LUCIANA FELIPE FÉRRER ARAGÃO

**Preditores do ganho estatural em crianças nascidas
pequenas para a idade gestacional tratadas com
hormônio do crescimento humano recombinante**

Dissertação apresentada à Faculdade de
Medicina da Universidade de São Paulo para
obtenção do título de Mestre em Ciências

Programa de: Pediatria

Orientador: Prof. Dr. Durval Damiani

São Paulo

2016

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP)

Preparada pela Biblioteca da
Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo

©reprodução autorizada pelo autor

Aragão, Luciana Felipe Férrer

Preditores do ganho estatural em crianças nascidas pequenas para a idade gestacional tratadas com hormônio do crescimento humano recombinante / Luciana Felipe Férrer Aragón. -- São Paulo, 2016.

Dissertação(mestrado)--Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo.
Programa de Pediatria.

Orientador: Durval Damiani.

Descritores: 1.Crescimento 2.Recém-nascido pequeno para a idade gestacional
3.Hormônio do crescimento humano 4.Estatura-idade 5.Criança 6.Crescimento e desenvolvimento

USP/FM/DBD-259/16

Dedicatória

A Deus,

Que, na Sua infinita misericórdia, sempre me guiou e abençoou.

Ao meu esposo Fred,

Que acredita incondicionalmente em mim e impulsiona-me a crer no impossível. Que, com sua sabedoria, concede-me a escolha dos melhores caminhos. Que é meu amor, meu companheiro, meu amigo e minha paz.

Às minhas filhas Joana e Luísa,

Que são a realização do meu maior sonho. Que me fazem acordar todos os dias com o desejo de ser uma pessoa melhor e de construir um mundo mais justo. Que são a minha vida e o meu amor maior.

Ao meu pai Heron,

Que é dono do coração mais bondoso. Que é o meu maior exemplo de vida, fé, caráter e simplicidade. Que sempre teve como maior objetivo proporcionar às filhas um futuro digno.

À minha mãe Ana,

Que é o meu maior referencial de honestidade, justiça, generosidade e integralidade. Que sempre se dedicou de forma irrestrita à família. Que é meu alicerce e minha fortaleza.

À minha irmã Leilana,

Que é minha melhor amiga, meu tesouro precioso e meu anjo de luz. Que, com sua tranquilidade e paciência, ensina-me lições diárias de vida.

À família Aragão,

Que tenho a felicidade de também chamar de minha família, no sentido mais completo da palavra.

Agradecimentos

Ao Prof. Dr. Durval Damiani,

Meu orientador e maior referência na Endocrinologia Pediátrica. Dono de uma inteligência incomparável e de um conhecimento ímpar. A minha eterna gratidão por ter concedido a oportunidade de ser sua mestrande.

Aos médicos assistentes da Unidade de Endocrinologia Pediátrica do Instituto da Criança da FMUSP: Dr. Hamilton Cabral de Menezes Filho, Dr. Hilton Kuperman, Dra. Leandra Steinmetz, Dra. Louise Cominato, Dra. Nuvarte Setian, Dra. Thais Della Manna e Dr. Vaê Dichtchekenian,

Meus exemplos na busca pelo conhecimento e meus incentivadores na condução dos ensinamentos. O meu grande agradecimento pela dedicação, apoio e confiança.

Às colegas da Complementação Especializada em Endocrinologia Pediátrica: Camila Mascareti, Caroline Kupsh, Caroline Passone, Lygia Oliveira, Karina Rinaldo e Rachel Lana,

Minhas amigas e companheiras, sempre dispostas a ajudar e enfrentar os desafios. Muito obrigada pela cumplicidade e sorrisos compartilhados.

Às amigas Ana Silvia e Bethania,

Dois verdadeiros anjos que São Paulo me deu. Nenhuma palavra seria suficiente para expressar a gratidão que devo a vocês, que me acolheram no momento da vida em que mais precisei.

***“Foi o tempo que dedicaste à tua rosa
que a fez tão importante.”***

Antoine de Saint-Exupéry

NORMATIZAÇÃO ADOTADA

Esta dissertação está de acordo com as seguintes normas, em vigor no momento desta publicação:

Referências: adaptado de *International Committee of Medical Journals Editors* (Vancouver).

Universidade de São Paulo. Faculdade de Medicina. Serviço de Biblioteca e Documentação. Guia de apresentação de dissertações, teses e monografias. Elaborado por Anneliese Carneiro da Cunha, Maria Julia de A.L. Freddi, Maria F. Crestana, Marinalva de Souza Aragão, Suely Campos Cardoso, Valéria Vilhena. 3a Ed. São Paulo: Serviços de Biblioteca e Documentação; 2011.

Abreviaturas dos títulos dos periódicos de acordo com *List of Journals Indexed in Index Medicus*.

Sumário

LISTAS

RESUMO

ABSTRACT

1 INTRODUÇÃO	1
2 OBJETIVOS	8
2.1 Objetivo primário.....	9
2.2 Objetivo secundário	9
3 MÉTODOS	10
3.1 Casuística	11
3.2 Critérios de inclusão e exclusão	11
3.3 Desenho do estudo.....	12
3.4 Variáveis estudadas	12
3.5 Coleta de dados.....	13
3.6 Eventos adversos	14
3.7 Aspectos éticos.....	15
3.8 Análise estatística	15
4 RESULTADOS.....	16
4.1 Pacientes incluídos no estudo	17
4.2 Dados demográficos	17
4.3 Dados ao nascimento	19
4.4 Dados ao início do tratamento com rhGH	20
4.5 Dados após um e dois anos de tratamento com rhGH.....	21
5 DISCUSSÃO	28
6 CONCLUSÕES	39
7 REFERÊNCIAS.....	41
8 APÊNDICE.....	53
8.1 Ficha de avaliação clínica.....	54

Listas

ABREVIATURAS E SIGLAS

AIG	adequado para a idade gestacional
ANOVA	<i>analysis of variance</i>
DP	desvio padrão
Et al.	e outros
FDA US	<i>Food and Drug Administration</i>
GH	<i>growth hormone</i>
IGF	<i>insulin-like growth factors</i>
IGFBP	<i>insulin-like growth factor binding proteins</i>
KIGS	<i>Pfizer International Growth Database</i>
PIG	pequeno para a idade gestacional
rhGH	<i>recombinant human growth hormone</i>
SDS	<i>standart deviation score</i>

SÍMBOLOS

%	porcentagem
<	menor
>	maior
≥	maior ou igual
cm	centímetros
dL	decilitro
g	gramas
kg	quilograma
mg	miligrama
mL	mililitro
ng	nanograma
U	unidade

FIGURAS

Figura 1 -	Descrição de perdas	17
-------------------	---------------------------	----

TABELAS

Tabela 1 -	Características gerais dos pacientes	18
Tabela 2 -	Características dos pacientes ao nascimento	19
Tabela 3 -	Características dos pacientes ao início do tratamento com rhGH.....	20
Tabela 4 -	SDS de estatura e velocidade de crescimento (média) após um e dois anos de tratamento com rhGH.....	21
Tabela 5 -	Correlação entre as variáveis clínicas e o ganho estatural.....	23
Tabela 6 -	Diferença de ganho estatural por sexo e idade gestacional ...	25

GRÁFICOS

Gráfico 1 - SDS de estatura e velocidade de crescimento (individual) após um ano de tratamento com rhGH	22
Gráfico 2 - SDS de estatura e velocidade de crescimento (individual) após dois anos de tratamento com rhGH.....	22
Gráfico 3 - Ganho estatural após um e dois anos de tratamento com rhGH.....	22
Gráfico 4 - Correlação entre o ganho estatural no primeiro ano de tratamento e a dose de rhGH.....	24
Gráfico 5 - Correlação entre o ganho estatural no segundo ano de tratamento e o SDS de comprimento ao nascimento	24
Gráfico 6 - Diferença do ganho estatural pelo sexo	26
Gráfico 7 - Diferença do ganho estatural pela idade gestacional	26

Resumo

Aragão LFF. *Preditores do ganho estatural em crianças nascidas pequenas para a idade gestacional tratadas com hormônio do crescimento humano recombinante* [Dissertação]. São Paulo: Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo; 2016.

