

ADRIANA CLAUDIA LOPES CARVALHO FURTADO

**PREDITORES CLÍNICOS DO GANHO ESTATURAL DO PRIMEIRO ANO DE TRATAMENTO COM  
DOSE FIXA DE HORMÔNIO DE CRESCIMENTO EM CRIANÇAS NASCIDAS PEQUENAS PARA A  
IDADE GESTACIONAL**

Brasília, 2009

**UNIVERSIDADE DE BRASÍLIA  
FACULDADE DE CIÊNCIAS DA SAÚDE  
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS DA SAÚDE**

**ADRIANA CLAUDIA LOPES CARVALHO FURTADO**

**PREDITORES CLÍNICOS DO GANHO ESTATURAL DO PRIMEIRO ANO DE TRATAMENTO COM  
DOSE FIXA DE HORMÔNIO DE CRESCIMENTO EM CRIANÇAS NASCIDAS PEQUENAS PARA A  
IDADE GESTACIONAL**

Dissertação apresentada como requisito parcial para obtenção do Título de Mestre em Ciências da Saúde pelo Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde da Universidade de Brasília.

**Orientadora: Profa. Dra. Luciana Ansaneli Naves**

Brasília  
2009

**ADRIANA CLAUDIA LOPES CARVALHO FURTADO**

**PREDITORES CLÍNICOS DO GANHO ESTATURAL DO PRIMEIRO ANO DE TRATAMENTO COM  
DOSE FIXA DE HORMÔNIO DE CRESCIMENTO EM CRIANÇAS NASCIDAS PEQUENAS PARA A  
IDADE GESTACIONAL**

Dissertação apresentada como requisito parcial para obtenção do Título de Mestre em Ciências da Saúde pelo Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde da Universidade de Brasília.

Aprovado em 14 de Dezembro de 2009

**BANCA EXAMINADORA**

Luciana Ansaneli Naves  
Universidade de Brasília

Luiz Augusto Casulari  
Universidade de Brasília

Angélica Amorim Amato  
Hospital Universitário de Brasília

## À Wendel

“Quando em criança eu sonhava um dia  
Achar um amor que fosse como eu  
Um amor que fosse a vida e a alegria  
E foste tu o amor que Deus me deu.

E foste igual aos sonhos que sonhei  
E os sonhos que sonhaste iguais aos meus  
E quando os sonhos meus aos teus juntei  
Vi que meus sonhos eram todos teus.

Vi que era tua toda a minha vida  
Vi que a minha alma à tua pertencia  
E ao teu seio eu confiei perdida

Esta alma triste só e abandonada  
Mas nela agora tudo era alegria  
Porque teus olhos a têm retratada.”

(Vicente Alves)

## AGRADECIMENTOS

- À Deus por ter me proporcionado experimentar o milagre da vida.
- À meus pais, Ideberto e Iramita(*in memoriam*), um especial agradecimento pela coragem e persistência na busca de um futuro digno e promissor para seus filhos; apesar de todos os obstáculos que enfrentaram, nunca desistiram de ter esperança. Devo a vocês tudo o que conquisei e tudo aquilo que sou hoje.
- À minha família, Wendel, Juliana e Camila, pelo apoio, carinho e respeito.
- À Dra. Vanise Macedo(*in memoriam*), que sempre incentivou a busca do conhecimento, deixando marcada a fortaleza de inteligência e dedicação que costumava ser como mentora.
- À Dra. Lídia Vânia de Moura Duarte pelo apoio, ensinamentos e carinho maternal, oferecendo-me a oportunidade e confiança de trabalhar com as crianças que sempre foram as suas “meninas dos olhos”.
- Às minhas **amigas** de trabalho, pelo incentivo constante e apoio na “terapia de grupo”.
- Ao Professor Luiz Augusto Casulari que foi o **primeiro** a estimular a realização desta tese, e à Professora Luciana Ansaneli Naves por ter aceitado o desafio de me orientar.
- Ao grande Professor Pedro Tauil que conduziu os meus primeiros passos no mundo da epidemiologia e, sempre quando solicitado, apoiou os desequilíbrios provocados pelos caminhos tortuosos que surgiram.
- Aos amigos e solucionadores de problemas Dr. Luiz Claudio Gonçalves de Castro e Dr Marcelo Palmeira Rodrigues, a vocês devo a finalização desta tese.
- À Professora Dra. Margaret C. S. Boguszewski que mesmo distante dispôs-se a partilhar comigo a enorme experiência profissional que possui.
- Aos alunos de medicina da UnB Lucas Faria de Castro, Flávia e Lucas pelo auxílio na coleta de dados.
- À todos aqueles que, direta ou indiretamente, fizeram parte da minha torcida organizada.

## Mais Uma Vez

Mas é claro que o sol  
Vai voltar amanhã  
Mais uma vez, eu sei  
Escuridão já vi pior  
Doidecer gente sã  
Espera que o sol já vem  
Tem gente que está do mesmo lado que você  
Mas deveria estar do lado de lá  
Tem gente que machuca os outros  
Tem gente que não sabe amar  
Tem gente enganando a gente  
Veja nossa vida como está  
Mas eu sei que um dia a gente aprende

Se você quiser alguém em quem confiar  
Confie em si mesmo  
Quem acredita sempre alcança

Mas é claro que o sol vai voltar amanhã  
Mais uma vez eu sei  
Escuridão já vi pior  
Doidecer gente sã  
Espera que o sol já vem  
Nunca deixe que lhe digam  
Que não vale a pena  
Acreditar no sonho que se tem  
Ou que seus planos nunca vão dar certo  
Ou que você nunca vai ser alguém  
Tem gente que machuca os outros  
Tem gente que não sabe amar  
Mas eu sei que um dia a gente aprende

Se você quiser alguém em quem confiar  
Confie em si mesmo  
Quem acredita sempre alcança

(Renato Russo)

## RESUMO

**Introdução / Objetivo:** O tratamento com o hormônio de crescimento recombinante humano (rhGH) em crianças com baixa estatura que nasceram pequenas para a idade gestacional (PIG) e não fizeram um *catch-up* de crescimento espontâneo, está bem estabelecido e as respostas ao tratamento estão relacionadas ao conhecimento de parâmetros clínicos antes do início da terapia com rhGH. Identificar os preditores clínicos da resposta terapêutica ao rhGH é desejável, uma vez que podem otimizar o manuseio destes casos. O objetivo deste estudo foi identificar os preditores clínicos relacionados ao ganho estatural do primeiro ano de tratamento com uma dose fixa de rhGH em um grupo de crianças nascidas PIG.

**Pacientes e métodos:** Foram recrutadas trinta e nove crianças nascidas PIG, quer pelo peso e / ou comprimento ao nascimento, que não apresentaram *catch-up* de crescimento até 2 anos de idade e que vinham em uso de rhGH por pelo menos um ano (dose fixa de 0,33 mg / kg / semana). Os parâmetros clínicos analisados neste estudo foram a idade cronológica (IC), a idade óssea (IO), o escore de desvio-padrão (SDS) do peso e comprimento ao nascimento, estatura, peso, velocidade de crescimento e estatura-alvo, estabelecendo o  $\Delta$  SDS da estatura como desfecho.

**Resultados:** Dentre as 39 crianças, 23 eram meninos; 29 eram PIG tanto para peso quanto para comprimento; 27 nasceram a termo; 30 eram pré-púberes no início do tratamento. A média da IC foi de  $9,4 \pm 3,5$  anos e média da IO foi de  $7,6 \pm 3,6$  anos. A velocidade de crescimento média antes do tratamento rhGH foi de  $4,9 \pm 1,16$  cm / ano e após um ano aumentou para  $9,19 \pm 2,05$  cm / ano, correspondendo a um incremento estatural médio de 0,67 DP ( $p < 0,01$ ). Os parâmetros encontrados pela análise de regressão linear múltipla como preditores da resposta do crescimento após um ano de tratamento foram IO e o SD escore de peso ao nascimento. A IO e o SDS do peso ao nascimento juntos explicaram 41% da variabilidade do *catch-up* de crescimento. Análise pelo teste t de Student não mostrou diferença estatisticamente significativa em relação ao comprimento de nascimento, idade gestacional, nem sexo. Embora o estágio puberal não tenha sido reconhecido como preditor, a diferença no  $\Delta$  SDS de estatura entre os subgrupos de pré-púberes (0.75) e púberes (0.40) foi estatisticamente significativa ( $p = 0,01$ ).

**Conclusão:** A dose fixa de rhGH 0.33mg/kg/semana foi capaz de promover um *catch-up* de crescimento significativo nestas crianças PIG e os preditores clínicos reconhecidos da resposta do primeiro ano foram IO e SDS de peso ao nascimento, apresentando as crianças pré-púberes um resultado melhor.

## ABSTRACT

**Introduction/Objective:** Treatment with recombinant human growth hormone (rhGH) in short children born small for gestational age (SGA) who failed to show spontaneous catch-up growth has been well established and the outcomes are related to acknowledge clinical parameters before therapy starts. Recognizing the clinical predictors of the rhGH therapy response is desirable, once they can optimize the management of these cases. The aim of this study was to identify clinical predictors associated with rhGH-induced catch-up growth in the first year of treatment with a fixed rhGH dose in a group of SGA children.

**Patients and methods:** Thirty nine children born SGA, either by birth weight and/or length, who had not caught up until 2 years of age and who have been on rhGH therapy for at least one year (fixed dose of 0.33 mg/Kg/week) were recruited. The clinical parameters analyzed in this study were chronological age (CA), bone age (BA), standard deviations scores (SDS) of birth weight, birth length, height, weight, growth rate and target height, establishing  $\Delta$  height SD score as the final outcome.

