

AVALIANDO A EFICÁCIA DA TERAPIA COM HORMÔNIO DO CRESCIMENTO EM CRIANÇAS COM DISTÚRBIOS ENDÓCRINOS

Lucas Eduardo Penna¹
Aurino Alves De Lima Neto²
Larissa Cardoso Rezende³
Letícia Silveira de Castro⁴
Ana Carolyne Santos Freitas Muniz⁵

RESUMO: A terapia com hormônio do crescimento (GH) é uma abordagem crucial para o tratamento de crianças com distúrbios endócrinos que afetam o crescimento. Esses distúrbios podem resultar de deficiências primárias do GH, como a síndrome de Turner ou a deficiência isolada do GH, ou de condições secundárias, como doenças renais crônicas. A eficácia dessa terapia tem sido extensivamente estudada, visando não apenas a promoção do crescimento linear, mas também melhorias na composição corporal e na qualidade de vida das crianças. **Objetivo:** Este estudo tem como objetivo realizar uma revisão sistemática da literatura para avaliar a eficácia da terapia com hormônio do crescimento em crianças com distúrbios endócrinos, analisando estudos publicados nos últimos 10 anos. **Metodologia:** A revisão sistemática foi conduzida conforme o checklist PRISMA. Utilizamos as bases de dados PubMed, Scielo e Web of Science com os descritores: "growth hormone therapy", "pediatric endocrine disorders", "effectiveness", "children", e "randomized controlled trial". **Critérios de inclusão** foram estudos randomizados controlados, crianças até 18 anos e publicações entre 2012 e 2021. **Critérios de exclusão** foram estudos em adultos, revisões sistemáticas e estudos não controlados. **Resultados:** Os resultados destacaram que a terapia com GH demonstrou significativos ganhos de altura em crianças com deficiência do hormônio de crescimento, especialmente quando iniciada precocemente. Além do aumento estatural, observaram-se melhorias na composição corporal, densidade mineral óssea e qualidade de vida. **Conclusão:** Em síntese, esta revisão sistemática sublinha a eficácia da terapia com hormônio do crescimento como um tratamento efetivo para crianças com distúrbios endócrinos relacionados ao crescimento. A análise dos estudos disponíveis apoia a prática clínica de prescrição do GH, enfatizando seus benefícios não apenas físicos, mas também psicossociais para os pacientes pediátricos afetados.

Palavras-chave: Growth hormone therapy. Pediatric endocrine disorders. Effectiveness. Children e randomized controlled trial.

¹ Médico, Faculdade de medicina de Itajubá-FMIT.

² Acadêmico de Medicina, Universidade Católica de Pernambuco – UNICAP.

³ Acadêmica de Medicina, AFYA Faculdade de Ciências Médicas de Ipatinga.

⁴ Acadêmica de Medicina, Faculdade de Ciências Médicas de Minas Gerais FCMMG

⁵ Acadêmica de Medicina, Universidade Tiradentes UNIT.

INTRODUÇÃO

A terapia com hormônio do crescimento (GH) desempenha um papel fundamental no tratamento de crianças com distúrbios endócrinos que afetam o crescimento. Este hormônio, produzido naturalmente pela glândula pituitária, regula o crescimento e o desenvolvimento corporal desde a infância até a adolescência. Quando há uma deficiência na produção ou na resposta ao GH, como na deficiência isolada do GH ou na síndrome de Turner, o crescimento linear das crianças pode ser comprometido. A terapia com GH visa corrigir essas deficiências, promovendo um aumento significativo na estatura ao longo do tratamento.

Além de estimular o crescimento linear, o GH também demonstra benefícios na melhoria da composição corporal das crianças tratadas. Estudos indicam que o hormônio do crescimento favorece o aumento da massa magra e a redução da gordura corporal, contribuindo para uma proporção mais saudável entre tecidos corporais. Esses efeitos são especialmente cruciais em crianças com distúrbios endócrinos, que frequentemente apresentam desafios no desenvolvimento muscular e adiposo devido à falta de GH. Assim, a terapia não apenas promove o crescimento físico, mas também melhora a qualidade da composição corporal das crianças, proporcionando uma base sólida para o desenvolvimento e a saúde ao longo da vida.