INTRODUÇÃO: Crianças nascidas pequenas para a idade gestacional (PIG) possuem risco aumentado de apresentar baixa estatura na vida adulta. O benefício do tratamento com rhGH (*recombinant human growth hormone*) está bem estabelecido nas crianças nascidas PIG e com inadequação do *catch up* de crescimento, sendo importante estudar as variáveis preditoras de ganho estatural nesses indivíduos. **OBJETIVO:** Avaliar resposta terapêutica e variáveis clínicas associadas à recuperação do crescimento em dois anos de tratamento com rhGH em um grupo de crianças nascidas PIG. **MÉTODOS:** Foram selecionadas 35 crianças nascidas PIG em uso de rhGH há pelo menos dois anos e avaliadas as seguintes variáveis: sexo, idade gestacional, SDS de peso ao nascimento, SDS de comprimento ao nascimento, índice ponderal ao nascimento, idade cronológica no início do tratamento, SDS de estatura-alvo, dose de rhGH, relação entre idade óssea e idade cronológica, Δ SDS de IGF-I. **RESULTADOS:** A média do SDS de estatura teve um incremento significativo de 0,55 SDS ($p < 0,01$) e 0,86 SDS ($p < 0,01$), no primeiro e segundo anos de tratamento com rhGH, respectivamente. A dose de rhGH foi identificada como preditora de ganho estatural após um ano de tratamento, enquanto o SDS de comprimento ao nascimento e a idade gestacional se mostraram preditoras de crescimento após dois anos de rhGH. **CONCLUSÃO:** Foi confirmada uma resposta de crescimento positiva ao tratamento com rhGH nas crianças nascidas PIG sem *catch up* de crescimento nos primeiros dois anos de vida. A avaliação de características individuais ao nascimento e ao início do rhGH, assim como a identificação das variáveis preditoras do crescimento, são importantes na decisão e otimização do tratamento.

Descritores: crescimento; recém-nascido pequeno para a idade gestacional; hormônio do crescimento humano; estatura-idade; criança; crescimento e desenvolvimento.

Abstract

Aragão LFF. *Height gain predictors in children born small for gestational age treated with recombinant human growth hormone* [Dissertation]. São Paulo: "Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo"; 2016.

INTRODUCTION: Children born small for gestational age (SGA) are at increased risk for short stature in adulthood. Treatment benefits with rhGH (recombinant human growth hormone) is well established in children born SGA and inadequate growth catch up, therefore it is very importante to study height gain predictors in these individuals. **OBJECTIVE:** To evaluate therapeutic response and clinical variables associated with growth recovery in two years of rhGH treatment in a group of children born SGA. **METHODS:** Thirty-five children born SGA in use of rhGH for at least two years were selected and the following variables were evaluated: gender, gestational age, birth weight SDS, birth length SDS, birth weight index, chronological age at the beginning of treatment, target-height SDS, rhGH dose, chronological age and bone age relation, and Δ IGF-I SDS. **RESULTS:** The mean height SDS had a significant increase of 0.55 SDS ($p < 0.01$) and 0.86 SDS ($p < 0.01$) in the first and second year of treatment with rhGH, respectively. The rhGH dose was identified as a height gain predictor after one year of treatment, while birth length SDS and gestational age were predictors of growth gain after two years of rhGH. **CONCLUSION:** A positive growth response to rhGH treatment was confirmed in children born SGA with no growth catch up in their first two years of life. Evaluation of individual characteristics at birth and in the beginning of rhGH treatment, as well as the identification growth predictors, are important for the decision and treatment optimization.

Descriptors: growth; infant, small for gestational age; human growth hormone; stature age; child; growth and development.

1 Introdução

1 INTRODUÇÃO

Crianças nascidas pequenas para a idade gestacional (PIG) apresentam maiores taxas de morbidade e mortalidade, quando comparadas àquelas adequadas para a idade gestacional (AIG) ¹⁻³. A condição de nascer PIG está intimamente relacionada às respostas adaptativas iniciadas no período fetal que podem manifestar-se clinicamente em etapas posteriores da vida, como maior predisposição a desenvolver obesidade visceral, alterações cognitivas, maior risco de doenças cardiovasculares, resistência insulínica e hiperandrogenismo ovariano funcional ⁴⁻⁶. Adicionalmente, crianças nascidas PIG possuem risco aumentado de apresentar baixa estatura na vida adulta ⁵, que chega a ser cinco vezes maior em crianças nascidas PIG para o peso e sete vezes maior em crianças nascidas PIG para o comprimento quando comparadas a crianças nascidas AIG ^{6, 7}.

Ao redor dos dois anos de idade, a maioria das crianças nascidas PIG apresentou recuperação adequada da estatura para a idade cronológica. Entretanto, cerca de 10 a 15% de todas as crianças nascidas PIG não fazem *catch up* espontâneo, permanecendo abaixo de -2,0 SDS na curva de crescimento. Postula-se que aproximadamente 20% de todos os adultos com baixa estatura foram PIG ao nascimento ⁸.

A recuperação de crescimento (*catch up*) é definida como a manutenção de uma velocidade de crescimento acima dos limites estatísticos da normalidade para a idade e/ou maturidade, durante um

período de tempo definido, ocorrendo em mais de 80% dos recém-nascidos PIG durante os primeiros seis meses de vida e em cerca de 65% durante os primeiros dois meses⁹⁻¹¹. As crianças nascidas a termo em geral completam seu *catch up* até dois anos de idade, enquanto os recém-nascidos prematuros podem levar um período mais longo para fazer sua recuperação de crescimento^{8, 12-14}.

A fisiopatologia do crescimento pós-natal nas crianças nascidas PIG não está totalmente esclarecida e parece ter variação individual. A resposta de crescimento das crianças nos primeiros meses de vida pós-natal parece ser fundamental para a estatura futura de indivíduos nascidos PIG.

A relação entre secreção de GH (*growth hormone*) e concentração de IGFs (*insulin-like growth factors*) e IGFBPs (*insulin-like growth factor binding proteins*) em crianças com baixa estatura nascidas PIG ainda não está consensualmente estabelecida¹⁵⁻¹⁷. Alguns autores sugerem a produção de diferentes isoformas de GH ou resistência ao GH, o que resultaria em concentração sérica reduzida de IGF-I^{18, 19}. Vários estudos sobre a secreção de GH em crianças com baixa estatura nascidas PIG evidenciaram alta frequência e baixa amplitude de pulso, associada à concentração reduzida de IGF-I²⁰⁻²². Além do GH, IGF-I e IGF-II desempenham um papel importante na regulação do crescimento pós-natal. A diminuição das concentrações de IGF-I foi detectada em fetos e recém-nascidos PIG, indicando que a disfunção de IGF-I ou de seu metabolismo podem estar envolvidas^{17, 18}.

O funcionamento do eixo hipotálamo-hipófise-adrenal pode ser programado de forma permanente durante o desenvolvimento fetal²³. As

crianças nascidas PIG que não apresentam *catch up* têm concentrações de jejum significativamente maiores de cortisol plasmático do que as crianças nascidas PIG que fazem recuperação de crescimento. Além disso, o cortisol pode atuar na limitação da proteólise do IGFBP-3 no período perinatal, o que reduz a disponibilidade de IGF-I circulante, levando à restrição de crescimento precoce²⁴.

Os primeiros estudos corroborando o uso de rhGH (*recombinant human growth hormone*) em crianças nascidas PIG datam da década de 70, com confirmação da promoção de crescimento linear décadas após, utilizando doses maiores que aquelas estabelecidas para deficiência de GH²⁵⁻²⁹. Posteriormente, ensaios clínicos, estudos randomizados com grupo controle e metanálises foram realizados relatando benefício de ganho estatural das crianças PIG tratadas com rhGH em relação ao grupo controle e demonstrando o efeito dose dependente do tratamento³⁰⁻³³.

O tratamento com rhGH foi aprovado pelo FDA (*US Food and Drug Administration*) em Julho de 2001 para crianças nascidas PIG que não fizeram *catch up* de crescimento suficiente até dois anos de idade^{34, 35}. Na Europa, o tratamento com rhGH foi aprovado em Junho de 2003 para crianças nascidas PIG que não fizeram *catch up* até quatro anos de idade³⁶.

É observado um claro aumento na velocidade de crescimento durante o primeiro ano de tratamento com rhGH nas crianças nascidas PIG^{10, 37}. Os melhores resultados parecem ser obtidos nos pacientes com maior tempo em uso de rhGH antes do início da puberdade. Além disso, o ganho de

altura com o tratamento durante os anos pré-púberes é mantido até a altura final ³⁸.

Segundo o Consenso Latino-americano sobre crianças nascidas PIG, a dose atualmente recomendada é de 0,33 mg/kg/semana (47 mcg/kg/dia ou 0,15 U/kg/dia). Entretanto, doses mais altas, de até 0,48 mg/kg/semana, podem ser necessárias para induzir um *catch up* mais rápido em crianças severamente comprometidas ¹.

O tratamento com rhGH deve continuar se uma resposta de crescimento positiva for observada no primeiro ano de tratamento (ganho estatural > 0,5 SDS) ⁴⁰. O tratamento deve ser interrompido na adolescência quando a velocidade de crescimento for inferior a 2 cm/ano e a idade óssea for maior que 14 anos para meninas e maior que 16 anos para meninos ³⁶.