**Results:** Out of the 39 children, 23 were boys; 29 were SGA for both birth weight and length; 27 were born full term; and 30 were prepubertal at treatment start. Mean CA was  $9.41 \pm 3.54$  years and mean BA was  $7.61 \pm 3.69$  years. Mean growth rate before rhGH treatment was  $4.96 \pm 1.16$  cm/year and after one year it increased to  $9.19 \pm 2.05$  cm/year, corresponding to a height increment of 0.67 SD score ( $p < 0.01$ ). The parameters found by multiple linear regression analysis to be statistically predictive of growth response after one year of treatment were BA and birth weight SD score. BA and birth weight SD score together explained 41% of the variability of the catch-up growth. A two-tailed *t* test showed no statistically significant difference for birth length, gestational age neither gender. Although pubertal stage was not recognized as a predictor, the difference in  $\Delta$  height SD score between the prepubertal (0.75) and pubertal (0.40) subgroups was statistically significant ( $p = 0.016$ ).

**Conclusion:** A fixed rhGH dose of 0.33mg/kg/week promoted significant catch-up growth in these SGA children and the recognized clinical predictors of the first year response were BA and birth weight SD score, presenting the prepubertal children a better outcome.



## LISTA DE ABREVIATURAS

- PIG:** pequeno para idade gestacional
- SDS:** score de desvio padrão
- rhGH:** hormônio de crescimento humano recombinante
- RCIU:** retardo de crescimento intra-uterino
- RN:** recém-nascido
- AIG:** adequado para idade gestacional
- IGF-I:** *insulin-like growth factor - I*
- IGF-II:** *insulin-like growth factor- II*
- IGFBP:** *insulin-like growth factor bound protein*
- RN:** recém-nascido
- IP:** índice ponderal
- PIGW:** pequeno para a idade gestacional para peso
- PIGL:** pequeno para a idade gestacional para comprimento
- PIGWL:** pequeno para a idade gestacional para peso e comprimento
- AIG:** adequado para a idade gestacional
- GH:** hormônio de crescimento
- KIGS:** Pfizer International Growth Database
- PTGH:** Programa de Tratamento com Hormônio de Crescimento
- SESDF:** Secretaria de Saúde do Distrito Federal
- GEMEX:** Gerência de Medicamentos Excepcionais
- DAE:** Diretoria de Atenção Especializada
- IO:** idade óssea
- IC:** idade cronológica
- IMC:** índice de massa corpórea
- SDS:** escore de desvio padrão
- P3:** percentil 3
- IG:** idade gestacional
- FEPECS:** Fundação de Ensino e Pesquisa em Ciências da Saúde
- NICHD:** Neonatal Research Network Center

## LISTA DE TABELAS

Tabela 1 .....	22
Tabela 2 .....	23
Tabela 3 .....	24
Tabela 4 .....	25
Tabela 5 .....	26
Tabela 6 .....	26

## SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO .....	01
1.1 RELEVÂNCIA DO TRABALHO .....	02
1.2 REVISÃO BIBLIOGRÁFICA .....	02
1.2.1 Definição e Classificação da Criança Nascida PIG.....	02
1.2.2 Programação Fetal como Causa de Agravos na Vida Adulta.....	04
1.2.3 Subclassificação da Criança PIG .....	05
1.2.4.Crescimento da Criança Nascida PIG .....	06
1.2.5 Uso de Hormônio de Crescimento na Criança Nascida PIG .....	08
1.2.6 Fatores Preditores do Catch-Up com Hormônio de Crescimento .	09
2 OBJETIVOS .....	10
2.1 OBJETIVO GERAL .....	11
2.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS .....	11
3 PACIENTES E MÉTODOS .....	12
3.1 DELINEAMENTO DO ESTUDO .....	13
3.2 POPULAÇÃO ESTUDADA .....	13
3.2.1 Critérios de Inclusão .....	14
3.2.2 Critérios de Exclusão .....	14
3.3 PROCEDIMENTOS ÉTICOS .....	15
3.4 PROCEDIMENTOS ANALÍTICOS .....	15
4 RESULTADOS .....	16
5 DISCUSSÃO .....	21
6 CONCLUSÕES .....	25
7 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS .....	27
APÊNDICE A .....	32
APÊNDICE B .....	33
APÊNDICE C .....	34

## INTRODUÇÃO

## 1 INTRODUÇÃO

### 1.1 RELEVÂNCIA DO TRABALHO

A condição de nascer pequeno para a idade gestacional (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, avanço na maturação óssea durante a fase de crescimento e distúrbios metabólicos (1-3).

Adicionalmente, crianças nascidas PIG apresentam risco aumentado de apresentar baixa estatura na vida adulta (4), risco esse que chega a ser cinco vezes maior em crianças nascidas PIG pelo peso e sete vezes maior em crianças nascidas PIG pelo comprimento quando comparadas às crianças nascidas adequadas para a idade gestacional (AIG) (3, 5).

Cerca de 10 a 15% de todas as crianças nascidas PIG não fazem *catch-up* de crescimento, permanecendo abaixo de  $-2$  SDS (escore de desvios-padrão) da estatura-alvo. Postula-se que aproximadamente 20% de todos os adultos com baixa estatura foram PIG ao nascimento (4).

O benefício do tratamento com hormônio de crescimento humano recombinante (rhGH) nessas crianças está consensualmente estabelecido (6), e 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, o SDS de peso e o canal familiar (7, 8). Contudo, essas variáveis não são capazes de explicar por completo a variabilidade observada no ganho estatural.

Reconhecer os fatores preditores clínicos da resposta ao tratamento com rhGH tem grande importância, uma vez que podem auxiliar na individualização e otimização do manejo terapêutico das crianças nascidas PIG.

### 1.2 REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

#### 1.2.1 Definição e classificação da criança nascida PIG

Definir o recém nascido PIG não é simples, pois depende do conhecimento acurado de dados como idade gestacional, medidas antropométricas precisas ao nascimento, e curvas de peso e comprimento ao nascimento com dados populacionais relevantes (6). O ponto de corte para definição de PIG, a partir das projeções de peso e/ou comprimento nas curvas de nascimento para idade gestacional, também tem variado entre percentil 10 ( $-1,28$  SDS) (7, 9-11), percentil 3 ( $-1,88$  SDS) (12) e, consensualmente recomendado, percentil 2 ( $-2$  SDS) (6).

Um fator complicante na classificação do recém nascido PIG é a definição da curva de peso e/ou de comprimento para a idade gestacional a ser utilizada. As curvas confeccionadas sofrem influências das características populacionais e deveriam representar a população a ser estudada, uma vez que cada população apresenta características genéticas específicas interagindo com fatores ambientais próprios que irão definir o padrão de crescimento e desenvolvimento de cada região (13). E mesmo com a busca de curvas próximas do ideal, todas enfrentam um grande problema metodológico: a determinação da idade gestacional.

Muitas curvas foram desenvolvidas antes da utilização da ecografia na prática clínica e a idade gestacional ficou na dependência da história materna. E, mesmo com a ecografia, observa-se variabilidade na determinação da idade gestacional de  $\pm 1$  semana. Também devemos considerar que a construção dessas curvas é feita com base em nascimentos prematuros e as causas que levaram a esse nascimento não são estabelecidas (14).

A curva mais utilizada nos berçários brasileiros tem sido a curva americana de Lubchenco (9) que abrange idades gestacionais entre 24 e 42 semanas, englobando os RNs prematuros. Contudo, ela foi realizada em período em que os fatores que influenciavam o crescimento fetal não eram muito bem conhecidos, incluindo RNs nascidos com mal formações e de mães com diabetes.

Dentre as curvas que utilizam a população brasileira citamos a de Ramos (15), confeccionada entre 1979 e 1982 na cidade de São Paulo, a de Brenelli (16), confeccionada entre 1986 e 1987 na cidade de Campinas, a de Tavares (17), confeccionada entre 1992 e 1993 na cidade do Rio de Janeiro, e a de Margotto (18), confeccionada entre 1989 e 1981 na cidade de Brasília. Apenas a curva de Brenelli não excluiu comorbidades maternas e mal formação fetal, sendo questionada a real classificação de crianças nascidas PIG nessa população. Um dos principais obstáculos na utilização das curvas brasileiras encontra-se no número pouco representativo de RNs, principalmente nos extremos das idades gestacionais.

Críticas são feitas em relação à utilização de curvas americanas para classificação de crianças brasileiras, pois refletem padrões populacionais diferentes para classificação de crianças nascidas PIG. Margotto (19) levanta o questionamento sobre a subestimação da proporção de crianças PIG com utilização da curva de Lubchenco na população brasileira, uma vez que fatores de ordem ambiental, como a elevada altitude em Denver, onde a curva foi confeccionada, poderiam influenciar a definição de RNs de outras populações.

Estudo sobre a análise crítica do uso de curvas de crescimento intra-uterino no período neonatal, comparando 2 curvas americanas e 3 brasileiras, revelou que as menores diferenças de peso e estatura ao nascimento foram observadas na análise do percentil 10, principalmente a partir da 35ª semana de idade gestacional (20).

Mais recentemente, foi realizada atualização da curva de crescimento de Babson e Benda (1976) através da comparação por metanálise de três curvas populacionais (canadense, sueca e australiana), escolhidas por fornecerem dados mais plausíveis de peso ao nascimento, com número significativo de crianças, e com melhor representatividade para nascimentos pré-termo. Essa nova curva permite a avaliação de dados ao nascimento de RNs tão prematuros quanto 22 semanas de

idade gestacional, e fornece dados acurados de classificação do percentil 10 abaixo de 36 semanas de gestação (21).

### 1.2.2 Programação fetal como causa de agravos na vida adulta

Em 1990, Barker (22) chamou atenção da comunidade científica sobre a ocorrência de doenças do adulto a partir de modificações ocorridas intra-útero, iniciando estudo para identificação de fatores de ligação entre a doença cardiovascular e o crescimento fetal e pós-natal. Seguindo essa linha de pensamento, três hipóteses foram inicialmente formuladas: a hipótese do fenótipo poupador, a hipótese da salvação fetal e a hipótese do *catch-up* de crescimento.