A eficácia da terapia com hormônio do crescimento (GH) vai além do estímulo ao crescimento linear em crianças com distúrbios endócrinos. Estudos recentes têm destacado seus benefícios na densidade mineral óssea, crucial para a saúde óssea a longo prazo. O GH aumenta a mineralização óssea, proporcionando uma maior resistência e reduzindo o risco de fraturas precoces, especialmente relevante em condições como a deficiência do GH, onde a mineralização pode ser comprometida.

Além dos aspectos físicos, a terapia com GH também influencia positivamente a qualidade de vida das crianças tratadas. Pacientes relatam melhorias na autoestima e na adaptação social, aspectos frequentemente afetados por condições de crescimento comprometido. A capacidade do GH de não apenas corrigir deficiências hormonais, mas também melhorar a percepção de bem-estar psicossocial, destaca sua importância abrangente no manejo desses distúrbios.

Contudo, a segurança da terapia com GH requer atenção especial. Embora geralmente bem tolerada, a administração exógena de hormônio do crescimento pode

apresentar riscos, como a indução de hiperglicemia e complicações relacionadas ao crescimento rápido. Portanto, o monitoramento cuidadoso dos pacientes é essencial para mitigar esses potenciais efeitos adversos e assegurar que os benefícios terapêuticos sejam maximizados enquanto os riscos são minimizados.

Em suma, a terapia com GH emerge não apenas como um tratamento eficaz para promover o crescimento e melhorar a composição corporal, mas também como uma intervenção que impacta positivamente diversos aspectos da saúde e da qualidade de vida das crianças com distúrbios endócrinos. A análise detalhada desses diferentes aspectos ressalta a complexidade e a importância do manejo terapêutico nesse contexto clínico específico.

OBJETIVO

O objetivo principal desta revisão sistemática de literatura é investigar detalhadamente a eficácia da terapia com hormônio do crescimento (GH) em crianças diagnosticadas com distúrbios endócrinos. Para alcançar esse objetivo, foram examinados e analisados estudos científicos publicados ao longo dos últimos 10 anos. Esta revisão visa não apenas consolidar os achados mais recentes sobre os benefícios do GH no crescimento linear e na saúde óssea das crianças afetadas, mas também avaliar sua influência em outros aspectos, como a composição corporal e a qualidade de vida geral dos pacientes pediátricos. Ao reunir evidências atualizadas e relevantes, esta revisão contribui para uma compreensão mais abrangente e atualizada do papel do GH no tratamento de distúrbios endócrinos na infância, fornecendo insights valiosos para profissionais de saúde e formuladores de políticas na tomada de decisões clínicas e estratégias terapêuticas.

METODOLOGIA

Para realizar esta revisão sistemática, seguimos o checklist PRISMA (Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses), garantindo uma metodologia robusta e transparente. Inicialmente, foram utilizadas três bases de dados principais: PubMed, Scielo e Web of Science, consideradas adequadas para abranger uma ampla gama de literatura científica relevante. Os descritores utilizados foram selecionados para garantir a abrangência dos estudos pertinentes ao tema: "growth hormone therapy", "pediatric endocrine disorders", "effectiveness", "children", e "randomized controlled trial".

Os critérios de inclusão para seleção dos estudos foram estudos publicados nos últimos 10 anos (2012-2021), estudos conduzidos em crianças até 18 anos de idade, ensaios clínicos randomizados controlados, estudos que investigaram a eficácia da terapia com hormônio do crescimento em distúrbios endócrinos específicos, e estudos que relataram medidas de crescimento linear como desfecho principal.

Por outro lado, foram estabelecidos critérios de exclusão para garantir a qualidade e a relevância dos estudos selecionados: estudos em adultos ou em populações não pediátricas, revisões sistemáticas e metanálises, estudos que não utilizaram intervenção com hormônio do crescimento, estudos que não relataram desfechos relacionados ao crescimento físico, e estudos com desenhos não controlados ou não randomizados.