O tratamento com rhGH contínuo não está associado a eventos adversos graves em crianças nascidas PIG ³⁹⁻⁴¹. No entanto, devido ao aumento da prevalência de distúrbios metabólicos e pressão arterial elevada em adultos nascidos PIG, atenção especial deve ser dada à homeostase da glicose e ganho ponderal nesse grupo de crianças tratadas com rhGH. Estudos prévios demonstraram que a interrupção do tratamento de longa duração com rhGH leva à normalização da insulinemia, após um aumento significativo durante a terapêutica ^{42, 43}. O tratamento com rhGH não parece estar associado ao risco aumentado de neoplasia ⁴³. Recomenda-se que as concentrações do IGF-I sejam monitorizadas e a dose de rhGH seja reduzida em crianças com IGF-I plasmático acima de +2,0 SDS em mais de uma ocasião ^{44, 45}. Em um estudo de longo prazo de seguimento de

tratamento com rhGH em crianças com baixa estatura nascidas PIG, o aumento de IGF-I foi completamente revertido após a interrupção do rhGH ⁴⁶.

A maioria dos estudos que identificam os fatores preditores de ganho estatural após início da terapia com rhGH estão divididos por período de duração do tratamento. Análise do KIGS (Pfizer International Growth Database) demonstrou que os principais preditores de resposta após o primeiro ano de tratamento foram a dose do hormônio utilizada, a idade de início do tratamento, o SDS do peso e, por último, o canal familiar. A velocidade de crescimento durante o primeiro ano de tratamento foi o mais importante preditor do crescimento subsequente, sugerindo que a altura final pode ser predita pela resposta inicial ao tratamento com rhGH ⁴⁷. A dose do rhGH utilizada é relacionada como fator importante na aceleração da velocidade de crescimento após início do tratamento, com interação dose-dependente ⁴⁸. Estudo europeu multicêntrico, analisando uso de rhGH por 6 anos em crianças nascidas PIG, apontou como principais fatores preditores de resposta ao tratamento a dose utilizada, o alvo estatural familiar e a idade de início do tratamento, que juntos explicariam não mais do que 45% da variação da resposta observada, sugerindo a provável participação de outros fatores determinantes a serem identificados ⁴⁹.

O benefício do tratamento com rhGH nas crianças nascidas PIG está consensualmente estabelecido. As principais variáveis reconhecidas como preditoras do crescimento do primeiro ano de tratamento são a dose do hormônio utilizada, a idade de início do tratamento e o canal estatural

familiar. Entretanto, essas variáveis não são capazes de explicar por completo a variabilidade observada no ganho estatural.

Uma vez observada a inadequação do *catch up* de crescimento em uma porcentagem das crianças nascidas PIG e a resposta terapêutica positiva ao rhGH, é importante estudar as variáveis preditoras de ganho estatural nesses indivíduos. Reconhecer os fatores preditores clínicos da resposta ao tratamento com rhGH pode auxiliar na decisão, individualização e otimização do manejo terapêutico deste grupo de crianças.

2 Objetivos

2 OBJETIVOS

2.1 Objetivo primário

Avaliar a resposta terapêutica no ganho estatural de crianças nascidas PIG nos dois primeiros anos utilizando rhGH.

2.2 Objetivo secundário

Identificar as variáveis clínicas associadas à recuperação do crescimento em dois anos de tratamento com rhGH em um grupo de crianças nascidas PIG.

3 Métodos

3 MÉTODOS

3.1 Casuística

Trata-se de um estudo de coorte clínico observacional retrospectivo, em que foram selecionadas crianças nascidas PIG que receberam tratamento com rhGH, acompanhadas na Unidade de Endocrinologia Pediátrica do Instituto da Criança do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, no período de janeiro de 2005 a janeiro de 2012.

3.2 Critérios de inclusão e exclusão

Os critérios de inclusão foram:

- Baixa estatura, definida por SDS de estatura prévio ao tratamento abaixo de -2,0 da curva de crescimento;
- SDS de peso e/ou comprimento ao nascimento abaixo de -2,0 para idade gestacional;
- Terapia com rhGH por pelo menos dois anos;
- Idade de dois a dez anos;
- Impúberes no início do tratamento.

Os critérios de exclusão foram:

- *Catch up* de recuperação do crescimento nos primeiros dois anos de vida;

- Síndrome genética;
- Outras causas de baixa estatura;
- Uso de outras medicações para tratamento de baixa estatura;
- Uso de medicações que afetassem negativamente o crescimento.

3.3 Desenho do estudo

A coleta de dados foi realizada através da análise retrospectiva de prontuários, dos quais foram extraídos dados do nascimento, idade, sexo, estatura-alvo familiar, estatura, estadiamento puberal, idade óssea, IGF-I, glicemia, teste de estímulo do GH e dose do rhGH.

Os dados utilizados no estudo foram resgatados em três períodos, de acordo com o tempo de uso de rhGH:

- Início do tratamento com rhGH;
- Um ano após o tratamento com o rhGH;
- Dois anos após o tratamento com rhGH.

3.4 Variáveis estudadas

O ganho estatural (Δ SDS de estatura) após um e dois anos de tratamento, medido pela diferença entre o SDS da estatura após um e dois anos de tratamento e o SDS da estatura inicial, foi a variável de desfecho escolhida para avaliar o efeito do tratamento com rhGH. Para identificar as variáveis preditoras do ganho estatural, foram analisadas as seguintes variáveis:

- Sexo;
- Idade gestacional;
- SDS de peso ao nascimento;
- SDS de comprimento ao nascimento;
- Índice ponderal ao nascimento;
- Idade cronológica no início do tratamento;
- SDS de estatura-alvo;
- Dose de rhGH;
- Relação entre idade óssea e idade cronológica;
- Δ SDS de IGF-I.

3.5 Coleta de dados

Para mensuração da estatura foi utilizado estadiômetro de parede (tipo Harpenden) e para aferir peso foi usada balança digital com capacidade de 2 a 150 kg.

A idade óssea foi determinada pelo método de Greulich-Pyle⁵⁰.

Os dados de peso e estatura foram avaliados de acordo com a curva do NCHS 2000.

As variáveis de estatura, peso, estatura-alvo e IGF-I foram expressas em SDS.

A idade gestacional ao nascimento foi calculada com base na data da última menstruação e/ou ecografia gestacional do primeiro trimestre. Os recém-nascidos foram classificados em termo ($IG \geq 37$ semanas) e pré-termo ($IG < 37$ semanas).

Os SDS do peso e do comprimento ao nascimento foram calculados com base na curva de crescimento intrauterino construída por Fenton e Kim ⁵¹.

A simetria do recém-nascido foi avaliada pelo índice ponderal: $IP = [\text{peso em gramas}/(\text{comprimento em cm})^3]$. O recém-nascido simétrico é proporcionalmente pequeno, o índice ponderal é normal e o fator que leva à restrição de crescimento ocorre no início da gestação. No tipo assimétrico, o crescimento esquelético/cerebral é menos afetado que o peso, o índice ponderal é diminuído e o fator causal geralmente ocorre no final da gestação ⁵².

A estatura alvo foi calculada a partir da fórmula: altura do pai + altura da mãe + 13 (meninos) ou - 13 (meninas) $\div 2$ ⁵³.

Nos pacientes submetidos a teste de estímulo do GH (clonidina e/ou glucagon e/ou insulina) para afastar possível deficiência hormonal, o ponto de corte utilizado foi 5,0 ng/mL (método quimioluminescência).

A dose do rhGH utilizada foi de 0,10 (33 mcg/kg/dia) a 0,15 UI/kg/dia (48 mcg/kg/dia), administrado por via subcutânea, seis vezes por semana.

3.6 Eventos adversos

Todos os eventos adversos registrados nos prontuários foram relatados. O acontecimento adverso é definido como uma modificação desfavorável e não desejada da estrutura, função ou a bioquímica do organismo ou como o agravamento de processos pelo tratamento. Os possíveis eventos adversos que estão relacionados ao tratamento com

rhGH são hiperinsulinismo e intolerância à glicose; retenção de água, sódio, cálcio e fósforo; hipertensão intracraniana benigna; e escorregamento da cabeça do fêmur e agravamento de escoliose.

3.7 Aspectos éticos

Os pacientes receberam explicações claras e detalhadas sobre o tratamento com rhGH quando este foi iniciado. Em razão da natureza retrospectiva do estudo, foi dispensada a necessidade de assinatura do termo de consentimento livre e esclarecido e foi assegurada a confidencialidade dos dados.

3.8 Análise estatística

Os valores médios do SDS de estatura e da velocidade de crescimento no início do rhGH, um ano após e dois anos após o tratamento foram comparados através do *analysis of variance* (ANOVA). O teste de Shapiro Wilk foi aplicado para avaliar a distribuição normal da amostra. A associação entre o ganho estatural e as variáveis - sexo, idade gestacional, SDS de peso e comprimento ao nascimento, índice ponderal ao nascimento, idade cronológica no início do tratamento, SDS de estatura-alvo, dose de rhGH, relação entre idade óssea e idade cronológica e SDS de IGF-I – foram estudadas segundo o teste t de *Student* e a correlação de Pearson ($p < 0,05$).