A “hipótese do fenótipo poupador” baseou-se na definição de *programming* fetal, isto é, um fenômeno de mudança permanente ou duradouro na estrutura ou função de um organismo, resultante de um agravo em período crítico do desenvolvimento precoce. Nesse caso, a nutrição fetal e pós-natal precoce pobre foi apontada como responsável pela imposição de mecanismos de economia nutricional em detrimento do crescimento de órgãos e sistemas individuais. Com isso, o desenvolvimento das células beta ( $\beta$ ) pancreáticas, processado rapidamente na vida fetal e infância precoce, poderia ser vulnerável à desnutrição. Tal dano, resultaria em alterações quantitativas e mudanças na função e estrutura celular, como na vascularização e inervação, favorecendo o desenvolvimento do diabetes tipo 2 e insulino-resistência. Dentre os nutrientes, os aminoácidos surgiram como principais responsáveis pelo controle do crescimento e desenvolvimento das células  $\beta$  e secreção de insulina (23).

Em 1997, Hofman e colaboradores (24) propuseram a “hipótese de salvação fetal”, depois de observarem reposta insulínica aguda aumentada, após infusão de glicose, em crianças pré-púberes nascidas com retardo de crescimento intra-uterino (RCIU). Eles acreditavam que, para que os fetos mal-nutridos garantissem a liberação de uma quantidade de glicose para órgãos essenciais como o cérebro, instalava-se a resistência insulínica, permitindo redistribuição do suplemento nutricional fetal. Dessa forma, durante fase crítica do desenvolvimento fetal, ocorreria redução permanente no número e função dos transportadores de glicose musculares dependentes de insulina e, conseqüentemente, produção aumentada de insulina pelas células  $\beta$  pancreáticas em resposta à diminuição da sensibilidade insulínica.

A terceira hipótese levantada por Cianfarani e colaboradores (25), em 1999, incluiu a participação dos fatores de crescimento IGF-I (*insulin-like growth factor-I*) e IGF-II e respectivas proteínas carreadoras (*insulin-like growth factor bound proteins- IGFBPs*). Essa hipótese baseia-se no princípio de que, os tecidos cronicamente desfalcados da presença de insulina e IGF-I durante a vida fetal, quando repentinamente expostos às concentrações cada vez maiores desses dois hormônios, logo após o nascimento, antagonizam as ações insulínicas aditivas pelo desenvolvimento de resistência insulínica, como mecanismo metabólico de defesa contra hipoglicemia. De acordo com essa hipótese, definida como “hipótese do *catch-up* de crescimento”, as alterações endócrinas

induzidas pela desnutrição intra-útero aconteceram para desviar os nutrientes para órgãos vitais, como o cérebro, em detrimento do crescimento.

A partir do conhecimento cada vez mais aprofundado do ambiente uterino, surgiram evidências da participação de processos epigenéticos e de respostas adaptativas maternas no feto, levando ao aumento da prevalência de obesidade visceral, diminuição do desenvolvimento cognitivo, maturação óssea avançada e aumento do risco de doenças metabólicas no recém-nascido (RN) (1-3, 26).

Relacionados à essas respostas adaptativas, alguns processos placentários especializados de controle de rearranjo fetal foram identificados: a)- a programação e desenvolvimento vascular e trofoblástico, interferindo na atividade de transporte placentário, produção hormonal e metabolismo de substratos; b)- o papel de genes imprintados, codificadores de transportadores de glicose e aminoácidos trofoblásticos específicos que poderiam representar uma ligação direta entre nutrição materna e crescimento placentário fetal; c)- a alteração de respostas enzimáticas interferindo na ação e metabolismo dos glicocorticoides; d) a participação da hipóxia e de processos oxidativos e nitrativos na regulação do desenvolvimento e função placentária com consequente efeito na programação fetal (27).

### **1.2.3 Subclassificação da criança PIG**

Durante alguns anos, o termo retardo de crescimento intra-uterino (RCIU) foi utilizado com o mesmo significado de pequeno para a idade gestacional (PIG). Contudo, o termo PIG refere-se ao tamanho da criança ao nascimento, enquanto que o RCIU é determinado por uma velocidade de crescimento fetal diminuída, aferida em pelo menos duas ocasiões durante a gestação (28).

A partir do conhecimento de características de crescimento fetal próprias, foram estabelecidos diferentes padrões de alteração do crescimento fetal que representam o momento em que o feto está submetido a um determinado dano. Dessa forma, três tipos clínicos de RCIU foram inicialmente identificados: Tipo I, crônico ou proporcional, com alteração do sistema feto-placentário desde o primeiro trimestre até o final da gestação, corroborando em prejuízo tanto no comprimento, quanto no peso ao nascimento; Tipo II, subagudo ou desproporcional, com dano fetal iniciando em torno da 27ª a 30ª semana de gestação, resultando em baixo peso com comprimento normal; Tipo III, agudo, com dono fetal ocorrendo na segunda ou terceira semana final da gestação o que faz com o feto utilize as próprias reservas energéticas, resultando em perda de peso, mas não de comprimento (29).

Contudo, uma subclassificação mais simples leva em consideração a proporção corporal do RN calculada pelo índice ponderal ( $IP = [\text{peso em gramas}/(\text{comprimento em cm})^3] \times 100$ ) e é definida como simétrico, ou Tipo I, e assimétrico, ou Tipo II. No tipo simétrico, o RN é proporcionalmente pequeno (peso e comprimento) e o IP é normal, sendo que o fator que afetou o crescimento fetal provavelmente ocorreu durante o primeiro e segundo trimestres (adversidade genética ou influências



ambientais). Já no RCIU assimétrico, o crescimento esquelético e cerebral é menos afetado que o peso, e o IP está diminuído, com a manifestação do fator causal incidindo sobre o final da gestação (Ex: pré-eclâmpsia aguda severa) (2, 30).

Outra subclassificação proposta, na tentativa de relacionar as diferentes respostas ao tratamento com rhGH, refere-se a PIGw (baixo peso ao nascer), PIGL (baixo comprimento ao nascer) e PIGwL (baixo peso e comprimento ao nascer) (28).

Diversas causas estão relacionadas com RCIU e nascimento de crianças PIG, com origem a partir de fatores fetais, placentários e maternos (31). Os fatores fetais incluem condições genéticas, anormalidades congênitas e gestações múltiplas; os fatores placentários relacionam-se com as anormalidades de implantação e formação placentária; e os fatores maternos incluem infecção, nutrição, perfusão uterino-placentária, uso de drogas, condições médicas adversas e algumas variáveis demográficas.

Alguns fatores podem ter destaque de acordo com o grau de desenvolvimento populacional, como o tabagismo, o etilismo, o uso de drogas, infecções virais, desnutrição materna, extremos de idade materna (32). Dentre todas as causas, o tabagismo durante a gestação aparece como uma das mais importantes, responsável por mais de um terço de todos os recém-nascidos com RCIU (2). Estudo brasileiro, na cidade de Pelotas, mostrou associação estatisticamente significativa de RCIU com altura e peso gestacional maternos, intervalos de gestações e tabagismo (33).

#### **1.2.4.Crescimento da criança nascida PIG**

A fisiologia do crescimento normal encontra-se na dependência de fatores genéticos, interagindo com fatores ambientais, que irão promover a variação estatural final do indivíduo, à frente de um canal familiar projetado a partir da estatura dos pais (13).

O eixo somatotrófico desempenha importante papel no desenvolvimento somático pós-natal e sofre influência direta da idade, da genética, da composição corpórea e da maturação sexual. Contudo, o efeito do eixo somatotrófico sobre o crescimento e desenvolvimento fetal é um pouco mais complexo, estando sobre coordenação direta do sistema feto-placentário (34).

Além das anormalidades metabólicas e modificações na distribuição de gordura corpórea na vida adulta como consequência de nascer PIG (35), essas crianças também apresentam risco aumentado de evoluir com baixa estatura em relação às crianças nascidas adequadas para a idade gestacional (AIG) (4). Estima-se que o risco de uma estatura final baixa chega a ser cinco vezes maior em crianças com baixo peso ao nascer, e sete vezes maior em crianças com baixo comprimento ao nascer quando comparadas com crianças de tamanho normal ao nascimento (3, 5).

A recuperação do crescimento fetal da criança PIG ocorre durante os 2 primeiros anos de vida, sendo que 13,4% das crianças PIG para comprimento ao nascimento e 9,9% para peso ao nascimento, permanecem baixas até os 2 anos de idade. Aos 18 anos de idade observa-se um risco de 7,1 vezes maior de baixa estatura em crianças PIG quando comparado às crianças AIG (4).

Essa 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 (36), ocorrendo em mais de 80% dos recém-nascidos PIG durante os primeiros 6 meses de vida (28) e em cerca de 65% durante os primeiros 2 meses (37). Para que seja considerado que uma criança PIG tenha feito o *catch-up* de recuperação, é necessário que ela atinja o percentil 3 da curva de crescimento (38).

O comportamento pós-natal de crianças PIG a termo e pré-termo tem mostrado diferenças no tempo de ganho pondero-estatural. Crianças PIG a termo mostram ganho acelerado de peso logo após o nascimento, mantendo-se por 6 meses, e aceleração do crescimento linear de início um pouco mais tardio, abrangendo os primeiros 9 meses de vida. Já as crianças PIG pré-termo mostram ganho ponderal acelerado entre 4 a 6 semanas antes da data prevista do parto, com crescimento linear acelerado que finda um pouco depois dos 9 meses após a data prevista do parto (39). Contudo, essas crianças podem fazer *catch up* de crescimento mais tardiamente que àquelas a termo (28).

A proporção de crianças que fazem *catch-up* nos dois primeiros anos de vida, entre os PIGs prematuros e a termo, é semelhante, sendo que o desvio padrão do comprimento ao nascimento mostra-se mais sensível que o desvio padrão de peso ao nascimento como preditor do crescimento nos PIGs prematuros que nos PIGs a termo (38). A condição de nascer PIG e prematuro associa-se mais frequentemente à baixa estatura que a prematuridade isoladamente (40). Contudo, a alta taxa de sobrevivência dos prematuros nos últimos 20 a 30 anos, levanta a hipótese de modificações metabólicas nestes pacientes, particularmente na redução da sensibilidade à insulina (41) como consequência do ambiente extra-uterino adverso, assemelhando-se às modificações observadas em pacientes PIG nascidos a termo (42).

