me explicaram sobre o trabalho.

Discuti com os pesquisadores sobre minha decisão em participar nesse estudo. Sei o motivo da pesquisa, o que será feito, os problemas que podem ocorrer.

Sei que não vou precisar pagar nada e que posso continuar a me tratar no hospital sempre que precisar, mesmo se não quiser mais participar do estudo.

Aceito participar desse estudo podendo desistir a qualquer momento sem precisar explicar o motivo, antes ou durante o mesmo, sem qualquer problema para o meu atendimento neste serviço.

Nome do voluntário: _____

Idade (anos): _____ RG: _____

Responsável legal: _____

RG responsável legal: _____ Fone: _____

São Paulo, _____, de _____ de 2013.

Assinatura do voluntário

Assinatura do responsável legal

Anexo 7.4: Protocolo de Pesquisa

Nº: _____

Sexo: () M () F

Data de Nascimento: ____/____/____

IG: _____ PN: _____ CN: _____

Altura: Mãe: _____ Pai: _____ TH: _____

Data de início de tratamento: ____/____/____ Idade início GH: _____

Diagnóstico etiológico de BE: _____

Comorbidades: _____

Tratamento: _____

RNM hipotálamo-hipofisária: _____

Teste de estímulo: _____ Pico de GH: _____

Glicemia: _____ IGF-1: _____ RXIO: _____

Peso: _____ Altura: _____ IMC: _____ Tanner: _____

Dose de GH (UI/kg/dia) : _____

VC pré-tratamento	VC 4º ano	VC 8º ano
VC 1º ano	VC 5º ano	VC 9º ano
VC 2º ano	VC 6º ano	VC 10º ano
VC 3º ano	VC 7º ano	VC 11º ano

Data da última consulta: ____/____/____ Idade atual: _____ TGH: _____

Dose de GH (UI/kg/dia) : _____

Peso: _____ Altura: _____ IMC: _____ Tanner: _____

RXIO: _____ Glicemia: _____ IGF-1: _____

Sinais/sintomas: Cefaleia () Náuseas () Tontura ()

Alteração visual () Zumbido () Vômitos ()

Outros sintomas _____

Avaliação oftálmica		
	Olho Direito	Olho esquerdo
Acuidade visual		
Motilidade ocular		
Fundo de olho		
Retinografia		

RNFL – OCT					
	Superior	Temporal	Nasal	Inferior	Média
Olho Direito					
Olho esquerdo					
Média					

7.5 – Características clínicas e avaliação oftálmica dos pacientes em tratamento com GH (n=137) em acompanhamento por médicos da Endocrinologia Pediátrica da ISCMSP.

N	F/M	IC	PIG/AIG	DGH/NDGH	TGH	Z altura	Z IMC	Tanner	PICO GH	Z IGF-1	Sintomas HIC S/N	Edema de papila S/N	RNFL Média	ZOCT Média	RNFL Sup	Z OCT Sup	RNFL Temp	ZOCT Temp	RNFL Nasal	Z OCT Nasal	RNFL Inf	Z OCT Inf
1	F	13,3	PIG	DGH	12,3	-1,3	-0,9	4	0,9	-2,79	N		89,6	-1,31	106,5	-1,07	70,0	-0,27	69,0	-1,34	113,0	-0,83
2	F	5,7	PIG	DGH	0,5	-2,6	2,1	1	4,8	-1,07	N	S	100,9	-0,26	142,0	0,75	73,0	-0,01	74,5	-0,93	114,0	-0,78
3	F	10,0	AIG	DGH	8,1	-1,7	2,0	3	0,1	-1,44	N	N	106,3	0,23	120,5	-0,35	77,5	0,39	95,5	0,63	131,5	0,19
4	F	7,7	PIG	DGH	0,7	-2,8	-0,6	1	4,5	-1,66	N	N	90,4	-1,24	110,0	-0,89	68,5	-0,41	73,0	-1,04	110,0	-1,00
5	F	15,7	AIG	DGH	3,7	-1,6	0,0	4	0,3	-1,07	N	N	88,0	-1,46	97,5	-1,53	63,0	-0,89	80,0	-0,52	111,5	-0,92
6	F	13,3	AIG	DGH	2,1	-1,2	-1,1	2	4,5		N		106,3	0,72	139,0	0,79	66,5	-0,25	81,5	0,76	138,0	0,43
7	F	5,9	AIG	DGH	0,0				0,3			N	108,0	0,40	113,5	-0,71	97,0	2,12	85,0	-0,15	136,5	0,46
8	F	15,7		DGH	2,5	-0,6	0,9	5	2,3		S		111,1	1,17	143,0	0,99	79,5	0,90	102,0	2,28	120,0	-0,56
9	F	11,0	PIG	NDGH	1,2	-1,5	-0,5	2	1,4	-0,43	N	N	99,9	-0,36	117,0	-0,53	78,0	0,44	79,0	-0,56	125,0	-0,17
10	F	12,8	AIG	NDGH	1,2	-1,0	0,9	4	10,5	-0,18	N	N	104,9	0,11	123,0	-0,22	87,0	1,23	77,5	-0,71	132,0	0,22
11	F	12,4		NDGH	1,4	-0,7	1,9	4	20,9		N	N	78,1	-2,37	99,0	-1,46	62,5	-0,94	68,0	-1,41	83,0	-2,49
12	F	14,5	PIG	NDGH	9,4	-4,2	-3,9	5	7,1		N	N	82,0	-2,01	93,5	-1,74	65,5	-0,67	65,5	-1,60	103,5	-1,36
13	F	12,3	AIG	NDGH	2,2	-0,8	1,0	4	12,3	-1,76	N	S	100,1	-0,33	111,0	-0,84	62,0	-0,98	112,0	1,86	115,5	-0,69
14	F	8,6	PIG	NDGH	0,4				8,4			S	101,8	-0,18	129,0	0,08	67,5	-0,50	95,5	0,63	115,0	-0,72
15	F	12,5	AIG	NDGH	3,3	-0,1	0,4	4	14,7		N		108,0	0,88	125,0	0,07	83,0	1,21	93,0	1,61	131,0	0,05
16	F	13,7	PIG	NDGH	3,9	-1,6	0,8	3	12,1	0,97	N	N	94,8	-0,83	118,0	-0,48	60,0	-1,16	71,0	-1,19	130,0	0,10
17	F	7,0	PIG	NDGH	0,4	-2,6	-2,5	1	13,3		N	N	107,3	0,33	128,0	0,03	79,0	0,52	81,0	-0,45	141,0	0,71
18	F	7,3	PIG	NDGH	0,2				8,1			S	110,6	0,64	127,0	-0,02	93,0	1,77	123,0	2,68	99,5	-1,58
19	F	10,3	AIG	NDGH	0,2	-1,9	-2,4	1	8,6			N	73,8	-2,77			51,0	-1,96	73,5	-1,00	97,0	-1,72
20	F	11,6	PIG	NDGH	0,0	-0,1	0,9	5			S		100,1	0,15	128,5	0,25	83,0	1,21	62,0	-0,69	127,0	-0,18
21	F	8,7	PIG	NDGH	4,8	-2,1	0,2	1	7,1		N	N	99,6	-0,38	119,0	-0,43	77,5	0,39	85,5	-0,11	116,5	-0,64
22	F	9,1	PIG	NDGH	5,6	-2,7	1,5	1	6,4	-1,50	N	N	78,5	-2,34	93,0	-1,76	63,0	-0,89	68,0	-1,41	90,0	-2,10
23	F	13,1	AIG	NDGH	2,6	0,0	1,5	3		-0,07	N		91,9	-0,61	125,5	0,09	68,5	-0,08	65,0	-0,47	108,5	-1,20
24	F	12,4		NDGH	3,2	-3,7	0,7	1	7,0	-0,54	N	N	96,8	-0,65	119,0	-0,43	71,5	-0,14	84,5	-0,19	112,0	-0,89