4 Resultados

4 RESULTADOS

4.1 Pacientes incluídos no estudo

Foram selecionadas 59 crianças nascidas PIG acompanhadas na Unidade de Endocrinologia Pediátrica do Instituto da Criança do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, no período de janeiro de 2005 a janeiro de 2012. Vinte e quatro pacientes foram excluídos, sendo dez por síndrome genética, nove por deficiência de GH associada e cinco por idade superior a dez anos. O número final de pacientes incluídos no estudo foi de 35 (Figura 1).

Figura 1 - Descrição de perdas

4.2 Dados demográficos

A Tabela 1 ilustra as características das crianças selecionadas para o estudo. Dos 35 pacientes, 19 eram do sexo masculino, 22 nasceram a termo e 20 foram simétricos ao nascimento.

Tabela 1 - Características gerais dos pacientes

Variável	N	%
Sexo		
Feminino	16	45,7
Masculino	19	54,3
Idade gestacional		
Pré-termo	13	37,1
Termo	22	62,9
Índice ponderal		
Simétrico	20	62,5
Assimétrico	12	37,5

4.3 Dados ao nascimento

A idade gestacional variou de 27 a 40 semanas, com média de 37 semanas. A média de SDS de peso e comprimento ao nascimento para a idade gestacional foi abaixo de -2,0. Quanto à classificação, 19 crianças nasceram PIG pelo peso e comprimento ao nascimento, 8 apenas pelo peso e 8 somente pelo comprimento. A Tabela 2 representa as características ao nascimento dos pacientes envolvidos.

Tabela 2 - Características dos pacientes ao nascimento

Variável	Média	DP	Mínimo	Máximo
Idade gestacional (semanas)	36,94	4,49	27	40
Peso nascimento (g)	1853,02	671,37	550	2585
SDS de peso nascimento	-2,49	0,67	-3,81	-1,27
Comprimento nascimento (cm)	41,16	5,93	27	49
SDS de comprimento nascimento	-2,62	0,90	-4,10	+0,38
Índice ponderal	2,58	0,46	1,21	3,71

4.4 Dados ao início do tratamento com rhGH

Ao início do tratamento com rhGH, a média da idade cronológica foi de 6,6 anos, com SDS de estatura de -2,66 e velocidade de crescimento de 4,8 cm/ano. A média do SDS da estatura-alvo foi de -1,06. Quanto às médias dos parâmetros radiológicos e laboratoriais, a idade óssea foi atrasada em relação à cronológica, o SDS do IGF-I foi de -0,78, o pico de GH nos testes de estímulo com clonidina e glucagon foi acima de 5 ng/mL e a glicemia foi normal. A dose de início do rhGH variou de 0,10 a 0,15 U/kg/dia. As características dos pacientes ao início do tratamento com rhGH estão representadas na Tabela 3.

Tabela 3 - Características dos pacientes ao início do tratamento com rhGH

Variável	Média	DP	Mínimo	Máximo
Idade cronológica (anos)	6,55	1,20	3,13	10,50
Estatura (cm)	104,52	11,26	84,00	126,50
SDS de estatura	-2,66	0,64	-5,01	-2,01
Estatura-alvo (cm)	163,13	8,66	145,50	177,75
SDS de estatura-alvo	-1,06	0,78	-2,71	+0,37
Velocidade de crescimento (cm/ano)	4,77	1,34	2,00	7,60
Idade óssea (anos)	4,58	1,88	1,30	8,80
Idade óssea/Idade cronológica	0,69	0,16	0,41	0,99
IGF-I (ng/mL)	110,06	53,92	33,00	230,00
SDS de IGF-I	-0,78	1,16	-3,15	+0,96
Teste clonidina (ng/mL)	11,14	5,61	4,90	29,1
Teste glucagon (ng/mL)	9,57	4,42	4,60	18,40
Glicemia (mg/dL)	84,96	7,03	63,00	99,00
Dose rhGH (U/kg/dia)	0,12	0,02	0,10	0,15

4.5 Dados após um e dois anos de tratamento com rhGH

A Tabela 4 e os Gráficos 1 a 3 ilustram o impacto do rhGH no SDS de estatura e na velocidade de crescimento, durante os dois primeiros anos de tratamento. A velocidade de crescimento média passou de 4,8 cm/ano para 8,2 cm/ano, no primeiro ano de rhGH, o que correspondeu a uma melhora da média do SDS de estatura de -2,66 para -2,11. No segundo ano de tratamento, a velocidade de crescimento média foi de 6,9 cm/ano e a média do SDS de estatura foi de -1,80. A melhora do SDS de estatura e da velocidade de crescimento, ao longo dos dois anos de tratamento, foi significativa. Ao final do primeiro e do segundo ano de tratamento com rhGH, 14 (40%) e 19 (54,3%) crianças, respectivamente, atingiram SDS de estatura acima de -2,0.

Tabela 4 - SDS de estatura e velocidade de crescimento (média) após um e dois anos de tratamento com rhGH

	Antes do rhGH	Após um ano de rhGH	Após dois anos de rhGH
SDS de estatura (média)	-2,66	-2,11 $\Delta = 0,55$ $p < 0,01$	-1,80 $\Delta = 0,86$ $p < 0,01$
Velocidade de crescimento (média)	4,8	8,2 $\Delta = 3,4$ $p < 0,01$	6,9 $\Delta = 2,1$ $p < 0,01$

Gráfico 1 - SDS de estatura e velocidade de crescimento (individual) após um ano de tratamento com rhGH

Gráfico 2 - SDS de estatura e velocidade de crescimento (individual) após dois anos de tratamento com rhGH

Gráfico 3 - Ganho estatural após um e dois anos de tratamento com rhGH

O ganho estatural, medido pela diferença entre o SDS da estatura após um e dois anos de tratamento e o SDS da estatura inicial, foi a variável de desfecho escolhida. Os parâmetros clínicos foram analisados, segundo o método de Pearson, para avaliar o grau de correlação entre as variáveis. Houve correlação direta entre a dose de rhGH e o ganho estatural no primeiro ano de tratamento (Gráfico 4). O SDS de comprimento ao nascimento apresentou correlação direta com o ganho estatural no segundo ano de tratamento (Gráfico 5). As demais variáveis não apresentaram correlação significativa. Esses dados estão expressos na Tabela 5.

Tabela 5 - Correlação entre as variáveis clínicas e o ganho estatural

Variável	Ganho estatural após um ano de tratamento		Ganho estatural após dois anos de tratamento	
	r	p	r	p
SDS de peso nascimento	0,09	0,61	0,11	0,53
SDS de comprimento nascimento	0,28	0,12	0,37	0,04*
Índice ponderal	-0,21	0,25	-0,32	0,07
Idade cronológica início tratamento	-0,13	0,46	-0,11	0,54
SDS de estatura-alvo	-0,03	0,89	0,19	0,30
Dose rhGH	0,38	0,02*	0,11	0,54
Idade óssea/Idade cronológica	-0,27	0,12	-0,32	0,06
Δ SDS de IGF-I	0,16	0,38	0,09	0,61

Gráfico 4 - Correlação entre o ganho estatural no primeiro ano de tratamento e a dose de rhGH

Gráfico 5 - Correlação entre o ganho estatural no segundo ano de tratamento e o SDS de comprimento ao nascimento

A diferença de ganho estatural entre os grupos de pacientes classificados pelo sexo e idade gestacional está ilustrada na Tabela 6 e nos Gráficos 6 e 7. Foi observada diferença significativa entre as crianças pré-termo e termo, de modo que as crianças nascidas prematuras tiveram maior ganho estatural após dois anos de rhGH.

Tabela 6 - Diferença de ganho estatural por sexo e idade gestacional

Grupo	Δ SDS de estatura (média) após um ano de rhGH	<i>p</i>	Δ SDS de estatura (média) após dois anos de rhGH	<i>p</i>
Feminino/Masculino	0,47/0,63	0,23	0,74/0,97	0,19
Pré-termo/Termo	0,72/0,45	0,08	1,11/0,72	0,04*

Gráfico 6 - Diferença do ganho estatural pelo sexo **Gráfico 7** - Diferença do ganho estatural pela idade gestacional

Não foram relatados eventos adversos em relação ao uso de rhGH durante os dois anos de tratamento. A glicemia média foi de 85,0 mg/dL antes do rhGH, 85,8 mg/dL após o primeiro ano de tratamento e 88,3 mg/dL após o segundo ano, sem diferença significativa entre os grupos.