Em uma coorte de 724 crianças nascidas PIG, de Ridder e colaboradores (43) estabeleceram como principais determinantes positivos de *catch up* de crescimento, após dois anos de idade, o sexo feminino, crianças provenientes de gestações múltiplas e a diferença entre o SDS da altura alvo com o SDS da estatura aos 2 anos de idade. A fórmula derivada à partir das variáveis estudadas estabelece que quanto maior a diferença entre o SDS de estatura aos 2 anos de idade e o SDS da estatura alvo, maior a chance dessas crianças fazerem *catch up* de recuperação entre 2 e 8 anos de idade

Cerca de 10 a 15% de todas as crianças PIGs não fazem *catch up*, cursando com baixa estatura e permanecendo até 2 SDS abaixo da estatura alvo. Postula-se que aproximadamente 20% de todos os adultos com baixa estatura foram PIG ao nascimento (4).

A fisiopatologia do crescimento pós-natal pobre nas crianças PIG não está totalmente esclarecida e parece ter variação individual. Recém-nascidos PIG apresentam níveis séricos de hormônio de crescimento (GH) elevados comparado com crianças AIG, sugerindo a produção de diferentes isoformas de GH ou resistência ao GH (2, 44), resultando em níveis séricos alterados de IGF-I, IGF-II e IGFBP3 (45).

Boguszewski e colaboradores (46), analisando os níveis de GH durante 24 horas de crianças nascidas PIG, demonstraram aumento dos valores basais de GH com baixa amplitude e alta frequência de pico, associados a baixos níveis de IGF-I e IGFBP3 para a idade gestacional. Por outro

lado, em crianças que sofreram retardo de crescimento intra-uterino foram observados níveis de IGF-I, IGF-II e IGFBP3 elevados (47), enquanto que naquelas com peso ao nascimento muito baixo (nascidas com IG < 32 semanas e com peso  $\leq$  a 1500g), os níveis de IGF-I e IGFBP3 são baixos e os níveis de IGF-II são altos. Acredita-se que quanto menor a idade gestacional, menores os níveis de IGF-I e IGFBP-3 postulando-se a influência da prematuridade sobre o eixo GH-IGF (40).

O prejuízo ao eixo GH-IGF nas crianças PIG também pode ser demonstrado pela ausência da relação direta dos níveis séricos de IGF-I e IGFBP3 com o ganho de peso e estatura, como observado nas crianças AIG (48). Além disso, as crianças PIG apresentam velocidade de crescimento anual moderadamente abaixo da média, exceto nos anos que precedem à puberdade, onde a idade óssea, que anteriormente estava atrasada, aproxima-se da idade cronológica e avança mais que a velocidade de crescimento, levando a estatura final menor que àquela predita antes da puberdade (49).

### 1.2.5 Uso de hormônio de crescimento na criança nascida PIG

Os primeiros estudos corroborando o uso de rhGH em crianças nascidas PIG datam da década de 70 (50-52), com confirmação da promoção de crescimento linear décadas após (53, 54), utilizando doses maiores que aquelas estabelecidas para deficiência de GH. 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 (55, 56) e demonstrando, também, o efeito dose-dependente do tratamento na comparação de grupos pré-púberes (8, 12, 57, 58).

Contudo, o esquema terapêutico para tratamento dessas crianças ainda é controverso, com alguns autores favorecendo o esquema de dose contínua de rhGH (59), reforçada pela demonstração de que a suspensão rhGH após 3 anos resultava em desaceleração da velocidade de crescimento (60). Por outro lado, outros autores demonstraram também resposta de crescimento efetiva com esquema de tratamento com altas doses de rhGH em regime descontínuo (61), o que poderia contribuir para minimizar o custo do tratamento.

Todavia, publicações mais recentes relatam que tanto tratamentos contínuos com baixa dose, como tratamentos descontínuos com altas doses demonstram ganho estatural semelhante (62), assim como tratamentos com doses individualizadas no lugar de doses fixas (63, 64).

Em resumo, o tratamento com rhGH está indicado a toda criança nascida PIG que evolua com baixa estatura persistente (altura abaixo de 2 SD da média estatural), entre 2 a 4 anos de idade cronológica, e sem evidência de ter apresentado *catch-up* de recuperação de crescimento, afastadas todas as outras causas de baixa estatura como, uso de medicações que inibam o crescimento, doenças crônicas, doenças endócrinas, deprivação emocional ou síndromes, exceto a síndrome de Silver Russell (54).

A dose inicial recomendada varia entre 35 a 70  $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{dia}$ , sendo indicadas maiores doses naquelas crianças com maior atraso de crescimento (6).

A indicação do tratamento com rhGH tem como objetivo principal acelerar o crescimento linear antes da puberdade, na tentativa de completar o *catch up* e manter crescimento normal na infância tardia, para que a estatura adulta final seja normalizada (28).

### **1.2.6 Fatores preditores do *catch-up* com hormônio de crescimento**

Após observação da falência do *catch-up* de crescimento em uma porcentagem das crianças nascidas PIG e da resposta terapêutica positiva ao rhGH, alguns modelos preditores de ganho estatural nessas crianças surgiram com objetivo de decisão e individualização do tratamento.

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 (7). A dose do rhGH utilizada é relacionada como fator importante na aceleração da velocidade de crescimento após início do tratamento, com interação dose-dependente (65).

Estudo europeu multicêntrico, analisando uso de rhGH por 6 anos em crianças PIG, apontou como principais fatores preditores de resposta ao tratamento a dose utilizada, o canal 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 (59).

De Ridder e colaboradores (66) descreveram modelo para prever o SDS da altura no início da puberdade e ao final do tratamento. Para ambos, foram identificadas como variáveis com influência positiva o SDS da estatura no início do tratamento, o SDS da altura alvo e dose do rhGH. Interessantemente, o SDS da IGFBP3 ao início do tratamento apresentou correlação negativa significativa, determinando que quanto menor o SDS da IGFBP3 ao início do tratamento, maior o efeito da dose do hormônio.

## **OBJETIVOS**

## 2 OBJETIVOS

### 2.1 OBJETIVO GERAL

Identificar as variáveis clínicas relacionadas ao ganho estatural do primeiro ano de tratamento com hormônio de crescimento humano recombinante (rhGH) em crianças nascidas pequenas para a idade gestacional.

### 2.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

Avaliar a resposta terapêutica no ganho estatural do primeiro ano utilizando dose fixa de rhGH;

Determinar as diferentes respostas terapêuticas de acordo com as subclassificações de gênero, idade gestacional, estágio puberal e índice ponderal;

## **PACIENTES E MÉTODOS**

### 3 PACIENTES E MÉTODOS

#### 3.1 DELINEAMENTO DO ESTUDO

Trata-se de estudo de coorte clínica, observacional, retrospectivo, onde foram avaliados os dados do primeiro ano de tratamento de pacientes PIG que iniciaram uso do rhGH à partir do ano de 2005.

#### 3.2 POPULAÇÃO ESTUDADA

Os pacientes selecionados para o estudo estavam cadastrados no Programa de Tratamento com Hormônio de Crescimento (PTGH), da Secretaria de Saúde do Distrito Federal (SESDF), que funciona no Hospital de Base do Distrito Federal, e avalia periodicamente as crianças em uso do rhGH dispensado pela Gerência de Medicamentos Excepcionais (GEMEX), da SESDF, vinculada à Diretoria de Atenção Especializada (DAE).

Os dados auxológicos dos pacientes recrutados foram adquiridos das fichas de avaliação do PTGH, as quais continham dados da história clínica pregressa e do nascimento, antecedentes patológicos, estatura alvo familiar, assim como a avaliação antropométrica de peso, altura, índice de massa corpórea (IMC), velocidade de crescimento, estágio puberal de Tanner e idade óssea. Os pacientes eram avaliados pelo programa, periodicamente, de 6 em 6 meses com relação aos dados auxológicos e confirmação do cálculo da dose do rhGH preconizada pelo PTGH de 1UI/kg/semana, dividida em aplicações diárias. A cada 3 meses a dose era reajustada por quilo de peso pelo médico assistente. O hormônio de crescimento utilizado para o tratamento foi o Humatrop® (4 UI por frasco-ampola, laboratório Bergamo).

Para mensuração da estatura foi utilizado estadiômetro de parede e, para aferir o peso, foi utilizada balança digital Filizola® com sensibilidade de 2 a 150 kg.

A idade óssea foi determinada pelo método de Greulich-Pyle (67) e foram consideradas púberes meninas com estágio de desenvolvimento mamário de Tanner  $\geq$  MII, e meninos com volume testicular  $\geq$  4 ml (68).

Os parâmetros de comprimento e peso ao nascimento, estatura e peso, velocidade de crescimento e ganho estatural foram expressos em SDS (ou Z score), calculado utilizando-se a fórmula  $SDS = (x - X)/SD$ , onde x equivale ao valor observado, X o valor médio observado para sexo e idade, e SD é o desvio padrão do parâmetro estudado para idade (ou idade gestacional) e sexo, utilizando tabelas de referência (65). O SDS de peso e estatura ao nascimento foi calculado com base nos parâmetros antropométricos da curva de crescimento intra-uterino de Margotto (18).



A assimetria do recém-nascido foi avaliada pelo índice ponderal ( $IP = \frac{\text{peso em gramas}}{(\text{comprimento em cm})^3} \times 100$ ), definindo como simétrico (ou tipo I) e assimétrico (ou tipo II) (2).

Os dados auxológicos dos pacientes foram analisados usando o software Growth Analyser versão 3.5, do Dutch Growth Foundation, Rotterdam, The Netherlands, com cálculo do SDS de estatura e peso, e altura alvo, usando a curva do NCHS 2000 e cálculo do SDS de velocidade de crescimento através da curva de Tanner 1976, contidas no software. A estatura alvo foi calculada pela fórmula: altura do pai + altura da mãe + 13 (meninos) ou - 13 (meninas) ÷ 2 (69).