Continuação

N	F/M	IC	PIG/AIG	DGH/NDGH	TGH	Z altura	Z IMC	Tanner	PICO GH	Z IGF-1	Sintomas HIC S/N	Edema de papila S/N	RNFL Média	Z OCT Média	RNFL Sup	Z OCT Sup	RNFL Temp	ZOCT Temp	RNFL Nasal	Z OCT Nasal	RNFL Inf	Z OCT Inf
25	F	12,7	PIG	NDGH	0,2				30,8			S	93,9	-0,91	108,5	-0,97	74,0	0,08	77,5	-0,71	115,5	-0,69
26	F	13,3		NDGH	1,0	-3,1	-2,0	3	8,8		N	N	91,6	-1,12	107,5	-1,02	67,5	-0,50	76,5	-0,78	115,0	-0,72
27	F	9,9		NDGH	0,0				20,2			N	85,6	-1,68	119,0	-0,43	57,5	-1,38	62,5	-1,82	103,5	-1,36
28	F	6,3	PIG	NDGH	0,7	-1,6	0,1	1	31,3	-0,85	N	N	94,6	-0,84	119,0	-0,43	78,0	0,44	66,5	-1,52	115,0	-0,72
29	F	16,8	AIG	NDGH	2,2	-1,3	-1,1	3		1,15	N	N	78,6	-2,33	91,0	-1,87	55,0	-1,60	71,0	-1,19	97,5	-1,69
30	F	12,2	AIG	NDGH	1,6	-3,5	0,5	3	0,8	-0,30	N	N	87,1	-1,54	89,0	-1,97	76,0	0,26	76,0	-0,82	107,5	-1,14
31	F	10,9	PIG	NDGH	0,4	-0,4	0,4	1			N	N	80,5	-2,15	94,5	-1,69	66,5	-0,58	65,0	-1,63	96,0	-1,77
32	F	6,5		NDGH	0,1				6,0			N	98,5	-0,48	122,5	-0,25	71,5	-0,14	82,5	-0,33	117,5	-0,58
33	F	16,0	PIG	NDGH	6,4	-2,0	0,3	5	6,3	-1,35	N	N	89,8	-1,29	118,0	-0,48	64,0	-0,81	66,5	-1,52	110,5	-0,97
34	F	6,8	AIG	NDGH	0,8	-1,9	-0,7	1	12,9	-1,12	N	N	91,1	-1,17	107,5	-1,02	67,0	-0,54	89,0	0,15	101,0	-1,49
35	F	13,0		NDGH	2,7	-2,1	-0,7	3	45,0		N	N	96,0	-0,72	117,5	-0,51	67,0	-0,54	81,0	-0,45	118,5	-0,53
36	F	10,8	PIG	NDGH	1,5	-0,9	0,2	3	10,2	1,46	N	N	87,9	-1,47	100,5	-1,38	60,0	-1,16	76,5	-0,78	114,5	-0,75
37	F	13,0	AIG	NDGH	0,1				2,5			N	92,1	-1,07	105,0	-1,15	85,0	1,06	67,5	-1,45	111,0	-0,94
38	F	10,4		NDGH	0,5	-2,1	-1,5	2	8,9		N	N	107,3	0,33	126,5	-0,05	92,5	1,72	85,5	-0,11	124,5	-0,20
39	F	13,3	PIG	NDGH	0,1	-2,6	-2,5	1	4,2	-0,87	N	N	93,8	-0,92	119,0	-0,43	58,5	-1,29	71,5	-1,15	126,0	-0,12
40	F	13,2	AIG	NDGH	0,4	-1,7	1,1	4					108,8	0,95	147,0	1,20	74,0	0,41	71,0	-0,02	143,0	0,71
41	F	7,5	AIG	NDGH	0,4	-2,0	-0,8	1	19,8	0,92	N	N	92,9	-1,01	108,0	-0,99	76,0	0,26	76,5	-0,78	111,0	-0,94
42	F	7,8	PIG	NDGH	0,1				7,6		S	N	98,1	-0,52	118,5	-0,46	70,0	-0,27	72,0	-1,11	132,0	0,22
43	F	11,8		NDGH	0,1	-2,5	0,2	3	13,4	0,05	N	N	80,5	-2,15	101,0	-1,35	63,0	-0,89	61,5	-1,90	96,5	-1,74
44	F	9,6	AIG	NDGH	0,4								97,6	-0,08	119,0	-0,24	72,0	0,23	57,5	-1,03	142,0	0,65
45	F	13,4	PIG	NDGH	5,9	-1,0	-3,1	3	19,0	-0,70	N	N	93,9	-0,91	112,0	-0,79	79,0	0,52	74,5	-0,93	110,0	-1,00
46	F	10,2	PIG	NDGH	3,4	-1,7	1,0	2	4,0	2,76	N	N	85,8	-1,67	107,5	-1,02	66,5	-0,58	64,5	-1,67	104,5	-1,30
47	F	11,3	PIG	NDGH	0,9	-2,4	-1,3	1	8,9		S	N	93,6	-0,94	106,5	-1,07	72,5	-0,05	79,0	-0,59	116,5	-0,64
48	F	10,4	PIG	NDGH	0,3				10,2			N	88,4	-1,42	100,0	-1,40	68,0	-0,45	74,0	-0,97	111,5	-0,92
49	F	10,3	PIG	NDGH	0,1	-1,1	-1,9	3	17,2	-0,65	N	S	90,0	-1,27	105,0	-1,15	77,5	0,39	79,0	-0,59	98,5	-1,63
50	F	11,8	AIG	NDGH	0,0				11,2			N	89,4	-1,33	97,5	-1,53	74,5	0,13	62,5	-1,82	123,0	-0,28
51	F	18,7		NDGH	1,7	-2,3	-1,0	3		-0,70	N	S	96,6	-0,66	115,5	-0,61	64,5	-0,76	86,5	-0,04	120,0	-0,45