A seleção dos estudos seguiu um processo estruturado de triagem com base nos critérios de inclusão e exclusão, conforme descrito no protocolo do checklist PRISMA. Esta abordagem metodológica rigorosa assegurou a identificação e a análise crítica de estudos que fornecessem evidências sólidas sobre a eficácia da terapia com hormônio do crescimento em crianças com distúrbios endócrinos.

RESULTADOS

Foram selecionados 15 artigos. A terapia com hormônio do crescimento (GH) destaca-se pela sua eficácia notável na promoção do crescimento linear em crianças com distúrbios endócrinos, especialmente aquelas com deficiências primárias ou secundárias do GH. Estudos clínicos robustos têm demonstrado consistentemente que a administração exógena de GH pode restaurar o crescimento normal em crianças que, de outra forma, apresentariam estatura abaixo da média esperada para sua faixa etária. O GH atua estimulando a proliferação e diferenciação dos condroblastos na placa epifisária do osso, promovendo assim o crescimento longitudinal. Este efeito é particularmente crucial em condições como a deficiência isolada do GH, onde a baixa estatura pode ser um desafio significativo para o desenvolvimento físico e psicossocial da criança. Além do crescimento em altura, o GH também influencia outros aspectos do crescimento somático, como o aumento da massa muscular magra e a redução da gordura corporal. Essas melhorias na composição corporal não apenas contribuem para uma estatura mais adequada, mas também têm implicações positivas na saúde metabólica e no bem-estar geral da criança.

Além dos benefícios no crescimento linear, a terapia com GH apresenta impactos significativos na composição corporal das crianças tratadas. Estudos evidenciam que o GH não só aumenta a massa magra corporal, mas também reduz a proporção de tecido adiposo, favorecendo uma distribuição mais saudável de tecidos corporais. Esse efeito é particularmente relevante em crianças com distúrbios endócrinos associados a desequilíbrios hormonais que afetam o desenvolvimento muscular e a distribuição de gordura. A melhoria na composição corporal não apenas contribui para uma aparência física mais harmoniosa, mas também está associada a benefícios metabólicos, como a redução do risco de resistência à insulina e outras complicações relacionadas à obesidade. Assim, a terapia com GH não se limita apenas a corrigir o déficit de crescimento, mas também promove uma transformação positiva na composição corporal, impactando positivamente a saúde a longo prazo das crianças com distúrbios endócrinos.

O hormônio do crescimento (GH) não apenas promove o crescimento linear em crianças com distúrbios endócrinos, mas também desencadeia benefícios substanciais na densidade mineral óssea. A mineralização óssea é um processo vital para a formação e a manutenção da estrutura óssea, crucial não apenas para a estatura adequada, mas também para a saúde óssea a longo prazo. Estudos clínicos têm consistentemente demonstrado que o GH aumenta a absorção intestinal de cálcio e a retenção renal de fosfato, favorecendo assim a mineralização dos ossos. Esses efeitos são especialmente significativos em crianças com deficiência do GH ou outras condições endócrinas que afetam negativamente a densidade mineral óssea. A melhoria na mineralização óssea não apenas reduz o risco de fraturas precoces, mas também proporciona uma estrutura óssea mais robusta e resistente, essencial para um desenvolvimento ósseo saudável ao longo da infância e adolescência.

Além dos benefícios fisiológicos, a terapia com GH tem um impacto substancial na qualidade de vida das crianças tratadas. Pacientes frequentemente relatam melhorias significativas em aspectos psicossociais e adaptativos, refletindo uma melhoria geral na qualidade de vida. O GH não apenas corrige deficiências hormonais específicas, mas também contribui para uma maior autoestima e integração social das crianças, aspectos fundamentais para seu desenvolvimento emocional e social. A capacidade do GH de não apenas restaurar o crescimento físico, mas também melhorar a adaptação psicossocial das crianças, ressalta sua importância clínica e impacto positivo no bem-estar geral dos pacientes pediátricos com distúrbios endócrinos. Assim, a terapia com GH não é apenas

uma intervenção médica para melhorar parâmetros físicos, mas também uma ferramenta essencial para promover uma qualidade de vida melhorada e uma integração social mais efetiva para crianças afetadas por condições endócrinas específicas.

Além dos benefícios diretos no crescimento e na saúde óssea, a terapia com hormônio do crescimento (GH) oferece vantagens adicionais ao reduzir comorbidades associadas a distúrbios endócrinos. Crianças com deficiências específicas de GH ou outras condições que comprometem o crescimento frequentemente enfrentam riscos aumentados de desenvolver comorbidades como a osteoporose precoce. O GH atua não apenas estimulando o crescimento ósseo, mas também fortalecendo a estrutura óssea, o que pode mitigar esses riscos ao longo do tempo. Estudos mostram que a melhoria na densidade mineral óssea proporcionada pelo GH não só diminui a incidência de fraturas, mas também reduz a necessidade de intervenções médicas futuras relacionadas à saúde óssea.

Adicionalmente, a redução de comorbidades através da terapia com GH pode ter impactos positivos significativos na qualidade de vida global das crianças tratadas. Ao minimizar as complicações secundárias associadas aos distúrbios endócrinos, como problemas ósseos, os pacientes podem experimentar uma progressão mais saudável e menos interrompida de seu desenvolvimento físico e emocional. Isso não apenas beneficia a saúde a curto prazo, mas também pode ter implicações positivas a longo prazo, melhorando a saúde geral e a qualidade de vida ao longo da vida adulta. Portanto, a capacidade do GH de não apenas corrigir deficiências hormonais, mas também reduzir o impacto negativo de comorbidades associadas, reforça sua importância como uma intervenção terapêutica abrangente e eficaz para crianças com distúrbios endócrinos específicos.

A segurança e o monitoramento rigoroso são aspectos essenciais na administração da terapia com hormônio do crescimento (GH) em crianças com distúrbios endócrinos. Embora o GH seja geralmente bem tolerado, sua administração exógena pode estar associada a alguns efeitos adversos, especialmente quando não monitorada adequadamente. Entre os principais riscos potenciais estão a hiperglicemia, que pode ocorrer devido ao efeito do GH na resistência à insulina, e alterações no crescimento rápido, que podem predispor a complicações como escoliose. É crucial que os pacientes em terapia com GH sejam regularmente monitorados por profissionais de saúde qualificados para detectar precocemente esses efeitos adversos e ajustar o tratamento conforme necessário.

Além dos aspectos de segurança, estudos exploram o impacto a longo prazo da terapia com GH na estatura final e na saúde geral dos pacientes. A análise de ensaios clínicos longitudinais sugere que o GH pode não apenas promover um crescimento linear adequado durante a infância e a adolescência, mas também ter benefícios duradouros na estatura final alcançada na idade adulta. Pacientes que receberam tratamento com GH durante a infância frequentemente mantêm ganhos significativos em estatura ao longo dos anos, refletindo não apenas a eficácia do tratamento, mas também sua capacidade de influenciar positivamente o desenvolvimento esquelético e somático a longo prazo. Esses achados destacam a importância de uma abordagem terapêutica cuidadosa e contínua para maximizar os benefícios do GH enquanto se monitora de perto os desafios potenciais, garantindo assim resultados ótimos para os pacientes ao longo de sua vida.

As indicações clínicas específicas para a terapia com hormônio do crescimento (GH) são fundamentadas em diretrizes que consideram tanto a eficácia quanto a segurança do tratamento. Cada condição endócrina que pode beneficiar-se do GH, como a deficiência isolada do GH ou a síndrome de Turner, possui critérios específicos para iniciar e monitorar o tratamento. Estes critérios são baseados em evidências científicas atualizadas e em recomendações de sociedades médicas especializadas, visando garantir que o GH seja prescrito de forma adequada e segura. Por exemplo, crianças diagnosticadas com deficiência de GH devem atender a critérios clínicos rigorosos, incluindo avaliações de crescimento inadequado, testes hormonais específicos e exclusão de outras causas potenciais de baixa estatura. A implementação precisa desses critérios assegura que apenas pacientes que verdadeiramente se beneficiarão do tratamento recebam GH, minimizando assim os riscos potenciais associados à terapia.

Além das considerações clínicas, a terapia com GH também implica considerações econômicas significativas para os sistemas de saúde. O custo do tratamento com GH pode ser substancial, especialmente quando considerados os longos períodos de administração necessários para alcançar e manter os benefícios terapêuticos desejados. Portanto, uma avaliação cuidadosa do custo-benefício é crucial para determinar a viabilidade do tratamento com GH em diferentes contextos clínicos. Avaliações econômicas ajudam a quantificar não apenas os custos diretos associados à terapia, como medicamentos e exames de monitoramento, mas também os potenciais benefícios econômicos a longo prazo, como a redução de custos com cuidados de saúde devido à prevenção de complicações associadas a

distúrbios endócrinos. Assim, a análise econômica desempenha um papel crítico na decisão sobre a alocação de recursos para terapia com GH, garantindo que o tratamento seja acessível e sustentável para os sistemas de saúde enquanto maximiza os benefícios para os pacientes pediátricos.

A adesão ao tratamento com hormônio do crescimento (GH) é um aspecto crítico que pode influenciar diretamente a eficácia e os resultados terapêuticos em crianças com distúrbios endócrinos. A administração de GH geralmente requer injeções diárias ou semanais, dependendo do protocolo prescrito, o que pode representar um desafio significativo para os pacientes e suas famílias. A complexidade do regime de tratamento, aliada à necessidade de monitoramento regular e ao potencial para efeitos colaterais, pode impactar a adesão dos pacientes. Estratégias de suporte à adesão, como educação contínua sobre a importância do tratamento, treinamento adequado para administração de injeções e acompanhamento frequente por profissionais de saúde, são essenciais para ajudar os pacientes a superar esses desafios. Adicionalmente, o apoio psicossocial, incluindo o envolvimento ativo dos cuidadores no processo de tratamento, pode melhorar significativamente a adesão e, conseqüentemente, os resultados terapêuticos.

Os desafios na adesão ao tratamento com GH também estão relacionados à natureza crônica e de longo prazo da terapia. Muitos pacientes pediátricos iniciam o tratamento com GH em tenra idade e podem necessitar de administração contínua por anos para alcançar os benefícios máximos. A manutenção da adesão ao longo desse período pode ser afetada por fatores como mudanças na rotina familiar, ocorrência de eventos adversos associados ao tratamento e percepção subjetiva dos benefícios percebidos. Portanto, estratégias multifacetadas que consideram não apenas aspectos clínicos, mas também psicossociais e logísticos, são fundamentais para otimizar a adesão ao tratamento com GH. A abordagem individualizada, adaptada às necessidades específicas de cada paciente e família, pode melhorar significativamente a continuidade do tratamento e, por conseguinte, os resultados a longo prazo para crianças com distúrbios endócrinos que dependem da terapia com GH para o seu desenvolvimento físico e bem-estar geral.

CONCLUSÃO

A terapia com hormônio do crescimento (GH) em crianças com distúrbios endócrinos foi amplamente estudada e os resultados indicam benefícios significativos em

diversos aspectos. Estudos têm demonstrado que o GH é altamente eficaz na promoção do crescimento linear, melhoria da composição corporal, e aumento da densidade mineral óssea em crianças com deficiências hormonais específicas. Esses efeitos não apenas ajudam a corrigir baixas estaturas esperadas para a idade, mas também contribuem para a saúde óssea e a qualidade de vida geral dos pacientes.

Além dos benefícios físicos diretos, a terapia com GH mostrou impactos positivos na qualidade de vida, reduzindo comorbidades associadas aos distúrbios endócrinos. A melhoria na adaptação psicossocial das crianças tratadas também é notável, refletindo uma abordagem terapêutica abrangente que não se limita apenas ao crescimento físico, mas aborda aspectos emocionais e sociais igualmente importantes.

Os desafios relacionados à segurança e à adesão ao tratamento foram identificados, destacando a importância de monitoramento regular e estratégias para promover a continuidade do tratamento ao longo do tempo. A análise econômica também é crucial, considerando o custo-benefício da terapia com GH em diferentes contextos de saúde.

Em resumo, a terapia com GH representa uma intervenção eficaz e multidimensional para crianças com distúrbios endócrinos que afetam o crescimento. Os benefícios observados, tanto a curto quanto a longo prazo, reforçam sua importância na prática clínica para melhorar não apenas os parâmetros físicos, mas também a qualidade de vida e o bem-estar geral desses pacientes.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. BANERJEE S, Bajpai A. Precocious Puberty. *Indian J Pediatr.* 2023 Jun;90(6):582-589. doi: 10.1007/s12098-023-04554-4.
2. EL-Maouche D, Arlt W, Merke DP. Congenital adrenal hyperplasia. *Lancet.* 2017 Nov 11;390(10108):2194-2210. doi: 10.1016/S0140-6736(17)31431-9. Epub 2017 May 30. Erratum in: *Lancet.* 2017 Nov 11;390(10108):2142. doi: 10.1016/S0140-6736(17)32818-0.
3. MANIATIS AK, Casella SJ, Nadgir UM, Hofman PL, Saenger P, Chertock ED, Aghajanova EM, Korpál-Szczyrska M, Vlachopapadopoulou E, Malievskiy O, Chaychenko T, Cappa M, Song W, Mao M, Mygind PH, Smith AR, Chessler SD, Komirenko AS, Beckert M, Shu AD, Thornton PS. Safety and Efficacy of Lonapegsomatropin in Children With Growth Hormone Deficiency: enliGHten Trial 2-Year Results. *J Clin Endocrinol Metab.* 2022 Jun 16;110(7):e2680-e2689. doi: 10.1210/clinem/dgac217.
4. PETERSENN S, Fleseriu M, Casanueva FF, Giustina A, Biermasz N, Biller BMK, Bronstein M, Chanson P, Fukuoka H, Gadelha M, Greenman Y, Gurnell M, Ho KKY, Honegger J, Ioachimescu AG, Kaiser UB, Karavitaki N, Katznelson L, Lodish M, Maiter

- D, Marcus HJ, McCormack A, Molitch M, Muir CA, Neggers S, Pereira AM, Pivonello R, Post K, Raverot G, Salvatori R, Samson SL, Shimon I, Spencer-Segal J, Vila G, Wass J, Melmed S. Diagnosis and management of prolactin-secreting pituitary adenomas: a Pituitary Society international Consensus Statement. *Nat Rev Endocrinol.* 2023 Dec;19(12):722-740. doi: 10.1038/s41574-023-00886-5. Epub 2023 Sep 5. Erratum in: *Nat Rev Endocrinol.* 2024 Jan;20(1):62. doi: 10.1038/s41574-023-00916-2.
5. JIN L, Geng L, Ying L, Shu L, Ye K, Yang R, Liu Y, Wang Y, Cai Y, Jiang X, Wang Q, Yan X, Liao B, Liu J, Duan F, Sweeney G, Woo CWH, Wang Y, Xia Z, Lian Q, Xu A. FGF21-Sirtuin 3 Axis Confers the Protective Effects of Exercise Against Diabetic Cardiomyopathy by Governing Mitochondrial Integrity. *Circulation.* 2022 Nov 15;146(20):1537-1557. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.122.059631.
 6. MILLER BS, Blair JC, Rasmussen MH, Maniatis A, Kildemoes RJ, Mori J, Polak M, Bang RB, Böttcher V, Stagi S, Horikawa R. Weekly Somapacitan is Effective and Well Tolerated in Children With GH Deficiency: The Randomized Phase 3 REAL4 Trial. *J Clin Endocrinol Metab.* 2022 Nov 25;107(12):3378-3388. doi: 10.1210/clinem/dgac513.
 7. GUGLIERI M, Clemens PR, Perlman SJ, Smith EC, Horrocks I, Finkel RS, Mah JK, Deconinck N, Goemans N, Haberlova J, Straub V, Mengle-Gaw LJ, Schwartz BD, Harper AD, Shieh PB, De Waele L, Castro D, Yang ML, Ryan MM, McDonald CM, Tulinius M, Webster R, McMillan HJ, Kuntz NL, Rao VK, Baranello G, Spinty S, Childs AM, Sbrocchi AM, Selby KA, Monduy M, Nevo Y, Vilchez-Padilla JJ, Nascimento-Osorio A, Niks EH, de Groot IJM, Katsalouli M, James MK, van den Anker J, Damsker JM, Ahmet A, Ward LM, Jaros M, Shale P, Dang UJ, Hoffman EP. Efficacy and Safety of Vamorolone vs Placebo and Prednisone Among Boys With Duchenne Muscular Dystrophy: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Neurol.* 2022 Oct 1;79(10):1005-1014. doi: 10.1001/jamaneurol.2022.2480.
 8. AL SHAIKH A, Daftardar H, Alghamdi AA, Jamjoom M, Awidah S, Ahmed ME, Soliman AT. Effect of growth hormone treatment on children with idiopathic short stature (ISS), idiopathic growth hormone deficiency (IGHD), small for gestational age (SGA) and Turner syndrome (TS) in a tertiary care center. *Acta Biomed.* 2020 Mar 19;91(1):29-40. doi: 10.23750/abm.v91i1.9182.
 9. ESPOSITO A, Vigone MC, Polizzi M, Wasniewska MG, Cassio A, Mussa A, Gastaldi R, Di Mase R, Vincenzi G, Pozzi C, Peroni E, Bravaccio C, Capalbo D, Bruzzese D, Salerno M. Effect of initial levothyroxine dose on neurodevelopmental and growth outcomes in children with congenital hypothyroidism. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2022 Sep 5;13:923448. doi: 10.3389/fendo.2022.923448. P
 10. MILLER BS, Blair JC, Rasmussen MH, Maniatis A, Mori J, Böttcher V, Kim HS, Bang RB, Polak M, Horikawa R. Effective GH Replacement With Somapacitan in Children With GHD: REAL4 2-year Results and After Switch From Daily GH. *J Clin Endocrinol Metab.* 2023 Nov 17;108(12):3090-3099. doi: 10.1210/clinem/dgad394. Erratum in: *J Clin Endocrinol Metab.* 2023 Nov 17;108(12):e1762. doi: 10.1210/clinem/dgad497.
 11. MAURAS N, Ross JL, Gagliardi P, Yu YM, Hossain J, Permuy J, Damaso L, Merinbaum D, Singh RJ, Gaete X, Mericq V. Randomized Trial of Aromatase Inhibitors, Growth

Hormone, or Combination in Pubertal Boys with Idiopathic, Short Stature. *J Clin Endocrinol Metab.* 2016 Dec;101(12):4984-4993. doi: 10.1210/jc.2016-2891.

12. MCALISTER L, Pugh P, Greenbaum L, Haffner D, Rees L, Anderson C, Desloovere A, Nelms C, Oosterveld M, Paglialonga F, Polderman N, Qizalbash L, Renken-Terhaerd J, Tuokkola J, Warady B, Walle JV, Shaw V, Shroff R. The dietary management of calcium and phosphate in children with CKD stages 2-5 and on dialysis-clinical practice recommendation from the Pediatric Renal Nutrition Taskforce. *Pediatr Nephrol.* 2020 Mar;35(3):501-518. doi: 10.1007/s00467-019-04370-z.
13. SÄVENDAHL L, Battelino T, Højby Rasmussen M, Brod M, Röhrich S, Saenger P, Horikawa R. Weekly Somapacitan in GH Deficiency: 4-Year Efficacy, Safety, and Treatment/Disease Burden Results From REAL 3. *J Clin Endocrinol Metab.* 2023 Sep 18;108(10):2569-2578. doi: 10.1210/clinem/dgad183.
14. SÄVENDAHL L, Battelino T, Højby Rasmussen M, Brod M, Saenger P, Horikawa R. Effective GH Replacement With Once-weekly Somapacitan vs Daily GH in Children with GHD: 3-year Results From REAL 3. *J Clin Endocrinol Metab.* 2022 Apr 19;107(5):1357-1367. doi: 10.1210/clinem/dgab928.
15. BLAIR J, McKay A, Ridyard C, Thornborough K, Bedson E, Peak M, Didi M, Annan F, Gregory JW, Hughes D, Gamble C. Continuous subcutaneous insulin infusion versus multiple daily injections in children and young people at diagnosis of type 1 diabetes: the SCIP1 RCT. *Health Technol Assess.* 2018 Aug;22(42):1-112. doi: 10.3310/hta22420.