### 3.2.1 Critérios de inclusão

Os pacientes selecionados foram classificados como PIG com base na definição da curva populacional de peso e estatura ao nascimento de Babson Benda (70), com projeção de peso e/ou estatura igual ou menor que o percentil 3 (P3) e equivalência  $\leq -1,88$  SDS. A idade gestacional (IG) de nascimento foi calculada com base na data da última menstruação e/ou na ecografia gestacional do primeiro trimestre.

Foram incluídos pacientes PIG pré-púberes e púberes, nascidos a termo (IG  $\geq 37$  semanas) e pré-termo (IG  $< 37$  semanas), com idade cronológica mínima de 2 anos, para os pacientes PIG nascidos a termo, e de 4 anos, para os pacientes PIG pré-termo, uma vez que esses pacientes com SDS de comprimento ao nascimento  $< 3,5$  podem apresentar *catch up* de recuperação até os 4 anos de idade cronológica (38).

Foram incluídos pacientes com estatura prévia ao tratamento abaixo de - 2 SDS da média da curva de crescimento e com SDS de velocidade de crescimento menor que zero, para afastar crianças que estivessem apresentando *catch up* de crescimento espontâneo (71).

Também estabelecemos como critério de inclusão a idade óssea máxima de 13 anos para meninos e 12 anos para meninas.

Pacientes que apresentaram atraso de idade óssea maior que 2 anos, foram submetidos à teste de estímulo do GH com clonidina e/ou insulina para afastar possível deficiência hormonal, com ponto de corte de 7 ng/dl (72).

### 3.2.2 Critérios de Exclusão

Foram excluídos do estudo pacientes PIG que permaneceram mais de um mês sem usar o rhGH, portadores de doenças clínicas crônicas, com história de doença maligna ativa, deprivação psicológica, deficiência de GH, displasia esquelética, uso de medicamentos que interferissem com o crescimento, síndromes clínicas (exceto Silver Russel) ou anormalidades cromossômicas.

### 3.3 PROCEDIMENTOS ÉTICOS

O estudo foi realizado de acordo com a resolução 196/96 das diretrizes e normas reguladoras de pesquisas envolvendo seres humanos do Conselho Nacional de Saúde, e aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Fundação de Ensino e Pesquisa em Ciências da Saúde (FEPECS). O termo de consentimento livre e esclarecido foi obtido dos pais ou responsáveis legais de cada criança.

### 3.4 PROCEDIMENTOS ANALÍTICOS

Na análise estatística, primeiramente foi observado que a variável desfecho, ganho de estatura, expresso pela diferença entre o SDS da estatura após 1 ano e o SDS da estatura inicial, apresentou-se com distribuição normal de valores. Para tanto foi utilizada avaliação pelo teste de *Shapiro-Wilk*. Considerada variável de distribuição normal, foi então empregado o teste t de *Student* para amostras independentes na avaliação de diferença do desfecho em relação às variáveis independentes: sexo, idade gestacional (pré-termo ou termo), classificação do tipo de PIG e estágio puberal. Os dados foram expressos como média  $\pm$  desvio padrão.

Para avaliação do poder preditor das variáveis estudadas sobre a variável desfecho ganho de estatura, seja individual ou coletivamente, foi empregada análise de regressão linear múltipla. As variáveis independentes estudadas para a composição do modelo foram: idade óssea, idade cronológica, SDS da estatura inicial, SDS do peso, SDS do peso ao nascimento e SDS da altura alvo.

O modelo foi construído passo a passo. O critério utilizado para entrada no modelo de regressão foi a razão F maior ou igual a 3,84, o que corresponde a uma probabilidade p associada menor ou igual a 0,05. Como critério de remoção da variável no modelo, foi utilizada uma razão F menor ou igual a 2,71, o que corresponde a uma probabilidade p maior ou igual a 0,10.

A título de ilustração do grau de colinearidade entre as variáveis independentes, foram observados coeficientes de correlação bivariada de Pearson.

O programa estatístico utilizado foi o SPSS versão 17.0 para Windows®.

## RESULTADOS

#### 4 RESULTADOS

Foram selecionados 50 pacientes nascidos PIG acompanhados no PTGH. Um paciente abandonou o tratamento por razões pessoais e dez pacientes foram excluídos: dois pacientes apresentaram complicações psicossociais durante o tratamento, 1 paciente com Síndrome de Silver-Russel apresentando sinais de desnutrição crônica, 1 paciente com estigmas síndrômicos mal definidos, 4 pacientes que permaneceram dois meses sem usar o rhGH no primeiro ano de tratamento e 2 pacientes que foram reclassificados acima do P3 após confirmação dos dados. O número final de pacientes envolvidos no estudo foi de 39.

As características dos pacientes envolvidos no estudo estão representadas na tabela 1.

Tabela 1 - Características gerais dos pacientes selecionados.

Característica	nº (39)	% (100)
Sexo		
Masculino	23	59
Feminino	16	41
Estágio puberal		
Pré-púberes	30	76,9
Púberes	9	23,1
Classificação índice ponderal (IP)		
Simétricos	29	74,4
Assimétricos	10	25,6
Idade gestacional ao nascimento		
Termo	27	69,2
Pré-Termo	12	30,8

No momento da inclusão, 24 pacientes eram pré-púberes e 15 pacientes apresentavam sinais de puberdade. Todavia, seis pacientes iniciaram bloqueio puberal com triptorrelina associado ao rhGH e foram incluídos no grupo de pacientes pré-púberes para análise estatística, totalizando 30 (76,9%) pacientes no grupo pré-púbere e 9 (23,1%) pacientes no grupo púbere.

Um paciente apresentou diagnóstico de Síndrome de Silver-Russel e 4 pacientes nasceram de gestações múltiplas.

As características dos pacientes envolvidos no estudo estão representadas na tabela 2

Tabela 2. Características auxológicas dos pacientes ao nascimento e no início do tratamento com rhGH

Variáveis	Mediana	Percentis 10-90	Média	SD
<b>Ao Nascimento</b>				
Idade gestacional	38,00	33 a 40	37,23	2,78
SDSpeso nascimento	-1,90	-2,75 a -0,80	-1,81	0,66
SDScomprimento nascimento	-1,90	-3,12 a -0,20	-1,83	0,90
<b>Início rhGH</b>				
Idade cronológica	9,83	3,75 a 14,1	9,41	3,54
Idade óssea	7,83	2,00 a 12,2	7,61	3,69
SDS estatura	-2,78	-3,82 a -2,12	-2,88	0,62
IMC	15,10	13,40 a 17,80	15,27	1,62
SDS IMC	-1,16	-2,77 a 0,30	-1,16	1,15
SDS peso	-2,64	-4,31 a -1,39	-2,92	1,43
VC inicial	4,80	4,00 a 6,60	4,96	1,16
SDS VC inicial	-1,18	-2,62 a -0,34	-1,38	1,00
Estatura Alvo	169,00	155,20 a 177,0	167,28	7,80
SDS estatura alvo	-0,54	-1,67 a 0,23	-0,58	0,70

SDS:escore de desvio padrão; IMC: índice de Massa Corpórea;VC: velocidade de crescimento.

A IG ao nascimento variou de 31 a 42 semanas, com média de 37 semanas. Os pacientes selecionados apresentavam idade cronológica média de 9,4 anos e estatura prévia ao tratamento menor que -2 SDS (Tabela 2). Também apresentavam SDS de velocidade de crescimento menor que zero para excluir crianças apresentando *catch up* de crescimento espontâneo (6, 12).

Dentre as 39 crianças, oito apresentaram peso ao nascimento < 1500g (extremo baixo peso), sendo que três foram nascidas de gestações múltiplas.

A média de SDS de IMC e de peso dos pacientes no início do tratamento foi negativa, demonstrando a ausência de sobrepeso nos pacientes nascidos PIG que não fazem *catch up* de crescimento.

Os parâmetros auxológicos foram analisados, segundo método de correlação de Pearson, para avaliar o grau de associação entre as variáveis (tabela 3).

Tabela 3 – Correlações entre variáveis auxológicas

	Ganho Estatural		SDSestatura inicial		SDSestatura 1 ano	
	Pearson	Sig P	Pearson	Sig P	Pearson	Sig P
Idade Cronológica	-0,562	0,01				
Idade óssea	-0,586	0,01				
SDS peso Nascimento			0,382	0,05	0,448	0,01
SDS peso inicial			0,795	0,01	0,732	0,01
SDS IMC			0,483	0,01	0,521	0,01

SDS: escore de desvio padrão; Sig P: significância de P; IMC: índice de massa corpórea

A idade óssea e a idade cronológica apresentaram correlação inversa com o ganho estatural. Observou-se correlação direta dos parâmetros de peso com o SDS da estatura inicial e de 1 ano após rhGH.

Os SDS de comprimento ao nascimento e de estatura alvo não apresentaram correlação significativa com as variáveis independentes analisadas.

A velocidade de crescimento média antes do tratamento era de 4,96cm/ano e após 1 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 no SDS de velocidade de crescimento (tabela 4).

Tabela 4. Resposta ao tratamento com rhGH após 1 ano

	Antes do rhGH	1 ano após rhGH	$\Delta$	p
<b>SDS Estatura</b>				
Média(SD)	-2,89 (0,62)	-2,21(0,70)	0,67	<0,01
<b>VC</b>				
Média(SD)	4,96(1,16)	9,19(2.05)	4,20	0,10
<b>SDS VC</b>				
Média(SD)	-1,38(1,00)	3,55(2.35)	4,93	0,91

rhGH: hormônio de crescimento;  $\Delta$ : diferença entre os valores de 1 ano e antes do rhGH ; VC: velocidade de crescimento

O ganho estatural ( $\Delta$  SDS de estatura) em 1 ano de tratamento, medido pela diferença entre o SDS da estatura após 1 ano de tratamento e o SDS da estatura inicial ao tratamento, foi a variável de desfecho escolhida para avaliar o efeito do tratamento com rhGH.