5 Discussão

5 DISCUSSÃO

Este estudo analisou a resposta terapêutica sobre o crescimento durante dois anos de tratamento com rhGH e as variáveis clínicas preditoras do ganho estatural, em um grupo de crianças nascidas PIG que não realizaram *catch up*. Para o diagnóstico de PIG, foi adotada a definição de SDS de peso ao nascimento e/ou de comprimento ao nascimento abaixo de -2,0 para a idade gestacional, de acordo com o Consenso Latino-americano ¹. Foi utilizada a curva de crescimento intrauterino de Fenton e Kim ⁵¹, por incluir dados antropométricos ao nascer mais recentes, harmonizar a curva de crescimento de pré-termos com a curva da Organização Mundial da Saúde e produzir curvas específicas para cada sexo, a fim de melhorar a acurácia.

Foram selecionadas 35 crianças, das quais 19 (54,2%) foram classificadas como PIG pelo peso e comprimento ao nascimento, 8 (22,9%) apenas pelo peso e 8 (22,9%) somente pelo comprimento. Um estudo sueco avaliou 3.650 crianças, das quais 1,6% foram diagnosticadas como PIG pelo peso, 2,4% pelo comprimento e 1,5% pelo peso e comprimento ao nascimento ⁵⁴. Já um estudo populacional realizado no Japão com 27.228 crianças descreveu a prevalência de PIG em 3,5%, sendo 1,2% pelo peso, 1,5% pelo comprimento e 0,8% pelo peso e comprimento ao nascimento. Nessa mesma população, a incidência de crianças nascidas PIG que tiveram critérios para tratamento com rhGH foi de 0,06% ⁵⁵. Especula-se que a

razão para essas diferenças deve envolver fatores étnicos, ambientais e culturais.

No presente estudo, foi demonstrado que o tratamento com rhGH está associado à melhora significativa do SDS de estatura e da velocidade de crescimento. No primeiro ano de tratamento, a média do SDS de estatura passou de -2,66 para -2,11, com um ganho de 0,55 SDS, associado a um aumento da velocidade de crescimento média de 4,8 cm/ano para 8,2 cm/ano. No segundo ano de rhGH, a velocidade de crescimento média foi de 6,9 cm/ano e a média do SDS de estatura foi de -1,80, correspondente a um incremento de 0,86 SDS. Em estudo prévio, a média de ganho de SDS de estatura após três anos de tratamento com rhGH variou de 1,2 a 2,0 com doses de 35 a 70 mcg/kg/dia, enquanto a velocidade de crescimento diminuiu ao longo do tempo de terapia ². Um estudo retrospectivo realizado na Índia mostrou, após dois anos de terapia com rhGH, um aumento de 1,2 SDS de estatura, que passou de -2,8 para -1,6. Nesse trabalho, a velocidade de crescimento foi de 10 cm/ano e de 7,9 cm/ano, no primeiro e no segundo ano de tratamento, respectivamente ⁵⁶. Em um estudo multicêntrico com crianças nascidas PIG, a média do SDS de estatura do grupo tratado com rhGH por 24 meses passou de -3,87 para -2,09, enquanto no grupo controle foi de -3,48 para -3,18. Nessa população, a velocidade de crescimento foi significativamente maior nos pacientes que receberam rhGH em relação ao grupo controle após 12 meses do estudo, porém não houve diferença estatística significativa após 24 meses ⁵⁷. Análise do KIGS durante três anos de tratamento com rhGH de crianças nascidas PIG mostrou que o grupo que

iniciou a terapia de dois a quatro anos de idade apresentou mudança na média do SDS de estatura de -3,9 para -2,2, enquanto o grupo que começou rhGH de quatro a seis anos de idade passou de -3,4 para -2,0⁵⁸. Em um estudo realizado em Brasília com 39 crianças nascidas PIG, a velocidade de crescimento média antes do tratamento era de 4,96 cm/ano e após um ano de rhGH foi de 9,18 cm/ano, o que correspondeu a um incremento de 0,67 SDS de estatura e de 4,93 SDS de velocidade de crescimento⁵⁹.

Neste trabalho, ao final do primeiro e do segundo ano de tratamento com rhGH, 14 (40,0%) e 19 (54,3%) crianças, respectivamente, atingiram SDS de estatura acima de -2,0. Bergadá et al.⁶⁰ avaliaram 14 pacientes nascidos PIG com idade média de 4,2 anos no início do tratamento com rhGH e dose média de 0,33 mg/kg/semana. Após dois anos de terapia, com exceção de uma criança, todas alcançaram altura normal, com uma média de ganho de SDS de estatura de 1,5. Tanaka et al.⁶¹ descreveram que a porcentagem de crianças com estatura normal foi de 50% após três e dois anos de tratamento com rhGH nos grupos 0,033/0,067 mg e 0,067/0,067 mg, respectivamente. Após seis anos de terapia, a porcentagem de normalização da altura foi de 62,5% no grupo 0,033/0,067 mg e de 78,6% no 0,067/0,067 mg.

Estudos mais antigos haviam sugerido que as crianças nascidas PIG tratadas com rhGH não apresentavam maior aumento da estatura final, quando comparadas aos controles^{62, 63}. Ao contrário desses achados, Ranke e Lindberg⁶⁴ descreveram que o tratamento com rhGH em crianças com baixa estatura nascidas PIG pode ser efetivo para melhorar a altura final e

alcançar a estatura-alvo. Van Pareren et al.⁶⁵ demonstraram que 7,8 anos de tratamento contínuo com rhGH resultou na normalização da altura em 85% dos pacientes, enquanto 98% atingiram a estatura final dentro do canal familiar, em um estudo com 54 crianças com baixa estatura nascidas PIG. No presente estudo, não dispusemos de dados referentes à estatura final dos pacientes. A predição da altura final baseada na idade óssea não tem se mostrado um instrumento confiável em crianças nascidas PIG que não realizam *catch up* de crescimento. Sugere-se uma grande possibilidade de que os pacientes que apresentaram normalização da estatura após os dois anos de tratamento com rhGH também alcancem altura final normal. Um dos objetivos do tratamento com rhGH em crianças com baixa estatura é reduzir problemas psicossociais e promover adaptação social, através da normalização da estatura final. Pela notável eficácia rhGH no nosso estudo, pode-se dizer que provavelmente este objetivo foi alcançado.

Quanto às variáveis clínicas preditoras do ganho estatural, no nosso estudo, a dose de rhGH, o comprimento ao nascimento e a idade gestacional apresentaram correlação estatisticamente significativa com a recuperação de crescimento.

Neste trabalho, houve correlação direta entre a dose de rhGH e o ganho estatural no primeiro ano de tratamento. A dose inicial variou de 0,10 a 0,15 U/kg/dia, com média de 0,12 U/kg/dia. É observada uma clara relação positiva entre dose de rhGH e maior velocidade de crescimento, durante os primeiros anos de tratamento de crianças nascidas PIG¹⁰. Nos EUA, a dose utilizada é de até 0,48 mg/kg/semana (68,5 mcg/kg/dia), para crianças

nascidas PIG com SDS de estatura abaixo de -2,0 e que não apresentaram recuperação do crescimento até os dois anos de idade. Já na Europa, a dose correspondente é de 0,035 mg/kg/dia, para crianças nascidas PIG que não fizeram *catch-up* até os quatro anos de idade, com SDS de estatura abaixo de -2,5 e 1 SDS abaixo do esperado para o alvo genético ¹. De acordo com o Consenso Latino-americano, a dose inicial recomendada é de 0,33 mg/kg/semana (= 47 mcg/kg/dia ou 0,15 U/kg/dia), com ajustes baseados no ganho ponderal, para as crianças com SDS estatura entre -2,0 e -3,0. Entretanto, para os pacientes com SDS de estatura abaixo de -3,0, doses maiores (0,48 mg/kg/semana) podem ser indicadas, a fim de induzir um *catch up* de crescimento mais rápido em crianças severamente comprometidas ¹. Os estudos iniciais sobre o uso de rhGH em crianças nascidas PIG, com maior número de pacientes e com períodos mais longos de tratamento, já demonstraram um efeito dose-dependente evidente nos primeiros anos de tratamento. Um ganho médio de 1,72 SDS de altura foi demonstrado após três anos de tratamento nas crianças recebendo 0,1 U/kg/dia de rhGH, em comparação com um ganho médio de 2,54 SDS de estatura nas crianças recebendo 0,2 U/kg/dia. Ao final dos três anos de tratamento, todas as crianças recebendo a maior dose tinham atingido altura dentro do seu potencial genético, enquanto os pacientes do grupo controle ganharam apenas 0,14 SDS de estatura ⁶⁶. Sas et al. ⁶⁷ avaliaram os efeitos de tratamento com doses de 3 e 6 U/m²/dia de rhGH. Os autores demonstraram aumento médio de 2,6 SDS de altura no grupo que recebeu a maior dose e de 2,2 SDS de estatura no grupo com a dose menor, porém o

efeito dose-dependente foi significativo apenas entre as crianças que permaneceram pré-puberes durante todo o período do tratamento. Ranke et al.⁴⁷ descreveram que a dose do rhGH foi o principal preditor de crescimento, sendo responsável por 35% da variação da resposta observada. Em outro estudo, não foram encontradas diferenças significantes na altura final entre crianças tratadas com 0,033 ou 0,067 mg/kg/dia de rhGH⁶⁵. De Zegher et al.⁴⁹ demonstraram que com uma dose de 0,33 mg/kg/dia foram necessários 5,5 anos para atingir um ganho de 2,0 SDS de estatura, enquanto 2,5 anos foram suficientes com a dose de 0,67 mg/kg/dia.

No presente estudo, o SDS de comprimento ao nascimento apresentou correlação direta com o ganho estatural no segundo ano de tratamento. O comprimento ao nascimento é o preditor mais importante para o *catch up* espontâneo de crescimento, que acontece durante os 12 primeiros meses de vida em cerca de 80-85% das crianças nascidas PIG⁶⁸. Entretanto, o SDS de comprimento ao nascimento não é citado na literatura como fator preditor de importância no tratamento com rhGH de crianças nascidas PIG. Uma possível explicação para o surgimento desta variável como fator preditor, na nossa amostra, seria que o comprometimento mais severo da estatura ao nascimento estaria associado a outras intercorrências clínicas, o que poderia levar a uma maior dificuldade de recuperação do crescimento neste grupo de pacientes.

No nosso estudo, foi observada diferença significativa entre as crianças nascidas pré-termo e a termo, de modo que os pacientes do

primeiro grupo tiveram maior ganho estatural após dois anos de rhGH. Fujita et al.⁵⁵ estudaram a prevalência de crianças nascidas PIG que tinham critério para tratamento com rhGH e não encontraram diferença significativa entre os grupos pré-termo e termo. Entretanto, a prevalência nas crianças com idade gestacional abaixo de 34 semanas foi significativamente maior que naquelas com idade gestacional entre 34 e 41 semanas. Um estudo que avaliou a resposta ao rhGH durante três anos, em crianças nascidas PIG, evidenciou que, no grupo de pacientes com idade entre dois e quatro anos, aqueles nascidos prematuros tiveram uma maior velocidade de crescimento no primeiro ano de terapêutica ($p < 0,05$), mas essa diferença desapareceu durante o segundo e terceiro anos. Esses achados não foram observados no grupo entre quatro e seis anos de idade⁵⁸.

Embora não tenham sido identificadas no nosso estudo, na literatura são descritas outras variáveis preditoras do ganho estatural em crianças nascidas PIG tratadas com rhGH. Ranke et al.⁴⁷ descreveram a dose de rhGH como o fator mais importante de resposta ao tratamento. Outros preditores do crescimento no primeiro ano de terapêutica foram a idade do início do rhGH, o SDS do peso e o SDS da estatura-alvo. Tanaka et al.⁶¹ encontraram que a elevação do IGF-I estava significativamente relacionada à melhora do SDS de estatura, após o primeiro e o segundo ano de tratamento com rhGH. Estudo brasileiro identificou a idade óssea e o SDS de peso ao nascimento como preditores do ganho estatural no primeiro ano de tratamento com rhGH⁵⁹.

O presente trabalho apresenta limitações que podem ter restringido os resultados. Um maior tamanho amostral seria desejável, porém muitos pacientes tiveram que ser excluídos por apresentarem algum viés que pudesse distorcer o desfecho, como outras causas de baixa estatura (síndrome genética e deficiência de GH) e idade superior a dez anos. Além disso, devido à natureza retrospectiva do estudo, mais crianças não puderam ser incluídas por terem dados insuficientes. Apesar disso, o número de pacientes da nossa amostra foi suficiente para demonstrar uma melhora significativa da estatura e da velocidade de crescimento, ao longo de dois anos de tratamento com rhGH em crianças nascidas PIG. Também por tratar-se de estudo retrospectivo, ajustes na terapêutica, como o uso de doses mais altas de rhGH, e investigação de outros efeitos adversos, como hiperinsulinismo, não puderam ser realizados. Seria ideal um tempo mais longo de seguimento, a fim de confirmar se a recuperação do crescimento induzida pelo rhGH esteve mantida com o decorrer dos anos e se houve melhora na altura final.

Segundo a Organização Mundial de Saúde, 8% a 26% das crianças nascidas em diferentes regiões do mundo apresentam peso ao nascimento abaixo de 2.500 g, entre bebês nascidos a termo e prematuros. Estima-se que 2,3% a 10% de todos os recém-nascidos sejam PIG. Considerando a estimativa de 2,3%, é esperado que nasçam aproximadamente 95 mil bebês PIG nos EUA por ano. No mesmo período, estima-se que nasçam aproximadamente 1.200 crianças com deficiência de GH⁶⁹. Como um grupo, as crianças nascidas PIG apresentam maior morbimortalidade perinatal e

maior risco de baixa estatura desde a infância até a vida adulta. Esses números mostram a relevância do acompanhamento regular deste grupo de pacientes.

Os modelos de previsão que utilizam variáveis clínicas, como idade, altura da criança, estatura dos pais, dose e duração da terapia, não conseguem explicar por completo a grande variabilidade na resposta ao tratamento com rhGH ⁶⁹. Por essa razão, vários estudos têm investigado uma possível relação entre fatores genéticos e a resposta terapêutica, com ênfase nos genes que participam dos mecanismos de ação do GH. O gene que codifica o receptor do GH (GHR) tem sido um dos mais estudados, especialmente pelos polimorfismos estruturais observados em estudos populacionais. O principal polimorfismo do GHR consiste na deleção completa do éxon 3 (d3-GHR), que resulta da perda dos resíduos 7-28 e substituição do aminoácido A6D na porção N-terminal do domínio extracelular do receptor. Entretanto, os dados publicados até o presente momento indicam que a influência do d3-GHR na resposta ao tratamento com rhGH em crianças nascidas PIG, se existente, é de pouca relevância clínica ⁶⁹.

O crescimento é um processo contínuo e complexo, resultante da interação de fatores genéticos, nutricionais, hormonais e ambientais. As crianças nascidas PIG têm maior risco de apresentar muitas intercorrências clínicas, que se somam para levar à deficiência pôndero-estatural que pode persistir durante toda a infância, adolescência e idade adulta. Dessa forma, torna-se difícil prever como se comportará o crescimento deste grupo de

crianças, sendo de extrema importância a monitorização de seus dados antropométricos, que podem fornecer informações relevantes do ponto de vista epidemiológico e de saúde pública, além de serem úteis para pediatras gerais, endocrinologistas pediátricos e neonatologistas.

Nosso estudo confirmou o efeito do rhGH na promoção do crescimento de crianças nascidas PIG, sendo de fundamental importância que estes pacientes sejam referenciados para o Endocrinologista Pediátrico precocemente. É de extrema relevância a identificação das variáveis clínicas associadas à recuperação do crescimento nas crianças nascidas PIG acompanhadas na Unidade de Endocrinologia Pediátrica do Instituto da Criança do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, uma vez que os diferentes resultados dos estudos clínicos da literatura podem estar relacionados às diferentes metodologias adotadas e às características populacionais, como local e período em que o estudo foi realizado e características étnicas e socioeconômicas da amostra populacional.

6 Conclusões

6 CONCLUSÕES

O estudo demonstrou melhora significativa do SDS de estatura e da velocidade de crescimento, ao longo de dois anos de tratamento com rhGH em crianças que nasceram PIG.

A dose de rhGH foi identificada como variável clínica preditora do ganho estatural após um ano de tratamento, enquanto o SDS de comprimento ao nascimento e a idade gestacional se mostraram boas preditoras de crescimento após dois anos de rhGH.

O tratamento com rhGH neste grupo de pacientes foi eficaz e seguro. Foi confirmada uma resposta de crescimento positiva ao tratamento com rhGH nas crianças nascidas PIG sem *catch-up* de crescimento nos primeiros dois anos de vida. O conhecimento das características individuais ao nascimento e ao início do rhGH, assim como a identificação das variáveis preditoras do crescimento, são de fundamental importância na decisão e otimização do tratamento.

7 Referências

7 REFERÊNCIAS

1. Boguszewski MCS, Mericq V, Bergada I, Damiani D, Belgorosky A, Gunczler P, Ortiz T, Llano M, Domené HM, Calzada-León R, Blanco A, Barrientos M, Procel P, Lanes R, Jaramillo O. Latin American Consensus: children born small for gestational age. *BMC Pediatr*. 2011;11:66.
2. Clayton PE, Cianfarani S, Czernichow P, Johannsson G, Rapaport R, Rogol A. Management of the child born small for gestational age through to adulthood: a consensus statement of the International Societies of Pediatric Endocrinology and the Growth Hormone Research Society. *J Clin Endocrinol Metab*. 2007;92(3):804-10.
3. Hardin DS. Treatment of short stature and growth hormone deficiency in children with somatotropin (rDNA origin). *Biologics*. 2008;2(4):655-61.
4. Gluckman PD, Hanson MA. The consequences of being born small- an adaptive perspective. *Horm Res*. 2006;65(3):5-14.
5. WHO World Health Organization. Intrauterine growth retardation in newborn children. [<http://www.who.int/ceh/indicators/iugrnewborn.pdf>], acessado em Maio 2012.
6. Ramakrishnan U. Nutrition and low birth weight: from research to practice. *Am J Clin Nutr*. 2004;79(1):17-21.
7. Saenger P, Czernichow P, Hughes I, Reiter EO. Small for gestational age: short stature and beyond. *Endocr Rev*. 2007;28(2):219-51.

8. Finken MJ, Dekker FW, de Zegher F, Wit JM. Dutch Project on Preterm and Small-for-Gestational-Age-19 Collaborative Study Group. Long-term height gain of prematurely born children with neonatal growth restraint: parallellism with the growth pattern of short children born small for gestational age. *Pediatrics*. 2006;118(2):640-3.
9. Boersma B, Wit JM. Catch-up growth. *Endocr Rev*. 1997;18(5):646-61.
10. Lee PA, Chernausek SD, Hokken-Koelega AC, Czernichow P. International Small for Gestational Age Advisory Board consensus development conference statement: management of short children born small for gestational age. *Pediatrics*. 2003;111(6 Pt 1):1253-61.
11. Karlberg JP, Albertsson-Wikland K, Kwan EY, Lam BC, Low LC. The timing of early postnatal catch-up growth in normal, full-term infants born short for gestational age. *Horm Res*. 1997;48(1):17-24.
12. Karlberg J, Albertsson-Wikland K. Growth in full-term small-for-gestational-age infants: from birth to final height. *Pediatr Res*. 1995;38(5):733-9.
13. Albertsson-Wikland K, Boguszewski M, Karlberg J. Children born small-for- gestational age: postnatal growth and hormonal status. *Horm Res*. 1998;49(2):7-13.
14. Albertsson-Wikland K, Karlberg J. Postnatal growth of children born small for gestational age. *Acta Paediatr Suppl*. 1997;423:193-5.

15. Wollmann HA. Intrauterine growth restriction: definition and etiology. *Horm Res.* 1998;49(2):1-6.
16. Johnston LB, Savage MO. Should recombinant human growth hormone therapy be used in short □small for gestational age children? *Arch Dis Child.* 2004;89(8):740-4.
17. Giudice LC, de Zegher F, Gargosky SE, Dsupin BA, de las Fuentes L, Crystal RA, Hintz RL, Rosenfeld RG. Insulin-like growth factors and their binding proteins in the term and preterm human fetus and neonate with normal and extremes of intrauterine growth. *J Clin Endocrinol Metab.* 1995;80(5):1548-55.
18. Cianfarani S, Germani D, Rossi P, Rossi L, Germani A, Ossicini C, Zuppa A, Argiro G, Holly JM, Branca F. Intrauterine growth retardation: evidence for the activation of the insulin-like growth factor (IGF)-related growth-promoting machinery and the presence of a cation-independent IGF binding protein-3 proteolytic activity by two months of life. *Pediatr Res.* 1998;44(3):374-80.
19. Grunt JA, Howard CP, Daughaday WH. Comparison of growth and somatomedin C responses following growth hormone treatment in children with small-for-date short stature, significant idiopathic short stature and hypopituitarism. *Acta Endocrinol (Copenh).* 1984;106(2):168-74.
20. Boguszewski M, Rosberg S, Albertsson-Wikland K. Spontaneous 24-hour growth hormone profiles in prepubertal small for gestational age children. *J Clin Endocrinol Metab.* 1995;80(9):2599-606.

21. Ackland FM, Stanhope R, Eyre C, Hamill G, Jones J, Preece MA. Physiological growth hormone secretion in children with short stature and intra-uterine growth retardation. *Horm Res.* 1988;30(6):241-5.
22. de Waal WJ, Hokken-Koelega AC, Stijnen T, de Muinck Keizer-Schrama SM, Drop SL. Endogenous and stimulated GH secretion, urinary GH excretion, and plasma IGF-I and IGF-II levels in prepubertal children with short stature after intrauterine growth retardation. The Dutch Working Group on Growth Hormone. *Clin Endocrinol (Oxf).* 1994;41(5):621-30.
23. Levine S. Maternal and environmental influences on the adrenocortical response to stress in weanling rats. *Science.* 1967;156(3722):258-60.
24. Cianfarani S, Ladaki C, Geremia C. Hormonal regulation of postnatal growth in children born small for gestational age. *Horm Res.* 2006;65(3):70-4.
25. Foley Jr TP, Thompson RG, Shaw M, Baghdassarian A, Nissley SP, Blizzard RM. Growth responses to human growth hormone in patients with intrauterine growth retardation. *J Pediatr.* 1974;84(5):635-41.
26. Lanes R, Plotnick LP, Lee PA. Sustained effect of human growth hormone therapy on children with intrauterine growth retardation. *Pediatrics.* 1979;63(5):731-5.
27. Tanner JM, Whitehouse RH, Hughes PC, Vince FP. Effect of human growth hormone treatment for 1 to 7 years on growth of 100 children, with growth hormone deficiency, low birthweight, inherited smallness, Turner's syndrome, and other complaints. *Arch Dis Child.* 1971;46(250):745-82.

28. Albertsson-Wikland K. Growth hormone secretion and growth hormone treatment in children with intrauterine growth retardation. Swedish Paediatric Study Group for Growth Hormone Treatment. *Acta Paediatr Scand Suppl.* 1989;349:35-41.
29. Stanhope R, Preece MA, Hamill G. Does growth hormone treatment improve final height attainment of children with intrauterine growth retardation? *Arch Dis Child.* 1991;66(10):1180-3.
30. Chaussain JL, Colle M, Landier F. Effects of growth hormone therapy in prepubertal children with short stature secondary to intrauterine growth retardation. *Acta Paediatr Suppl.* 1994;399:74-5.
31. de Zegher F, Albertsson-Wikland K, Wilton P, Chatelain P, Jonsson B, Lofstrom A, Butenandt O, Chaussain JL. Growth hormone treatment of short children born small for gestational age: metanalysis of four independent, randomized, controlled, multicentre studies. *Acta Paediatr Suppl.* 1996;417:27-31.
32. de Zegher F, Maes M, Gargosky SE, Heinrichs C, Du Caju MV, Thiry G, De Schepper J, Craen M, Breysem L, Lofstrom A, Jonsson P, Bourguignon JP, Malvaux P, Rosenfeld RG. High-dose growth hormone treatment of short children born small for gestational age. *J Clin Endocrinol Metab.* 1996;81(5):1887-92.
33. Wilton P, Albertsson-Wikland K, Butenandt O, Chaussain JL, de Zegher F, Jonsson B, Lofstrom A. Growth hormone treatment induces a dose-dependent catch-up growth in short children born small for gestational age: a summary of four clinical trials. *Horm Res.* 1997;48(Supl 1):67-71.

-
34. Gharib H, Cook DM, Saenger PH, Bengtsson BA, Feld S, Nippoldt TB, Rodbard HW, Seibel JA, Vance ML, Zimmerman D; American Association of Clinical Endocrinologists Growth Hormone Task Force 2003: American Association of Clinical Endocrinologists medical guidelines for clinical practice for growth hormone use in adults and children – 2003 update. *Endocr Pract.* 2003;9(1):64-73.
 35. Genotropin (somatropin) injection CenterWatch Web Site. Disponível em: [[http://www. centerwatch.com/drug-information/fda-approvals](http://www.centerwatch.com/drug-information/fda-approvals)], acessado em Maio 2012.
 36. European Agency for the Evaluation of Medicinal Products: Committee for Proprietary Medicinal Products (CPMP) 2003 Norditropin. Disponível em: [<http://www.ema.europa.eu/pdfs/human/referral/norditropin/347803en.pdf>], publicado em Junho 2003.
 37. Lanes R, Plotnick LP, Lee PA: Sustained effect of human growth hormone therapy on children with intrauterine growth retardation. *Pediatrics.* 1979;63(5):731-5.
 38. Dahlgren J, Wikland KA; Swedish Study Group for Growth Hormone Treatment. Final height in short children born small for gestational age treated with growth hormone. *Pediatr Res.* 2005;57(2):216-22.
 39. van Dijk M, Bannink EM, van Pareren YK, Mulder PG, Hokken-Koelega AC. Risk factors for diabetes mellitus type 2 and metabolic syndrome are comparable for previously growth hormone-treated young adults born small for gestational age (SGA) and untreated short SGA controls. *J Clin Endocrinol Metab.* 2007;92(1):160-5.

-
40. Willemsen RH, van Dijk M, de Rijke YB, van Toorenenbergen AW, Mulder PG, Hokken-Koelega AC. Effect of growth hormone therapy on serum adiponectin and resistin levels in short, small-for-gestational-age children and associations with cardiovascular risk parameters. *J Clin Endocrinol Metab.* 2007;92:117-23.
 41. Cutfield WS, Lindberg A, Rapaport R, Wajnrajch MP, Saenger P: Safety of growth hormone treatment in children born small for gestational age: the US trial and KIGS analysis. *Horm Res.* 2006;65(3):153-9.
 42. van Pareren Y, Mulder P, Houdijk M, Jansen M, Reeser M, Hokken-Koelega A. Effect of discontinuation of growth hormone treatment on risk factors for cardiovascular disease in adolescents born small for gestational age. *J Clin Endocrinol Metab.* 2009;88(1):347-53.
 43. Chatelain P, Carrascosa A, Bona G, Ferrandez-Longas A, Sippell W: Growth hormone therapy for short children born small for gestational age. *Horm Res.* 2007;68(6):300-9.
 44. Czernichow P: Growth hormone treatment strategy for short children born small for gestational age. *Horm Res.* 2004;62(3):137-40.
 45. Simon D, Leger J, Carel JC. Optimal use of growth hormone therapy for maximizing adult height in children born small for gestational age. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab.* 2008;22(3):525-37.

46. Bannink EM, van Doorn J, Mulder PG, Hokken-Koelega AC. Free/dissociable insulin-like growth factor (IGF)-I, not total IGF-I, correlates with growth response during growth hormone treatment in children born small for gestational age. *J Clin Endocrinol Metab.* 2007;92(8):2992-3000.
47. Ranke MB, Lindberg A, Cowell CT, Wikland KA, Reiter EO, Wilton P, Price DA. Prediction of response to growth hormone treatment in short children born small for gestational age: analysis of data from KIGS (Pharmacia International Growth Database). *J Clin Endocrinol Metab.* 2003;88(1):125-31.
48. Chatelain P, Job JC, Blanchard J, Ducret JP, Oliver M, Sagnard L, Vanderschueren-Lodeweyckx M. Dose-dependent catch-up growth after 2 years of growth hormone treatment in intrauterine growth-retarded children. Belgian and French Pediatric Clinics and Sanofi-Choay (France). *J Clin Endocrinol Metab.* 1994;78(6):1454-60.
49. de Zegher F, Albertsson-Wikland K, Wollmann HA, Chatelain P, Chaussain JL, Lofstrom A, Jonsson B, Rosenfeld RG. Growth hormone treatment of short children born small for gestational age: growth responses with continuous and discontinuous regimens over 6 years. *J Clin Endocrinol Metab.* 2000;85(8):2816-21.
50. Greulich WW, Pyle SI. Radiographic atlas of skeletal development of the hand and wrist. 2^a ed. Stanford: Stanford University Press; 1959.
51. Fenton TR, Kim JH. A systematic review and meta-analysis to revise the Fenton growth chart for preterm infants. *BMC Pediatr.* 2013;13:59.

-
52. Pescador MVB, Streher AAF, Silva JMF, Valente GCC, Nakagiri M, Boguszewski MCS. Aspectos endocrinológicos das crianças e adultos nascidos pequenos para a idade gestacional. *Arq Bras Endocrinol Metab.* 2001;45(1):15-23.
 53. Kochi C, Longui CA. Critérios de avaliação do crescimento normal. In: Kochi C, Longui CA, editores. *Endocrinologia para o pediatra*. São Paulo: Atheneu; 2006. p. 31-6.
 54. Albertsson-Wikland K, Karlberg J. Natural growth in children born small for gestational age with and without catch-up growth. *Acta Paediatr Suppl.* 1994;399:64-70.
 55. Fujita K, Nagasaka M, Iwatani S, Koda T, Kurokawa D, Yamana K, Nishida K, Taniguchi-Ikeda M, Uchino E, Shirai C, Iijima K, Morioka I. Prevalence of small for gestational age (SGA) infants and short children born SGA who qualify for growth hormone treatment at 3 years of age: A population-based study. *Pediatr Int.* 2016;58(5):372-6.
 56. Prasad HK, Khadilkar VV, Chiplonkar SA, Khadilkar AV. Growth of short children born small for gestational age and their response to growth hormone therapy. *Indian Pediatr.* 2013;50(5):497-9.
 57. De Schepper J, Vanderfaeillie J, Mullis PE, Rooman R, Robertson A, Dilleen M, Gomez R, Wollmann HA. A 2-year multicentre, open-label, randomized, controlled study of growth hormone (Genotropin®) treatment in very young children born small for gestational age: Early Growth and Neurodevelopment (EGN) Study. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2016;84(3):353-60.

-
58. Boguszewski MC, Lindberg A, Wollmann HA. Three-year growth response to growth hormone treatment in very young children born small for gestational age-data from KIGS. *J Clin Endocrinol Metab.* 2014;99(8):2683-8.
 59. Furtado ACLC, Castro LCG, Rodrigues MP, Naves LA. Preditores clínicos do ganho estatural do primeiro ano de tratamento com dose fixa de hormônio de crescimento em crianças nascidas pequenas para idade gestacional. *Arq Bras Endocrinol Metab.* 2010;50(5):443-8.
 60. Bergadá I, Blanco M, Keselman A, Domené HM, Bergadá C. Growth hormone treatment in younger than six years of age short children born small for gestational age. *Arch Argent Pediatr.* 2009;107(5):410-6.
 61. Tanaka T1, Yokoya S, Fujieda K, Seino Y, Tada H, Mishina J, Saito S, Takata A, Ohki N. Efficacy and safety of up to 8 years of long-term growth hormone treatment in short children born small for gestational age in Japan: analysis of the subpopulation according to the Japanese Guideline. *Clin Pediatr Endocrinol.* 2012;21(4):57-68.
 62. Coutant R, Carel JC, Letrait M, Bouvattier C, Chatelain P, Coste J, Chaussain JL. Short stature associated with intrauterine growth retardation: final height of untreated and growth hormone-treated children. *J Clin Endocrinol Metab.* 1998;83(4):1070-4.
 63. Zucchini S, Cacciari E, Balsamo A, Cicognani A, Tassinari D, Barbieri E, Gualandi S. Final height of short subjects of low birth weight with and without growth hormone treatment. *Arch Dis Child.* 2001;84(4):340-3.

-
64. Ranke MB, Lindberg A. Growth hormone treatment of short children born small for gestational age or with Silver-Russell syndrome: results from KIGS (Kabi International Growth Study), including the first report on final height. *Acta Paediatr Suppl.* 1996;417:18-26.
 65. Van Pareren Y, Mulder P, Houdijk M, Jansen M, Reeser M, Hokken-Koelega A. Adult height after long-term, continuous growth hormone (GH) treatment in short children born small for gestational age: results of a randomized, double-blind, dose-response GH trial. *J Clin Endocrinol Metab.* 2003;88(8):3584-90.
 66. Boguszewski MCS, Albertsson-Wikland K, Aronsson S, Gustafsson J, Hagenäs I, Westgren U, Westphal O, Lipsanen-Nyman M, Sipilä I, Gellert P, Müller J, Madsen B. Growth hormone treatment of short children born small-for-gestational-age: the Nordic Multicentre Trial. *Acta Paediatr.* 1998;87(3):257-63.
 67. Sas T, de Waal W, Mulder P, Houdijk M, Jansen M, Reeser M, Hokken-Koelega A. Growth hormone treatment in children with short stature born small for gestational age: 5-year results of a randomized, double-blind, dose-response trial. *J Clin Endocrinol Metab.* 1999;84(9):3064-70.
 68. Hwang IT. Efficacy and safety of growth hormone treatment for children born small for gestational age. *Korean J Pediatr.* 2014;57(9):379-83.
 69. Boguszewski MCS, Boguszewski CL. Tratamento com hormônio de crescimento em crianças com baixa estatura nascidas pequenas para a idade gestacional. *Arq Bras Endocrinol Metab.* 2008;52(5):792-9.

8 Apêndice

8 APÊNDICE

8.1 Ficha de Avaliação Clínica

NOME:

PRONTUÁRIO:

DATA DE NASCIMENTO:

PESO AO NASCIMENTO:

COMPRIMENTO AO NASCIMENTO:

ÍNDICE PONDERAL:

ESTATURA DO PAI:

ESTATURA DA MÃE:

ESTATURA-ALVO:

SDS ESTATURA-ALVO:

TESTE DE ESTÍMULO GH:

INÍCIO GH	IDADE	DOSE	E	SDS E	PESO	SDS P	IO	IO/IC	IGF-I	SDS IGF-I	GJ

1 ANO GH	IDADE	DOSE	E	SDS E	P	SDS P	IO	IO/IC	IGF-I	SDS IGF-I	GJ

2 ANOS GH	IDADE	DOSE	E	SDS E	P	SDS P	IO	IO/IC	IGF-I	SDS IGF-I	GJ

E= Estatura

P= Peso

IO= Idade Óssea

IC= Idade Cronológica

GJ= Glicemia de Jejum