Continuação

N	F/ M	IC	PIG/ AIG	DGH/ NDGH	TGH	Z altura	Z IMC	Tanner	PICO GH	Z IGF-1	Sintomas HIC S/N	Edema de papila S/N	RNFL Média	Z OCT Média	RNFL Sup	Z OCT Sup	RNFL Temp	Z OCT Temp	RNFL Nasal	Z OCT Nasal	RNFL Inf	Z OCT Inf
52	F	11,0	PIG	NDGH	0,7	0,3	1,0	4	14,0		N	N	103,5	-0,02	130,5	0,16	72,0	-0,10	84,0	-0,22	127,5	-0,03
53	F	15,4		NDGH	8,6	-3,2	1,6	3		-1,00	N	N	91,0	-1,18	112,0	-0,79	64,0	-0,81	84,0	-0,22	104,0	-1,33
54	F	12,4		NDGH	2,9	1,0	-0,7	4			N		98,0	-0,04	128,0	0,22	64,5	-0,43	75,0	0,28	124,5	-0,31
55	F	11,6	AIG	NDGH	1,7	-2,1	-0,7	3	14,2		N	N	91,9	-1,10	105,0	-1,15	65,5	-0,67	75,5	-0,85	121,5	-0,36
56	M	9,1	AIG	DGH	1,0	-2,5	-0,1	1	1,8		N	N	108,8	0,47	145,0	0,90	85,0	1,06	93,0	0,45	112,0	-0,89
57	M	17,2	AIG	DGH	8,8	-2,5	1,0	1	0,4	-0,36	S	N	93,3	-0,97	114,5	-0,66	74,0	0,08	74,0	-0,97	110,5	-0,97
58	M	16,2	PIG	DGH	8,9	0,1	0,1	5	2,7		N	S	97,8	-0,55	112,5	-0,76	66,0	-0,63	97,5	0,78	115,0	-0,72
59	M	16,7		DGH	8,8	-2,9	-1,8	4	4,3	0,40	N	N	96,1	-0,70	123,5	-0,20	74,5	0,13	73,5	-1,00	113,0	-0,83
60	M	14,0	PIG	DGH	1,3	-3,6	-3,5	1	0,9	-1,39	N		98,0	-0,53	129,5	0,11	74,0	0,08	69,5	-1,30	119,0	-0,50
61	M	11,1	AIG	DGH	0,6	-2,7	-1,3	1	9,2	-0,85	N	S	91,6	-1,12	105,5	-1,12	63,0	-0,89	82,5	-0,33	115,5	-0,69
62	M	10,5	AIG	DGH	3,3	-1,1	0,2	1	7,2	0,79	N		99,1	-0,43	124,0	-0,17	66,5	-0,58	87,0	0,00	119,0	-0,50
63	M	10,8		DGH	0,3				0,4			N	98,0	-0,53	128,5	0,06	69,5	-0,32	67,0	-1,49	127,0	-0,06
64	M	13,3	AIG	DGH	6,1	-1,2	0,5	3	1,4		N	N	87,4	-1,51	106,5	-1,07	69,0	-0,36	73,5	-1,00	100,5	-1,52
65	M	15,8	AIG	DGH	1,0	-4,2	-1,7	2	1,2	-1,15	N	N	80,6	-2,14	94,5	-1,69	59,0	-1,25	71,5	-1,15	97,5	-1,69
66	M	14,1	PIG	DGH	0,0				4,6			N	98,6	-0,47	115,5	-0,61	76,0	0,26	83,5	-0,26	119,5	-0,47
67	M	13,4	PIG	DGH	7,6	0,7	2,9	5	3,1	-1,79	S	N	90,3	-1,25	98,0	-1,51	64,5	-0,76	87,0	0,00	111,5	-0,92
68	M	14,6	AIG	DGH	10,9	1,3	2,7	4	2,5	-0,86	N	N	92,4	-1,05	106,5	-1,07	70,5	-0,23	83,0	-0,30	109,5	-1,03
69	M	19,8		DGH	0,7	-2,1	0,1	1	0,1		N	N	80,9	-2,12	98,5	-1,48	57,5	-1,38	67,0	-1,49	100,5	-1,52
70	M	15,0		DGH	12,8	1,2	1,5	1		-1,30	N	N	92,3	-1,06	109,0	-0,94	71,0	-0,19	77,5	-0,71	111,5	-0,92
71	M	7,7		DGH	1,5	-2,8	-1,1	1	1,3		N	N	87,4	-1,51	114,0	-0,69	61,5	-1,03	65,0	-1,63	109,0	-1,05
72	M	8,4	AIG	DGH	2,6	-0,8	1,3	1	1,7		N	N	99,4	-0,40	125,5	-0,10	74,0	0,08	92,5	0,41	105,5	-1,25
73	M	17,3	PIG	DGH	15,2	0,3	-0,9	1	1,0	-1,91	N	N	82,8	-1,94	111,5	-0,81	70,0	-0,27	56,5	-2,27	93,0	-1,94
74	M	15,5	PIG	DGH	8,7	-5,4	-0,8	1	0,4		N	N	78,1	-2,37	90,5	-1,89	60,5	-1,12	62,5	-1,82	99,0	-1,61
75	M	8,4	PIG	DGH	4,6	-3,2	0,4	1			N	N	98,6	-0,47	133,0	0,29	75,5	0,21	74,5	-0,93	111,5	-0,92
76	M	16,3	AIG	DGH	8,5	-0,6	-1,3	5	8,4	-0,88	N	N	95,9	-0,73	109,5	-0,92	71,5	-0,14	86,5	-0,04	116,0	-0,67
77	M	19,8	PIG	DGH	4,6	-0,9	0,4	5	0,7		N	N	101,9	-0,17	111,0	-0,84	73,0	-0,01	94,0	0,52	129,5	0,08
78	M	13,4	AIG	DGH	7,1	-1,1	0,4	3	3,3	-1,89	N	N	98,3	-0,51	120,5	-0,35	79,5	0,57	96,0	0,67	98,0	-1,66

Continuação

N	F/ M	IC	PIG/ AIG	DGH/ NDGH	TGH	Z altura	Z IMC	Tanner	PICO GH	Z IGF-1	Sintomas HIC S/N	Edema de papila S/N	RNFL Média	Z OCT Média	RNFL Sup	Z OCT Sup	RNFL Temp	Z OCT Temp	RNFL Nasal	Z OCT Nasal	RNFL Inf	Z OCT Inf
79	M	15,5	AIG	NDGH	4,1	-0,5	0,9	4	24,6	0,86	N	N	78,1	-2,37	92,5	-1,79	59,0	-1,25	83,0	-0,30	78,0	-2,76
80	M	15,2	PIG	NDGH	2,5	-1,2	0,5	5	11,8	0,39	N	N	89,5	-1,32	115,0	-0,64	73,0	-0,01	66,5	-1,52	103,5	-1,36
81	M	14,6	AIG	NDGH	3,3	-1,3	-0,2	3	5,2	0,66	N	N	82,3	-1,99	112,0	-0,79	57,5	-1,38	63,0	-1,78	96,5	-1,74
82	M	15,7	AIG	NDGH	0,5	-3,0	-1,6	3	5,9		N	N	91,2	-1,16	104,5	-1,17	61,5	-1,03	105,0	1,34	93,8	-1,89
83	M	13,2	AIG	NDGH	1,9	-2,7	-1,4	1	9,6	1,70	N		104,0	0,51	135,5	0,61	73,0	0,32	73,5	0,16	134,0	0,21
84	M	11,0		NDGH	0,5	-0,2	0,6	1	5,5	-1,77	N	S	97,3	-0,60	116,0	-0,58	79,5	0,57	77,5	-0,71	116,0	-0,67
85	M	16,2	PIG	NDGH	4,2	-2,1	0,1	5	19,1	-0,21	N	N	71,8	-2,96	89,0	-1,97	59,5	-1,20	65,0	-1,63	73,5	-3,01
86	M	15,4	PIG	NDGH	1,7	-1,8	-1,4	3	11,7	0,84	N	N	99,3	-0,41	104,0	-1,20	90,0	1,50	75,5	-0,85	127,5	-0,03
87	M	15,1	AIG	NDGH	1,9	-3,1	-0,2	4	32,5		N	N	94,8	-0,83	99,5	-1,43	76,5	0,30	92,5	0,41	110,5	-0,97
88	M	13,4		NDGH	0,0				14,0			N	100,8	-0,28	129,0	0,08	79,5	0,57	71,5	-1,15	123,0	-0,28
89	M	11,5	PIG	NDGH	8,5	-3,1	0,4	1	7,9		S		92,8	-0,16	119,0	0,26	54,0	-0,83	78,5	0,28	119,5	-0,41
90	M	10,9	AIG	NDGH	2,0	-1,2	-0,7	1	18,0	0,93	N	S	90,9	-1,19	111,5	-0,81	69,5	-0,32	80,0	-0,52	102,5	-1,41
91	M	11,9	PIG	NDGH	0,6	-0,6	-2,0	3	14,6	-1,26	S	N	91,8	-1,11	106,5	-1,07	71,5	-0,14	70,0	-1,26	119,0	-0,50
92	M	15,7	PIG	NDGH	1,5	-2,6	-1,9	4	12,2		N	S	91,4	-1,14	124,5	-0,15	69,0	-0,36	73,5	-1,00	98,5	-1,63
93	M	11,9	AIG	NDGH	0,1	-2,3	-1,0	2	19,2	-0,27	N	N	103,8	0,00	116,0	-0,58	75,0	0,17	102,5	1,15	121,5	-0,36
94	M	12,5	AIG	NDGH	2,7	-0,1	2,2	2			N		87,5	-1,02	126,0	0,12	60,0	-0,83	67,5	-0,28	96,5	-1,86
95	M	9,4	PIG	NDGH	0,1				8,2				76,3	-2,55	97,5	-1,53	46,5	-2,36	64,0	-1,71	97,0	-1,72
96	M	12,2	PIG	NDGH	1,0	-2,6	1,5	2	40,0		N	S	112,0	0,77	143,5	0,83	75,0	0,17	101,0	1,04	128,5	0,02
97	M	7,6	PIG	NDGH	1,6	-1,4	-1,4	1		-0,15	N		101,5	0,28	130,5	0,35	71,0	0,15	68,5	-0,21	136,0	0,32
98	M	15,2	PIG	NDGH	1,5	-2,9	-1,2	4	5,7	-0,78	N	N	94,8	-0,83	113,0	-0,74	71,5	-0,14	81,0	-0,45	113,5	-0,81
99	M	11,7	AIG	NDGH	0,0				2,5			S	99,4	-0,40	100,0	-1,40	77,5	0,39	103,5	1,23	116,5	-0,64
100	M	14,7	AIG	NDGH	0,1				1,9			N	103,6	-0,01	130,0	0,13	87,0	1,23	75,5	-0,85	122,0	-0,34
101	M	12,8		NDGH	2,0				12,7		S	N	98,3	-0,51	125,0	-0,12	67,0	-0,54	102,5	1,15	100,0	-1,55
102	M	10,1	AIG	NDGH	1,9	-2,8	-0,5	1	9,0		N	N	99,5	-0,39	104,5	-1,17	80,5	0,66	87,5	0,04	125,5	-0,14
103	M	10,8	AIG	NDGH	3,1	-2,8	-2,0	1			S	N	95,9	-0,73	122,0	-0,28	67,0	-0,54	68,0	-1,41	126,5	-0,09
104	M	12,0	PIG	NDGH	0,6	-1,8	-1,2	1	8,5	-1,79	N	S	96,0	-0,72	113,5	-0,71	86,5	1,19	67,5	-1,45	116,5	-0,64
105	M	13,6	AIG	NDGH	1,2	-1,7	-1,0	3	7,1	-0,20	N	N	86,1	-1,63	101,0	-1,35	73,5	0,04	76,0	-0,82	94,0	-1,88