Para identificar as variáveis preditoras do ganho estatural no primeiro ano de tratamento, analisou-se o  $\Delta$  SDS de estatura em um modelo de regressão linear múltipla passo a passo com as variáveis independentes: idade cronológica, idade óssea, SDS de peso e comprimento ao nascimento, SDS de peso e estatura no início do tratamento e SDS de

estatura alvo. A idade cronológica mostrou colinearidade com a idade óssea e foi descartada pelo modelo de regressão linear.

Duas variáveis foram identificadas como preditoras do ganho estatural do primeiro ano de tratamento: a idade óssea e o SDS de peso ao nascimento (tabela 5). Ambas foram responsáveis por um coeficiente de correlação geral (R<sup>2</sup>) de 0,417, capazes de explicar 41% da variabilidade do ganho estatural.

Tabela 5. Modelo de regressão com as variáveis preditoras de ganho estatural de 1 ano de tratamento com hGH

	R <sup>2</sup>	Coefficiente B
IO		-0,621
IO+SDSpeso nascimento	0,417	
SDSpeso nascimento		0,275

IO: idade óssea; SDS: escore de desvio padrão de peso

A idade óssea correlacionou-se negativamente com o ganho estatural, enquanto que o SDS de peso ao nascimento mostrou correlação positiva. O coeficiente B estabeleceu que a cada ano de avanço da idade óssea há uma perda de 0,62 SDS de ganho estatural e, cada um ponto de aumento no SDS de peso ao nascimento corresponde a um incremento de 0,27 SDS no ganho estatural do primeiro ano de tratamento.

As diferenças entre a variável de desfecho e os subgrupos de sexo, idade gestacional (termo e pré-termo), classificação do tipo de PIG (simétrico ou assimétrico) e estágio puberal (pré-púbere e púbere), estão relacionadas na tabela 6.

Tabela 6. Diferenças no ganho estatural entre subgrupos de crianças PIG

GRUPOS	Δ SDS estatura (média)	Valor P
Masculino/Feminino	0,69 / 0,64	0,68
Pré-termo/Termo	0,66 / 0,67	0,91
PIGsimétrico/Assimétrico	0,70 / 0,57	0,35
Pré-púbere/Púbere	0,75 / 0,40	0,02

Δ SDS: delta de escore de desvio padrão; PIG: pequeno para idade gestacional

Foi observada diferença significativa entre a condição de pré-púbere e púbere com p=0,02. Demais variáveis não apresentaram diferença estatisticamente significativa.

## DISCUSSÃO



## 5 DISCUSSÃO

Os diferentes resultados dos estudos clínicos sobre ganho estatural no tratamento com rhGH em crianças nascidas PIG na literatura, estão relacionados às diferentes características populacionais e metodologias adotadas. Fatores como: local e ano em que o estudo foi realizado, características raciais, estado sócio-econômico, fatores relacionados à acurácia da definição da idade gestacional e a definição da curva de crescimento uterino, têm grande impacto no padrão da amostra populacional a ser utilizado (2).

No presente estudo, adotamos a curva de Babson e Benda atualizada de 2003 (70) para definir a criança nascida PIG, uma vez que essa curva foi confeccionada empregando métodos estatísticos mais acurados, evitando erro na classificação de crianças prematuras, e incluindo expressiva amostra populacional. Também definimos o ponto de corte igual ou menor ao percentil 3 (equivalência de -1.88) devido às divergências relatadas em torno do percentil 10 (18), evitando dessa forma o diagnóstico incorreto de crianças PIG.

Apesar de alguns estudos demonstrarem relação direta de dose-resposta no tratamento dessas crianças (7, 8, 73), nosso estudo mostrou que a dose de 1 UI/kg/semana foi capaz de promover um *catch-up* de crescimento relevante no primeiro ano de tratamento, constatado pela diferença significativa de 0,67 SDS no ganho estatural do primeiro ano de tratamento.

A observação de respostas de crescimento tão variadas a diferentes doses de rhGH na literatura, sugere que outros fatores possam influenciar a resposta individual. Em estudo comparativo entre dose ajustada (0,035mg/kg/dia) e dose fixa (0,067mg/kg/dia) de rhGH, Jung e colaboradores (74) demonstraram que a dose ajustada mais baixa não foi inferior na promoção do crescimento do primeiro ano de crianças PIG, constatando que a dose mais alta não foi necessária na metade das crianças tratadas. Essa observação pode minimizar o custo da prescrição de doses iniciais até 2 vezes maiores, principalmente no caso de instituição pública de saúde financiar o tratamento dessas crianças.

Interessantemente, não observamos diferença significativa no  $\Delta$  de velocidade de crescimento do primeiro ano de tratamento, o que pode ser justificado pela média de idade cronológica de 9,4 anos dos pacientes envolvidos no estudo, considerada tardia para iniciar o tratamento. Dessa forma, uma melhor resposta terapêutica é esperada quanto mais precoce for o início do tratamento (75).

A resposta do primeiro ano de tratamento no presente estudo não mostrou correlação com o SDS da estatura inicial e da estatura alvo geneticamente determinada, estando de acordo com estudos que demonstram a importância dessas variáveis clínicas como preditores de estatura em fases subseqüentes do tratamento, como no início da puberdade e na estatura adulta (66, 76).

No presente estudo, a idade óssea no início do tratamento e o SDS de peso ao nascimento foram identificados como principais fatores preditores do ganho estatural no primeiro ano de tratamento, capazes de explicar 41% da variabilidade desse ganho.

De acordo com alguns autores, a idade óssea, assim como a idade cronológica, é estabelecida como variável de importância na resposta do primeiro ano à terapia com rhGH (7, 77), ressaltando a correlação negativa demonstrada com o ganho estatural (12).

Contudo, o SDS de peso ao nascimento não é citado na literatura como variável chave e fator preditor de importância no primeiro ano de tratamento. Acreditamos que, excluída a dose do rhGH como um dos principais fatores preditores, a presença de crianças prematuras PIG, com baixo peso ao nascimento na amostra estudada, possa ter influenciado no surgimento desta variável como fator preditor.

A condição de uma criança nascer com baixo peso requer cuidados primários intensivos de suporte, onde diferentes estratégias de manejo nutricional podem contribuir com diferentes padrões de crescimento intra-hospitalar. O NICHD (*Neonatal Research Network Center*) publicou em 2001 que o tempo de hospitalização dos RNs com muito baixo peso ao nascimento (< 1500g) esteve inversamente relacionado ao peso ao nascimento, e que 97% dessas crianças apresentaram crescimento pobre relacionado ao tempo de internação (78).

Dessa forma, considerando que o nascimento prematuro envolve algum grau de restrição de crescimento, com papel dominante sobre o eixo GH-IGF-I (40), os RNs de maior peso e maior idade gestacional ao nascimento necessitariam de menor período em unidades de tratamento intensivo, minimizando a ação ao processo de reprogramação nutricional pós-natal, associado a anormalidades metabólicas similares aos observados em RNs nascidos a termo PIG (42).

Neste estudo, além de pacientes pré-púberes, foram incluídos pacientes púberes que também apresentavam SD de velocidade de crescimento < zero, confirmando os relatos de padrão de crescimento puberal modestamente reduzido nas crianças nascidas PIG (6). Comparando-se o ganho estatural entre esses dois subgrupos de pacientes, constatamos ganho significativamente maior nos pacientes pré-púberes. Tal observação pode estar relacionada a maior resistência ao hormônio de crescimento durante a puberdade, onde os pacientes púberes necessitariam de dose maior que 1 UI/Kg/semana do rhGH para promoção de um melhor crescimento linear. Desta forma, consideramos a necessidade do tratamento com doses maiores de rhGH nas crianças que iniciarem tratamento na puberdade, uma vez que a resposta de crescimento dos anos subseqüentes está na dependência da resposta do primeiro ano de tratamento (7, 79).

Apesar dos dados mostrarem que não houve diferença estatisticamente significativa ( $p = 0,05$ ) entre os pacientes pré-púberes em bloqueio puberal com triptorelina e aqueles não bloqueados, o número de pacientes envolvidos no estudo não foi suficiente para maiores conclusões. Contudo, a observação prática de bloqueio puberal é de desaceleração da velocidade de crescimento no ano do bloqueio, o que poderia repercutir na resposta terapêutica menor do segundo ano. Essa situação não está bem definida na literatura e levanta

o questionamento dos benefícios do bloqueio puberal associado ao uso de rhGH na estatura final dessas crianças.

Quando avaliamos o ganho estatural entre crianças PIG simétricas e assimétricas, não observamos diferença na resposta ao tratamento com rhGH. Tal achado está de acordo com outros autores que recomendam a utilização da subclassificação de PIG apenas para investigação dessas crianças, uma vez que essa subclassificação está relacionada a padrões de gestação, parto e crescimento pós-natal distintos (80). Com isso, a inclusão de pacientes nascidos de gestações múltiplas não representou ponto de divergência, uma vez que representam causa definida de RN PIG, sem manifestação de resposta terapêutica distinta ao rhGH

## **CONCLUSÕES**

## 6 CONCLUSÕES

As variáveis clínicas identificadas como preditoras do ganho estatural do primeiro ano de tratamento foram a idade óssea e o SDS de peso ao nascimento. Contudo, quando associados, eles foram capazes de explicar apenas 42% da variabilidade de crescimento, reforçando a necessidade da busca continuada de outros possíveis fatores preditores.

O tratamento com a dose fixa do rhGH de 1 UI/kg/semana foi capaz de promover *catch up* de crescimento significativo neste grupo de pacientes nascidos FIG.

A comparação dos subgrupos mostrou significância estatística apenas entre os subgrupos pré-púberes e púberes, demonstrando que a melhor resposta ao rhGH é obtida quanto mais precoce for instituído o tratamento.

A resposta positiva ao tratamento com rhGH neste grupo de crianças nascidas FIG foi confirmada, e o conhecimento das características auxológicas individuais de nascimento e ao início do tratamento é de grande importância para que se atinja o máximo de efetividade na resposta do primeiro ano de tratamento.

**REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS**

## 7 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- 1 Gluckman PD, Hanson MA. The consequences of being born small - an adaptive perspective. *Horm Res.* 2006;65 Suppl 3:S5-14.
- 2 Wollmann HA. Intrauterine growth restriction: definition and etiology. *Horm Res.* 1998;49 Suppl 2:1-6.
- 3 Albertsson-Wikland K, Boguszewski M, Karlberg J. Children born small-for-gestational age: postnatal growth and hormonal status. *Horm Res.* 1998;49 Suppl 2:7-13.
- 4 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.
- 5 Lee PA, Kendig JW, Kerrigan JR. Persistent short stature, other potential outcomes, and the effect of growth hormone treatment in children who are born small for gestational age. *Pediatrics.* 2003;112(1 Pt 1):150-62.
- 6 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.
- 7 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.
- 8 Boguszewski M, Albertsson-Wikland K, Aronsson S, Gustafsson J, Hagenas L, Westgren U, Westphal O, Lipsanen-Nyman M, Sipila I, Gellert P, Muller 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.
- 9 Lubchenco LO, Hansman C, Dressler M, Boyd E. Intrauterine Growth as Estimated from Liveborn Birth-Weight Data at 24 to 42 Weeks of Gestation. *Pediatrics.* 1963;32:793-800.
- 10 de Almeida MF, Jorge MH. Pequenos para idade gestacional: fator de risco para mortalidade neonatal. *Rev Saude Publica.* 1998;32(3):217-24.
- 11 Anchieta LM, Xavier CC, Colosimo EA. [Growth velocity of preterm appropriate for gestational age newborns]. *J Pediatr (Rio J).* 2004;80(5):417-24.
- 12 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.
- 13 Tanner JM. Population differences in body size, shape and growth rate. A 1976 view. *Arch Dis Child.* 1976;51(1):1-2.
- 14 Sauer PJ. Can extrauterine growth approximate intrauterine growth? Should it? *Am J Clin Nutr.* 2007;85(2):608S-13S.
- 15 Ramos JLA. Avaliação do crescimento intra-uterino por medidas antropométricas do recém-nascido. São Paulo: USP; 1983.
- 16 Brenelli MA, Martins Filho J. Curvas de crescimento intra-uterino da população de nascidos vivos na maternidade do CAISM - Unicamp. *J Pediatr (Rio J).* 1992;(68):21-5.
- 17 Tavares RF. [Study of intrauterine growth of normal newborn infants]. *J Pediatr (Rio J).* 1998;74(3):205-12.
- 18 Margotto PR. [Intrauterine growth curves: study of 4413 single live births of normal pregnancies]. *J Pediatr (Rio J).* 1995;71(1):11-21.
- 19 Margotto PR. [Intrauterine growth curves: the use of local growth charts]. *J Pediatr (Rio J).* 2001;77(3):153-5.
- 20 Cruz ACS, Falcão MC, Ramos JLA. Análise crítica do uso de curvas de crescimento intra-uterino no período neonatal. *Ver Bras Nutr Clin.* 2006;3(21):198-203.
- 21 Fenton TR. A new growth chart for preterm babies: Babson and Benda's chart updated with recent data and a new format. *BMC Pediatr.* 2003;3:13.
- 22 Barker DJ. The fetal and infant origins of adult disease. *BMJ.* 1990;301(6761):1111.
- 23 Hales CN, Barker DJ. Type 2 (non-insulin-dependent) diabetes mellitus: the thrifty phenotype hypothesis. *Diabetologia.* 1992;35(7):595-601.

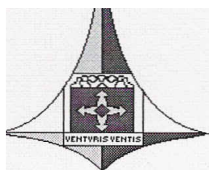
- 24 Hofman PL, Cutfield WS, Robinson EM, Bergman RN, Menon RK, Sperling MA, Gluckman PD. Insulin resistance in short children with intrauterine growth retardation. *J Clin Endocrinol Metab.* 1997;82(2):402-6.
- 25 Cianfarani S, Germani D, Branca F. Low birthweight and adult insulin resistance: the "catch-up growth" hypothesis. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* 1999;81(1):F71-3.
- 26 Guo L, Choufani S, Ferreira J, Smith A, Chitayat D, Shuman C, Uxa R, Keating S, Kingdom J, Weksberg R. Altered gene expression and methylation of the human chromosome 11 imprinted region in small for gestational age (SGA) placentae. *Dev Biol.* 2008;320(1):79-91.
- 27 Myatt L. Placental adaptive responses and fetal programming. *J Physiol.* 2006;572(Pt 1):25-30.
- 28 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, April 24-October 1, 2001. *Pediatrics.* 2003;111(6 Pt 1):1253-61.
- 29 Villar J, Belizan JM. The timing factor in the pathophysiology of the intrauterine growth retardation syndrome. *Obstet Gynecol Surv.* 1982;37(8):499-506.
- 30 Pescador MVB, Streher AAF, Silva JMF. Aspectos endocrinológicos em adultos nascidos pequenos para a idade gestacional. *Arq Bras Endocrinol Metab.* 2001;1(45):15-23.
- 31 Bernstein PS, Divon MY. Etiologies of fetal growth restriction. *Clin Obstet Gynecol.* 1997;40(4):723-9.
- 32 Longui CA, Kochi C. Diagnóstico e tratamento da criança nascida pequena para a idade gestacional. In: Liberman B, Cukiert A, editores. *Fisiologia e Fisiopatologia do Hormônio de Crescimento.* São Paulo: Lemos; 2004. p. 149-57
- 33 Barros FC, Huttly SR, Victora CG, Kirkwood BR, Vaughan JP. Comparison of the causes and consequences of prematurity and intrauterine growth retardation: a longitudinal study in southern Brazil. *Pediatrics.* 1992;90(2 Pt 1):238-44.
- 34 Nogueira KC, Liberman B, Pimentel-Filho FR. Secreção de hormônio de crescimento nas diversas fases da vida: intra-uterina, recém-nascido, infância, adulto e envelhecimento. In: Liberman B, Cukiert A, editores. *Fisiologia e Fisiopatologia do Hormônio de Crescimento.* São Paulo: Lemos; 2004. p. 17-39
- 35 Meas T, Deghmoun S, Armoogum P, Alberti C, Levy-Marchal C. Consequences of being born small for gestational age on body composition: an 8-year follow-up study. *J Clin Endocrinol Metab.* 2008;93(10):3804-9.
- 36 Boersma B, Wit JM. Catch-up growth. *Endocr Rev.* 1997;18(5):646-61.
- 37 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 Suppl 1:17-24.
- 38 Hokken-Koelega AC, De Ridder MA, Lemmen RJ, Den Hartog H, De Muinck Keizer-Schrama SM, Drop SL. Children born small for gestational age: do they catch up? *Pediatr Res.* 1995;38(2):267-71.
- 39 Fitzhardinge PM, Inwood S. Long-term growth in small-for-date children. *Acta Paediatr Scand Suppl.* 1989;349:27-33; discussion 4.
- 40 Cutfield WS, Regan FA, Jackson WE, Jefferies CA, Robinson EM, Harris M, Hofman PL. The endocrine consequences for very low birth weight premature infants. *Growth Horm IGF Res.* 2004;14 Suppl A:S130-5.
- 41 Hofman PL, Regan F, Cutfield WS. Prematurity--another example of perinatal metabolic programming? *Horm Res.* 2006;66(1):33-9.
- 42 Hofman PL, Regan F, Harris M, Robinson E, Jackson W, Cutfield WS. The metabolic consequences of prematurity. *Growth Horm IGF Res.* 2004;(14 Suppl A):S136-9.
- 43 de Ridder MA, Engels MA, Stijnen T, Hokken-Koelega AC. Small for Gestational Age Children without Early Catch-Up Growth: Spontaneous Growth and Prediction of Height at 8 Years. *Horm Res.* 2008;70(4):203-8.
- 44 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.
- 45 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.
- 46 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.



- 47 Cutfield WS, Hofman PL, Vickers M, Breier B, Blum WF, Robinson EM. IGFs and binding proteins in short children with intrauterine growth retardation. *J Clin Endocrinol Metab.* 2002;87(1):235-9.
- 48 Chellakooty M, Juul A, Boisen KA, Damgaard IN, Kai CM, Schmidt IM, Petersen JH, Skakkebaek NE, Main KM. A prospective study of serum insulin-like growth factor I (IGF-I) and IGF-binding protein-3 in 942 healthy infants: associations with birth weight, gender, growth velocity, and breastfeeding. *J Clin Endocrinol Metab.* 2006;91(3):820-6.
- 49 Job JC, Rolland A. [Natural history of intrauterine growth retardation: pubertal growth and adult height]. *Arch Fr Pediatr.* 1986;43(5):301-6.
- 50 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.
- 51 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.
- 52 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.
- 53 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; discussion 53-4.
- 54 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.
- 55 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; discussion 6.
- 56 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: meta-analysis of four independent, randomized, controlled, multicentre studies. *Acta Paediatr Suppl.* 1996;417:27-31.
- 57 de Zegher F, Maes M, Gargosky SE, Heinrichs C, Du Caju MV, Thiry G, De Schepper J, Craen M, Breyssem 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.
- 58 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 Suppl 1:67-71.
- 59 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.
- 60 Job JC, Chaussain JL, Job B, Ducret JP, Maes M, Olivier M, Ponte C, Rochiccioli P, Vanderschueren-Lodeweyckx M, Chatelain P. Follow-up of three years of treatment with growth hormone and of one post-treatment year, in children with severe growth retardation of intrauterine onset. *Pediatr Res.* 1996;39(2):354-9.
- 61 de Zegher F, Du Caju MV, Heinrichs C, Maes M, De Schepper J, Craen M, Vanweser K, Malvaux P, Rosenfeld RG. Early, discontinuous, high dose growth hormone treatment to normalize height and weight of short children born small for gestational age: results over 6 years. *J Clin Endocrinol Metab.* 1999;84(5):1558-61.
- 62 Phillip M, Lebenthal Y, Lebl J, Zuckerman-Levin N, Korpál-Szczyrska M, Marques JS, Steensberg A, Jons K, Kappelgaard AM, Ibanez L. European Multicentre Study in Children Born Small for Gestational Age with Persistent Short Stature: Comparison of Continuous and Discontinuous Growth Hormone Treatment Regimens. *Horm Res.* 2008;71(1):52-9.
- 63 Jung H, Land C, Nicolay C, De Schepper J, Blum W, Schoenau E. Growth response to an individualized versus fixed dose growth hormone (GH) treatment in short children born small for gestational age (SGA): the OPTIMA study. *Eur J Endocrinol.* 2008;160(2):149-56.
- 64 Jung H, Rosilio M, Blum WF, Drop SL. Growth hormone treatment for short stature in children born small for gestational age. *Adv Ther.* 2008;25(10):951-78.