Continuação

N	F/ M	IC	PIG/ AIG	DGH/ NDGH	TGH	Z altura	Z IMC	Tanner	PICO GH	Z IGF-1	Sintomas HIC S/N	Edema de papila S/N	RNFL Média	Z OCT Média	RNFL Sup	Z OCT Sup	RNFL Temp	Z OCT Temp	RNFL Nasal	Z OCT Nasal	RNFL Inf	Z OCT Inf
106	M	16,9	PIG	NDGH	2,5	-1,0	-1,7	3	0,2	2,31	N	N	86,0	-1,64	116,5	-0,56	63,5	-0,85	61,0	-1,93	103,0	-1,38
107	M	14,5	AIG	NDGH	3,8	-0,7	1,2	4	7,8	3,14	N		104,9	0,96	133,5	1,00	73,0	0,86	73,0	-0,13	140,0	0,72
108	M	6,6	PIG	NDGH	0,1				7,5			N	96,0	-0,72	120,0	-0,38	73,5	0,04	76,0	-0,82	114,5	-0,75
109	M	13,7	AIG	NDGH	4,0	-0,7	-0,6	2	8,1	0,94	N		104,9	0,59	142,0	0,94	61,0	-0,74	74,5	0,24	142,0	0,65
110	M	17,9	AIG	NDGH	3,1	-1,4	-1,8	4	6,5	-0,05	N	N	99,0	-0,44	113,5	-0,71	82,5	0,83	81,0	-0,45	119,0	-0,50
111	M	13,6	AIG	NDGH	3,3	-0,4	-0,2	5	12,7		N		97,9	-0,54	120,0	-0,38	73,0	-0,01	68,0	-1,41	130,5	0,13
112	M	14,6	PIG	NDGH	1,6	-2,4	-2,4	3	37,7		N	N	100,5	-0,30	115,0	-0,64	79,0	0,52	76,5	-0,78	131,5	0,19
113	M	12,5	AIG	NDGH	0,4	-2,2	-0,4	2	13,8		S	N	84,8	-1,76	103,0	-1,25	61,5	-1,03	73,5	-1,00	101,0	-1,49
114	M	7,5	AIG	NDGH	1,3	-1,4	-0,3	1	12,4		N		84,8	-1,27	114,0	-0,50	61,0	-0,74	69,0	-0,17	95,0	-1,94
115	M	14,0	PIG	NDGH	0,3	-1,8	-0,6	3	12,8	1,36	N		96,9	-0,63	111,5	-0,81	71,5	-0,14	83,0	-0,30	121,5	-0,36
116	M	7,4	AIG	NDGH	0,0				16,7			N	97,4	-0,59	120,0	-0,38	70,5	-0,23	79,0	-0,59	120,0	-0,45
117	M	19,3	AIG	NDGH	5,1	-1,9	-2,3	4	11,0	-1,19	N	N	99,0	-0,44	117,5	-0,51	71,5	-0,14	90,0	0,22	117,0	-0,61
118	M	15,9	AIG	NDGH	1,2	-1,6	-0,8	4	21,6	0,18	N	N	97,9	-0,54	126,5	-0,05	66,0	-0,63	81,0	-0,45	118,0	-0,56
119	M	14,0	PIG	NDGH	1,2	-3,0	-2,2	2	11,9	-0,32	N	S	86,9	-1,56	101,5	-1,33	79,5	0,57	66,0	-1,56	100,5	-1,52
120	M	12,6	PIG	NDGH	1,0	-2,1	2,0	1	4,3		N	N	91,0	-1,18	101,0	-1,35	58,0	-1,34	91,0	0,30	114,0	-0,78
121	M	7,6	PIG	NDGH	1,6	-1,5	-2,0	1		-0,35	N		92,0	-0,60	117,5	-0,32	70,5	0,10	69,5	-0,13	110,5	-1,09
122	M	7,8	PIG	NDGH	0,1	-1,5	-1,8	1			N		99,0	0,05	135,5	0,61	68,5	-0,08	64,0	-0,54	128,0	-0,12
123	M	10,0		NDGH	1,4	-2,6	0,6	1	8,7	-0,79	N	N	95,3	-0,78	123,0	-0,22	68,0	-0,45	83,5	-0,26	106,5	-1,19
124	M	9,7	PIG	NDGH	0,0				3,5			N	101,6	-0,19	123,0	-0,22	79,0	0,52	75,5	-0,85	129,0	0,05
125	M	9,3	PIG	NDGH	0,6	-2,0	-0,3	1	31,2	-0,97	N	N	108,4	0,43	127,0	-0,02	74,0	0,08	101,0	1,04	131,5	0,19
126	M	13,3	AIG	NDGH	0,7	0,9	1,8	3		1,37	N		101,3	0,26	136,0	0,63	70,5	0,10	62,5	-0,65	136,0	0,32
127	M	14,7	PIG	NDGH	1,8	-2,0	-1,1	3	4,8	-0,10	N	N	90,3	-1,25	113,5	-0,71	69,0	-0,36	73,5	-1,00	105,0	-1,27
128	M	13,8	AIG	NDGH	0,4				6,5			N	84,5	-1,78	102,0	-1,30	60,5	-1,12	61,5	-1,90	114,0	-0,78
129	M	12,7	AIG	NDGH	0,6	-1,4	1,5	2	1,7		N	S	102,5	-0,11	118,5	-0,46	79,0	0,52	79,0	-0,59	133,5	0,30
130	M	9,0	PIG	NDGH	1,6	-1,3	0,8	1	7,1	1,52	N	N	98,3	-0,51	112,0	-0,79	78,5	0,48	68,5	-1,37	134,0	0,33
131	M	9,5	PIG	NDGH	0,8	-2,5	0,7	1	9,9	-0,69	N	N	96,5	-0,67	114,0	-0,69	77,0	0,35	79,0	-0,59	116,0	-0,67
132	M	13,2	AIG	NDGH	1,2	-1,3	-1,3	3	12,8	-0,71	N	S	109,0	0,49	120,0	-0,38	102,0	2,56	89,5	0,19	124,5	-0,20

Continuação

N	F/ M	IC	PIG/ AIG	DGH/ NDGH	TGH	Z altura	Z IMC	Tanner	PICO GH	Z IGF-1	Sintomas HIC S/N	Edema de papila S/N	RNFL Média	Z OCT Média	RNFL Sup	Z OCT Sup	RNFL Temp	Z OCT Temp	RNFL Nasal	Z OCT Nasal	RNFL Inf	Z OCT Inf
133	M	11,3	PIG	NDGH	0,0				20,1			N	94,5	-0,85	115,0	-0,64	70,5	-0,23	77,5	-0,71	115,0	-0,72
134	M	14,5	PIG	NDGH	0,5	-3,0	-0,9	3	10,3		N	N	108,8	0,47	131,0	0,19	81,0	0,70	88,0	0,08	135,0	0,38
135	M	14,7	PIG	NDGH	3,9	-3,7	-1,6	3	19,4		N	N	96,1	-0,70	126,0	-0,07	74,5	0,13	74,5	-0,93	109,5	-1,03
136	M	18,6	PIG	NDGH	4,5	-2,7	0,7	5	13,0	-0,75	N	N	89,6	-1,31	112,0	-0,79	70,0	-0,27	73,5	-1,00	103,0	-1,38
137	M	13,2	PIG	NDGH	1,5	0,6	0,9	4	9,8	0,49	N	N	102,8	-0,09	109,5	-0,92	79,5	0,57	92,0	0,37	130,0	0,10

F: sexo feminino; M: sexo masculino; IC: idade cronológica; PIG: pequeno para idade gestacional; AIG: adequado para idade gestacional; DGH: deficiente de GH; NDGH: não deficiente de GH; TGH: tempo de tratamento com GH; HIC: hipertensão intracraniana; IMC: índice de massa corpórea; S: sim; N: não; Sup: superior; Temp: temporal; Inf: inferior; RNFL: fibras nervosas retinianas.

7.6 – Espessura das camadas das fibras nervosas retinianas (μm) e escore Z OCT antes e após o início do tratamento com GH (n=18).

N	Pré-GH										Δ TEMPO MESES	Pós-GH									
	RNFL Sup	Z OCT Sup	RNFL Temp	Z OCT Temp	RNFL Nasal	Z OCT Nasal	RNFL Inf	Z OCT Inf	RNFL Med	Z OCT Med		RNFL Sup	Z OCT Sup	RNFL Temp	Z OCT Temp	RNFL Nasal	Z OCT Nasal	RNFL Inf	Z OCT Inf	RNFL Med	Z OCT Med
42	117,5	-0,51	71,5	-0,14	70,50	-1,23	125,5	-0,14	96,25	-0,69	1	118,5	-0,46	70,0	-0,27	72,0	-1,11	132,0	0,22	98,1	-0,52
39	108,5	-0,97	57,5	-1,38	59,50	-2,04	115,5	-0,69	85,25	-1,71	2	119,0	-0,43	58,5	-1,29	71,5	-1,15	126,0	-0,12	93,7	-0,92
27	117,0	-0,53	57,5	-1,38	60,0	-2,01	103,5	-1,36	84,50	-1,78	1	119,0	-0,43	57,5	-1,38	62,5	-1,82	103,5	-1,36	85,6	-1,68
88	123,0	-0,22	60,0	-1,16			92,0	-1,99	91,67	-1,12	2	129,0	0,08	79,5	0,57	71,5	-1,15	123,0	-0,28	100,7	-0,28
93	119,5	-0,40	77,5	0,39	101,0	1,04	120,5	-0,42	104,63	0,08	1	116,0	-0,58	75,0	0,17	102,5	1,15	121,5	-0,36	103,7	0,00
44	117,5	-0,32	73,5	0,37	53,0	-1,36	140,0	0,54	96,00	-0,23	4	119,0	-0,24	72,0	0,23	57,5	-1,03	142,0	0,65	97,6	-0,08
20	129,5	0,11	81,0	0,70	60,5	-1,97	116,0	-0,67	96,75	-0,65	2	128,5	0,06	83,0	0,88	62,0	-1,86	127,0	-0,06	100,1	-0,33
50	103,0	-1,25	71,5	-0,14	70,0	-1,26	125,5	-0,14	92,50	-1,04	4	97,5	-1,53	74,5	0,13	62,5	-1,82	123,0	-0,28	89,4	-1,33
95	97,5	-1,53	55,5	-1,56	74,0	-0,97	99,5	-1,58	81,63	-2,05	1	97,5	-1,53	46,5	-2,36	64,0	-1,71	97,0	-1,72	76,2	-2,55
108	119,5	-0,40	66,0	-0,63	88,0	0,08	120,0	-0,45	98,38	-0,50	1	120,0	-0,38	73,5	0,04	76,0	-0,82	114,5	-0,75	96,0	-0,72
63	120,5	-0,35	59,5	-1,20	62,5	-1,82	119,5	-0,47	90,50	-1,23	4	128,5	0,06	69,5	-0,32	67,0	-1,49	127,0	-0,06	98,0	-0,53
32	119,5	-0,40	61,0	-1,07	82,0	-0,37	114,0	-0,78	94,13	-0,89	1	122,5	-0,25	71,5	-0,14	82,5	-0,33	117,5	-0,58	98,5	-0,48
100	112,0	-0,79	80,0	0,61	69,5	-1,30	120,5	-0,42	95,50	-0,76	2	130,0	0,13	87,0	1,23	75,5	-0,85	122,0	-0,34	103,6	-0,01
37	99,0	-1,46	68,0	-0,45	67,0	-1,49	94,0	-1,88	82,0	-2,01	1	105,0	-1,15	85,0	1,06	67,5	-1,45	111,0	-0,94	92,1	-1,07
18	124,0	-0,17	58,0	-1,34	117,0	2,23	65,50	-3,45	91,1	-1,17	2	127,0	-0,02	93,0	1,77	123,0	2,68	99,5	-1,58	110,6	0,64
7	115,0	-0,64	93,0	1,77	75,0	-0,89	119,0	-0,50	100,5	-0,30	1	113,5	-0,71	97,0	2,12	85,0	-0,15	136,5	0,46	108,0	0,40
5	105,0	-1,15	61,0	-1,07	76,0	-0,82	121,5	-0,36	90,9	-1,19	1	106,0	-1,10	60,2	-1,14	77,0	-0,74	121,2	-0,38	91,1	-1,17
128	102,0	-1,30	60,5	-1,12	61,5	-1,90	114,0	-0,78	84,5	-1,78	6	101,7	-1,32	57,0	-1,43	61,5	-1,90	111,0	-0,94	82,8	-1,94
Média	113,86	-0,69	67,36	-0,51	70,00	-1,26	112,55	-0,86	92,04	-1,1	2	116,57	-0,55	72,79	-0,02	71,50	-1,15	119,73	-0,46	95,90	-0,72

Sup: superior; Temp: temporal; Inf: inferior; Med: média; Δ : intervalo; RNFL: fibras nervosas retinianas.

7.7 – Espessura das camadas das fibras nervosas retinianas (μm) e escore Z OCT do grupo controle (n= 39).

N	F/ M	IC	RNFL Superior	Z OCT Superior	RNFL Temporal	Z OCT Temporal	RNFL Nasal	Z OCT Nasal	RNFL Inferior	Z OCT Inferior	RNFL Média	Z OCT Média
1	M	12,9	116,50	-0,56	81,50	0,75	67,50	-1,45	124,50	-0,20	97,50	-0,20
2	F	8,7	99,00	-1,46	64,50	-0,76	62,00	-1,86	105,50	-1,25	82,75	-1,25
3	F	8,3	132,50	0,26	76,00	0,26	86,00	-0,07	125,50	-0,14	105,00	-0,14
4	F	8,0	117,00	-0,53	69,00	-0,36	83,00	-0,30	109,00	-1,05	94,50	-1,05
5	F	6,2	101,00	-1,35	70,00	-0,27	72,50	-1,08	119,50	-0,47	90,75	-0,47
6	F	8,0	127,50	0,01	75,50	0,21	71,00	-1,19	131,50	0,19	101,38	0,19
7	M	9,8	92,50	-1,79	68,00	-0,45	71,50	-1,15	102,00	-1,44	83,50	-1,44
8	F	13,1	138,50	0,57	72,00	-0,10	88,50	0,11	123,50	-0,25	105,63	-0,25
9	M	10,1	92,00	-1,82	66,50	-0,58	77,50	-0,71	105,00	-1,27	85,25	-1,27
10	F	8,9	105,50	-1,12	67,00	-0,54	76,50	-0,78	115,50	-0,69	91,13	-0,69
11	F	12,1	106,50	-1,07	68,50	-0,41	77,00	-0,74	101,00	-1,49	88,25	-1,49
12	M	7,3	114,50	-0,66	79,50	0,57	72,00	-1,11	107,50	-1,14	93,38	-1,14
13	F	-0,9	111,00	-0,84	57,50	-1,38	70,50	-1,23	123,00	-0,28	90,50	-0,28
14	M	9,3	125,50	-0,10	74,00	0,08	78,00	-0,67	122,00	-0,34	99,88	-0,34
15	M	10,5	110,00	-0,89	75,00	0,17	61,00	-1,93	100,00	-1,55	86,50	-1,55
16	M	10,6	95,50	-1,64	78,50	0,48	69,50	-1,30	90,00	-2,10	83,38	-2,10
17	M	9,5	99,50	-1,43	66,00	-0,63	66,00	-1,56	115,00	-0,72	86,63	-0,72
18	F	7,0	115,50	-0,61	74,00	0,08	92,50	0,41	126,50	-0,09	102,13	-0,09
19	M	12,3	112,50	-0,76	75,50	0,21	74,00	-0,97	111,00	-0,94	93,25	-0,94
20	F	8,1	116,00	-0,58	65,00	-0,72	73,00	-1,04	109,50	-1,03	90,88	-1,03
21	M	12,9	127,00	-0,02	68,50	-0,41	80,50	-0,48	120,50	-0,42	99,13	-0,42
22	F	10,8	105,50	-1,12	65,00	-0,72	89,00	0,15	108,50	-1,08	92,00	-1,08
23	M	13,8	115,00	-0,64	63,00	-0,89	74,50	-0,93	116,50	-0,64	92,25	-0,64
24	F	8,6	105,50	-1,12	61,50	-1,03	77,50	-0,71	119,50	-0,47	91,00	-0,47
25	M	9,5	113,50	-0,71	78,00	0,44	76,50	-0,78	133,00	0,27	100,25	0,27
26	M	9,9	103,50	-1,23	63,50	-0,85	69,50	-1,30	97,50	-1,69	83,50	-1,69
27	M	12,6	117,50	-0,51	78,50	0,48	75,50	-0,85	127,50	-0,03	99,75	-0,03
28	F	10,3	107,50	-1,02	78,50	0,48	77,00	-0,74	119,00	-0,50	95,50	-0,50
29	F	11,3	115,00	-0,64	67,50	-0,50	73,00	-1,04	117,00	-0,61	93,13	-0,61
30	F	10,4	121,00	-0,33	77,50	0,39	93,00	0,45	131,50	0,19	105,75	0,19
31	F	10,5	99,00	-1,46	54,50	-1,65	66,50	-1,52	97,00	-1,72	79,25	-1,72
32	M	9,3	109,00	-0,94	71,50	-0,14	85,50	-0,11	109,00	-1,05	93,75	-1,05
33	M	13,6	122,50	-0,25	76,00	0,26	83,00	-0,30	123,00	-0,28	101,13	-0,28
34	F	6,8	115,50	-0,61	59,00	-1,25	75,00	-0,89	123,00	-0,28	93,13	-0,28
35	F	9,2	101,00	-1,35	67,00	-0,54	71,50	-1,15	118,50	-0,53	89,50	-0,53
36	F	7,3	94,50	-1,69	69,00	-0,36	61,00	-1,93	103,00	-1,38	81,88	-1,38
37	F	9,4	109,00	-0,94	83,50	0,92	91,00	0,30	129,50	0,08	103,25	0,08
38	F	10,0	102,00	-1,30	79,50	0,57	82,50	-0,33	120,50	-0,42	96,13	-0,42
39	F	8,0	108,50	-0,97	72,50	-0,05	82,00	-0,37	120,50	-0,42	95,88	-0,42
Média	-	9,8	110,78	-0,85	70,71	-0,21	76,24	-0,80	115,42	-0,70	93,29	-0,70

F: sexo feminino; M: sexo masculino; IC: idade cronológica; RNFL: fibras nervosas retinianas.

8 – Referências bibliográficas

- 1- Friedman DI, Liu GT, Digre KB. Revised diagnostic criteria for the pseudotumor cerebri syndrome in adults and children. *Neurology*. 2013 Sep;81(13):1159-65.
- 2- Degan AJ, Levya LM. Pseudotumor Cerebri: Brief Review of Clinical Syndrome and Imaging Findings. *AJNR Am J Neuroradiol*. 2011 Dec;32:1986-93.
- 3- Ko MW, Liu GT. Pediatric idiopathic intracranial hypertension (Pseudotumor Cerebri). *Horm Res Paediatr*. 2010;74:381-9.
- 4- Peng KP, Fuh JL, Wang SJ. High-pressure headaches: idiopathic intracranial hypertension and its mimics. *Nat Rev Neurol*. 2012 Dec; 8(12):700-10.
- 5- Demeritt M, Shechtman D and Reynolds S. Idiopathic Intracranial Hypertension (IIH): Review & Updates. *Austin J Clin Ophthalmol*. 2014;1(7):1033.
- 6- Obinata K, Kamata A, Kinoshita K, Nakazawa T, Haruna H, Hosaka A et al. Prolonged intracranial hypertension after recombinant growth hormone therapy due to impaired CSF absorption. *Clin Pediatr Endocrinol*. 2010;19(2):39-44.
- 7- Noto R, Maneatis T, Frane J, Alexander K, Lippe B, Aaron Davis D. Intracranial hypertension in pediatric patients treated with recombinant human growth hormone: data from 25 years of the Genentech National Cooperative Growth Study. *J Pediatr Endocr Met*. 2011 Aug;24(9-10):627-31.
- 8- Koller EA, Stadel BV, Malozowski SN. Papilledema in 15 renally compromised patients treated with growth hormone. *Pediatric Nephrology*. 1997 July;11(4):451-4.
- 9- Crock PA, McKenzie JD, Nicoll AM, Howard NJ, Cutfield W, Shield LK et al. Benign intracranial hypertension and recombinant growth hormone therapy in Australia and New Zealand. *Acta Paediatr*. 1998 Apr;87(4):381-6.
- 10- Reeves GD, Doyle DA. Growth hormone treatment and pseudotumor cerebri: coincidence or close relationship? *J Pediatr Endocrinol Metab*. 2002 May;15(Suppl 2):723-30.
- 11- Wilton P. Adverse events reported in KIGS. In: Ranke MB, Price DA, Reiter EO. *Growth hormone therapy in pediatrics—20 years of KIGS*. Basel: Karger; 2007;432-41.
- 12- Bell J, Parker KL, Swinford RD, Hoffman AR, Maneatis T, Lippe B. Long-term safety of recombinant human growth hormone in children. *J Clin Endocrinol Metab*. 2010 Jan. 95(1):167-77.

- 13- Tibussek D, Distelmaier F, von Kries R, Mayatepek E. Pseudotumor cerebri in childhood and adolescence - results of a Germany-wide ESPED-survey. *Klin Padiatr.* 2013 Mar;225(2):81-5.
- 14- Besch D, Makowski C, Steinborn MM, Bonfig W, Sadowski B. Visual loss without headache in children with pseudotumor cerebri and growth hormone treatment. *Neuropediatrics.* 2013 Aug;44(4):203-7.
- 15- Lim M, Kurian M, Penn A, Calver D, and Lin J-P. Visual failure without headache in idiopathic intracranial hypertension. *Arch Dis Child.* 2005 Feb;90(2):206-10.
- 16- Wraige E, Chandler C, Pohl KRE. Idiopathic intracranial hypertension: is papilloedema inevitable? *Arch Dis Child.* 2002 Sep;87(3):223-4.
- 17- Andrews LE, Liu GT, Ko MW. Idiopathic Intracranial Hypertension and Obesity. *Horm Res Paediatr* 2014;81:217-25.
- 18- Monteiro MLR, Moura FC. Aspectos oftalmológicos da síndrome da hipertensão intracraniana idiopática (pseudotumor cerebral). *Rev. Bras. Oftalmol.* 2008;67(4):196-203.
- 19- Rogers AH, Rogers GL, Bremer DL, McGregor ML. Pseudotumor cerebri in children receiving recombinant human growth hormone. *Ophthalmology.* 1999;106(6):1186-90.
- 20- Sánchez-Tocino H, Bringas R, Iglesias D, González-Pérez A, Del Villar-Galán R. Utility of Optic Coherence Tomography (OCT) in the follow-up of idiopathic intracranial hypertension in childhood. *Arch Soc Esp Oftalmol.* 2006; 81:383-90.
- 21- Schirmer CM, Hedges TR III. Mechanisms of visual loss in papilledema. *Neurosurg Focus.* 2007 Nov;23(5):1-8.
- 22- Wolf-Schnurrbusch UEK, Ceklic L, Brinkmann CK, Iliev ME, Frey M, Rothenbuehler SP et al. Macular thickness measurements in healthy eyes using six different optical coherence tomography instruments. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2009 July;50(7):3432-7.
- 23- Turk A, Ceylan OM, Arici C, Keskin S, Erdurman C, Durukan AH et al. Evaluation of the nerve fiber layer and macula in the eyes of healthy children using spectral-domain optical coherence tomography. *Am J Ophthalmol.* 2012 Mar;153(3):552-9.
- 24- Elia N, Pueyo V, Altemir I, Oros D, Emilio Pablo L. Normal reference ranges of optical coherence tomography parameters in childhood. *Br J Ophthalmol.* 2012;96(5):665-70.

- 25- Kaufhold F, Kadas EM, Schmidt C, Kunte H, Hoffmann J, Zimmermann H et al. Optic Nerve Head Quantification in Idiopathic Intracranial Hypertension by Spectral Domain OCT. PLoS ONE. 2012 May;7(5):e36965.
- 26- Skau M, Yri H, Sander B, Gerds TA, Milea D, Jensen R. Diagnostic value of optical coherence tomography for intracranial pressure in idiopathic intracranial hypertension. Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol. 2013 Feb; 251(2):567-74.
- 27- Barrio-Barrio J, Noval S, Galdós M, Ruiz-Canela M, Bonet E, Capote M et al. Multicenter Spanish study of spectral-domain optical coherence tomography in normal children. Acta Ophthalmol. 2013 Feb;91(1):e56-63.
- 28- Rebolleda G, Muñoz-Negrete FJ. Follow-up of mild papilledema in idiopathic intracranial hypertension with optical coherence tomography. Invest Ophthalmol Vis Sci. 2009 Nov;50(11):5197-200.
- 29- Altemir I, Pueyo V, Elía N, Polo V, Larrosa JM, Oros D. Reproducibility of optical coherence tomography measurements in children. Am J Ophthalmol. 2013 Jan;155(1):171-6.
- 30- Longui CA, Rocha AJ, Menezes DM, Leite FM, Calliari LE, Kochi C et al. Fast acquisition sagittal T1 magnetic resonance imaging (FAST1-MRI): a new imaging approach for the diagnosis of growth hormone deficiency. [J Pediatr Endocrinol Metab](#). 2004 Aug;17(8):1111-4.
- 31- Huang J, Liu X, Wu Z, Guo X, Xu H, Dustin L et al. Macular and retinal nerve fiber layer thickness measurements in normal eyes with the Stratus OCT, the Cirrus HD-OCT, and the Topcon 3D OCT-1000. J Glaucoma. 2011 Feb;20(2):118-25.
- 32- Malozowski S, Tanner LA, Wysowski DK, Fleming GA, Stadel BV. Benign intracranial hypertension in children with growth hormone deficiency treated with growth hormone. J Pediatr. 1995 Jun;126(6):996-9.
- 33- El-Dairi MA, Holgado S, O'Donnell T, Buckley EG, Asrani S, Freedman SF. Optical coherence tomography as a tool for monitoring pediatric pseudotumor cerebri. J AAPOS. 2007 Dec;11(6):564-70.
- 34- Marzoli SB, Ciasca P, Curone M, Cammarata G, Melzi L, Criscuoli A et al. Quantitative analysis of optic nerve damage in idiopathic intracranial hypertension (IIH) at diagnosis. Neurol Sci. 2013 May;34 (Suppl 1):S143-5.
- 35- Darendeliler F, Karagiannis G, Wilton P. Headache, idiopathic intracranial hypertension and slipped capital femoral epiphysis during growth hormone treatment: A safety update from the KIGS database. Horm Res. 2007;68(Suppl 5):41-7.
- 36- Thurtell MJ, Wall M. Idiopathic intracranial hypertension (pseudotumor cerebri): recognition, treatment, and ongoing management. Curr Treat Options Neurol. 2013 Feb;15(1):1-12.

- 37- [Nalcacioglu-Yuksekkaya P](#), [Sen E](#), [Yilmaz S](#), [Elgin U](#), [Gunaydin S](#), [Aycan Z](#). Decreased retinal nerve fiber layer thickness in patients with congenital isolated growth hormone deficiency. [Eur J Ophthalmol](#). 2014 Nov-Dec;24(6):873-8.
- 38- Tariq YM, Pai A, Li H, Afsari S, Gole GA, Burlutsky G, Mitchell P. Association of Birth Parameters with OCT Measured Macular and Retinal Nerve Fiber Layer Thickness. *IOVS*, March 2011, 52(3):1709-15.
- 39- Pawar N, Maheshwari D, Ravindran M, Ramakrishnan R. Retinal nerve fiber layer thickness in normal Indian pediatric population measured with optical coherence tomography. *Indian J Ophthalmol*. 2014 Apr;62(4):412-8.
- 40- Al-Haddad C, Barikian A, Jaroudi M, Massoud V, Tamim H, Nouredin B. Spectral domain optical coherence tomography in children: normative data and biometric correlations. *BMC Ophthalmology*. 2014 April;14:53-61.
- 41- Yanni SE, Wang J, Cheng CS, Locke KI, Wen Y, Birch DG et al. Normative reference ranges for the retinal nerve fiber layer, macula, and retinal layer thicknesses in children. *Am J Ophthalmol*. 2013 Feb;155(2):354-60.e1.
- 42- Bentaleb-Machkour Z, Jouffroy E, Rabilloud M, Grange JD, Kodjikian L. Comparison of central macular thickness measured by three OCT models and study of interoperator variability. *The Scientific World Journal*. 2012; 2012:842795.
- 43- Giani A, Cigada M, Choudhry N, Deiro AP, Oldani M, Pellegrini M et al. Reproducibility of retinal thickness measurements on normal and pathologic eyes by different optical coherence tomography instruments. *Am J Ophthalmol*. 2010 Dec;150(6):815-24.
- 44- Pierro L, Gagliardi M, Iuliano L, Ambrosi A, Bandello F. Retinal nerve fiber layer thickness reproducibility using seven different OCT instruments. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2012 Aug;53(9):5912-20.

RESUMO

Tomografia de Coerência Óptica (OCT): uma ferramenta útil na avaliação de risco para hipertensão intracraniana em pacientes tratados com GH

Thaís Kataoka Homma. Dissertação de Mestrado. São Paulo – 2015.

INTRODUÇÃO: Cefaleia é uma queixa comum em crianças. O início ou agravamento da dor de cabeça também é conhecido durante o uso do GH e pode exigir o diagnóstico diferencial com hipertensão intracraniana (HIC). Exame oftalmológico completo, angiografia, SNC- RNM e medição da pressão do líquido cefalorraquidiano têm sido utilizados para confirmar o diagnóstico. Mais recentemente, com a disponibilidade de equipamentos de terceira geração e valores de referência para crianças, a tomografia de coerência óptica (OCT) tem sido proposta como uma ferramenta útil na identificação de HIC. **OBJETIVOS:** (i) determinar a espessura das fibras nervosas retinianas (RNFL) medida pela OCT antes e após o início do tratamento com hormônio de crescimento; (ii) correlacionar a espessura das fibras nervosas retinianas com sinais sugestivos de HIC; (iii) avaliar a utilidade da OCT em identificar pacientes de risco evolutivo para HIC em uso de hormônio de crescimento. **PACIENTES E MÉTODOS:** Avaliou-se 137 pacientes com idade entre 5.7 e 19.8 anos, 82 meninos e 55 meninas, sem doença ocular, recebendo GH por 2.5 (\pm 3.0) anos. Em 18 pacientes foi realizada a avaliação pré e após 1 a 6 meses do início de tratamento com GH. Valores de espessura da RNFL foram obtidos na OCT (TOPCON 3D - 1000, Japão). Os resultados foram descritos em SDS e corrigido de acordo com os valores de referência para a idade e aparelho de OCT. **RESULTADOS:** Média: -0.77 (\pm 0.84); Superior: -0.58(\pm 0.70); Temporal: -0.12(\pm 0.80); Nasal: 0.53 (\pm 0.91); Inferior: -0.75(\pm 0.74). Nos pacientes avaliados antes e após a introdução do GH, foi observado aumento da espessura das RNFL nos quadrantes temporal inferior e na média dos quadrantes (Teste t pareado; $p < 0.05$), com aumento do escore Z médio em 0.36. Houve correlação entre a média da espessura da RNFL e tempo de utilização de GH (Coeficiente de correlação de Pearson - $r: 0.16$; $p: 0.05$) e a idade atual (Coeficiente de correlação de Pearson - $r: 0.18$; $p: 0.03$). Não houve correlação entre zIMC, zIGF-1 e pico de GH com a espessura média das RNFL. O sexo, estadió puberal e diagnóstico de deficiência ou não de GH também não tiveram significância. Comparando pacientes com e sem edema de papila encontramos diferença estatística (Teste t - $p: 0.02$) entre os dois, com valores mais altos no grupo edema de papila: -0.97(\pm 0.77) X -0.51 (\pm 0.66). Não encontramos correlação entre as variáveis clínicas e os grupos com e sem edema de papila. A ampla dispersão dos valores de espessura da RNFL em ambos os grupos não permitiu a definição de um ponto de corte para o diagnóstico de edema de papila. **CONCLUSÃO:** Existe aumento médio na espessura das RNFL após a introdução do GH, com aumento médio do escore Z em 0.36. Pacientes mais jovens e com menor tempo de tratamento apresentam maior espessura das RNFL. Pacientes com edema de papila diagnosticado por fundoscopia apresentam aumento significativo da espessura das fibras nervosas retinianas quando comparados aos pacientes sem edema de papila. OCT é um método não invasivo que pode ser útil na identificação de risco de HIC em pacientes pediátricos sob terapia com GH.

Palavras-chave: 1. Hormônio do crescimento 2. Tomografia de coerência óptica 3. Pseudotumor cerebral 4. Hipertensão intracraniana 5. Papiledema

ABSTRACT

Optical Coherence Tomography (OCT) As a Tool to Identify Risk of Idiopathic
Intracranial Hypertension in Pediatric Patients under GH Therapy

Thaís Kataoka Homma. Dissertação de Mestrado. São Paulo – 2015.

BACKGROUND: Headache is a common complaint in children. Onset or worsening of headache is also referred during use of GH and may require the differential diagnosis of intracranial hypertension (IH). Complete ophthalmologic examination, angiography, NCS- MRI and measurement of cerebrospinal fluid pressure (CSF) have been used to confirm the diagnosis. More recently, with the availability of third-generation equipment and reference values for children, the optical coherence tomography (OCT) has been proposed as a useful tool in the identification of IH. **AIM:** (i) To determine the retinal nerve fiber layer (RNFL) thickness measured by OCT before and after beginning of GH treatment; (ii) correlating the RNFL thickness with suggestive IH signs; (iii) evaluate the utility of OCT to identify evolutionary patients at IH risk in use of GH. **PATIENTS AND METHODS:** We evaluated 137 patients aged between 5.7 and 19.8 years, 82 boys and 55 girls without ocular disease, receiving GH for $2.5 (\pm 3.0)$ years. In 18 patients, we evaluated at beginning and between 1 to 6 months after beginning of GH treatment. RNFL thickness values were obtained in the OCT (TOPCON 3D OCT 1000, Japan). The RNFL results were described in SDS and corrected according the reference values for age and OCT device. **RESULTS:** Average: $-0.77 (\pm 0.84)$; Superior: $-0.58 (\pm 0.70)$; Temporal: $-0.12 (\pm 0.80)$; Nasal: $0.53 (\pm 0.91)$; Inferior: $-0.75 (\pm 0.74)$. In patients evaluated before and after the GH beginning was observed increase in the RNFL thickness in inferior, temporal and in the average of quadrants (paired t test - $p < 0.05$), with an increase of 0.36 on an average Z score. There was a correlation between the average RNFL thickness and time of GH treatment (Pearson correlation coefficient - $r: 0.16$; $p: 0.05$) and the age (Pearson correlation coefficient - $r: 0.18$; $p: 0.003$). There was no correlation between zIMC, zIGF-1 and GH peak and the average RNFL thickness. Gender, pubertal stage and diagnosis of deficiency or non-deficiency of GH also had no significance. Comparing patients with and without papilledema we found statistics difference (t test - $p: 0.02$) between them, with higher values in papilledema group: $-0.97 (\pm 0.77)$ X $-0.51 (\pm 0.66)$. We found no correlation between clinical variables and the groups with and without papilledema. The wide dispersion of RNFL thickness values in both groups did not allow the definition of a papilledema cut off. **CONCLUSION:** There is an increase in 0.36 in the average of RNFL thickness after the GH beginning. Younger patients with less time of GH treatment have a higher RNFL thickness. Patients with papilledema diagnosed by funduscopy had a higher RNFL thickness compared to patients without papilledema. OCT is a noninvasive method that can be used to identify the risk of IH in pediatric patients under GH therapy.

Keywords: 1. Growth hormone 2. Optical coherence tomography 3. Pseudotumor cerebri 4. Intracranial hypertension 5. Papilledema.