- 65 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.
- 66 de Ridder MA, Stijnen T, Hokken-Koelega AC. Prediction model for adult height of small for gestational age children at the start of growth hormone treatment. *J Clin Endocrinol Metab.* 2008;93(2):477-83.
- 67 Greulich WW, Pyle S. Radiographic atlas of skeletal development of the hand and wrist. 2 nd ed. Stanford University Press: Stanford; 1959.
- 68 Tanner JM, Whitehouse RH. Clinical longitudinal standards for height, weight, height velocity, weight velocity, and stages of puberty. *Arch Dis Child.* 1976;51(3):170-9.
- 69 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
- 70 Fenton TR. A new growth chart for preterm babies: Babson and Benda's chart updated with recent data and a new format. *BMC Pediatr.* 2003;3:13-23.
- 71 Rikken B, Wit JM. Prepubertal height velocity references over a wide age range. *Arch Dis Child.* 1992;67(10):1277-80.
- 72 Gleeson HK, Gattamaneni HR, Smethurst L, Brennan BM, Shalet SM. Reassessment of growth hormone status is required at final height in children treated with growth hormone replacement after radiation therapy. *J Clin Endocrinol Metab.* 2004;89(2):662-6.
- 73 Crabbe R, von Holtey M, Engrand P, Chatelain P. Recombinant human growth hormone for children born small for gestational age: meta-analysis confirms the consistent dose-effect relationship on catch-up growth. *J Endocrinol Invest.* 2008;31(4):346-51.
- 74 Jung H, Land C, Nicolay C, De Schepper J, Blum WF, Schonau E. Growth response to an individualized versus fixed dose GH treatment in short children born small for gestational age: the OPTIMA study. *Eur J Endocrinol.* 2009;160(2):149-56.
- 75 de Zegher F, Butenandt O, Chatelain P, Albertsson-Wikland K, Jonsson B, Lofstrom A, Chaussain JL. Growth hormone treatment of short children born small for gestational age: reappraisal of the rate of bone maturation over 2 years and metanalysis of height gain over 4 years. *Acta Paediatr Suppl.* 1997;423:207-12.
- 76 Van Pareden 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.
- 77 Rapaport R, Saenger P, Wajnrajch MP. Predictors of first-year growth response to a fixed-dose growth hormone treatment in children born small for gestational age: results of an open-label, multicenter trial in the United States. *J Pediatr Endocrinol Metab.* 2008;21(5):411-22.
- 78 Lemons JA, Bauer CR, Oh W, Korones SB, Papile LA, Stoll BJ, Verter J, Temprosa M, Wright LL, Ehrenkranz RA, Fanaroff AA, Stark A, Carlo W, Tyson JE, Donovan EF, Shankaran S, Stevenson DK. Very low birth weight outcomes of the National Institute of Child health and human development neonatal research network, January 1995 through December 1996. *NICHHD Neonatal Research Network. Pediatrics.* 2001;107(1):E1.
- 79 Kristrom B, Dahlgren J, Niklasson A, Nierop AF, Albertsson-Wikland K. The first-year growth response to growth hormone treatment predicts the long-term prepubertal growth response in children. *BMC Med Inform Decis Mak.* 2009;9:1.
- 80 Ester W, Bannink E, van Dijk M, Willemsen R, van der Kaay D, de Ridder M, Hokken-Koelega A. Subclassification of small for gestational age children with persistent short stature: growth patterns and response to GH treatment. *Horm Res.* 2008;69(2):89-98.

**APÊNDICE A – DOCUMENTO DE APROVAÇÃO PELO COMITÊ DE ÉTICA**



GOVERNO DO DISTRITO FEDERAL  
SECRETARIA DE ESTADO DE SAÚDE  
COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA



**PARECER Nº 223/2008**

**PROTOCOLO N° DO PROJETO: 158/08 - Avaliação de fatores clínicos preditivos de ganho estatural de crianças nascidas.**

Área Temática Especial: Grupo III (não pertencente à área temática especial), Ciências da Saúde;

**Validade do Parecer:** 09/09/2010

Tendo como base a Resolução 196/96 CNS/MS, que dispõe sobre as diretrizes e normas regulamentadoras em pesquisa envolvendo seres humanos, assim como as suas resoluções complementares, o Comitê de Ética em Pesquisa da Secretaria de Estado de Saúde do Distrito Federal, após apreciação ética, manifesta-se pela **APROVAÇÃO DO PROJETO**.

Esclarecemos que o pesquisador deverá observar as responsabilidades que lhe são atribuídas na Resolução 196/96 CNS/MS, inciso IX.1 e IX.2, em relação ao desenvolvimento do projeto. **Ressaltamos a necessidade de encaminhar o relatório parcial e final, além de notificações de eventos adversos quando pertinentes.**

Brasília, 09 de setembro de 2008.

Atenciosamente.

Maria Rita Carvalho Novaes  
Comitê de Ética em Pesquisa/SES-DF

Coordenadora

*Fundação de Ensino e Pesquisa em Ciências da  
Saúde - SES Comitê de Ética em Pesquisa Fone:  
32-4955 - Fone/Fax: 326-0119 - e-mail:  
cepsefdf@saude.df.gov.br SMHN-Q.501-BlocoAo -  
Brasília-DF - CEP.:70.710-904*

**BRAS/LIA - PA TRIMONIO CUL TURAL DA  
HUMANIDADE**

AMS/CEP/SE  
S-DF

**APÊNDICE B – TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO***Termo de Consentimento Livre e Esclarecido - TCLE*

O(a) Senhor(a) está sendo convidado(a), como representante legal do paciente, a participar do projeto: Avaliação dos Fatores Clínicos Preditores de Ganho Estatural de Crianças Nascidas Pequenas para a Idade Gestacional com Um Ano de Uso do Hormônio de Crescimento. O nosso objetivo é avaliar a resposta de um ano de tratamento com hormônio de crescimento recombinante humano(hGH), em crianças nascidas pequenas para a idade gestacional, buscando os possíveis fatores clínicos que possam estar relacionados com a resposta ao tratamento. Tais dados podem fornecer justificativas concretas para confecção de um protocolo para distribuição do hormônio de crescimento para crianças pequenas para a idade gestacional no âmbito nacional.

O(a) senhor(a) receberá todos os esclarecimentos necessários antes e no decorrer da pesquisa e lhe asseguramos que nem seu nome, nem de seu filho(a), aparecerá sendo mantido o mais rigoroso sigilo através da omissão total de quaisquer informações que permitam identificá-lo(a).

A participação de seu filho(a) será através da permissão ao acesso do pesquisador às fichas de avaliação obrigatória e periódica que encontram-se no Hospital de Base de Brasília, aos exames bioquímicos e, caso necessário, ao prontuário médico do médico assistente. Informamos que a Senhor(a) pode se recusar a participar do estudo, bem como a responder qualquer questão que lhe traga constrangimento, podendo desistir de participar da pesquisa em qualquer momento sem nenhum prejuízo para o seu filho(a) no seu atendimento.

Os resultados da pesquisa serão divulgados aqui no Setor de Endocrinologia do HBDF e para todo o Hospital de Base de Brasília podendo inclusive ser publicados posteriormente. Os dados e materiais utilizados na pesquisa ficarão sobre a guarda do Setor de Endocrinologia do Hospital de Base de Brasília.

Se o Senhor(a) tiver qualquer dúvida em relação à pesquisa, por favor telefone para: Dr(a). Adriana Claudia Lopes Carvalho Furtado, na instituição Hospital de Base de Brasília, telefone: 3315-1511, no horário: 08:00h às 12:00h na terça-feira, quinta-feira e sexta-feira.

Este projeto foi Aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da SES/DF. Qualquer dúvida com relação à assinatura do TCLE ou os direitos do sujeito da pesquisa, podem ser obtidos através do telefone: (61) 3325-4955.

Este documento foi elaborado em duas vias, uma ficará com o pesquisador responsável e a outra com o sujeito da pesquisa.

---

Nome / assinatura:

---

Pesquisador Responsável Nome e assinatura:

Brasília, de de

**APÊNDICE C - FICHA DE AVALIAÇÃO PERIÓDICA DO PROGRAMA DE TRATAMENTO  
COM HORMÔNIO DO CRESCIMENTO**

**P I G**

NOME: \_\_\_\_\_

DATA DE NASCIMENTO: \_\_\_\_\_

PESO AO NASCER: \_\_\_\_\_

ESTATURA AO NASCER: \_\_\_\_\_

ALTURA DO PAI: \_\_\_\_\_

ALTURA DA MÃE: \_\_\_\_\_

<b>Data</b>												
<b>Idade</b>												
<b>Estatura</b>												
<b>Peso</b>												
<b>VC</b>												
<b>IO</b>												
<b>Tanner</b>												
<b>LH</b>												
<b>E2/Testo</b>												
<b>TSH</b>												
<b>T4 L</b>												
<b>Glic</b>												
<b>Col</b>												
<b>Trigli</b>												
<b>Insulina</b>												
<b>IGF1</b>												
<b>IGFBP3</b>												
<b>Dose GH</b>												
<b>Medicamento Associado</b>												

*VC = Velocidade de Crescimento*

*IO = Idade Óssea*

*E2 = Estradiol*

*TP = Triptorrelina*

*EC = Estrógeno Conjugado*

*TT = Testosterona*

CARIÓTIPO:

RNM SELA TÚRCICA:

OBSERVAÇÃO: