

MARGARET CRISTINA DA SILVA BOGUSZEWSKI

Avaliação da Eficácia e Segurança do Uso de
Hormônio de Crescimento Humano Biossintético em
Crianças Pré-Puberes com Insuficiência Renal Crônica
e Baixa Estatura.

Dissertação apresentada como requisito
parcial à obtenção do grau de Mestre.
Curso de Pós-Graduação em Pediatria,
Setor de Ciências da Saúde, Universidade
Federal do Paraná.

CURITIBA

1993

MARGARET CRISTINA DA SILVA BOGUSZEWSKI

**AVALIAÇÃO DA EFICÁCIA E SEGURANÇA DO USO DE HORMÔNIO DE
CRESCIMENTO HUMANO BIOSINTÉTICO EM CRIANÇAS PRÉ-PÚBERES
COM INSUFICIÊNCIA RENAL CRÔNICA E BAIXA ESTATURA**

Dissertação aprovada como requisito parcial para obtenção do grau de Mestre no Curso de Pós-Graduação em Pediatria da Universidade Federal do Paraná, pela Comissão formada pelos professores:

Orientador: **Prof. Luiz de Lacerda Filho**
Setor de Ciências da Saúde, UFPR

Prof. Bernardo Liberman
Universidade de São Paulo - USP

Prof. Rogério Andrade Mulinari
Setor de Ciências da Saúde, UFPR

Curitiba, 30 de junho de 1993

Dedico este trabalho

*aos meus pais, Vicente e Maria,
por me ajudarem a encontrar meu caminho;*

*ao César,
que há muito percorre comigo este caminho;*

e à minha filha Luiza.

AGRADECIMENTOS

Ao **Prof. Luiz de Lacerda Filho**, pela amizade, confiança e estímulo constante à pesquisa.

Ao **Prof. Israil Cat**, coordenador do Curso de Pós-Graduação em Pediatria do Setor de Ciências da Saúde da Universidade Federal do Paraná e ao **Prof. Dinarte José Giraldi**, chefe do Departamento de Pediatria, pela confiança e oportunidade de realizar este trabalho.

Ao **Prof. Romolo Sandrini Neto**, pela participação na minha formação profissional.

À **Dra. Maria Aparecida Pachaly**, pela amizade, interesse constante e boa vontade em ceder artigos para a minha revisão.

Aos **Drs. Daltro Zunino, Donizetti Dimer Giamberardino Filho e Magnus Engel** e à **Dra. Rejane de Paula Menezes**, pelo encaminhamento dos pacientes, sem o que este trabalho não seria possível.

À **Dra. Dolores del Carmen Tanus Bustelo Saab** pela importante contribuição na avaliação das radiografias.

Ao **Prof. Juarez Gabardo** e ao **Prof. José Sebastião Cunha Fernandes** pela dedicação e realização das análises estatísticas dos dados.

À **Izabel Cristina Guareschi Müller** e **Daniel Müller Junior** pelo trabalho de editoração final da tese.

Ao meu cunhado **José Humberto Boguszewski** pela realização das figuras deste trabalho.

Ao **Sr. Artur Roberto Roman**, pela revisão final do texto.

Ao **Serviço de Medicina Nuclear**, particularmente à **Dra. Flávia Kazumi Shibata** e **Dra. Vivian Mara Cortes Camargo** pela realização dos radioimunoensaios.

Às **Dras. Maria Cláudia Schmitt Lobe e Carla Demeterco Nogara** e ao **Dr. Genoir Simoni** pela amizade e incentivo constantes.

Aos **colegas do Mestrado em Pediatria** pela amizade e gestos de estímulo.

À **Zelita Maria Przywitowski** pela ajuda na revisão dos prontuários.

Ao **Sr. Ronald Gugg**, vice-presidente da **Kabi Pharmacia**, Estocolmo, Suécia, pelo inestimável apoio às nossas pesquisas.

À **Kabi Pharmacia**, Estocolmo, Suécia, pelo fornecimento da medicação utilizada neste trabalho e pelo auxílio na revisão bibliográfica.

Aos meus irmãos **Márcia, Mário, Manoel, Marleth e Marlene** e à **toda a minha família** pelo carinho e cooperação constantes.

Às **crianças** que tornaram este trabalho possível.

SUMÁRIO

LISTA DE TABELAS	ix
LISTA DE FIGURAS	xi
RESUMO	xiii
SUMMARY	xiv
INTRODUÇÃO	1
1 INSUFICIÊNCIA RENAL CRÔNICA	2
2 CRESCIMENTO NA INSUFICIÊNCIA RENAL CRÔNICA	3
3 ESTATURA ADULTA FINAL E MATURAÇÃO SEXUAL NA IRC	4
4 CRESCIMENTO EM CRIANÇAS NORMAIS	5
4.1 PERÍODO INTRA-UTERINO	5
4.2 PRIMEIRA INFÂNCIA	6
4.3 SEGUNDA INFÂNCIA	6
4.4 PUBERDADE	6
5 MODELO DE CRESCIMENTO NA IRC	7
6 MATURAÇÃO ESQUELÉTICA NA IRC	12
7 FISIOPATOLOGIA DO RETARDO DO CRESCIMENTO NA IRC	13
7.1 GRAU DE INSUFICIÊNCIA RENAL	13
7.2 DESNUTRIÇÃO CALÓRICA E PROTÉICA	14
7.3 ACIDOSE METABÓLICA	15
7.4 OSTEODISTROFIA RENAL	15
7.5 ANEMIA	17
7.6 ALTERAÇÕES HORMONAIS	17
7.6.1 Hormônios Tireoideanos	17
7.6.2 Insulina	18
7.6.3 Hormônios Sexuais	19

7.6.4 Hormônio de Crescimento	22
7.6.4.1 Alterações do Hormônio de Crescimento na IRC	22
7.6.4.2 Alterações da IGF-I na IRC	24
8 TRATAMENTO DA BAIXA ESTATURA	27
OBJETIVOS	29
MATERIAL E MÉTODOS	31
1 SELEÇÃO DOS PACIENTES	33
1.1 CRITÉRIOS DE INCLUSÃO	33
1.2 CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO	34
1.3 CRITÉRIOS PARA INTERRUPÇÃO DO TRATAMENTO	34
2 DROGA UTILIZADA	35
3 AVALIAÇÃO CLÍNICA	36
4 EXAMES COMPLEMENTARES	37
4.1 HEMATOLOGIA	38
4.2 BIOQUÍMICA	38
4.3 HORMÔNIOS	39
4.4 PARCIAL DE URINA	40
4.5 PARASITOLÓGICO DE FEZES	40
4.6 IDADE ÓSSEA	41
5 ANÁLISE ESTATÍSTICA	41
RESULTADOS	44
1 AVALIAÇÃO DA EFICÁCIA DO HCHB	49
1.1 VELOCIDADE DE CRESCIMENTO	51
1.2 ESCORE DO DESVIO PADRÃO DA VELOCIDADE DE CRESCIMENTO (HV-SDS)	55
1.3 ESTATURA	57
1.4 ESCORE DO DESVIO PADRÃO DA ESTATURA (H-SDS)	61
1.5 PESO	62
1.6 RADIOGRAFIA DA MÃO E PUNHO ESQUERDO (IDADE ÓSSEA)	64
2 AVALIAÇÃO DA SEGURANÇA DO TRATAMENTO COM HCHB	65
3 EFEITOS COLATERAIS	74

DISCUSSÃO	75
1 AVALIAÇÃO DA EFICÁCIA DO TRATAMENTO COM HCHB	78
2 AVALIAÇÃO DA SEGURANÇA DO TRATAMENTO COM HCHB	81
CONCLUSÕES	85
REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	87
ANEXOS	98

LISTA DE TABELAS

TABELA 1 - SEXO, IDADEE BASAL DECIMAL E ETIOLOGIA DA DOENÇA RENAL DOS PACIENTES COM IRC	45
TABELA 2 - PESO, ESTATURA E INTERCORRÊNCIAS AO NASCIMENTO DOS PACIENTES COM IRC	46
TABELA 3 - VALORES DOS QUADRADOS MÉDIOS (Q.M.) COM AS RESPECTIVAS SIGNIFICÂNCIAS E COEFICIENTES DE VARIAÇÃO EM % (C.V.%) PARA OS CARACTERES ESTUDADOS	47
TABELA 4 - MÉDIAS DA PRESSÃO ARTERIAL MÍNIMA DOS 10 PACIENTES QUE COMPÕEM A AMOSTRA, NOS TEMPOS 0, 6 E 12 MESES, E O VALOR DA DIFERENÇA MÍNIMA SIGNIFICATIVA (Δ) NO TESTE DE TUKEY	48
TABELA 5 - VALORES MÁXIMOS DO HORMÔNIO DE CRESCIMENTO (ng/ml) NO TESTE DA HIPOGLICEMIA INSULÍNICA	49
TABELA 6 - VALORES DOS QUADRADOS MÉDIOS (Q.M.) COM AS RESPECTIVAS SIGNIFICÂNCIAS E COEFICIENTES DE VARIAÇÃO EM % (C.V.%) PARA OS CARACTERES ESTUDADOS	50
TABELA 7 - VELOCIDADE DE CRESCIMENTO (V.C.) ANTES E AOS 6 E 12 MESES DE TRATAMENTO COM HCHB	51
TABELA 8 - MÉDIAS DA VELOCIDADE DE CRESCIMENTO DOS 8 PACIENTES QUE COMPÕEM A AMOSTRA, NOS TEMPOS 0, 6 E 12 MESES, E O VALOR DA DIFERENÇA MÍNIMA SIGNIFICATIVA (Δ) NO TESTE DE TUKEY	51
TABELA 9 - ESCORE DO DESVIO PADRÃO DA VELOCIDADE DE CRESCIMENTO (HF-SDS) ANTES (BASAL) E AOS 6 E 12 MESES	55
TABELA 10 - MÉDIAS DO ESCORE DO DESVIO PADRÃO DA MÉDIA DA VELOCIDADE DE CRESCIMENTO DOS 8 PACIENTES QUE COMPÕEM A AMOSTRA, NOS TEMPOS 0, 6 E 12 MESES, E O VALOR DA DIFERENÇA MÍNIMA SIGNIFICATIVA (Δ) NO TESTE DE TUKEY	56
TABELA 11 - ESTATURA 6 MESES ANTES DO INÍCIO DO TRATAMENTO, NO INÍCIO (BASAL) E AOS 6 E 12 MESES DE TRATAMENTO COM HCHB	57
TABELA 12 - MÉDIAS DAS ESTATURAS DOS 8 PACIENTES QUE COMPÕEM A AMOSTRA, NOS TEMPOS -6, 0, 6 E 12 MESES, E O VALOR DA DIFERENÇA MÍNIMA SIGNIFICATIVA (Δ) NO TESTE DE TUKEY	58

TABELA 13 - ESCORE DO DESVIO PADRÃO DA ESTATURA (H-SDS) 6 MESES ANTES DO INÍCIO DO TRATAMENTO, NO INÍCIO (BASAL) E AOS 6 E 12 MESES DE TRATAMENTO COM HCHB	61
TABELA 14 - MÉDIAS DO H-SDS DOS 8 PACIENTES QUE COMPÕEM A AMOSTRA, NOS TEMPOS -6, 0, 6 E 12 MESES, E O VALOR DA DIFERENÇA MÍNIMA SIGNIFICATIVA (Δ) NO TESTE DE TUKEY	61
TABELA 15 - PESO 6 MESES ANTES DO INÍCIO DO TRATAMENTO, NO INÍCIO (BASAL) E AOS 6 E 12 MESES DE TRATAMENTO COM HCHB	62
TABELA 16 - MÉDIAS DO PESO DOS 8 PACIENTES QUE COMPÕEM A AMOSTRA, NOS TEMPOS -6, 0, 6 E 12 MESES, E O VALOR DA DIFERENÇA MÍNIMA SIGNIFICATIVA (Δ) NO TESTE DE TUKEY	63
TABELA 17 - IDADE ÓSSEA (GREULICH, PYLE, 1985) BASAL E APÓS 12 MESES DE TRATAMENTO COM HCHB	64
TABELA 18 - VALORES DOS QUADRADOS MÉDIOS (Q.M.) COM AS RESPECTIVAS SIGNIFICÂNCIAS E COEFICIENTES DE VARIAÇÃO EM % (C.V.%) PARA OS CARACTERES ESTUDADOS	65
TABELA 19 - MÉDIAS DA TAXA DE FILTRAÇÃO GLOMERULAR DOS 10 PACIENTES QUE COMPÕEM A AMOSTRA, NOS TEMPOS 0, 6 E 12 MESES, E O VALOR DA DIFERENÇA MÍNIMA SIGNIFICATIVA (Δ) NO TESTE DE TUKEY	66
TABELA 20 - VALORES DOS QUADRADOS MÉDIOS (Q.M.) COM AS RESPECTIVAS SIGNIFICÂNCIAS E COEFICIENTES DE VARIAÇÃO EM % (C.V.%) PARA OS CARACTERES ESTUDADOS	67
TABELA 21 - VALORES DA INSULINA NO INÍCIO DO TRATAMENTO (BASAL) E AOS 6 E 12 MESES DE TRATAMENTO COM HCHB	68
TABELA 22 - MÉDIAS DA INSULINA (pmol/L) DOS 10 PACIENTES QUE COMPÕEM A AMOSTRA, NOS TEMPOS 0, 6 E 12 MESES, E O VALOR DA DIFERENÇA MÍNIMA SIGNIFICATIVA (Δ) NO TESTE DE TUKEY	69
TABELA 23 - VALORES DOS QUADRADOS MÉDIOS (Q.M.) COM AS RESPECTIVAS SIGNIFICÂNCIAS E COEFICIENTES DE VARIAÇÃO EM % (C.V.%) PARA OS CARACTERES ESTUDADOS	70
TABELA 24 - FÓSFORO E FOSFATASE ALCALINA NO INÍCIO DO TRATAMENTO (BASAL) E AOS 6 E 12 MESES DE O TRATAMENTO COM HCHB	70
TABELA 25 - MÉDIAS DO FÓSFORO (mmol/L) DOS 10 PACIENTES QUE COMPÕEM A AMOSTRA, NOS TEMPOS 0, 6 E 12 MESES, E O VALOR DA DIFERENÇA MÍNIMA SIGNIFICATIVA (Δ) NO TESTE DE TUKEY	71
TABELA 26 - VALORES DOS QUADRADOS MÉDIOS (Q.M.) COM AS RESPECTIVAS SIGNIFICÂNCIAS E COEFICIENTES DE VARIAÇÃO EM % (C.V.%) PARA OS CARACTERES ESTUDADOS	72
TABELA 27 - VALORES DOS QUADRADOS MÉDIOS (Q.M.) COM AS RESPECTIVAS SIGNIFICÂNCIAS E COEFICIENTES DE VARIAÇÃO EM % (C.V.%) PARA OS CARACTERES ESTUDADOS	73

LISTA DE FIGURAS

- FIGURA 1 - MODELO DE CRESCIMENTO EM CRIANÇAS COM INSUFICIÊNCIA RENAL CRÔNICA. A ÁREA CINZA REPRESENTA OS LIMITES NORMAIS DE CRESCIMENTO (3° E 97° PERCENTIS) (BETTS e MAGHRAT, 1974) 8
- FIGURA 2 - EVOLUÇÃO DO ESTIRÃO DE CRESCIMENTO PUBERAL EM 15 MENINOS COM INSUFICIÊNCIA RENAL CRÔNICA. VELOCIDADE DE CRESCIMENTO MÍNIMA (VCM_i); VELOCIDADE DE CRESCIMENTO MÁXIMA (VCM_A); FIM DO ESTIRÃO DE CRESCIMENTO PUBERAL (FEP); INSUFICIÊNCIA RENAL CRÔNICA (- -); GRUPO CONTROLE COM MATURAÇÃO SEXUAL NORMAL (—); GRUPO CONTROLE COM MATURAÇÃO SEXUAL ATRASADA (...) (SCHAEFER, 1990) 10
- FIGURA 3 - EVOLUÇÃO DO ESTIRÃO DE CRESCIMENTO PUBERAL EM 14 MENINAS COM INSUFICIÊNCIA RENAL CRÔNICA. VELOCIDADE DE CRESCIMENTO MÍNIMA (VCM_i); VELOCIDADE DE CRESCIMENTO MÁXIMA (VCM_A); FIM DO ESTIRÃO DE CRESCIMENTO PUBERAL (FEP); INSUFICIÊNCIA RENAL CRÔNICA (- -); GRUPO CONTROLE COM MATURAÇÃO SEXUAL NORMAL (—); GRUPO CONTROLE COM MATURAÇÃO SEXUAL ATRASADA (...) (SCHAEFER, 1990) 11
- FIGURA 4 - MODELO DA SECREÇÃO NOTURNA ESPONTÂNEA DE HORMÔNIO LUTEINIZANTE (LH) EM PACIENTES ADOLESCENTES (ESTÁGIO TANNER G4). LH IMUNORREATIVO (+); LH BIOATIVO (■). a) PACIENTES COM INSUFICIÊNCIA RENAL CRÔNICA EM TRATAMENTO CONSERVADOR; b) PACIENTES EM HEMODIÁLISE; c) PACIENTES PÓS-TRANSPLANTE RENAL (SCHAEFER, 1991) 21
- FIGURA 5 - ALTERAÇÕES DO HORMÔNIO DE CRESCIMENTO (HC) E IGF-I NA INSUFICIÊNCIA RENAL CRÔNICA. PROTEÍNA DE LIGAÇÃO DA IGF-I (IGFBP); CAPACIDADE DE LIGAÇÃO DA IGF-I (IGFBC) (TÓNSHOFF, 1990) 26
- FIGURA 6 - VELOCIDADES DE CRESCIMENTO PRÉ E PÓS-TRATAMENTO COM HORMÔNIO DE CRESCIMENTO HUMANO BISSINTÉTICO EM 4 MENINAS COM INSUFICIÊNCIA RENAL CRÔNICA. A ÁREA CINZA REPRESENTA OS LIMITES NORMAIS DE CRESCIMENTO (3° E 97° PERCENTIS) 53
- FIGURA 7 - VELOCIDADES DE CRESCIMENTO PRÉ E PÓS-TRATAMENTO COM HORMÔNIO DE CRESCIMENTO HUMANO BISSINTÉTICO EM 4 MENINOS COM INSUFICIÊNCIA RENAL CRÔNICA. A ÁREA CINZA REPRESENTA OS LIMITES NORMAIS DE CRESCIMENTO (3° E 97° PERCENTIS) 54
- FIGURA 8 - ESTATURAS PRÉ E PÓS-TRATAMENTO COM HORMÔNIO DE CRESCIMENTO HUMANO BISSINTÉTICO EM 4 MENINAS COM INSUFICIÊNCIA RENAL CRÔNICA. A ÁREA CINZA REPRESENTA OS LIMITES NORMAIS DE CRESCIMENTO (3° E 97° PERCENTIS) 59

FIGURA 9 - ESTATURAS PRÉ E PÓS-TRATAMENTO COM HORMÔNIO DE CRESCIMENTO HUMANO BIOSINTÉTICO EM 4 MENINOS COM INSUFICIÊNCIA RENAL CRÔNICA. A ÁREA CINZA REPRESENTA OS LIMITES NORMAIS DE CRESCIMENTO (3° E 97° PERCENTIS) 60

RESUMO

Foram estudados os efeitos de 1 ano de tratamento com hormônio de crescimento humano biossintético (HCHB) sobre o crescimento linear, idade óssea, função renal e parâmetros metabólicos, em 10 crianças pré-púberes (5 meninas, idade média de 8,1 anos, variando de 5,9 a 11,5 anos; 5 meninos, idade média de 8,0 anos, variando de 3,8 a 12,2 anos) com baixa estatura e insuficiência renal crônica (IRC). Os critérios de inclusão foram: estatura abaixo do 2º desvio padrão negativo da média para a idade ou velocidade de crescimento abaixo do 25º percentil (TANNER, 1966); IRC diagnosticada no mínimo 12 meses antes do início do estudo e taxa de filtração glomerular $< 50 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ (calculada pela fórmula de Schwartz); níveis séricos normais de hormônios tireoideanos. O HCHB (Genotropin®) foi administrado na dose de 1.0 IU/kg/semana, em injeções diárias, via subcutânea. A média da velocidade de crescimento (VC) aumentou de 4,5 cm/ano para 8,6 cm/ano ($p < 0,01$); a média do escore do desvio padrão da VC (HV-SDS) passou de -1,58 para 2,92 ($p < 0,01$); a média do escore do desvio padrão da estatura (H-SDS) passou de -3,30 para -2,8 ($p < 0,01$). O ganho médio de peso foi de 3,2 kg e a idade óssea avançou 1 ano neste período. Duas meninas iniciaram puberdade após o 6º mês de tratamento. A taxa de filtração glomerular aumentou significativamente após o 6º mês ($p < 0,05$) e retornou aos valores pré-tratamento após um ano de uso da medicação. Houve aumento significativo dos níveis séricos de fósforo e insulina ($p < 0,01$), sendo que a glicemia e a frutossamina permaneceram normais. Outros parâmetros bioquímicos não mudaram significativamente. Não foram observados efeitos colaterais. Nossos resultados mostraram que o HCHB foi efetivo em melhorar o crescimento linear de crianças pré-púberes com IRC e baixa estatura.

SUMMARY

The effects of 1 year of recombinant DNA human growth hormone (rhGH) on growth rate, bone age, renal function and metabolic parameters were studied in 10 pre-pubertal short children (5 girls aged 5.9 to 11.5, mean of 8.1; 5 boys aged 3.8 to 12.2, mean of 8.0) with chronic renal failure. The inclusion criteria were: height below -2 SD or height velocity below the 25th centile (TANNER et al., 1966); chronic renal insufficiency diagnosed at least 12 months prior to entry into the study and glomerular filtration rate < 50 ml/min/1.73 m² body surface area (estimated by Schwartz formula); and normal thyroid function. rHGH (Genotropin®), 1.0 IU/kg/week, was given daily by subcutaneous injections. The median height velocity (HV) increased from 4.5 cm/year to 8.6 cm/year ($p < 0.01$); the median HV-SDS changes were from -1.58 to 2.92 ($p < 0.01$); H-SDS increased from -3.3 to -2.8 ($p < 0.01$). Median weight gain during treatment was 3.2 kg and median bone age advanced 1 year. Two girls started puberty after 6 months of therapy. Glomerular filtration rate increased significantly ($p < 0.05$) at 6 months and returned to pre-treatment values at 1 year of therapy. Serum phosphate and insulin increased significantly ($p < 0.01$) at 12 months; glucose and fructosamine remained normal. Other biochemical parameters did not change significantly. No side effects were observed. In conclusion rHGH was effective in improving the linear growth of pre-pubertal short children with chronic renal failure.

INTRODUÇÃO

INTRODUÇÃO

1 INSUFICIÊNCIA RENAL CRÔNICA

A Insuficiência Renal Crônica (IRC) é uma síndrome que resulta da destruição progressiva e irreversível dos néfrons, independente do agente causal. O grau de diminuição da função renal é expresso pela taxa de filtração glomerular residual (TFG).

A deterioração progressiva da função renal pode ser dividida em três estágios, que se seguiriam um ao outro, na dependência da função renal residual e dos sinais clínicos presentes (BRENNER, COE, RECTOR, 1987; FOREMAN, CHAN, 1988; RIZZONI, BROYER, GUEST et al., 1986).

No primeiro estágio, denominado de insuficiência renal, a TFG está em torno de 25 a 50% do normal. O paciente apresenta-se assintomático, porém com menor tolerância a situações de *stress* como infecção, trauma ou variações da dieta. Alguns apresentam a capacidade de concentração da urina diminuída, com conseqüente nictúria. Pode ocorrer diminuição da produção de eritropoietina com conseqüente anemia, assim como alterações no metabolismo do cálcio e do fósforo.

O segundo estágio é denominado de falência renal, definido como uma diminuição da TFG abaixo de 25% do normal por um período mínimo de três meses. Nesta fase, os rins não conseguem regular o volume e a composição do fluido extra-celular com perda da capacidade de concentração da urina, ocorrendo alterações metabólicas como hipocalcemia, acidemia, entre outras. O tratamento visa retardar a progressão da doença, bem como prevenir e tratar as complicações metabólicas.

Finalmente ocorre a uremia, que pode ser definida como a fase final da falência renal, com comprometimento severo de vários órgãos, incompatível com a vida. Nesta fase os pacientes requerem tratamento dialítico ou transplante renal.

Como toda subdivisão de uma doença crônica progressiva, pode ocorrer sobreposição das características dos três estágios em um mesmo paciente.

2 CRESCIMENTO NA INSUFICIÊNCIA RENAL CRÔNICA

A incidência da doença renal terminal na infância é de 3 a 6 casos por um milhão da população total por ano, com uma prevalência da falência renal crônica de 18,5 casos por um milhão de crianças da população (FINE, 1990a).

A baixa estatura é uma consequência comum e séria da IRC na infância. Mais de 50% das crianças já apresentam retardo do crescimento quando a IRC é diagnosticada (FOREMAN, CHAN, 1988; REES, RIGDEN, WARD, 1989; RIZZONI, BROYER, GUEST et al., 1986). Embora descrita há várias décadas, pouca atenção era dispensada ao crescimento destas crianças, já que muitas não atingiam a idade adulta.

O prognóstico das crianças e adolescentes com IRC tem melhorado nos últimos trinta anos devido a introdução da diálise e do transplante renal. Estes procedimentos terapêuticos têm prolongado a vida em situações antes consideradas fatais. Desde então, maior atenção tem sido dada à baixa estatura, tentando-se melhorar o crescimento e a estatura final destes pacientes, aproximando-os o máximo possível de uma vida adulta normal. As consequências psicológicas da baixa estatura podem ter profundos efeitos na integração social destes pacientes, levando a uma diminuição da capacidade profissional futura.

3 ESTATURA ADULTA FINAL E MATURAÇÃO SEXUAL NA IRC

Foi demonstrado que a estatura adulta final das crianças portadoras de IRC está abaixo da estatura final prevista quando da primeira manifestação da insuficiência renal, assim como também está abaixo do potencial genético de crescimento (GILLI, DONCKERWOLCKE, FELDHOFF et al., 1987; GILLI, SCHÄRER, MEHLS, 1984).

Dados da Associação Européia de Diálise e Transplante (EDTA), sobre a estatura final de 376 jovens com 21 anos de idade ou mais que começaram diálise antes dos 15 anos de idade, mostraram que 62 % dos 191 pacientes do sexo masculino e 41 % dos 185 pacientes do sexo feminino apresentavam estatura abaixo do esperado para a população. Os pacientes do sexo masculino foram mais severamente afetados, com uma estatura média final de 161,6 cm para uma média da população de 174,7 cm. As meninas atingiram uma estatura média de 154,3 cm para uma média da população de 162,2 cm. Os pacientes que permaneceram em diálise e que não receberam transplante renal tiveram as estaturas mais baixas no grupo como um todo (média de 158,5 cm para o sexo masculino e 147,2 cm para o sexo feminino). Por sua vez, as crianças com causas congênitas da IRC foram mais severamente afetadas que as com causas adquiridas.

Com relação à maturação sexual, os dados da EDTA sobre 63 pacientes que completaram o desenvolvimento puberal, no período de 1982 a 1984, mostraram que somente 21 dos 33 pacientes do sexo masculino (64%) e 17 dos 30 pacientes do sexo feminino (57%) completaram o desenvolvimento puberal dentro do período considerado normal (RIZZONI, BROYER, BRUNNER et al., 1985).

GILLI, SCHÄRER e MEHLS (1984) publicaram os dados de estatura final de 49 jovens em diferentes estágios de insuficiência renal que atingiram estatura adulta final. Apenas sete pacientes apresentavam estatura abaixo do terceiro percentil (14,3%); 42 tinham estatura dentro dos limites normais, porém somente oito destes 42 pacientes estavam acima da média da população. Os autores consideraram que apesar da maioria dos pacientes estarem dentro

dos limites normais de estatura da população, provavelmente atingiram estatura abaixo do seu potencial genético.

Complementando esta observação, GILLI, DONCKERWOLCKE, FELDHOFF et al. (1987) analisaram o crescimento de sete pares de gêmeos monozigóticos, onde apenas um dos gêmeos de cada par era afetado por doença renal crônica. Demonstraram que os gêmeos afetados eram menores que os normais, mesmo quando apresentavam estatura dentro do padrão normal da população.

Estes dados mostram que a doença renal crônica não somente retarda o crescimento normal, como também pode afetar o potencial genético de crescimento dos pacientes.

4 CRESCIMENTO EM CRIANÇAS NORMAIS

O crescimento normal pode ser dividido em 4 períodos (KARLBERG, FRYER, ENGSTRÖM et al., 1987; RIZZONI, BROYER, GUEST et al., 1986; UNDERWOOD, WYK, 1992).

4.1 PERÍODO INTRA-UTERINO

É um período dinâmico e de rápidas mudanças, com o pico da velocidade de crescimento ao redor da 20ª semana de gestação. Nesta fase, a velocidade de crescimento chega a 2,5 cm/semana ou 130 cm/ano.

O crescimento intra-uterino é principalmente influenciado pelo tamanho e nutrição materna. O hormônio de crescimento e os hormônios tireoidianos não são importantes nesta fase (JOST, 1979).

4.2 PRIMEIRA INFÂNCIA

O crescimento durante o primeiro ano de vida é bastante acentuado, com 50% de aumento da estatura neste período. A velocidade de crescimento linear, que pode atingir 30 cm/ano nos primeiros dois meses de vida, diminui para um terço deste valor aos 10 meses de idade, continuando a decrescer até os 2 a 3 anos, ficando em torno de 5,0 a 7,5 cm/ano. Nesta fase o crescimento é influenciado por fatores genéticos, nutricionais e hormonais.

4.3 SEGUNDA INFÂNCIA

Vai dos 2 anos de idade até o início da puberdade. É o período em que a velocidade de crescimento atinge seus menores valores e se mantém relativamente estável. Antes da puberdade a estatura e peso médio das meninas e dos meninos são semelhantes. Nesta fase, o hormônio de crescimento, os hormônios tireoideanos e a insulina são essenciais.

4.4 PUBERDADE

Neste período acontecem as principais alterações que transformam uma criança em um adulto. O estirão de crescimento puberal, ou seja, o período da puberdade em que há maior crescimento linear, ocorre aproximadamente dois anos mais tarde nos meninos do que nas meninas. Este atraso dará aos meninos dois anos a mais de crescimento pré-puberal, o que resulta em um ganho de estatura médio de 10 cm, comparado à estatura de meninas no mesmo estágio de desenvolvimento.

O estirão puberal dura aproximadamente 2 anos. O pico da velocidade de crescimento nos meninos é em média 10,3 cm/ano aos 14 anos e nas meninas em média 9,0 cm/ano aos 12 anos de idade.

Nesta fase o crescimento é influenciado por fatores genéticos, nutricionais e hormonais. Entre os fatores hormonais estão os hormônios tireoideanos, hormônio de crescimento e especialmente um aumento na secreção dos esteróides sexuais.

5 MODELO DE CRESCIMENTO NA IRC

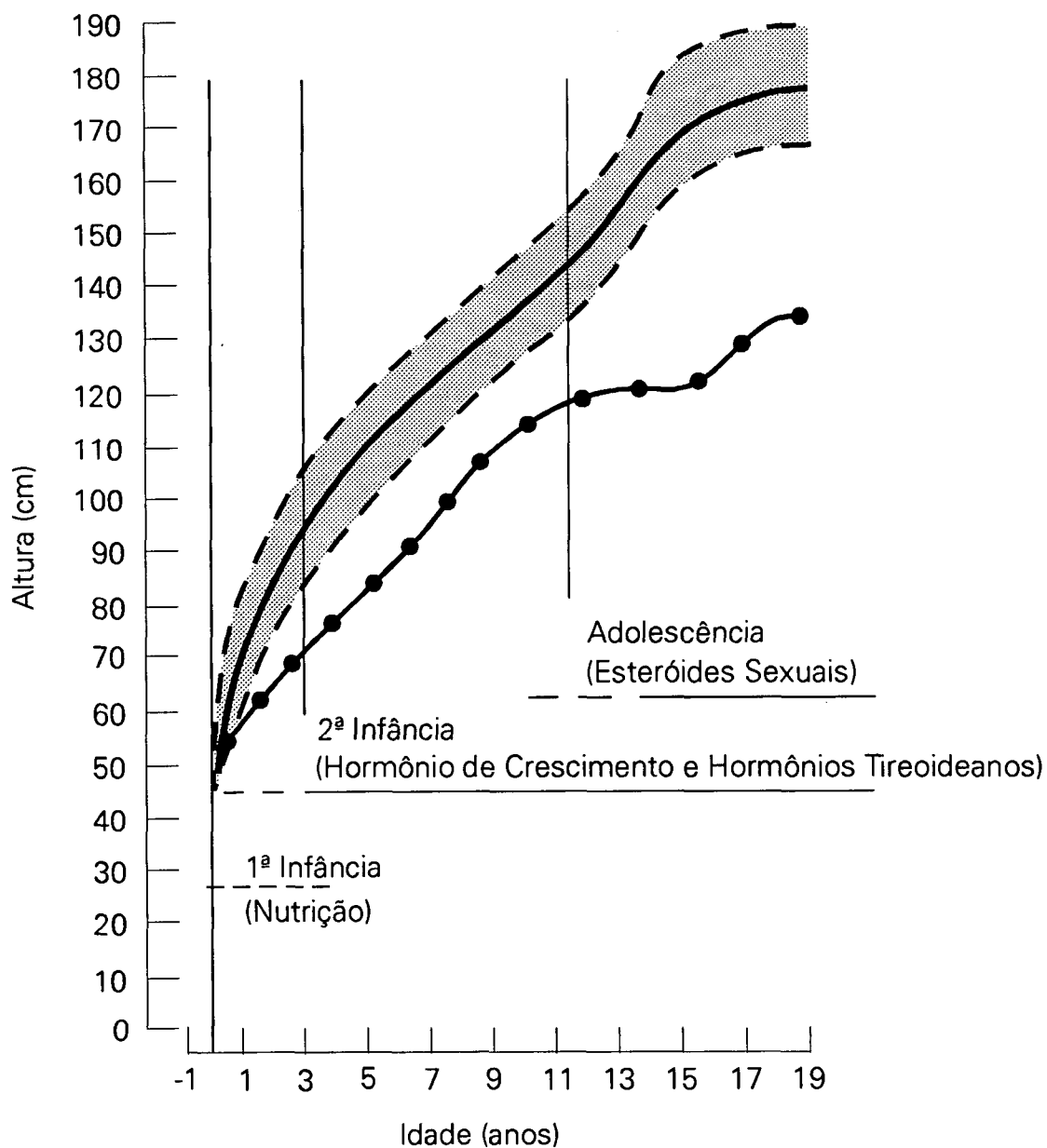
BETTS e MAGRATH (1974) publicaram a representação esquemática do crescimento em crianças com IRC iniciada na primeira infância (figura 1).

Segundo estes autores, o modelo de crescimento na IRC é influenciado pela idade da criança e idade de início da insuficiência renal. A redução da estatura final seria dependente da perda de estatura em dois períodos críticos: a primeira infância e a adolescência.

Na primeira infância, quando um terço do crescimento linear pós-natal deve ocorrer, a presença da lesão renal levará a uma diminuição do aporte nutricional com conseqüente diminuição do crescimento e a uma perda da estatura, que não será recuperada posteriormente. O declínio no escore do desvio padrão da estatura chega a ser maior que 0,6 desvio padrão por mês durante este período (RIZZONI, BASSO, SETARI, 1984).

REES, RIGDEN e WARD (1989) demonstraram que o tratamento intensivo da IRC neste período leva a uma boa recuperação do crescimento em algumas crianças, porém igual número de crianças não cresce adequadamente apesar da terapia instituída.

FIGURA 1 - MODELO DE CRESCIMENTO EM CRIANÇAS COM INSUFICIÊNCIA RENAL CRÔNICA. A ÁREA CINZA REPRESENTA OS LIMITES NORMAIS DE CRESCIMENTO. (3° E 97° PERCENTIS) (BETTS e MAGHRAT, 1974)



O crescimento na segunda infância é suscetível aos mesmos fatores adversos que atuam no período anterior, porém, nesta fase, a velocidade de crescimento pode variar consideravelmente. Pode se manter próxima dos valores normais, sendo este o padrão mais comumente encontrado, ou então sofrer uma diminuição importante com perda de estatura para o paciente.

Durante a puberdade, ocorre uma nova perda do potencial de crescimento. SCHAEFER, SEIDEL, BINDING et al. (1990) demonstraram como se dá esta alteração nas crianças com IRC. Observaram que o início do estirão puberal é atrasado, o ganho total de estatura durante este período é menor do que o dos adolescentes normais, e finalmente, que a duração em anos do estirão puberal é menor do que a do grupo controle. O atraso do crescimento foi correlacionado com a duração da insuficiência renal (figuras 2 e 3).

Em resumo, nos dois anos anteriores ao início da puberdade, a velocidade de crescimento diminui mais acentuadamente, o início do estirão puberal é atrasado e sua magnitude diminuída, resultando em um pobre crescimento durante a puberdade, com conseqüente diminuição da estatura adulta final.

FIGURA 2 - EVOLUÇÃO DO ESTIRÃO DE CRESCIMENTO PUBERAL EM 15 MENINOS COM INSUFICIÊNCIA RENAL CRÔNICA. VELOCIDADE DE CRESCIMENTO MÍNIMA (VCMi); VELOCIDADE DE CRESCIMENTO MÁXIMA (VCMa); FIM DO ESTIRÃO DE CRESCIMENTO PUBERAL (FEP); INSUFICIÊNCIA RENAL CRÔNICA (- -); GRUPO CONTROLE COM MATURAÇÃO SEXUAL NORMAL (—); GRUPO CONTROLE COM MATURAÇÃO SEXUAL ATRASADA (...) (SCHAEFER, 1990)

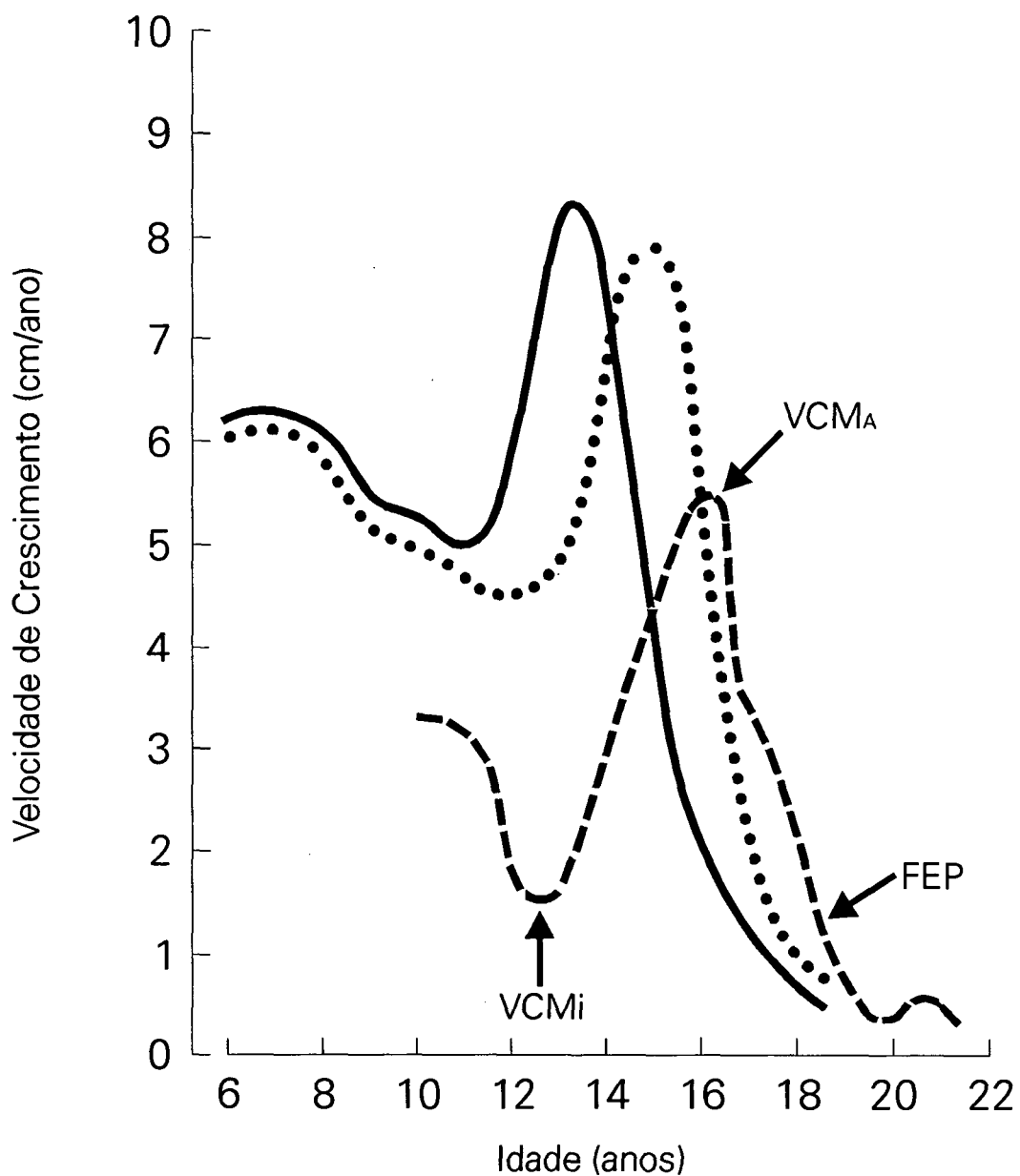
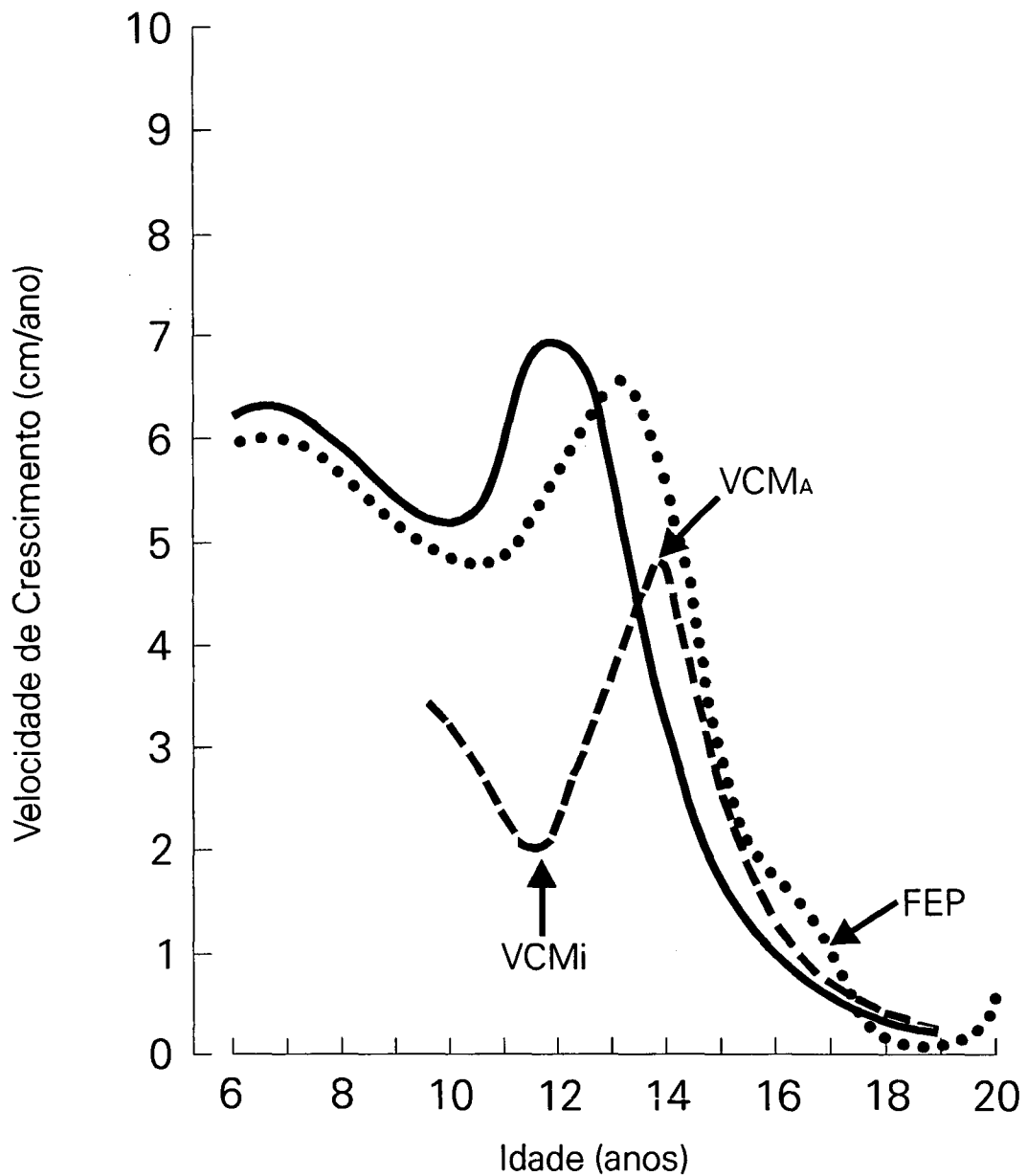


FIGURA 3 - EVOLUÇÃO DO ESTIRÃO DE CRESCIMENTO PUBERAL EM 14 MENINAS COM INSUFICIÊNCIA RENAL CRÔNICA. VELOCIDADE DE CRESCIMENTO MÍNIMA (VCMi); VELOCIDADE DE CRESCIMENTO MÁXIMA (VCMa); FIM DO ESTIRÃO DE CRESCIMENTO PUBERAL (FEP); INSUFICIÊNCIA RENAL CRÔNICA (- -); GRUPO CONTROLE COM MATURAÇÃO SEXUAL NORMAL (-); GRUPO CONTROLE COM MATURAÇÃO SEXUAL ATRASADA (...) (SCHAEFER, 1990)



6 MATURAÇÃO ESQUELÉTICA NA IRC

O crescimento longitudinal dos ossos ocorre principalmente devido à proliferação das cartilagens de crescimento dos ossos longos e posterior ossificação. Esse processo é denominado ossificação endocondral. Quando ocorre a substituição total do tecido cartilaginoso por tecido ósseo, o crescimento linear termina. Para avaliar a maturação esquelética, é usado um índice denominado idade óssea, obtido a partir da comparação simples da radiografia da mão e punho esquerdos de um indivíduo com padrões pré-estabelecidos (GREULICH, PYLE, 1959).

O potencial de crescimento de uma criança e sua provável estatura adulta final podem ser obtidos através de cálculos, usando a idade cronológica, estatura, idade óssea e estaturas dos pais. Haverá diminuição do potencial de crescimento se ocorrer um avanço maior da idade óssea em comparação ao crescimento linear (BAYLEY, PINNEAU, 1952).

Em crianças com IRC ocorre um atraso da idade óssea, acompanhando a diminuição do crescimento linear, o qual não está associado com o grau de redução da TFG. O grau de atraso da idade óssea é maior nas crianças que apresentam IRC desde a primeira infância. Durante a segunda infância, é comum que esse atraso se mantenha relativamente constante, a despeito da piora da função renal (BETTS, WHITE, 1976). SCHAEFER, SCHÄRER e MEHLS (1991), demonstraram um atraso médio da idade óssea de 2,9 anos nos meninos e 1,3 anos nas meninas no início da puberdade. Isto pode significar uma conservação do potencial de crescimento destas crianças.

Durante a puberdade, tem se observado uma evolução variável da maturação esquelética. Em alguns pacientes, o atraso da idade óssea se mantém, apesar do início do estirão puberal. Já, em outros, há uma aceleração da maturação esquelética com uma diminuição do atraso da idade óssea, independente da magnitude do estirão puberal. Ocorrendo uma dissociação entre o avanço da idade óssea e o crescimento, haverá uma perda irreversível do potencial de crescimento.

Os fatores responsáveis pelo avanço da maturação esquelética com menor crescimento linear observado em algumas crianças não estão claramente definidos.

7 FISIOPATOLOGIA DO RETARDO DO CRESCIMENTO NA IRC

A fisiopatologia do retardo do crescimento na IRC é bastante complexa e não totalmente definida. Embora algumas vezes uma causa possa ser isolada, a combinação de vários fatores é o mais comum.

Entre alguns dos fatores que concorrem em maior ou menor grau para uma desaceleração do crescimento estão o grau de insuficiência renal, a desnutrição calórica, o aporte protéico insuficiente, a acidose metabólica, a osteodistrofia renal, a anemia e as alterações hormonais.

7.1 GRAU DE INSUFICIÊNCIA RENAL

BETTS e MAGRATH (1974) associaram a diminuição da velocidade de crescimento com o grau de insuficiência renal. Concluíram que, quando a TFG cai abaixo de 25 ml/min/1,73m², ocorre uma significativa diminuição da velocidade de crescimento. Entretanto, KLEINKNECHT, BROYER, HUOT et al. (1983) demonstraram que crianças com IRC, se adequadamente tratadas, exibem uma velocidade de crescimento normal, independente do grau de diminuição da TFG. Esta observação foi posteriormente confirmada por vários outros autores (POLITO, GRECO, TOTINO et al., 1987; REES, RIGDEN, WARD, 1989; RIZZONI, BASSO, SETARI, 1984).

7.2 DESNUTRIÇÃO CALÓRICA E PROTÊICA

A anorexia é um sintoma freqüente nas crianças com IRC, sendo relacionada com o grau de comprometimento da função renal. Conseqüentemente ocorre uma diminuição do aporte calórico total nestes pacientes (JONES, RIGDEN, BARRAT et al., 1982).

WEST e SMITH (1956) sugeriram que a desnutrição fosse uma das causas da diminuição do crescimento nestas crianças, porém, estudos subseqüentes não conseguiram estabelecer em que extensão a redução do aporte calórico afetaria o crescimento.

Alguns autores demonstraram que uma ingestão calórica menor que 70% da recomendada pela **Organização Mundial de Saúde** poderia levar a uma diminuição do crescimento (BETTS, MAGRATH, 1974; RIZZONI, BASSO, SETARI, 1984; STRIFE, QUINLAN, MEARS et al., 1986). Porém, outros autores demonstraram que uma suplementação calórica adequada não é acompanhada necessariamente de uma recuperação do crescimento (BROYER, 1982; TAZZARI, PASINI, 1989).

Apesar desses resultados controversos, na primeira infância o aporte calórico tem uma influência direta sobre o crescimento. Nesta fase, uma suplementação calórica adequada previne e até mesmo recupera a desaceleração do crescimento (JONES, RIGDEN, BARRATT et al., 1982).

Com relação à suplementação de proteínas na dieta, esta pode se tornar tóxica se em excesso, devido à retenção de fosfato e acúmulo de produtos derivados da degradação protéica (IBELS, ALFREY, 1978). Além disso, o excesso de proteínas acarreta hiper-filtração com dano mesangial, esclerose focal do glomérulo e destruição do néfron, com piora da função renal (BRENNER, MEYER, HORTETTER, 1982; KLEINKNECHT, LAQUARI, BURTIN et al., 1991). Por outro lado, a redução de proteínas na dieta pode causar uma diminuição do crescimento. Estudos recentes demonstraram que a redução de proteínas da dieta deve seguir o limite de segurança estabelecido pela **Organização Mundial de Saúde**, ou seja, de 0,7 a 1,1 g/kg/dia. Com essas taxas de proteínas o ganho de peso e

estatura é semelhante ao apresentado por crianças com IRC que não sofreram restrição de proteínas na dieta (WINGEN, FABIAN-BACH, MEHLS, 1991).

Não está totalmente estabelecido se essa redução da ingestão de proteínas retarda a progressão da insuficiência renal.

7.3 ACIDOSE METABÓLICA

A acidose metabólica é observada na insuficiência renal quando ocorre 50% ou mais de redução na TFG. Ocorre principalmente pela incapacidade renal de excretar amônia (FINE, 1990a). A acidose leva à perda de eletrólitos na urina e induz a um aumento do catabolismo.

WEST e SMITH (1956) demonstraram um atraso do crescimento em três quartos das crianças com insuficiência renal e acidose. Estudos experimentais em ratos mostraram que a acidose severa diminui a velocidade de crescimento. Porém, quando a acidose experimental se assemelha em intensidade à que ocorre habitualmente nas crianças com IRC, o crescimento não está afetado (KLEINKNECHT, LAQUARI, BURTIN et al., 1991).

McSHERRY (1978) demonstrou que crianças com a acidose tubular renal tipo 1 apresentam diminuição do crescimento, e que este se normaliza com a correção da acidose. Por essa observação, estabeleceu-se a necessidade de se corrigir esta alteração nas crianças com IRC, visando tanto o crescimento quanto a melhora do estado geral do paciente.

7.4 OSTEODISTROFIA RENAL

A osteodistrofia é causada principalmente pela diminuição da síntese renal de 1,25-diidroxivitaminaD3 (1,25-(OH)₂-D3) e diminuição dos níveis séricos de cálcio. Estas alterações estimulam a secreção de paratormônio (PTH), levando ao hiperparatireoidismo

secundário. Estudos em crianças mostram uma diminuição significativa dos níveis séricos de 1,25-(OH)₂D₃ quando a TFG é menor que 50 ml/min/1,73m² e um aumento dos níveis de PTH, também correlacionados com a diminuição da TFG (ABITBOL, WARADY, MASSIE et al., 1990; CHESNEY, HAMSTRA, PHELPS et al., 1983).

Histologicamente, a osteodistrofia se apresenta como osteíte fibrosa, osteomalácia, ou uma forma mista.

As manifestações clínicas em crianças incluem fraqueza muscular, dores e deformidades ósseas e mais raramente deslocamento das epífises ósseas. Diminuição do crescimento linear pode resultar das deformidades ósseas. Evidências radiológicas de osteodistrofia são mais comumente encontradas nas crianças com baixa estatura. Entretanto, alguns pacientes com lesões radiológicas evidentes continuam crescendo bem, enquanto muitas crianças com baixa estatura não apresentam sinais de osteodistrofia. Provavelmente o crescimento será afetado de forma mais severa quando o hiperparatireoidismo secundário resultar em destruição da arquitetura óssea metafisária (AURBACH, MARX, SPIEGEL, 1992; HODSON, SHAW, EVANS et al., 1983; POWELL, 1988).

Pode-se tentar reverter as conseqüências da diminuição da síntese de 1,25-(OH)₂D₃ através da sua reposição medicamentosa. CHAN, KODROFF e LANDWEHR (1991) demonstraram que o uso da 1,25-(OH)₂D₃ resulta na retenção de cálcio e fósforo, na melhora das lesões ósseas e na recuperação do crescimento. CHESNEY, MOORTHY, EISMAN et al. (1978) relataram melhora do crescimento em 4 pacientes que receberam a medicação por um período de 12 meses. Porém, a continuação do tratamento mostrou que esta melhora foi transitória e que todas as 4 crianças permaneceram crescendo paralelamente ao 3º percentil, sem recuperação da estatura (CHESNEY, 1987; MEHLS, RITZ, MERKE et al., 1988).

Conquanto não se tenha certeza do benefício da 1,25-(OH)₂D₃ sobre o crescimento das crianças com IRC, o seu uso é recomendado na tentativa de equilibrar as alterações do metabolismo do cálcio e fósforo e prevenir e tratar o hiperparatireoidismo secundário.

7.5 ANEMIA

A anemia ocorre quando a TFG é menor que 35 ml/min/1,73m² de superfície corporal. Muitos fatores contribuem para o seu surgimento, sendo que a deficiência de eritropoietina é o mais importante (ESCHBACH, HALEY, ADAMSON, 1990; KOCH, 1991).

Não é consenso geral que a anemia isoladamente leva à diminuição do crescimento. Porém, deve ser tratada para melhorar a qualidade de vida do paciente (MEHLS, RITZ, GILLI et al., 1978).

7.6 ALTERAÇÕES HORMONAIIS

Muitas são as alterações hormonais presentes nos pacientes com IRC, porém a contribuição destas alterações sobre o crescimento não está totalmente definida.

7.6.1 Hormônios Tireoideanos

Os hormônios tireoideanos são essenciais para o crescimento linear. Atuam sobre a síntese do hormônio de crescimento e facilitam a ação das somatomedinas nas cartilagens de crescimento (UNDERWOOD, WYK, 1992).

Crianças com IRC apresentam baixa estatura e idade óssea atrasada, anorexia, letargia, pele seca e outros sinais clínicos comuns no hipotireoidismo. O tipo de doença renal e o tratamento realizado podem alterar os resultados dos testes de função tireoideana. Estes fatores associados causam dificuldades no diagnóstico do hipotireoidismo neste grupo de doentes.

A média dos valores de triiodotironina (T3) e tiroxina (T4) na IRC é mais baixa que a das crianças normais, embora ainda que dentro dos limites da normalidade. Em algumas, os

hormônios tireoideanos podem estar diminuídos, sem aumento concomitante da tireotrofina (TSH) (WASSNER, BUCKINGHAM, KERSHNER et al., 1977).

Uma explicação para este fato seria que, em algumas nefropatias perdedoras de proteínas e em pacientes desnutridos, haveria também uma diminuição das proteínas ligadoras dos hormônios tireoideanos, o que diminuiria as concentrações totais de T4 e T3. Entretanto, os níveis plasmáticos de T3 e T4 livres são normais e o feed-back negativo sobre a adeno-hipófise e o hipotálamo está conservado.

Outros autores sugerem a presença de hipotireoidismo de causa hipotalâmica ou hipofisária nestes pacientes, pois as concentrações de TSH são normais (PASQUALINI, ZANTLEIFER, BALZARETTI et al., 1991).

Contudo, crianças com IRC secundária a cistinose, que desenvolvem hipotireoidismo primário por deposição de cistina na glândula tireóide e não exclusivamente pela insuficiência renal, apresentam um aumento importante do TSH, mostrando a normalidade hipotalâmica e hipofisária apesar da insuficiência renal (LaFRANCHI, 1991).

Por conseguinte, apesar dos sintomas comuns às duas patologias, não há indicação para o tratamento substitutivo com hormônios tireoideanos, a não ser que ocorra uma elevação do TSH.

7.6.2 Insulina

A insulina (I) atua primariamente sobre o metabolismo dos carboidratos e tem importante ação sobre o crescimento linear. Situações acompanhadas de hiperinsulinismo geralmente apresentam aceleração do crescimento. A ação da I sobre o crescimento ocorre devido a sua semelhança estrutural com a somatomedina C. A I pode se ligar ao receptor da somatomedina C e também às proteínas plasmáticas ligadoras das somatomedinas, deixando maior quantidade de somatomedina livre no plasma, potencializando sua ação (UNDERWOOD, WYK, 1992).

Pacientes com IRC apresentam diminuição da resposta secretora das células β pancreáticas à hiperglicemia, resistência periférica à I por alterações intracelulares e diminuição do clearance renal deste hormônio. Os 3 fatores combinados levam à hiperinsulinemia, porém com diminuição da sua ação e intolerância à glicose. Não se sabe ao certo que tipo de substâncias tóxicas estão presentes no soro dos pacientes com insuficiência renal que levam a alterações múltiplas na ação da insulina. Sabe-se, porém, que a hiperinsulinemia se correlaciona positivamente com a piora da função renal (HOLLIDAY, KULIN, LOCKWOOD et al., 1986; MAK, HAYCOCK, CHANTLER, 1983).

As crianças com IRC apresentam intolerância a carboidratos, caracterizada por glicemia de jejum normal, tolerância à glicose diminuída, hiperinsulinismo e hiper glucagonemia. Em situações de stress e com a piora da insuficiência renal pode ocorrer hiperglicemia (KOCK, 1991).

7.6.3 Hormônios Sexuais

As mudanças hormonais responsáveis pelo desenvolvimento puberal começam em uma fase pré-adolescente tardia, antes das características sexuais secundárias aparecerem. Iniciam com o aumento da secreção hipotalâmica do hormônio liberador de gonadotrofinas (LH-RH), que agindo sobre a adenohipófise, estimula a secreção noturna pulsátil do hormônio luteinizante (LH). Posteriormente, os pulsos de LH passam a apresentar maior amplitude e a ocorrer também durante o dia. Na fase final da puberdade, os pulsos de LH ocorrem a cada 90 - 120 minutos nas 24 horas. Conseqüente ao aumento das gonadotrofinas, ocorre também o aumento dos hormônios gonadais, iniciando o aparecimento das características sexuais secundárias (GRUMBACH, STYNE, 1992).

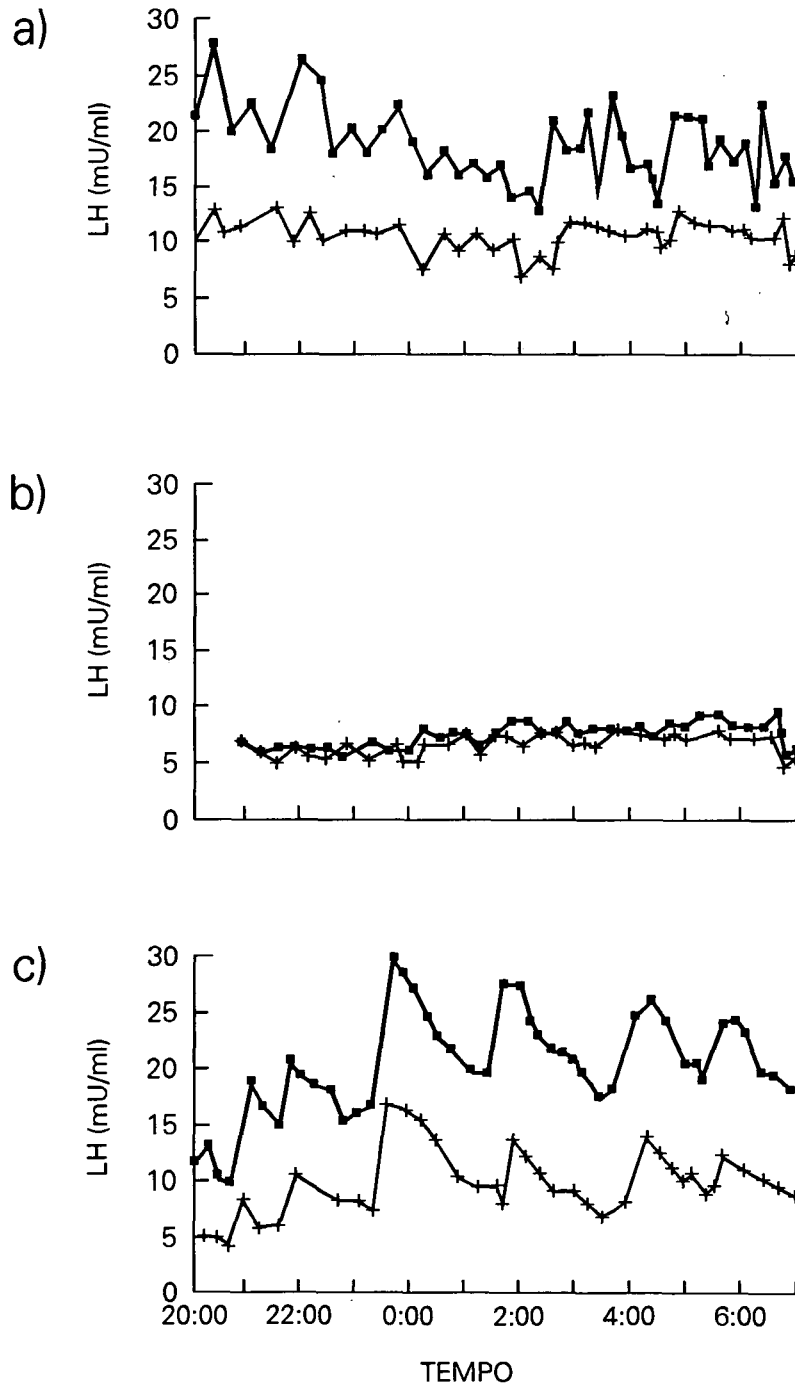
A maioria das crianças com IRC apresenta atraso na maturação sexual e estirão puberal de menor intensidade, com perda de estatura durante a puberdade. Alguns trabalhos demonstraram que estas alterações físicas poderiam ocorrer como conseqüência de distúrbios funcionais das gônadas, secundários à uremia, com diminuição da capacidade de produção de

testosterona e de estrogênio, pois os níveis séricos destes hormônios são mais baixos que os níveis encontrados nos grupos controles (OERTEL, LICHTWALD, HÖFNER et al., 1983; SCHÄRER, BROYER, VECSEI et al., 1980).

Trabalhos mais recentes não afastam totalmente a possibilidade de alterações funcionais nas gônadas, porém se admite que o problema principal esteja a nível do eixo hipotálamo-hipófise. Observa-se uma diminuição da secreção hipofisária de gonadotrofinas em resposta ao estímulo agudo hipotalâmico e também uma alteração do modelo pulsátil de secreção de LH nas 24 horas. Em crianças com IRC pré-terminal, observa-se pulsos espontâneos de LH, porém de forma desorganizada e sem a periodicidade esperada. Já nas crianças em diálise, observa-se a perda dos pulsos noturnos de LH, que se normalizam após o transplante renal (FERRARIS, DOMENE, ESCOBAR et al., 1987; SCHAEFER, SEIDEL, MITCHELL et al., 1991; SCHÄRER, 1990) (figura 4).

Apesar das alterações na secreção de gonadotrofinas nas crianças urêmicas, os níveis sanguíneos de esteróides sexuais são suficientes para que ocorra a puberdade em todas as crianças, mesmo que atrasada. O estirão puberal de menor intensidade e duração é consequência da ação insuficiente do hormônio de crescimento que ocorre na uremia associado à ação normal ou mesmo aumentada dos esteróides sexuais sobre a cartilagem de crescimento e consequentemente sobre a maturação óssea (SCHAEFER, SCHÄRER, MEHLS, 1991).

**FIGURA 4 - MODELO DA SECREÇÃO NOTURNA ESPONTÂNEA DE HORMÔNIO LUTEINIZANTE (LH) EM PACIENTES ADOLESCENTES (ESTÁGIO TANNER G4).
 LH IMUNORREATIVO (+); LH BIOATIVO (■).
 a) PACIENTES COM INSUFICIÊNCIA RENAL CRÔNICA EM TRATAMENTO CONSERVADOR;
 b) PACIENTES EM HEMODIÁLISE;
 c) PACIENTES PÓS-TRANSPLANTE RENAL.
 (SCHAEFER, 1991)**



7.6.4 Hormônio de Crescimento

O hormônio de crescimento é liberado na circulação de forma pulsátil. A frequência e amplitude dos pulsos variam durante o dia. São mais frequentes e de maior amplitude durante as fases III e IV do sono normal.

A secreção varia também com a idade. Atinge seu ponto máximo durante a puberdade, dobrando e até triplicando a concentração sérica nas 24 horas, devido ao aumento da amplitude dos pulsos secretórios. Não ocorrem mudanças na frequência dos pulsos ou meia-vida do hormônio. Provavelmente esta variação na secreção é induzida pelo aumento dos esteróides gonadais na puberdade (HAMMERMAN, 1989; VELDHUIS, JOHNSON, WILKOWSKI et al., 1991).

O HC pode agir diretamente sobre os órgãos alvos ou pelo estímulo de substâncias mediadoras, com estruturas semelhante à insulina, denominadas somatomedinas. Destas, a mais importante para o crescimento pós-natal é a Somatomedina C ou IGF-I, cuja produção se dá principalmente no fígado.

Em crianças com IRC podem ocorrer alterações relacionadas ao HC e as somatomedinas.

7.6.4.1 Alterações do Hormônio de Crescimento na IRC

SAAMAN e FREEMAN (1970) demonstraram que os níveis de HC séricos estão aumentados nas crianças com IRC. Posteriormente, correlacionou-se positivamente este aumento com o grau de perda da função renal (DAVIDSON, FISHER, DABIR-VAZIRI et al., 1976). Estes estudos não demonstravam como a uremia causava esta alteração, já que analisaram amostras sanguíneas únicas, obtidas aleatoriamente.

Estudos da secreção de HC por meio de testes farmacológicos mostraram respostas alteradas. A infusão endovenosa de tolbutamida induziu hipoglicemia nos pacientes com IRC, porém, sem aumento da secreção de HC. No teste oral de tolerância à glicose não ocorreu supressão dos níveis de HC em resposta à hiperglicemia, assim como, após a infusão de

glicose endovenosa, ocorreu um aumento paradoxal de HC (RAMIREZ, NEIL, BLOOMER et al., 1978). Similarmente, a infusão do fator hipotalâmico liberador de tireotrofina causou um aumento da secreção do HC, efeito não encontrado no grupo controle (WEISSEL, STUMMVOLL, KOLBE et al., 1979).

Outros estudos analisaram a ação dos fatores hipotalâmicos sobre a secreção de HC. BESSARIONE, PERFUMO, GIUSTI et al. (1987) demonstraram que crianças urêmicas apresentam maior secreção de HC em resposta ao fator hipotalâmico liberador de HC que crianças e adultos normais. Já a infusão do fator hipotalâmico inibidor da secreção do HC levou ao rápido declínio dos níveis de HC nas crianças urêmicas (PIMSTONE, LE ROITH, EPSTEIN et al., 1975).

SCHAEFER, HAMILL, STANHOPE et al. (1991) analisaram a secreção espontânea noturna de HC nos pacientes urêmicos. Confirmaram os estudos iniciais que demonstravam níveis basais de HC elevados e demonstraram que a característica pulsátil noturna de secreção é mantida nestes pacientes. Já os pulsos de secreção foram de maior amplitude que os encontrados em crianças normais, sendo este um fator importante na determinação dos níveis basais elevados de HC. Outros estudos demonstraram níveis urinários elevados de HC nestes doentes, sugerindo excreção aumentada do hormônio (HOKKEN-KOELEGA, HACKENG, STIJNEN et al., 1990; PERRONE, SINISI, CRISCUOLO et al., 1990).

Os estudos citados sugerem hipersecreção de HC nos pacientes urêmicos, devido a uma provável alteração hipotalâmica-hipofisária.

A concentração plasmática do HC também é influenciada pelo seu clearance. Os maiores sítios de catabolismo do HC são o fígado e os rins. Somente pequena quantidade de hormônio intacto é normalmente eliminada pelos rins. Nos pacientes urêmicos o clearance deste hormônio fica reduzido a aproximadamente 60% do normal e sua meia-vida fica aumentada (TÖNSHOFF, SCHAEFER, MEHLS, 1990).

Aproximadamente 50% do HC circulante é ligado a proteínas plasmáticas, uma das quais é um fragmento solúvel do receptor para este hormônio na membrana das células hepáticas. Assim, a concentração plasmática desta proteína ligadora pode refletir a quantidade de

receptores hepáticos para o HC em humanos (FONTOURA, HOCQUETTE, CLOT et al., 1991). POSTEL-VINAY, TAR, CROSNIER et al. (1991) demonstraram que crianças com IRC apresentam baixos níveis séricos desta proteína de ligação, níveis estes que não aumentaram após um ano de tratamento com hormônio de crescimento biossintético. Os autores concluíram que esses pacientes apresentam uma diminuição dos receptores para o HC, explicando o estado de resistência ao HC das crianças com IRC.

Em resumo, as alterações dos níveis de HC nos pacientes com IRC podem resultar de: alteração secretória hipotálamo-hipofisária, diminuição de depuração renal do hormônio e resistência periférica pela diminuição do número de receptores hepáticos.

7.6.4.2 Alterações da IGF-I na IRC

O HC exerce suas ações estimulando a síntese hepática de IGF-I e por efeito direto sobre os órgãos alvos. Nos pacientes com insuficiência renal, os níveis séricos de IGF-I, medidos por radioimunoensaio, estão normais, porém os níveis de bioatividade de IGF-I, medidos através da incorporação de sulfato na cartilagem costal de suínos, estão reduzidos (BLUM, RANKE, KIETZMANN et al., 1991; POWELL, ROSENFELD, SPERRY et al., 1987).

Em contraste com o HC, mais de 99% da IGF-I circulante está ligada a proteínas carregadoras. Já foram identificadas várias classes de proteínas carregadoras das somatomedinas, sendo que destas a que existe em maior quantidade na circulação na vida pós-natal é a IGFBP-3. Liga-se preferencialmente a IGF-I e IGF-II, mantendo em indivíduos normais uma relação aproximada de ligação com IGF-I mais IGF-II de 1:1 (BLUM, 1991).

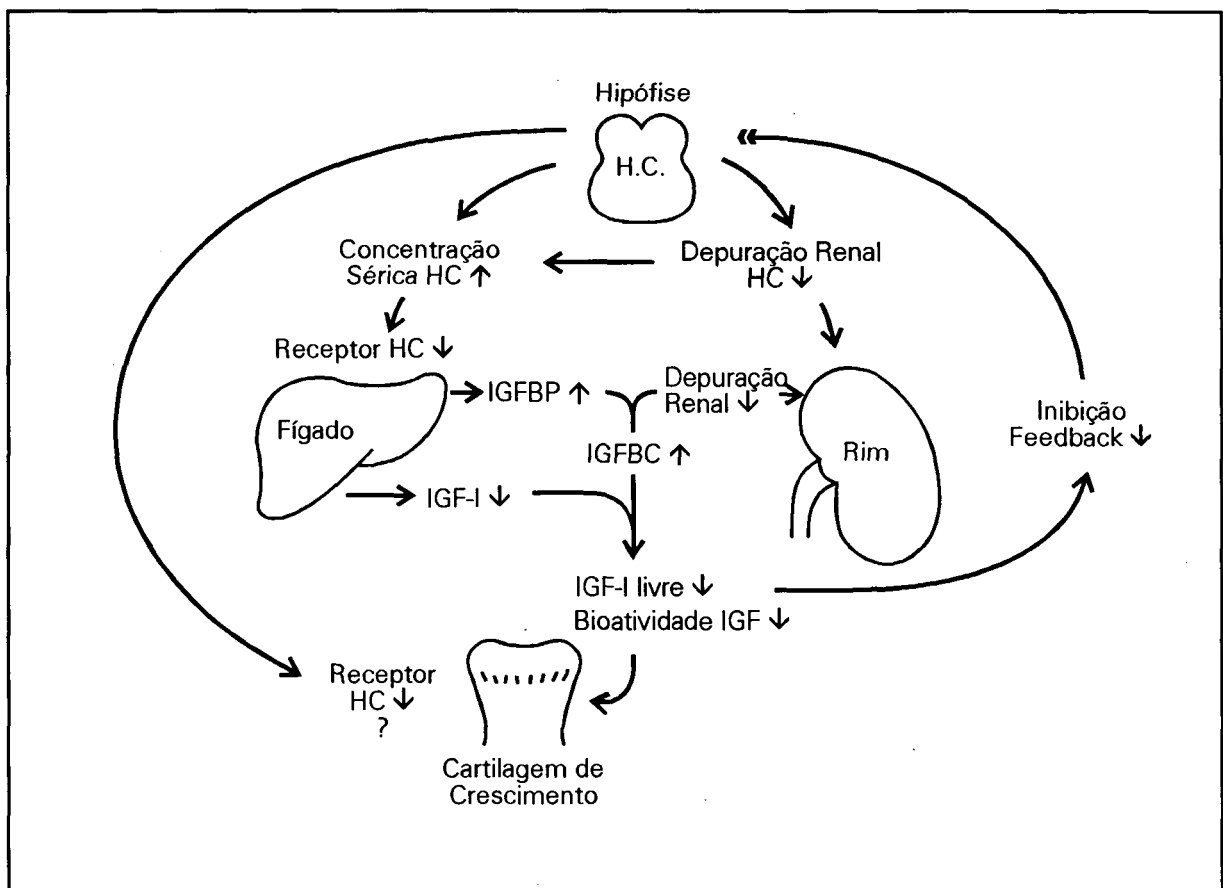
Nos pacientes com IRC, ocorre uma diminuição da filtração renal das proteínas carregadoras. Seus níveis e sua capacidade de ligação com as somatomedinas estão significativamente aumentados. O aumento da capacidade de ligação e da concentração dessas proteínas acarretam uma deficiência relativa de somatomedinas.

Apesar dos níveis séricos normais, BLUM (1991) considerou a possibilidade de que nos pacientes com IRC ocorra também uma diminuição da secreção de IGF-I em resposta ao HC.

Assim, o aumento da IGFBP-3 com maior capacidade de ligação combinado com a diminuição da produção de IGF-I se acompanham de baixos níveis de atividade da somatomedina C.

As alterações no eixo hormônio de crescimento-somatomedina C estão ilustradas na figura 5.

FIGURA 5 - ALTERAÇÕES DO HORMÔNIO DE CRESCIMENTO (HC) E IGF-I NA INSUFICIÊNCIA RENAL CRÔNICA. PROTEÍNA DE LIGAÇÃO DA IGF-I (IGFBP); CAPACIDADE DE LIGAÇÃO DA IGF-I (IGFBC) (TÓNHOFF, 1990)



8 TRATAMENTO DA BAIXA ESTATURA

Muitas crianças com IRC não atingem estatura adulta normal apesar do tratamento medicamentoso adequado de todas as alterações decorrentes da doença. Esses pacientes apresentam-se em um estado de resistência periférica ao hormônio de crescimento, com níveis sanguíneos elevados de HC, diminuição da produção hepática de somatomedina C e aumento das proteínas ligadoras das somatomedinas, entre outros.

Uma das possibilidades terapêuticas aventada para o tratamento da baixa estatura nestes doentes foi o hormônio de crescimento humano biossintético (HCHB), produzido atualmente em larga escala por engenharia genética (GOEDDEL, HEYNEKER, HOZUMI, 1979). O HC biossintético poderia aumentar a produção de somatomedinas, superando a resistência periférica existente.

Estudos experimentais demonstraram os efeitos benéficos do uso de HCHB sobre o crescimento e ganho de peso de ratos urêmicos, administrando-se o hormônio em doses farmacológicas por períodos curtos de tempo (MEHLS, RITZ, 1983; MEHLS, RITZ, HUNZIKER et al., 1988).

KOCH, LIPPE, NELSON et al. (1989) publicaram os primeiros resultados do uso de HCHB em crianças com IRC e baixa estatura. Avaliaram cinco crianças que receberam a medicação três vezes por semana por um período de um ano. Houve uma melhora importante da velocidade de crescimento neste período, sem que ocorressem efeitos colaterais. Posteriormente, vários estudos clínicos bem documentados foram publicados, incluindo crianças com insuficiência renal pré-terminal, crianças em diálise e crianças com transplante renal (FINE, 1990b; HOKKEN-KOELEGA, STIJNEN, DE MUINCK KEIZER-SCHRAMA et al., 1991; JOHANSSON, SIETNIEKS, JANSSENS et al., 1990; REES, RIGDEN, WARD et al., 1990; TÖNSHOFF, MEHLS, SCHAUER et al., 1989).

Em 1991 foram publicados resultados de até três anos de tratamento destas crianças. Os estudos são unânimes quanto à eficácia da medicação sobre a velocidade de crescimento, que é maior no primeiro ano e declina a partir do segundo ano, porém mantendo-se acima dos

valores pré-tratamento. O aumento da velocidade de crescimento levou a uma melhora da estatura e algumas crianças atingiram estaturas dentro da média da população normal. O avanço da idade óssea foi proporcional ao avanço da idade cronológica, não ocorrendo, portanto, perda de potencial de crescimento. A progressão da insuficiência renal foi semelhante a das crianças não tratadas. Houve um aumento dos níveis séricos de somatomedina C durante o tratamento (VAN ES, 1991; FINE, PYKE-GRIMM, NELSON et al., 1991; TÖNSHOFF, DIETZ, HAFFNER et al., 1991).

Estes estudos demonstram que o uso de HC biossintético pode aparentemente superar o estado de resistência periférica ao HC existente na IRC. Mais tempo de observação é necessário para avaliar a estatura final das crianças tratadas.

Por não existirem publicações brasileiras sobre o uso de HCHB em crianças com IRC e baixa estatura, este trabalho tem por finalidade:

- a) avaliar a eficácia desta medicação sobre o crescimento linear de crianças pré-púberes com IRC;
- b) estudar seus efeitos sobre a função renal residual e outros parâmetros metabólicos e hormonais;
- c) registrar possíveis reações adversas no decurso do tratamento.

OBJETIVOS

OBJETIVOS

- 1 - Avaliar a eficácia do tratamento com hormônio de crescimento humano biossintético sobre o crescimento linear de crianças pré-púberes com insuficiência renal crônica.
- 2 - Estudar os efeitos do hormônio de crescimento humano biossintético sobre a função renal residual e outros parâmetros metabólicos e hormonais.
- 3 - Registrar a ocorrência de possíveis reações adversas no decurso do tratamento.

MATERIAL E MÉTODOS

MATERIAL E MÉTODOS

Foi realizado um estudo clínico prospectivo, não controlado, de 10 crianças com insuficiência renal crônica e baixa estatura. O período total de estudo foi de 12 meses.

As crianças foram encaminhadas ao ambulatório da Disciplina de Endocrinologia do Departamento de Pediatria (D.P.) do Hospital de Clínicas da Universidade Federal do Paraná pelo ambulatório da Disciplina de Nefrologia do D.P., pelo Serviço de Nefrologia do Hospital Infantil Pequeno Príncipe de Curitiba e pelo Serviço de Nefrologia da Policlínica Pato Branco, da cidade de Pato Branco, Paraná.

O protocolo do estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética do Hospital de Clínicas da Universidade Federal do Paraná.

Os pais e as crianças foram informados, detalhadamente, sobre o protocolo do estudo e o tratamento foi iniciado após os pais firmarem um consentimento por escrito.

1 SELEÇÃO DOS PACIENTES

Na seleção dos pacientes foram considerados os seguintes critérios:

1.1 CRITÉRIOS DE INCLUSÃO

Crianças pré-púberes com idade cronológica mínima de 2,5 anos, que apresentassem:

- a) duas medidas de estatura tomadas pelo investigador com intervalo mínimo de 6 meses entre elas, antes do tratamento com Hormônio de Crescimento Humano Biossintético (HCHB);
- b) estatura abaixo do 2º desvio padrão negativo da média para a idade cronológica ou velocidade de crescimento abaixo do 25º percentil (TANNER, WHITEHOUSE, TAKAISHI, 1966);
- c) insuficiência renal crônica (taxa de filtração glomerular menor que 50 ml/min/1,73m² de superfície corporal, estimada pela fórmula de Schwartz) diagnosticada no mínimo 12 meses antes do início do estudo (SCHWARTZ, BRION, SPITZER, 1987);

$$\text{TFG} = \frac{40 \times \text{estatura (cm)}}{\text{creatinina sérica } (\mu\text{mol/l)}}$$

- d) taxa de filtração glomerular menor que 50 ml/min/1,73m² de superfície corporal (estimada pelo fórmula de Schwartz) ao entrar no estudo;
- e) meninos: volume testicular menor que 4 ml;
- f) meninas: desenvolvimento mamário menor que M2 (TANNER, 1971);
- g) T3 e T4 normais;
- h) consentimento por escrito firmado pelos responsáveis pela criança.

1.2 CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO

- a) velocidade de crescimento igual ou maior ao 75^o percentil para a idade durante os últimos 6 meses (TANNER, 1966);
- b) pacientes que tivessem recebido tratamento com hormônio de crescimento biossintético ou hipofisário nos últimos 12 meses;
- c) pacientes em diálise;
- d) pacientes com alguma forma de doença maligna, incluindo tumor de Wilms, leucemia, etc.

1.3 CRITÉRIOS PARA INTERRUPÇÃO DO TRATAMENTO

- a) não aderência ao tratamento;
- b) reação alérgica ou outra reação adversa grave que pudesse ser atribuída ao tratamento com HCHB;
- c) doença grave intercorrente;
- d) transplante renal;
- e) solicitação do paciente ou responsável.

Pacientes que iniciassem tratamento com diálise durante o curso do estudo não deveriam ser excluídos do mesmo, porém seus dados seriam avaliados apenas quanto aos objetivos 2 e 3.

Pacientes que interrompessem o tratamento, por qualquer razão, por mais de 28 dias consecutivos também seriam avaliados apenas quanto aos objetivos 2 e 3.

2 DROGA UTILIZADA

A droga utilizada para o tratamento foi o HCHB obtido por técnicas de inclusão de segmento de DNA que codifica o hormônio de crescimento humano em bactérias *Escherichia coli* K-12.

O hormônio apresenta estrutura molecular idêntica ao hormônio de crescimento humano hipofisário e foi fornecido pelo **Laboratório Kabi Pharmacia**, Estocolmo, Suécia (Genotropin®).

Foram utilizados frascos contendo 16 unidades de HCHB liofilizado. Para o preparo da medicação utilizou-se um aplicador automático fornecido pelo laboratório. A solução reconstituída podia ser armazenada por um período de até 3 semanas a uma temperatura de 2 - 8 °C, protegida da luz, juntamente com os frascos fechados e não reconstituídos.

Cada ampola reconstituída no aplicador automático continha, por ml:

hormônio de crescimento recombinante.....	16 UI
glicina.....	2,0 mg
manitol.....	41 mg
fosfato anidro dihidrogenado de sódio.....	0,29 mg
fosfato anidro disódico.....	0,28 mg
m-cresol.....	3,0 mg
água para diluição.....	1,0 ml

A dose utilizada no tratamento foi de 1,0 unidade/kg/semana dividida em injeções diárias, administrada por via subcutânea, entre 20 e 21 horas. Reajustava-se a dose pelo peso do paciente em intervalos de 3 meses. Variavam-se os locais de injeção para evitar lipodistrofia.

A administração da droga foi realizada por um familiar ou pelo próprio paciente, treinados pelo investigador. Os retornos eram trimestrais e o número de frascos de hormônio de crescimento fornecido a cada paciente era suficiente para 3 meses e meio.

Os pacientes continuaram com o tratamento da doença renal pelos nefrologistas que os encaminharam para participarem do estudo, seguindo a rotina estabelecida em cada serviço.

3 AVALIAÇÃO CLÍNICA

Os pacientes foram submetidos a uma consulta de seleção, no mínimo 6 meses antes do início do estudo, a uma consulta de inclusão e, a seguir, a consultas de retorno trimestrais por um período de um 1 ano.

Elaborou-se um roteiro padrão para a obtenção dos dados de anamnese e exame físico e outro para acompanhamento nos retornos.

A ocorrência de possíveis efeitos colaterais foi pesquisada, minuciosamente, a cada retorno.

A idade cronológica dos pacientes foi calculada em decimais.

A estatura foi medida pelo investigador no mesmo horário do dia. Utilizou-se um estadiômetro fixo na parede com cursor imantado. Obteve-se uma média de 5 medidas sucessivas. Os percentis de estatura foram avaliados segundo as curvas de crescimento de TANNER (1966).

O peso foi aferido em uma balança da marca **Filizola**, ajustada pelo investigador antes de cada pesagem. As crianças foram pesadas desnudas, sempre no mesmo horário do dia. Os percentis de peso foram avaliados segundo as curvas de peso de TANNER (1966).

A velocidade de crescimento foi calculada em cm/ano com base nas estaturas de pelo menos 6 meses antes do início do tratamento, do dia do início do tratamento e após 6 meses e 1 ano de tratamento. A velocidade de crescimento foi avaliada segundo as curvas de crescimento de TANNER (1966).

O escore do desvio padrão da estatura (H-SDS ou escore Z) e o escore do desvio padrão da velocidade de crescimento (HV-SDS) foram calculados por um programa de

computação preparado pela **Kabi Pharmacia**, utilizando-se o *Kabi Growth Computer - Casio PB 300* e curvas de TANNER (1966).

O grau de desenvolvimento puberal foi avaliado de acordo com os parâmetros de TANNER (1966) e o volume testicular de acordo com o orquidômetro de Prader.

4 EXAMES COMPLEMENTARES

Os exames complementares foram realizados 6 meses antes do início do tratamento, no dia do início do tratamento e a cada 3 meses, por um período de 1 ano. Após um período noturno de pelo menos 10 horas de jejum, na manhã seguinte, entre 8 e 9 horas, era realizada a coleta de sangue. Nos pacientes que iniciaram diálise durante o estudo, a coleta era realizada antes do processo de diálise, pela manhã.

Para a coleta utilizou-se um dispositivo para infusão tipo *Butterfly* número 21 e seringas de plástico descartáveis. O sangue foi colhido de uma veia superficial da prega anterior do cotovelo num total de 14 ml, sem anticoagulante, assim divididos:

- a) 2 ml colocados em tubo de vidro contendo sal potássico de ácido dietil-tetracético (EDTA), para realização de hemograma e contagem de plaquetas;
- b) 6 ml para dosagens de sódio, potássio, cálcio, fósforo, fosfatase alcalina, colesterol, triglicerídeos, frutossamina;
- c) 2 ml colocados em tubo contendo fluoreto de sódio, para dosagens de uréia, creatinina e glicemia;
- d) 4 ml para determinação de T3, T4, TSH e insulina.

Após a retirada deste volume de sangue, o dispositivo *Butterfly* era mantido pérvio com solução salina isotônica e heparina. Após 10 minutos era colhido 1 ml de sangue em seringa de vidro com heparina para realização de gasometria venosa. No dia de início do tratamento, após a coleta da gasometria, utilizou-se o mesmo dispositivo para realização de teste de estímulo para dosagem de hormônio de crescimento.

4.1 HEMATOLOGIA

- a) hemograma: o número de eritrócitos, hematócrito, hemoglobina corpuscular média e concentração de hemoglobina corpuscular média foram determinados através do contador automático de células **Coulter Modelo SSr (Coulter Eletronics, Hialeah, Flórida, EUA)**. O leucograma foi analisado através da contagem de 100 células em esfregaço de sangue periférico corado pelo **May-Grünwald-Giemsa**, utilizando-se microscópio binocular da marca **Olympus CBA - Japão (DACIE, LEWIS, 1984)**;
- b) plaquetas: a contagem de plaquetas foi realizada em câmara de **Neubauer**.

4.2 BIOQUÍMICA

- a) sódio e potássio séricos foram determinados por fotometria de chama em fotômetro **Corning 435 da Corning Medical Instruments, Halstead, Essex, England (FRANKEL, REITAMN, SONNENWIRTH, 1970)**;
- b) uréia plasmática foi determinada pelo método de **MARSH (FRANKEL, REITAMN, SONNENWIRTH, 1970)**;
- c) creatinina plasmática foi determinada pela reação de **JAFFÉ (FRANKEL, REITAMN, SONNENWIRTH, 1970)**;
- d) glicemia foi dosada pelo método de **HOFFMAN modificado (FRANKEL, REITAMN, SONNENWIRTH, 1970)**;
- e) frutamina plasmática foi determinada pela reação de redução do Azul de Nitrotetrazólio (**BAKER, METCALF, JOHNSON et al., 1985**);
- f) cálcio sérico foi determinado pelo método da **Orto Cresolftaleína Complexona (SARKAR, CHAREHON, 1967)**;
- g) fósforo inorgânico sérico foi dosado pelo método de **AMADOR e URBAN (1972)**;

- h) fosfatase alcalina sérica foi medida pelo método cinético otimizado (BERGMEYER, 1972);
- i) colesterol e triglicerídeos séricos foram dosados pelo método enzimático colorimétrico (ALLAIN, POON, RICHMOND et al., 1974);
- j) gasometria venosa foi realizada pelo investigador imediatamente após a coleta em aparelho gasômetro **ABL 300** da **Radiometer** - Copenhagen.

As dosagens de uréia, creatinina, glicemia e frutossamida foram realizadas em auto analisador bioquímico modelo **Cobas Mira**, da **Roche**. As dosagens de cálcio, fósforo, fosfatase alcalina, colesterol e triglicerídeos foram realizadas em auto-analisador bioquímico de acesso discreto, marca **Technicon**, modelo **RA 1000** da **Technicon Instruments Corporation**, Tarrytow, New York, 10591.

4.3 HORMÔNIOS

- a) triiodotironina (T3) e L-tiroxina (T4) séricos foram determinados por radioimunoensaio de fase sólida, utilizando-se *kits* comerciais da marca **Coat-a-count** da **Diagnostic Products Corporation**, com valores normais de T3 de 1,32 nmol/L a 2,87 nmol/L e para T4 de 58,0 nmol/L a 160,8 nmol/L;
- b) hormônio tireotrófico sérico (TSH) foi determinado por ensaio imunoradiométrico magnético de fase sólida (IRMA), utilizando-se *kit* comercial da marca **Maiacclone** da **Serono Diagnostics**, com valores normais na faixa de 0,43 mIU/L a 3,8 mIU/L, e com os menores valores detectáveis na faixa entre 0,02 mIU/L a 0,04 mIU/L;
- c) insulina sérica foi dosada por ensaio radioimunométrico de fase sólida, utilizando-se *kit* comercial da marca **Diagnostic Products Corporation**, com valores normais de 21,5 pmol/L a 251,1 pmol/L;
- d) a reserva secretória do hormônio de crescimento (HC) foi avaliada pelo teste da hipoglicemia insulínica.

A dose de insulina utilizada foi de 0,1 UI/kg, endovenosa, *in bolus*. Amostras de sangue para dosagens de HC e glicemia foram obtidas nos tempos 0, 15, 30 e 45 minutos. A dosagem de HC sérico foi realizada por técnica de radioimunoensaio com duplo anticorpo, utilizando-se *kit* comercial da marca **Pharmacia**. A resposta ao teste foi considerada normal quando ocorreu elevação dos níveis de HC acima de 10 ng/ml.

Usou-se o contador de radiação gama, marca **Isomedic 10/600** Computadorizado, nas dosagens hormonais.

Os valores dos exames bioquímicos e hormonais foram expressos em unidades do Sistema Internacional (anexo 29).

4.4 PARCIAL DE URINA

A análise quantitativa de pH, proteínas, leucócitos, sangue, corpos cetônicos, nitrito, glicose, urobilinogênio, bilirrubina e hemoglobina foi realizada utilizando-se uma fita reagente da marca **Combur 9 Test** da **MB-Bioquímica Ltda**. A análise quantitativa de hemácias, leucócitos, cilindros e células epiteliais foi feita em câmara de **Neubauer**, utilizando-se microscópio binocular da marca **Olympus CBA**, Japão. As bactérias foram analisadas e quantificadas em extensão corada pelo método de Gram (KURTZMAN, ROGERS, 1974).

4.5 PARASITOLÓGICO DE FEZES

Foi realizado segundo os métodos de RUGAI, MATTOS e BRISOLA; FAUST e cols. e HOFFMANN, PONS e JENNER (AMATO NETO, CAMPOS, FERREIRA, 1961).

4.6 IDADE ÓSSEA

Foram avaliadas pelo método de GREULICH e PYLE (1959) no início e aos 12 meses de tratamento.

5 ANÁLISE ESTATÍSTICA

Devido ao número de variáveis estudadas, foi realizado a análise da variância adotando-se o delineamento experimental denominado "Blocos Casualizados". Considerou-se a presença de 3, 5 ou 6 tratamentos estatísticos (períodos -6, 0, 3, 6, 9 e 12 meses de tratamento), na dependência da variável analisada, com 10 repetições ou blocos que representam os diferentes indivíduos que compõem a amostra (BENNETT, FRANKLIN, 1963; PIMENTEL GOMES, 1970).

O modelo matemático considerado foi:

$$y_{ij} = m + t_i + b_j + e_{ij}$$

onde:

y_{ij} = observação do tratamento i na repetição do bloco j

m = média geral da variável considerada

t_i = efeito do tratamento i

b_j = efeito da repetição ou bloco j

e_{ij} = erro experimental associado à parcela que contém o tratamento i na repetição ou bloco j

O quadro da análise da variância, assim como as esperanças matemáticas dos quadrados médios foram determinados da seguinte forma:

FV	GL	SQ	QM	F	E (QM)
TRATAMENTO	$t - 1$	$\sum_i \cdot y^2_i / r - c$	Q1	Q1:Q3	$s^2 + rs^2_t$
BLOCO	$r - 1$	$\sum_j y^2 \cdot_j / t - c$	Q2	Q2:Q3	$s^2 + ts^2_b$
ERRO	$(t-1)(r-1)$	$SQ_{total} - SQ_{bloco} - SQ_{trat}$	Q3		s^2
TOTAL	$t \cdot r - 1$	$\sum_{ij} y^2_{ij} - c$			

onde:

$$C = (\sum_{ij} y_{ij})^2 / tr$$

FV = fonte de variação

GL = número de graus de liberdade

SQ = soma dos quadrados

QM = quadrados médios

F = teste F de Snedecor

E(QM) = esperança matemática dos quadrados médios

t = número de tratamentos

r = número de blocos ou repetições

s^2 = variância devido ao erro experimental correspondente à interação entre tratamento e bloco

s^2_t = variância entre tratamentos

s^2_b = variância entre blocos

Os coeficientes de variação (CV) das variáveis em estudo foram calculados em porcentagem, da seguinte forma:

$$CV = s \cdot 100/x$$

onde:

s = estimativa do desvio padrão

x = estimativa da média geral das variáveis em estudo.

Sempre que encontramos significância no teste F completamos a avaliação utilizando o teste de Tukey, que estabelece as diferenças mínimas significativas entre as médias, obtidas com a seguinte equação:

$$\Delta = q \cdot s / \sqrt{r}$$

onde:

Δ = diferença mínima significativa

q = amplitude total "studentizada"

s = estimativa dos desvio padrão residual

r = número de blocos

Utilizamos a esperança matemática dos quadrados médios para isolar o efeito dos diferentes componentes da variância, ou seja, o efeito devido ao tratamento s^2_t (efeito do hormônio), o efeito devido aos diferentes blocos s^2_b (indivíduos) e o efeito devido ao erro experimental s^2 . Com estes dados foi calculado o "grau de determinação hormonal".

$$\text{Grau de determinação hormonal} = \frac{s^2_t}{s^2_t + s^2_b + s^2}$$

RESULTADOS

RESULTADOS

Foram avaliadas 10 crianças com IRC e baixa estatura por um período de 12 meses. Os dados sobre a identificação dos pacientes, anamnese, exame físico, resultados dos exames laboratoriais e radiografias encontram-se nos anexos 1 a 28.

A tabela 1 resume os dados sobre a idade, sexo e etiologia da doença renal do grupo estudado.

TABELA 1 - SEXO, IDADE BASAL DECIMAL E ETIOLOGIA DA DOENÇA RENAL DOS PACIENTES COM IRC

PACIENTE	SEXO	IDADE BASAL (decimal)	ETIOLOGIA
01	F	11,5	Refluxo vesico-ureteral bilateral
02	F	5,9	Refluxo vesico-ureteral a direita Obstrução ureter esquerdo
03	F	7,8	Bexiga neurogênica Refluxo vesico-ureteral a esquerda
04	F	6,0	Refluxo vesico-ureteral bilateral
05	M	3,8	Refluxo vesico-ureteral bilateral
06	M	7,7	Síndrome de Prunne-Belly
07	M	9,8	Agenesia renal a esquerda Cálculos coraliformes a direita
08	M	12,2	Bexiga neurogênica Refluxo vesico-ureteral a direita
09	F	9,3	Refluxo vesico-ureteral bilateral
10	M	6,4	Estenose de uretra
MÉDIA		8,04	
DESVIO PADRÃO		2,66	

A média da idade decimal dos pacientes do sexo feminino foi de 8,1 anos, variando de 5,9 a 11,5 anos. Nos pacientes do sexo masculino a média foi de 8,0 anos e variou de 3,8 a 12,2 anos.

A tabela 2 apresenta os dados dos pacientes quanto às condições de nascimento.

TABELA 2 - PESO, ESTATURA E INTERCORRÊNCIAS AO NASCIMENTO DOS PACIENTES COM IRC

PACIENTE	PESO DE NASCIMENTO (g)	ESTATURA DE NASCIMENTO (cm)	INTERCORRÊNCIAS
01	3.340	50,5	nega
02	3.700	46,0	nega
03	3.200	49,0	mielomeningocele
04	3.650	50,0	nega
05	2.500	42,0	nega
06	3.200	49,0	cianose
07	-	-	-
08	3.050	49,0	mielomeningocele
09	2.400	-	nega
10	3.350	51,0	ânus imperfurado
MÉDIA	3.154,0	48,0	
DESVIO PADRÃO	451,0	3,0	

Não foi possível avaliar os dados de nascimento do paciente nº 7 por se tratar de uma criança adotiva, e os pais desconheciam sua história pregressa. A paciente 9 nasceu de parto domiciliar, e não teve a estatura de nascimento avaliada. Dois pacientes (nºs 3 e 8) apresentaram mielomeningocele e o paciente nº 10 apresentou ânus imperfurado diagnosticados ao nascimento. Os 3 pacientes foram submetidos a correção cirúrgica destas anomalias na primeira semana de vida. O paciente nº 6 apresentou cianose necessitando oxigenioterapia na sala de parto.

Seis pacientes (n^os 2, 3, 5, 6, 7 e 10) apresentaram desenvolvimento psico-motor atrasado no primeiro ano de vida.

Os sintomas clínicos mais freqüentes relacionados com a doença renal encontrados no início do tratamento foram incontinência urinária em 6 pacientes (n^o 2, 3, 6, 7, 8 e 10), anorexia em 5 pacientes (n^os 2, 5, 7, 9 e 10), e poliúria em 5 pacientes (n^os 2, 3, 5, 6 e 7). Durante o tratamento apenas o paciente n^o 5 referiu anorexia após o 6^o mês de uso da medicação, quando estava com pneumonia. Os demais apresentaram melhora do apetite. Não houve alterações quanto a incontinência urinária e poliúria.

A tabela 3 mostra os resultados da análise da variância dos caracteres: pressão arterial máxima e mínima, freqüências respiratória e cardíaca.

TABELA 3 - VALORES DOS QUADRADOS MÉDIOS (Q.M.) COM AS RESPECTIVAS SIGNIFICÂNCIAS E COEFICIENTES DE VARIAÇÃO EM % (C.V.%) PARA OS CARACTERES ESTUDADOS

FONTE DE VARIAÇÃO	PRESSÃO ARTERIAL MÍNIMA	PRESSÃO ARTERIAL MÁXIMA	FREQÜÊNCIA RESPIRATÓRIA	FREQÜÊNCIA CARDÍACA
	Q.M.	Q.M.	Q.M.	Q.M.
TRATAMENTO	299,250 *	137,500 n.s.	4,280 n.s.	321,000 n.s.
PACIENTE	477,166 **	750,277 **	39,191 **	1097,422 **
ERRO	91,194	153,055	8,457	141,755
C.V. %	13,6	11,6	12,9	12,0

** significativo a 1%
 * significativo a 5%
 n.s. não significativo

Os pacientes 1 e 2 apresentavam hipertensão arterial. Pela análise da variância observou-se uma diferença significativa entre os valores da pressão arterial mínima pré e pós-tratamento. Para avaliar a evolução das médias durante o tratamento foi realizado o teste de Tukey (tabela 4).

TABELA 4 - MÉDIAS DA PRESSÃO ARTERIAL MÍNIMA DOS 10 PACIENTES QUE COMPÕEM A AMOSTRA, NOS TEMPOS 0, 6 E 12 MESES, E O VALOR DA DIFERENÇA MÍNIMA SIGNIFICATIVA (Δ) NO TESTE DE TUKEY

NOME	MÉDIA	Δ 5% = 12,3	Δ 1% = 15,0
T (0)	78,5	a	a
T (+6)	71,0	a b	a
T (+12)	64,5	b	a

As médias seguidas pelas mesmas letras não diferem significativamente entre si pelo teste de Tukey a 1% de probabilidade.

A média da pressão arterial máxima foi de $112 \pm 17,5$ mmHg no início do tratamento, e de $102,0 \pm 21,5$ mmHg após o tratamento. Pela análise de variância não houve diferença significativa entre os valores da pressão arterial máxima e das frequências cardíaca e respiratória antes e durante o tratamento.

Os pacientes eram pré-púberes no início do tratamento. Após o 9º mês, a paciente 1, com 12,3 anos de idade cronológica, iniciou desenvolvimento puberal (M2, classificação de Tanner), permanecendo assim até o final do 12º mês de tratamento. A paciente 9, com 9,8 anos de idade cronológica, iniciou desenvolvimento puberal no 6º mês de tratamento (M2, classificação de Tanner, passando a M3 no final do tratamento).

A tabela 5 mostra o pico de resposta do hormônio de crescimento no teste da hipoglicemia insulínica, realizado antes do início do tratamento com HCHB.

TABELA 5 - VALORES MÁXIMOS DO HORMÔNIO DE CRESCIMENTO (ng/ml) NO TESTE DA HIPOGLICEMIA INSULÍNICA

PACIENTE	HORMÔNIO DE CRESCIMENTO (ng/ml)
01	10,0
02	3,9
03	7,2
04	8,0
05	3,6
06	20,0
07	10,5
08	1,6
09	1,9
10	26,9

Observamos que 6 pacientes apresentaram resposta menor que 10 ng/ml, considerada resposta insuficiente. Os demais apresentaram resposta normal.

Para a análise dos demais resultados, os dados foram subdivididos em dois grupos. No primeiro grupo avaliou-se a eficácia da medicação sobre o crescimento das crianças com IRC. No segundo grupo o objetivo foi avaliar a segurança do tratamento, analisando-se o efeito do hormônio sobre a função renal residual e sobre os demais parâmetros metabólicos.

1 AVALIAÇÃO DA EFICÁCIA DO HCHB

Na análise da eficácia do hormônio sobre o crescimento das crianças com IRC foram excluídos os dados de 2 pacientes. A paciente nº 2 porque iniciou hemodiálise após o retorno do 6º mês e o paciente nº 5 porque interrompeu o tratamento durante 37 dias consecutivos após o retorno do 9º mês. Seus dados foram avaliados apenas quanto à segurança do uso da medicação.

A tabela 6 mostra os resultados da análise da variância dos caracteres usados na valiação da eficácia do tratamento com HCHB.

TABELA 6 - VALORES DOS QUADRADOS MÉDIOS (Q.M.) COM AS RESPECTIVAS SIGNIFICÂNCIAS E COEFICIENTES DE VARIAÇÃO EM % (C.V.%) PARA OS CARACTERES ESTUDADOS

FONTE DE VARIAÇÃO	VELOCIDADE DE CRESCIMENTO	HV-SDS	ESTATURA	H-SDS	PESO
	Q.M.	Q.M.	Q.M.	Q.M.	Q.M.
TRATAMENTO	67,485 **	63,572 **	156,199 **	0,482 **	22,204 **
PACIENTE	2,270 n.s.	3,021 n.s.	965,905 **	5,715 **	122,524 **
ERRO	1,183	1,066	0,433	0,016	0,532
C.V. %	14,1	2,1	0,5	-4,2	3,5

** significativo a 1%
n.s. não significativo

1.1 VELOCIDADE DE CRESCIMENTO

TABELA 7 - VELOCIDADE DE CRESCIMENTO (V.C.) ANTES E AOS 6 E 12 MESES DE TRATAMENTO COM HCHB

PACIENTE	V.C. (cm/ano)		
	BASAL	6 m	12 m
01	4,5	11,6	9,2
03	5,7	11,6	9,3
04	3,6	9,8	8,1
06	5,3	7,5	6,9
07	3,5	9,5	6,9
08	5,0	9,7	8,3
09	2,7	10,0	10,7
10	5,3	10,6	9,6

A tabela 7 mostra as VC dos 8 pacientes antes do tratamento e após 6 e 12 meses do uso de HCHB. Pela análise da variância (tabela 6), observamos que existe diferença significativa na VC pré e pós-tratamento com HCHB ($p < 0,01$), porém, não houve diferença significativa na resposta entre os indivíduos. Para avaliar a evolução das médias da VC durante o tratamento utilizamos o teste de Tukey (tabela 8).

TABELA 8 - MÉDIAS DA VELOCIDADE DE CRESCIMENTO DOS 8 PACIENTES QUE COMPÕEM A AMOSTRA, NOS TEMPOS 0, 6 E 12 MESES, E O VALOR DA DIFERENÇA MÍNIMA SIGNIFICATIVA (Δ) NO TESTE DE TUKEY

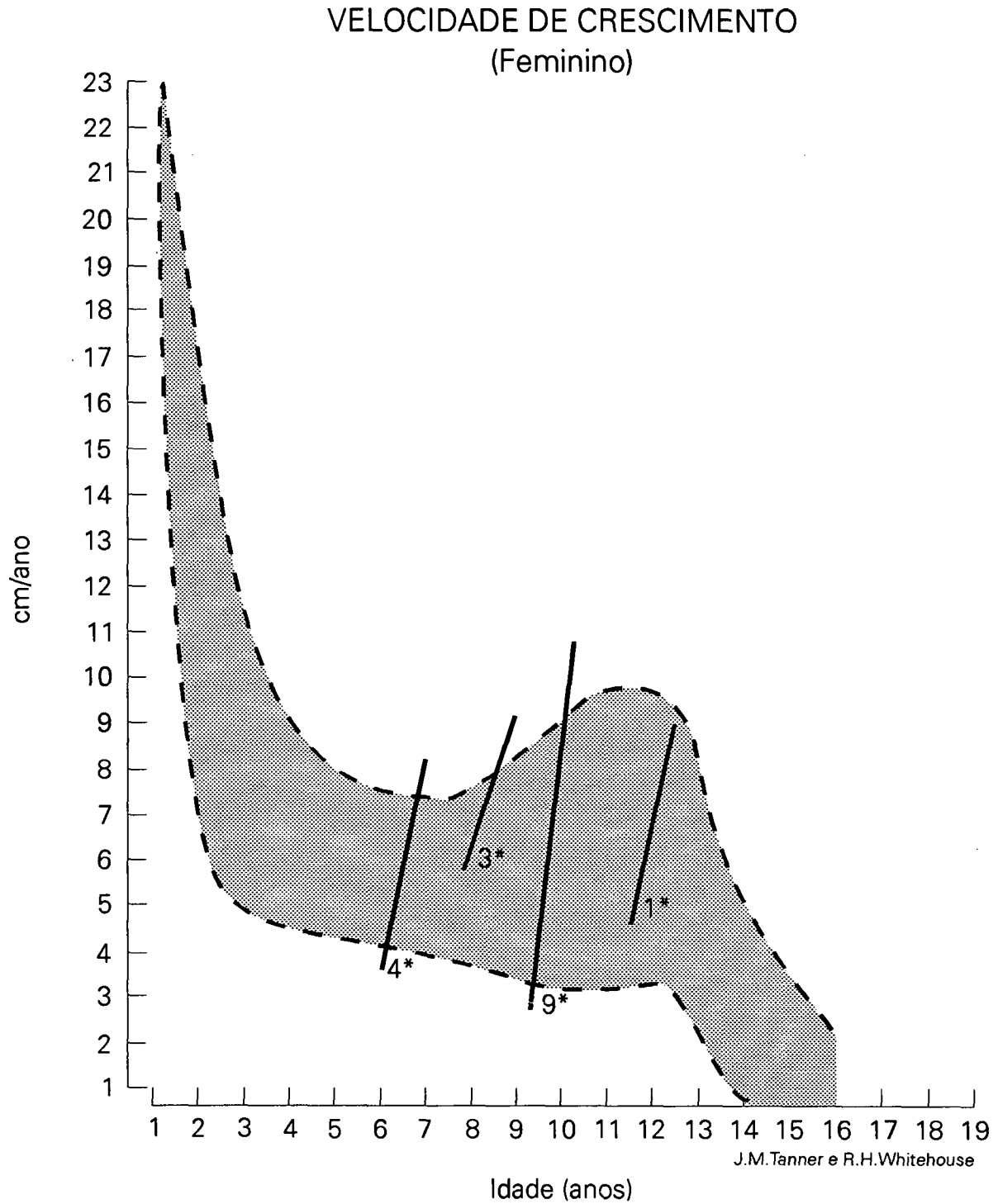
NOME	MÉDIA	Δ 5% = 1,423	Δ 1% = 1,884
T (+6)	10.033	a	a
T (+12)	8.637	a	a
T (0)	4.452	b	b

As médias seguidas pelas mesmas letras não diferem significativamente entre si pelo teste de Tukey a 1% de probabilidade.

Observamos que houve um aumento significativo da VC aos 6 e 12 meses de tratamento. A VC foi menor aos 12 meses, porém, manteve-se significativamente maior que a VC basal. Não houve diferença significativa entre as médias da VC durante o 6º e o 12º mês de tratamento. O grau de determinação hormonal foi de 84,27%, indicando que a variação da VC foi devido principalmente à ação do HCHB.

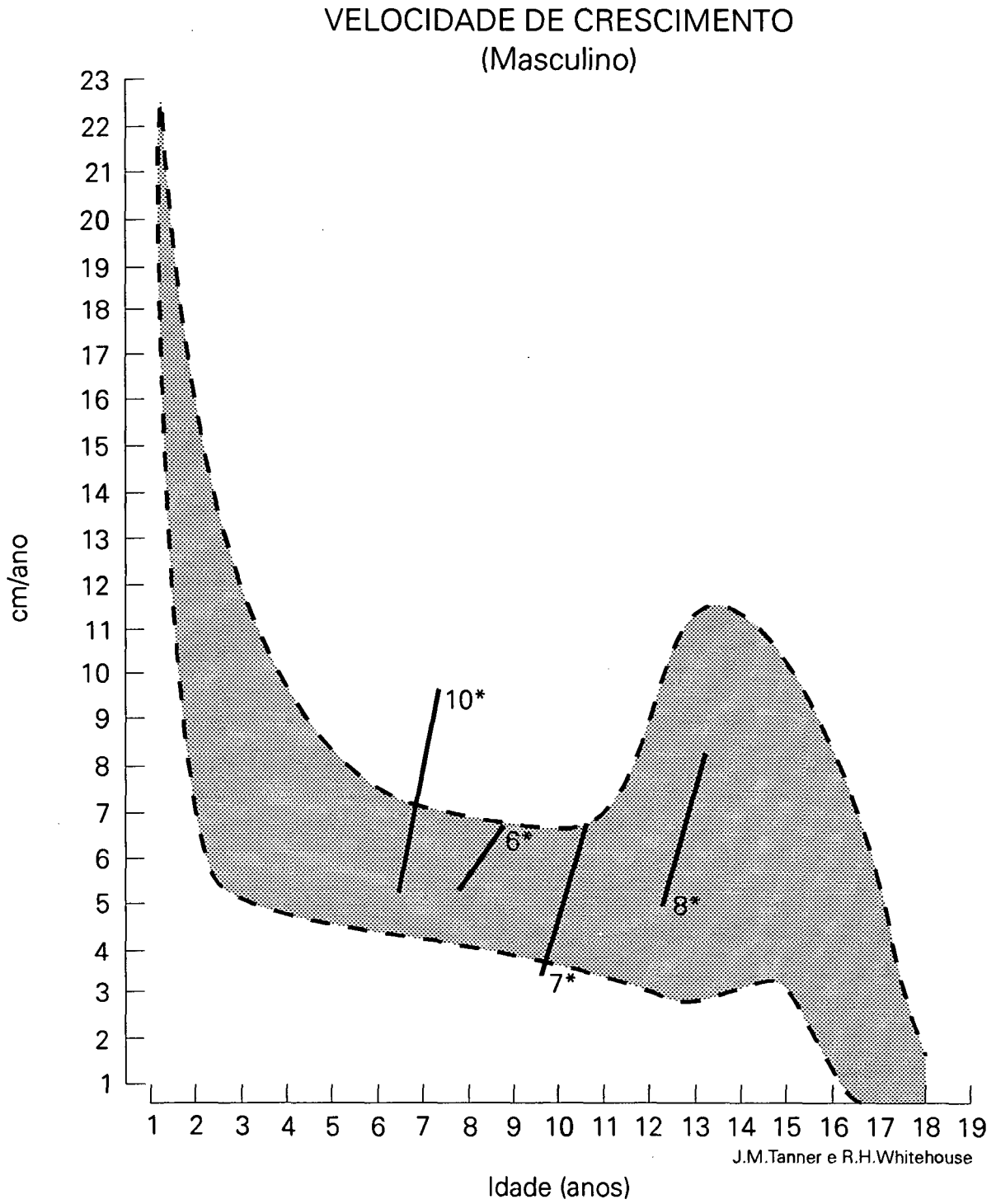
As figuras 6 e 7 ilustram as VC basal e após 12 meses de tratamento nos pacientes do sexo feminino e masculino, respectivamente. Observamos que todos os pacientes aumentaram seus percentis de V.C.

FIGURA 6 - VELOCIDADES DE CRESCIMENTO PRÉ E PÓS-TRATAMENTO COM HORMÔNIO DE CRESCIMENTO HUMANO BIOSINTÉTICO EM 4 MENINAS COM INSUFICIÊNCIA RENAL CRÔNICA. A ÁREA CINZA REPRESENTA OS LIMITES NORMAIS DE CRESCIMENTO. (3° E 97° PERCENTIS)



*Número do paciente

FIGURA 7 - VELOCIDADES DE CRESCIMENTO PRÉ E PÓS-TRATAMENTO COM HORMÔNIO DE CRESCIMENTO HUMANO BIOSSINTÉTICO EM 4 MENINOS COM INSUFICIÊNCIA RENAL CRÔNICA. A ÁREA CINZA REPRESENTA OS LIMITES NORMAIS DE CRESCIMENTO. (3° E 97° PERCENTIS)



*Número do paciente

Para analisarmos se a resposta do HC no teste da hipoglicemia insulínica teria alguma relação com a VC durante o tratamento, utilizamos uma nova variável. Correlacionamos as médias das diferenças (delta) entre as VC basal x 6 meses e basal x 12 meses com os resultados no teste provocativo.

A média do delta dos tempos basal x 6 meses, no grupo com resposta do HC acima de 10 ng/ml, foi de $5,1 \pm 2,1$ cm. No grupo com resposta insuficiente, a média foi de $4,9 \pm 1,9$ cm. Não houve diferença significativa entre os dois grupos (teste t de *Student*).

A média do delta dos tempos basal x 12 meses, no grupo com resposta normal do HC, foi de $3,5 \pm 1,3$ cm. No grupo com resposta insuficiente, foi de $4,8 \pm 2,1$ cm. Não houve diferença significativa entre as médias (teste t de *Student*).

Não houve correlação entre o tipo de resposta do HC no teste provocativo e a VC.

1.2 ESCORE DO DESVIO PADRÃO DA VELOCIDADE DE CRESCIMENTO (HV-SDS)

TABELA 9 - ESCORE DO DESVIO PADRÃO DA VELOCIDADE DE CRESCIMENTO (HV-SDS) ANTES (BASAL) E AOS 6 E 12 MESES DE TRATAMENTO COM HCHB

PACIENTE	HV-SDS		
	BASAL	6 m	12 m
01	-	-	-
03	+ 0,08	+ 6,71	+ 4,28
04	- 2,68	+ 4,16	+ 2,42
06	- 0,50	+ 2,36	+ 1,81
07	- 2,20	+ 5,58	+ 2,36
08	-	-	-
09	- 2,91	+ 4,99	-
10	- 0,84	+ 5,22	+ 4,35

A tabela 9 mostra os HV-SDS dos 8 pacientes antes e após os 6 e 12 meses de tratamento com HCHB. Pela análise da variância (tabela 6) observamos que existe diferença significativa pré e pós-tratamento na resposta ao hormônio e também na resposta dos indivíduos. A tabela 10 mostra o comportamento das médias do HV-SDS durante o tratamento.

TABELA 10 - MÉDIAS DO ESCORE DO DESVIO PADRÃO DA MÉDIA DA VELOCIDADE DE CRESCIMENTO DOS 8 PACIENTES QUE COMPÕEM A AMOSTRA, NOS TEMPOS 0, 6 E 12 MESES, E O VALOR DA DIFERENÇA MÍNIMA SIGNIFICATIVA (Δ) NO TESTE DE TUKEY

NOME	MÉDIA	Δ 5% = 1,665	Δ 1% = 2,288
T (+6)	+ 4,83	a	a
T (+12)	+ 2,92	b	a
T (0)	- 1,50	c	b

As médias seguidas pelas mesmas letras não diferem significativamente entre si pelo teste de Tukey a 1% de probabilidade.

Semelhante ao que ocorreu com a VC, o HV-SDS no tempo 6 meses foi maior que aos 12 meses. Ambos diferem do basal.

1.3 ESTATURA

TABELA 11 - ESTATURA 6 MESES ANTES DO INÍCIO DO TRATAMENTO, NO INÍCIO (BASAL) E AOS 6 E 12 MESES DE TRATAMENTO COM HCHB

PACIENTE	ESTATURA (cm)			
	- 6 m	BASAL	6 m	12 m
01	129,7	132,2	138,0	141,4
03	107,0	110,2	116,0	120,0
04	94,0	96,0	101,2	104,5
06	100,2	103,3	107,1	110,3
07	109,0	110,8	116,5	118,5
08	124,0	126,6	131,9	135,2
09	100,2	102,0	107,0	112,7
10	100,3	104,1	109,8	114,2

A tabela 11 mostra as estaturas dos 8 pacientes 6 meses antes, no início, e após 6 e 12 meses de tratamento. Pela análise da variância (tabela 6), houve diferença significativa na estatura pré e pós-tratamento e também diferença entre os indivíduos. As diferenças entre os tempos de ação hormonal sobre a estatura foram avaliadas pelo teste de Tukey (tabela 12).

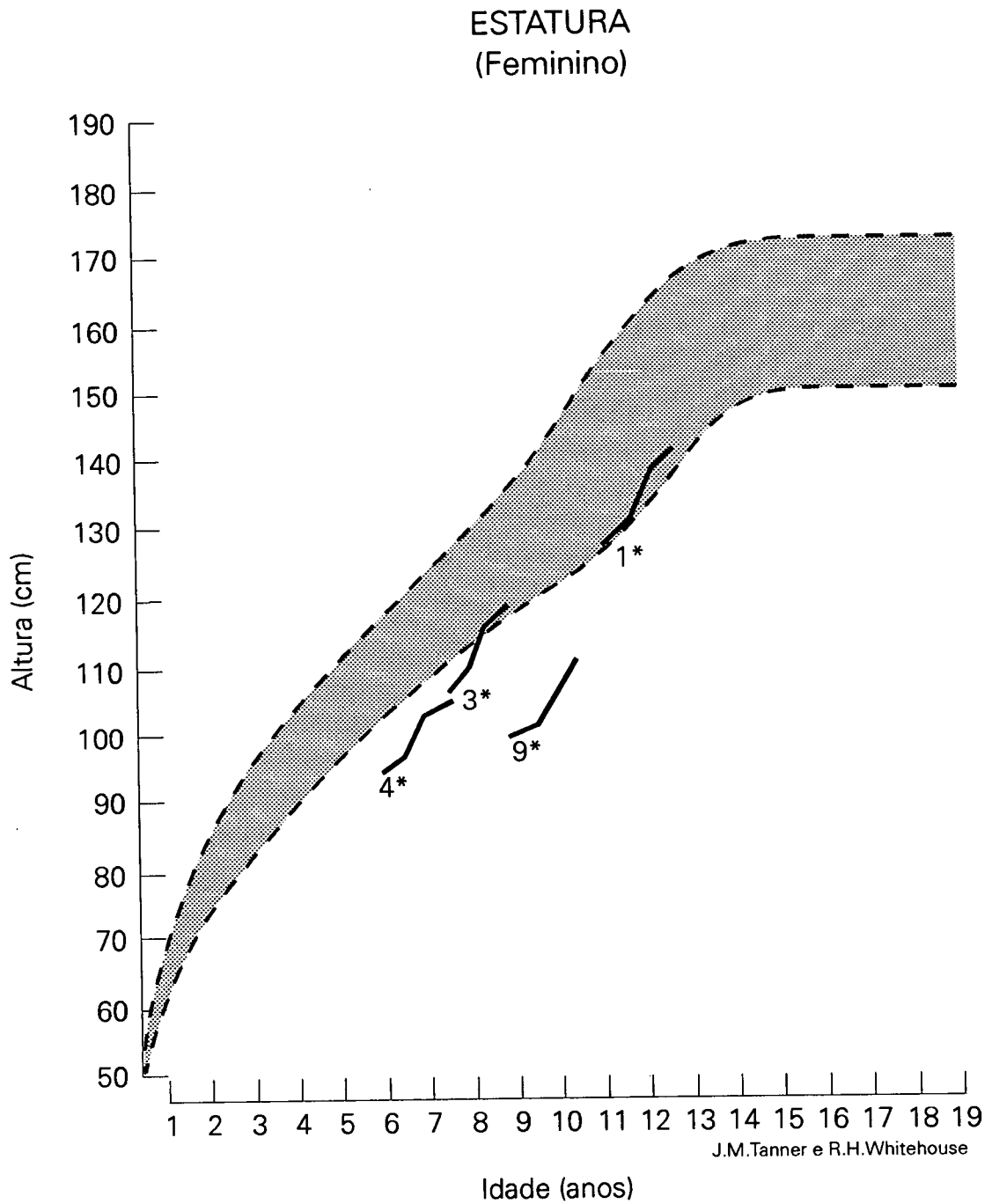
TABELA 12 - MÉDIAS DAS ESTATURAS DOS 8 PACIENTES QUE COMPÕEM A AMOSTRA, NOS TEMPOS -6, 0, 6 E 12 MESES, E O VALOR DA DIFERENÇA MÍNIMA SIGNIFICATIVA (Δ) NO TESTE DE TUKEY

NOME	MÉDIA	Δ 5% = 0,993	Δ 1% = 1,204
T (+12)	119,6	a	a
T (+6)	115,9	b	b
T (0)	110,7	c	c
T (-6)	108,0	d	d

As médias seguidas pelas mesmas letras não diferem significativamente entre si pelo teste de Tukey a 1% de probabilidade.

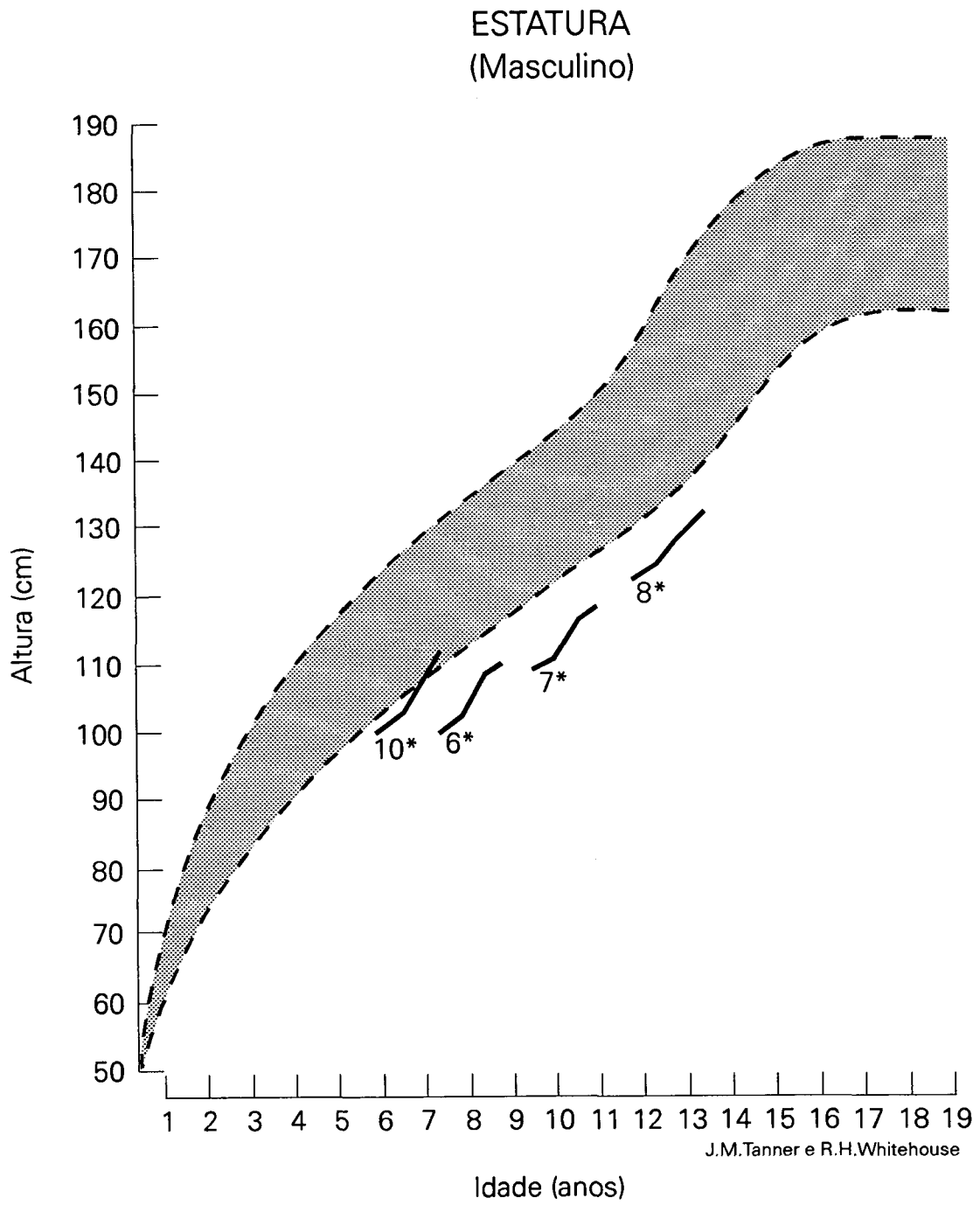
O grau de determinação hormonal foi de 10,76%. As figuras 8 e 9 ilustram a estatura basal e após 12 meses de tratamento nos pacientes do sexo feminino e masculino, respectivamente.

FIGURA 8 - ESTATURAS PRÉ E PÓS-TRATAMENTO COM HORMÔNIO DE CRESCIMENTO HUMANO BISSINTÉTICO EM 4 MENINAS COM INSUFICIÊNCIA RENAL CRÔNICA. A ÁREA CINZA REPRESENTA OS LIMITES NORMAIS DE CRESCIMENTO. (3° E 97° PERCENTIS)



*Número do paciente

FIGURA 9 - ESTATURAS PRÉ E PÓS-TRATAMENTO COM HORMÔNIO DE CRESCIMENTO HUMANO BIOSINTÉTICO EM 4 MENINOS COM INSUFICIÊNCIA RENAL CRÔNICA. A ÁREA CINZA REPRESENTA OS LIMITES NORMAIS DE CRESCIMENTO. (3° E 97° PERCENTIS)



*Número do paciente

1.4 ESCORE DO DESVIO PADRÃO DA ESTATURA (H-SDS)

TABELA 13 - ESCORE DO DESVIO PADRÃO DA ESTATURA (H-SDS) 6 MESES ANTES DO INÍCIO DO TRATAMENTO, NO INÍCIO (BASAL) E AOS 6 E 12 MESES DE TRATAMENTO COM HCHB

PACIENTE	H-SDS			
	- 6 m	BASAL	6 m	12 m
01	- 2,00	- 2,23	- 1,92	- 2,09
03	- 2,52	- 2,45	- 1,90	- 1,70
04	- 3,31	- 3,45	- 2,96	- 2,82
06	- 3,87	- 3,81	- 3,54	- 3,40
07	- 3,98	- 4,05	- 3,56	- 3,61
08	- 3,35	- 3,32	- 2,93	- 2,90
09	- 4,91	- 5,15	- 4,74	- 4,22
10	- 2,46	- 2,45	- 1,90	- 1,60

A tabela 13 mostra os H-SDS dos 8 pacientes 6 meses antes, no início, e aos 6 e 12 meses de tratamento. Pela análise da variância (tabela 6), observamos que existe diferença significativa no H-SDS pré e pós-tratamento e diferença entre os indivíduos. No teste de Tukey avaliamos as diferenças entre os tempos de ação hormonal sobre o H-SDS (tabela 14).

TABELA 14 - MÉDIAS DO H-SDS DOS 8 PACIENTES QUE COMPÕEM A AMOSTRA, NOS TEMPOS -6, 0, 6 E 12 MESES, E O VALOR DA DIFERENÇA MÍNIMA SIGNIFICATIVA (Δ) NO TESTE DE TUKEY

NOME	MÉDIA	Δ 5% = 0,195	Δ 1% = 0,237
T (+12)	- 2,79	a	a
T (+6)	- 2,93	a	a
T (-6)	- 3,30	b	b
T (-0)	- 3,33	b	b

As médias seguidas pelas mesmas letras não diferem significativamente entre si pelo teste de Tukey a 1% de probabilidade.

Observamos que houve uma melhora significativa do H-SDS durante o tratamento. O grau de determinação hormonal foi de 5,68%.

1.5 PESO

TABELA 15 - PESO 6 MESES ANTES DO INÍCIO DO TRATAMENTO, NO INÍCIO (BASAL) E AOS 6 E 12 MESES DE TRATAMENTO COM HCHB

PACIENTE	PESO (Kg)			
	- 6 m	BASAL	6 m	12 m
01	24,3	26,4	27,8	31,0
03	20,0	22,5	24,6	26,3
04	13,3	13,8	15,4	16,2
06	16,5	18,3	19,5	19,7
07	17,8	18,4	20,1	20,3
08	22,7	24,2	25,7	27,2
09	14,8	15,6	17,5	20,3
10	14,9	15,1	17,8	18,8

Na tabela 15 vemos que todos os pacientes aumentaram de peso durante o tratamento. Pela análise da variância (tabela 6), houve diferença significativa no peso pré e pós-tratamento e diferença significativa entre os indivíduos.

TABELA 16 - MÉDIAS DO PESO DOS 8 PACIENTES QUE COMPÕEM A AMOSTRA, NOS TEMPOS -6, 0, 6 E 12 MESES, E O VALOR DA DIFERENÇA MÍNIMA SIGNIFICATIVA (Δ) NO TESTE DE TUKEY

NOME	MÉDIA	Δ 5% = 1,100	Δ 1% = 1,334
T (+12)	22,5	a	a
T (+6)	21,1	b	b
T (0)	19,3	c	c d
T (-6)	18,0	d	d

As médias seguidas pelas mesmas letras não diferem significativamente entre si pelo teste de Tukey a 1% de probabilidade.

A tabela 16, relativa ao teste de Tukey, demonstra o comportamento das médias de peso. Ao nível de 1% de significância as médias de peso nos tempos antes do tratamento foram semelhantes, e aumentaram durante o tratamento. O grau de determinação hormonal foi de 11,49%, mostrando que esta porcentagem de variação da medida do peso pode ser atribuída ao hormônio.

1.6 RADIOGRAFIA DA MÃO E PUNHO ESQUERDO (IDADE ÓSSEA)

TABELA 17 - IDADE ÓSSEA (GREULICH, PYLE, 1959) BASAL E APÓS 12 MESES DE TRATAMENTO COM HCHB

PACIENTE	IDADE ÓSSEA (anos)	
	BASAL	PÓS-TRATAMENTO
01	10,0	11,0
02	3,6	5,0
03	6,9	7,9
04	3,0	3,6
05	4,0	4,6
06	8,0	9,0
07	8,0	9,0
08	9,0	10,0
09	5,9	7,9
10	5,0	6,0
MÉDIA	6,3	7,4
DESVIO PADRÃO	2,4	2,5

O avanço da idade óssea no período de um ano de tratamento foi proporcional ao aumento da idade cronológica, variando de 6 meses a 2 anos, com média de 1,06 anos.

Três pacientes (nº 2, 9 e 10) apresentaram sinais de osteoporose, tendo havido melhora nos pacientes 2 e 9 aos 12 meses de tratamento.

2 AVALIAÇÃO DA SEGURANÇA DO TRATAMENTO COM HCHB

Para a análise da segurança no uso de HCHB nas crianças com IRC foram avaliados os dados de todos os pacientes. A tabela 18 mostra os resultados da análise da variância dos caracteres uréia, creatinina e taxa de filtração glomerular (T.F.G.).

TABELA 18 - VALORES DOS QUADRADOS MÉDIOS (Q.M.) COM AS RESPECTIVAS SIGNIFICÂNCIAS E COEFICIENTES DE VARIAÇÃO EM % (C.V.%) PARA OS CARACTERES ESTUDADOS

FONTE DE VARIAÇÃO	URÉIA	CREATININA	TAXA DE FILTRAÇÃO GLOMERULAR
	Q.M.	Q.M.	Q.M.
TRATAMENTO	4,548 n.s.	1410,272 n.s.	60,366 *
PACIENTE	256,831 **	44983,758 **	590,534 **
ERRO	6,057	1100,906	19,528
C.V. %	18,8	18,7	14,5

** significativo a 1%

* significativo a 5%

n.s. não significativo

A média basal da uréia foi de $13,1 \pm 7,7$ mmol/L e após o tratamento foi de $12,8 \pm 7,8$ mmol/L. A análise da variância (tabela 18) não mostrou diferença significativa entre as médias. Ocorreu diferença significativa entre os indivíduos.

Quanto à avaliação da creatinina, a média basal foi de $178,6 \pm 78,8$ umol/L e $200,7 \pm 114,2$ umol/L após o tratamento. A diferença entre as médias, pela análise da variância, não foi significativa (tabela 18). Houve diferença significativa entre os indivíduos.

A média basal da TFG foi de $27,2 \pm 8,9$ ml/min/1,73 m² e passou para $29,0 \pm 13,6$ ml/min/1,73 m² após o tratamento. Pela análise da variância houve diferença significativa entre as TFG pré e pós tratamento (tabela 18). O comportamento das médias da TFG foi avaliado pelo teste de Tukey. Houve diferença também entre os indivíduos.

TABELA 19 - MÉDIAS DA TAXA DE FILTRAÇÃO GLOMERULAR DOS 10 PACIENTES QUE COMPÕEM A AMOSTRA, NOS TEMPOS 0, 6 E 12 MESES, E O VALOR DA DIFERENÇA MÍNIMA SIGNIFICATIVA (Δ) NO TESTE DE TUKEY

NOME	MÉDIA	Δ 5% = 5,679	Δ 1% = 6,956
T (+6)	33,0	a	a
T (+12)	29,0	a b	a
T (0)	27,2	b	a

As médias seguidas pelas mesmas letras não diferem significativamente entre si pelo teste de Tukey a 1% de probabilidade.

Pelo teste de Tukey, na tabela 19, vemos que a média da TFG no 6° mês apresentou um aumento significativo quando comparada com a média do início do tratamento. Já as médias dos tempos 0 e 12 meses são semelhantes. O grau de determinação hormonal no aumento da TFG foi de 2,96%. A 1% de probabilidade no teste de Tukey não existe diferença significativa entre as médias pré e pós tratamento.

A tabela 20 mostra os resultados da análise da variância dos caracteres glicemia, frutossamina e insulina.

TABELA 20 - VALORES DOS QUADRADOS MÉDIOS (Q.M.) COM AS RESPECTIVAS SIGNIFICÂNCIAS E COEFICIENTES DE VARIAÇÃO EM % (C.V.%) PARA OS CARACTERES ESTUDADOS

FONTE DE VARIAÇÃO	GLICEMIA	FRUTOSAMINA	INSULINA
	Q.M.	Q.M.	Q.M.
TRATAMENTO	0,423 n.s.	0,223 n.s.	14151,866 **
PACIENTE	0,864 *	0,294 *	8483,570 **
ERRO	0,335	0,083	2364,676
C.V. %	11,9	12,1	72,0

** significativo a 1%

* significativo a 5%

n.s. não significativo

A média basal da glicemia foi de $4,6 \pm 0,6$ nmol/L, e de $4,9 \pm 0,5$ nmol/L aos 6 meses e $5,0 \pm 0,9$ nmol/L aos 12 meses.

Todas as dosagens de glicemia permaneceram dentro dos limites normais. Na análise da variância não ocorreu diferença significativa entre os valores da glicemia basal e pós-tratamento (tabela 20).

A frutossamina apresentou comportamento semelhante à glicemia. A média basal foi de $2,41 \pm 0,20$ mmol/L e após o tratamento foi $2,20 \pm 0,46$ mmol/L. Todos os valores permaneceram dentro dos limites normais. Pela análise da variância não foi encontrada diferença significativa entre as médias pré e pós tratamento da frutossamina (tabela 20).

Ocorreu diferença significativa entre os indivíduos tanto para a glicemia quanto para a frutossamina.

TABELA 21 - VALORES DA INSULINA NO INÍCIO DO TRATAMENTO (BASAL) E AOS 6 E 12 MESES DE TRATAMENTO COM HCHB

PACIENTE	INSULINA (pmol/L)		
	BASAL	6 m	12 m
01	21,5	16,6	84,0
02	161,4	15,4	228,7
03	68,2	69,7	169,9
04	10,8	23,2	30,2
05	10,8	82,3	151,8
06	45,9	44,3	193,0
07	19,4	13,3	70,9
08	21,5	32,1	15,3
09	70,2	76,7	70,9
10	23,7	28,7	73,0

A avaliação da insulina, na tabela 21, mostra que a paciente nº 2 apresentava níveis elevados ao iniciar o tratamento com HCHB. Após o 12º mês de tratamento, 4 pacientes apresentavam níveis elevados de insulina. A média basal foi $45,3 \pm 46,3$ pmol/L e após o tratamento aumentou para $108,8 \pm 72,1$ pmol/L. A diferença entre as médias antes e durante o tratamento, avaliada pela análise da variância foi significativa (tabela 20). Houve também diferença entre os indivíduos.

O comportamento das médias durante os meses de tratamento foi avaliado pelo teste de Tukey, mostrado na tabela 22.

TABELA 22 - MÉDIAS DA INSULINA (pmol/L) DOS 10 PACIENTES QUE COMPÕEM A AMOSTRA, NOS TEMPOS 0, 6 E 12 MESES, E O VALOR DA DIFERENÇA MÍNIMA SIGNIFICATIVA (Δ) NO TESTE DE TUKEY

NOME	MÉDIA	Δ 5% = 62.494	Δ 1% = 76.549
T (+12)	108,8	a	a
T (0)	45,3	b	a
T (+6)	38,1	b	a

As médias seguidas pelas mesmas letras não diferem significativamente entre si pelo teste de Tukey a 1% de probabilidade.

As médias da insulina basal e aos 6 meses foram semelhantes, porém, diferentes da média no tempo 12, que foi significativamente maior que as anteriores. O grau de determinação hormonal foi de 24,72%.

A tabela 23 mostra os resultados da análise da variância dos caracteres fósforo, cálcio e fosfatase alcalina.

TABELA 23 - VALORES DOS QUADRADOS MÉDIOS (Q.M.) COM AS RESPECTIVAS SIGNIFICÂNCIAS E COEFICIENTES DE VARIAÇÃO EM % (C.V.%) PARA OS CARACTERES ESTUDADOS

FONTE DE VARIAÇÃO	FÓSFORO	CÁLCIO	FOSFATASE ALCALINA
	Q.M.	Q.M.	Q.M.
TRATAMENTO	0,141 **	0,009 n.s.	24734,370 n.s.
PACIENTE	0,055 n.s.	0,024 n.s.	289786,186 **
ERRO	0,030	0,027	33321,403
C.V. %	12,1	6,7	32,6

** significativo a 1%

n.s. não significativo

TABELA 24 - FÓSFORO E FOSFATASE ALCALINA NO INÍCIO DO TRATAMENTO (BASAL) E AOS 6 E 12 MESES DE TRATAMENTO COM HCHB

PACIENTE	FÓSFORO (mmol/L)			FOSFATASE ALCALINA (U/L)		
	BASAL	6 m	12 m	BASAL	6 m	12 m
01	1,2	1,6	1,7	411	613	443
02	1,1	1,0	1,9	646	1396	819
03	1,1	1,7	1,3	641	796	1713
04	1,3	1,3	1,4	447	526	374
05	1,4	1,4	1,4	551	142	213
06	1,3	1,3	1,1	639	678	543
07	1,1	1,7	1,7	351	363	308
08	1,2	1,4	1,6	351	370	413
09	1,3	1,5	1,6	313	585	721
10	1,1	1,4	1,5	401	500	399

Os níveis séricos de fósforo, vistos na tabela 24, mantiveram-se dentro dos limites normais. Pela análise da variância (tabela 23) observamos que houve diferença significativa entre os valores de fósforo pré e pós-tratamento. No teste de Tukey observamos o comportamento das médias durante o tratamento (tabela 25).

TABELA 25 - MÉDIAS DO FÓSFORO (mmol/L) DOS 10 PACIENTES QUE COMPÕEM A AMOSTRA, NOS TEMPOS 0, 6 E 12 MESES, E O VALOR DA DIFERENÇA MÍNIMA SIGNIFICATIVA (Δ) NO TESTE DE TUKEY

NOME	MÉDIA	Δ 5% = 0,222	Δ 1% = 0,273
T (+12)	1,5	a	a
T (+6)	1,4	a b	a b
T (0)	1,2	b	b

As médias seguidas pelas mesmas letras não diferem significativamente entre si pelo teste de Tukey a 1% de probabilidade.

Os níveis séricos de cálcio mantiveram-se dentro dos limites normais e pela análise da variância não houve diferença significativa entre os valores pré e pós-tratamento (tabela 23).

Quanto à fosfatase alcalina, na tabela 24 temos que 4 pacientes apresentaram níveis acima do normal antes do tratamento (pacientes nºs 2, 3, 5 e 6), após 6 meses 7 pacientes apresentaram níveis elevados (pacientes nºs 1, 2, 3, 4, 6, 9 e 10) e após 12 meses 4 pacientes mantiveram os valores acima do normal (nºs 2, 3, 6 e 9). Porém, pela análise da variância, não houve diferença significativa entre as médias dos tempos pré e pós-tratamento (tabela 23).

A tabela 26 mostra os resultados da análise da variância dos caracteres colesterol, triglicerídeos, sódio e potássio.

TABELA 26 - VALORES DOS QUADRADOS MÉDIOS (Q.M.) COM AS RESPECTIVAS SIGNIFICÂNCIAS E COEFICIENTES DE VARIAÇÃO EM % (C.V.%) PARA OS CARACTERES ESTUDADOS

DE VARIAÇÃO	COLESTEROL	TRIGLICERÍDEOS	SÓDIO	POTÁSSIO
	Q.M.	Q.M.	Q.M.	Q.M.
TRATAMENTO	0,227 n.s.	0,155 n.s.	15,730 n.s.	0,111 n.s.
PACIENTE	1,499 n.s.	0,886 **	13,157 n.s.	1,036 **
ERRO	0,161	0,108	24,618	0,231
C.V. %	10,6	32,3	3,5	11,0

** significativo a 1%

n.s. não significativo

As concentrações séricas de colesterol permaneceram normais durante o tratamento. A média basal foi de $3,9 \pm 0,7$ mmol/L e $3,6 \pm 0,7$ mmol/L após o tratamento. Não houve diferença significativa dos valores pré e pós-tratamento. Também não ocorreu diferença significativa entre os níveis de triglicerídeos (tabela 26). As médias basal e pós-tratamento foram $0,8 \pm 0,5$ mmol/L e $1,0 \pm 0,4$ mmol/L, respectivamente. O paciente 5 teve uma dosagem elevada de triglicerídeos após o 6º mês de tratamento e o paciente 2 após o 9º mês. Ambos tiveram exames normais nos meses seguintes.

As dosagens de sódio e potássio permaneceram dentro dos limites de normalidade e não apresentaram diferenças significativas durante o tratamento (tabela 26).

A tabela 27 mostra os resultados da análise da variância dos caracteres T3, T4 e TSH.

TABELA 27 - VALORES DOS QUADRADOS MÉDIOS (Q.M.) COM AS RESPECTIVAS SIGNIFICÂNCIAS E COEFICIENTES DE VARIAÇÃO EM % (C.V.%) PARA OS CARACTERES ESTUDADOS

FONTE DE VARIAÇÃO	T3	T4	TSH
	Q.M.	Q.M.	Q.M.
TRATAMENTO	0,269 n.s.	322,746 n.s.	0,403 n.s.
PACIENTE	0,686 **	1260,044 **	12,746 **
ERRO	0,133	409,116	2,670
C.V. %	17,6	15,5	46,8

** significativo a 1%
n.s. não significativo

Pela análise da variância (tabela 27) não ocorreram diferenças significativas entre os valores de T3, T4 e TSH durante o tratamento.

No parcial de urina foram freqüentes os achados de glicose, proteínas, hemácias e leucócitos. A média da densidade urinária antes do tratamento foi de 1006,9 passando para 1009,5 aos 12 meses de tratamento ($p < 0,05$). Não houve diferença significativa quanto ao pH urinário.

Foram confirmados 6 episódios de infecção urinária pela urocultura. Em alguns pacientes foi comum a contaminação do exame.

As variáveis analisadas no hemograma completo não apresentaram diferenças significativas antes e após o tratamento. Entretanto, vários pacientes apresentaram alterações. A anemia foi um achado freqüente. A paciente nº 2 apresentou anemia com piora progressiva a partir do 3º mês de tratamento. O paciente nº 5 apresentou anemia importante no 6º mês de tratamento, apresentando discreta melhora nos meses subseqüentes.

3 EFEITOS COLATERAIS

Não houve aparecimento de qualquer efeito adverso local ou sistêmico durante a administração do HCHB.

DISCUSSÃO

DISCUSSÃO

Na sociedade atual, as pessoas muito baixas podem experimentar certas desvantagens. Alguns estudos mostram que tanto crianças como adultos com baixa estatura são vistos pela sociedade como menos competentes do que as pessoas mais altas, podendo apresentar auto-estima diminuída, com implicações negativas em suas vidas profissional e social (UNDERWOOD, 1991; STABLER, 1991).

Embora o retardo do crescimento na insuficiência renal crônica tenha sido descrito há mais de um século, ainda existem dúvidas quanto às suas causas e quanto ao seu tratamento (FÖRSTER, citado POR MEHLS, RITZ, GILLI et al., 1978). Muitas crianças com IRC em tratamento conservador não crescem adequadamente e a introdução dos procedimentos dialíticos e do transplante renal nos últimos 30 anos não solucionou totalmente o problema. Em certas situações, a diálise é antecipada, visando a melhora do crescimento, entretando os efeitos benéficos sobre a estatura nem sempre são obtidos. Mesmo após um transplante renal com sucesso, o retardo do crescimento persiste como um dos principais problemas para os pacientes. Em alguns indivíduos o crescimento pode se normalizar após o transplante, mas a velocidade de crescimento, na maioria das crianças, persiste menor do que a de indivíduos normais (VAN DIEMEN-STEENVOORDE, DONCKERWOLCKE, 1988).

Até a metade da década de 80 a disponibilidade de hormônio de crescimento para uso terapêutico era muito pequena. Apenas aqueles pacientes com deficiência severa de hormônio de crescimento recebiam hormônio de crescimento humano obtido de hipófises de cadáveres.

Atualmente, devido à produção de hormônio de crescimento biossintético em escala industrial, não só é possível tratar as crianças com deficiência deste hormônio, mas também aquelas com baixa estatura de diferentes etiologias.

Realizamos um ensaio clínico prospectivo não controlado no qual procuramos avaliar o efeito do hormônio de crescimento humano biossintético sobre o crescimento de crianças com IRC e baixa estatura (FLETCHER, FLETCHER, WAGNER, 1989). Os objetivos foram avaliar a ação da medicação sobre o crescimento e também estudar seus efeitos sobre a função renal residual e a presença ou não de efeitos colaterais.

Nosso estudo foi realizado em um grupo composto de 5 meninas e 5 meninos, com idades variando de 3,8 a 12,2 anos. Quanto à etiologia da doença renal, nossa amostra foi concordante com a literatura, ocorrendo predomínio das causas congênitas, entre elas a nefropatia de refluxo. Esta, apesar de ser uma causa de IRC passível de prevenção, é responsável por aproximadamente 25% dos óbitos por IRC em adultos jovens na Europa. Em países com alto nível de controle das infecções urinárias na infância, como na Suécia, a nefropatia de refluxo é responsável por menos de 5% dos casos de IRC em crianças e adultos jovens (CHANTLER, 1989; FINE, 1990). Um paciente apresentava síndrome de *prune belly*, caracterizada por hipoplasia da musculatura abdominal, criptorquidia e anomalias no aparelho urinário (REINBERG, MANIVEL, PETTINATO et al., 1991).

A média do peso ao nascimento foi de 3.154 gramas e a da estatura foi de 48,3 cm. Ambas estão dentro dos limites normais esperados (VAUGHAN, 1983).

Seis pacientes apresentavam atraso do desenvolvimento psico-motor. Este é um achado comum quando a falência renal tem início no primeiro ano de vida (SO, PI-NIAN CHANG, NAJARIAN et al., 1987; FINE, 1987). Das 6 crianças, duas tiveram o diagnóstico de IRC feito antes dos 12 meses de idade (pacientes 2 e 5), uma apresentava seqüelas de mielomeningocele (paciente 3) e um sofreu vários internamentos no primeiro ano de vida para correção de ânus imperfurado. Os outros 3 pacientes não tinham registro de investigação da doença renal no primeiro ano de vida.

As concentrações séricas de hormônio de crescimento podem estar elevadas nos pacientes com IRC (TÖNSHOFF, SCHAEFER, MEHLS, 1990). KRASSAS, VERGOULAS, EVAGELOU et al. (1981) avaliaram a resposta ao teste da hipoglicemia insulínica em 9 adultos com IRC em tratamento conservador. Os níveis de HC encontrados nos pacientes foi maior que no grupo controle. TAUBER, RAYNAUD, BOUISSOU et al., em 1991, avaliaram a secreção de HC em 23 crianças com IRC. Demonstraram que a maioria das crianças em tratamento conservador apresentava concentração e picos de secreção de HC normais nas 24 horas. As crianças em hemodiálise apresentavam níveis de HC normais, porém com maior número de picos durante o dia. A resposta ao teste de estímulo com L-dopa foi normal na maioria dos pacientes, porém 6 apresentaram resposta insuficiente.

RODGER, DEWAR, TURNER et al. (1986) estudaram a resposta ao teste da hipoglicemia insulínica em 20 pacientes que recebiam tratamento dialítico, sendo que 11 apresentaram resposta considerada insuficiente ao estímulo da hipoglicemia.

Semelhante ao encontrado na literatura, nossos pacientes apresentaram respostas diversas ao teste da hipoglicemia insulínica. Quatro pacientes apresentaram resposta normal com picos de HC acima de 10 ng/ml e seis apresentaram resposta insuficiente.

Recentemente, VAN DOP, JABS, DONOHOUE et al. (1992) avaliaram a resposta a testes farmacológicos em 9 crianças que receberam transplante renal. Observaram que 2 pacientes apresentaram resposta insuficiente nos testes, e não encontraram correlação entre resposta ao teste farmacológico e velocidade de crescimento durante o tratamento com HCHB.

1 AVALIAÇÃO DA EFICÁCIA DO TRATAMENTO COM HCHB

Crianças com IRC apresentam baixa estatura com ou sem diminuição da velocidade de crescimento. A diminuição da estatura depende principalmente da época em que a doença teve início. Já a velocidade de crescimento pode variar de normal a seriamente reduzida. Em 1989,

KOCH, LIPPE, NELSON et al. estudaram o efeito do HCHB administrado 3 vezes por semana em 5 meninos com IRC em tratamento conservador. A média da velocidade de crescimento do grupo passou de 4,9 cm/ano para 8,9 cm/ano. REES, RIGDEN, WARD et al. (1990) avaliaram o efeito da medicação usada diariamente em 18 crianças por um período de um ano. Obtiveram uma recuperação maior da velocidade de crescimento que o estudo anterior. Outros autores posteriormente mostraram também resultados satisfatórios (JOHANSSON, SIETNIEKS, JANSSENS et al. , 1990; FINE, 1990; HOKKEN-KOELEGA, STIJNEN, KEIZER-SCHRAMA, 1991).

TÖNSHOFF, DIETZ, HAFFNER et al. (1991) avaliaram 61 pacientes que usaram a medicação durante dois anos consecutivos. Nas crianças em tratamento conservador, a velocidade de crescimento passou de 4,1 cm/ano antes do tratamento para 9,2 cm/ano no primeiro ano e 6,6 cm/ano após o segundo ano de tratamento. O HV-SDS variou de -2,3 pré-tratamento para +4,4 ao final do primeiro ano e +1,8 ao final do segundo ano de tratamento. Apesar da velocidade de crescimento ter diminuído no segundo ano, 8 crianças tiveram suas estaturas normalizadas. A estatura final esperada para estas crianças aumentou em 8 a 10 cm. A eficácia do uso da medicação por períodos maiores de tempo foi comprovada em outros estudos (FINE, PYKE-GRIMM, NELSON et al., 1991; VAN ES et al., 1991).

No grupo estudado, a média da velocidade de crescimento basal foi de 4,5 cm/ano, passando para 10,0 cm/ano aos 6 meses e 8,6 cm/ano aos 12 meses. Ocorreu um ganho médio de 4,1 cm em um ano de tratamento. A média do HV-SDS passou de -1,51 para +4,83 no 6º mês e +2,92 após o 12º mês.

O aumento da velocidade de crescimento resultou em uma melhora significativa da estatura e do escore do desvio padrão da estatura (H-SDS). Todos os pacientes mudaram seu percentil de estatura, sendo que três atingiram o 3º percentil. A média do H-SDS passou de -3,33 antes do tratamento para -2,79 após o término do mesmo.

Esses resultados permitem concluir que o HCHB acelera o crescimento, levando a uma recuperação da estatura.

A avaliação do peso também mostrou resultados significativos em nosso estudo. A média do peso basal era de 19,3 kg e a média do ganho de peso, nos 6 meses antes do tratamento, foi 1,3 kg. Aos 6 meses de tratamento, a média do peso era de 21,1 kg, com ganho médio de 1,8 kg neste período. Com doze meses a média era de 22,5 kg e ganho médio total de 3,2 kg.

FINE, PYKE-GRIMM, NELSON et al. (1991) observaram em seu estudo um ganho médio de 1,7 kg nos 12 meses antes do tratamento, e de 3,1 kg após 12 e 24 meses de uso da medicação. Durante o 3º ano, o ganho médio foi de 2,6 kg. Neste estudo foi demonstrado também um aumento da massa muscular e diminuição do tecido adiposo.

A idade óssea teve um avanço médio de 1 ano durante o período de tratamento, apesar da melhora da velocidade de crescimento. Com isso pode-se prever um aumento da estatura final dos pacientes. A reavaliação das radiografias também evidenciou uma diminuição da osteoporose em dois pacientes e o não surgimento de outros sinais de osteodistrofia durante o tratamento com HCHB. Estes achados foram similares aos encontrados em outros estudos (FINE, 1990; FINE, PYKE-GRIMM, NELSON et al., 1991; VAN ES, 1991).

TÖNSHOFF, DIETZ, HAFFNER et al. (1991) observaram que as crianças pré-púberes com maior velocidade de crescimento apresentaram os maiores avanços na idade óssea. No nosso estudo, a paciente 9 apresentou velocidade de crescimento aos 12 meses de 10,7 cm/ano e avanço na idade óssea de 2 anos em 1 ano de tratamento. Não podemos afastar a possibilidade de que a aceleração da maturação esquelética neste caso esteja relacionada em parte ao início da puberdade.

O desenvolvimento sexual completo requer uma secreção adequada de HC. Ele atua sobre as gônadas induzindo a produção local de IGF-I e potencializa muitas das funções moduladas pelas gonadotrofinas. DARENDELILER, HINDMARSH e PREECE (1990) demonstraram que crianças com deficiência isolada de HC durante o uso de HCHB apresentaram puberdade de início atrasado e de menor duração. Esta diminuição da duração da puberdade foi atribuída ao tratamento com HCHB. Não se sabe ao certo, se o uso de HCHB

em crianças com IRC induz a um início precoce da puberdade ou se pode reduzir a duração da mesma (TÖNSHOFF, DIETZ, HAFFNER et al., 1991).

Dois dos nossos pacientes iniciaram o desenvolvimento puberal durante o tratamento com HCHB. A paciente 1 estava com 12,3 anos de idade cronológica e 10 anos de idade óssea. A paciente 9 iniciou telarca aos 9,8 anos de idade cronológica e 5,9 anos de idade óssea. O avanço da idade óssea foi de 2 anos durante o período de 1 ano de tratamento. Devido ao pequeno número de crianças do nosso grupo que iniciou a puberdade e devido à duração do estudo, não foi possível determinar se o uso do HCHB antecipou o início da puberdade e se diminuirá sua duração. Além disso, um rápido avanço na idade óssea também ocorre durante a puberdade em pacientes que não estão recebendo HCHB (SCHAEFER, SCHÄRER, MEHLS, 1991).

2 AVALIAÇÃO DA SEGURANÇA DO TRATAMENTO COM HCHB

Uma das preocupações referentes ao uso de HCHB em crianças com IRC é a possibilidade do hormônio acelerar a deterioração da função renal. Pacientes com acromegalia apresentam um aumento da TFG de 10 a 20%. Este aumento crônico da filtração glomerular poderia levar a esclerose do glomérulo e piora da função renal. Entretanto, não foram descritos casos de nefroesclerose em pacientes acromegálicos (TÖNSHOFF, DIETZ, HAFFNER et al., 1991).

Outro mecanismo possível seria o aumento da produção de IGF-I renal, que por sua vez estimularia a síntese de colágeno e de proteoglicans a nível microvascular, com conseqüente esclerose do glomérulo. Contra esta hipótese está o fato do efeito do hormônio estar obliterado nos pacientes com IRC, provavelmente devido à resistência periférica que estes pacientes apresentam (TÖNSHOFF, DIETZ, HAFFNER et al., 1991).

Finalmente, o aumento da superfície corporal do paciente poderia também piorar a TFG. Vários estudos demonstram que o tratamento com HCHB não piora a função renal (FINE,

PYKE-GRIMM, NELSON et al., 1991; TÖNSHOFF, DIETZ, HAFFNER et al., 1991; VAN ES, 1991). No presente estudo não houve diferença significativa nos valores da uréia e da creatinina pré e pós-tratamento. Já a TFG passou de 27,2 ml/min/1,73 m² para 33,0 ml/min/1,73 m² no 6º mês de tratamento, diminuindo ao término do tratamento para 29,0 ml/min/1,73m². Daí podermos concluir que o uso de HCHB não acelera a deterioração da função renal nos pacientes com IRC.

Na IRC pode ocorrer hipertensão arterial como consequência da expansão de volume secundária à retenção de sódio e água e também pelo aumento da produção de renina (FINE, 1990). Semelhante ao que ocorre nos pacientes com acromegalia, o uso de HCHB em crianças com IRC poderia causar uma redução da excreção urinária de sódio e retenção de água, resultando em edema e piora da hipertensão arterial (TÖNSHOFF, HEINRICH, MEHLS, 1991).

No grupo estudado não houve diferença significativa entre os valores de sódio e potássio pré e pós tratamento, concordando com a literatura (RESS, RIGDEN, WARD et al., 1990; TÖNSHOFF, HEINRICH, MEHLS, 1991).

A queixa de hipertensão arterial era referida por duas crianças. A paciente 2 apresentou normalização da pressão arterial após o início da hemodiálise. Observamos uma diminuição significativa da pressão arterial mínima aos 12 meses de tratamento, sem mudança significativa na pressão arterial máxima. Resultados semelhantes não foram descritos na literatura.

Os pacientes com IRC podem apresentar hiperinsulinemia, intolerância à glicose e, ocasionalmente, hiperglicemia, porém as manifestações clínicas são infreqüentes.

TÖNSHOFF, DIETZ, HAFFNER et al. (1991) analisaram 61 crianças com IRC em uso de HCHB por um período de dois anos. Os valores das glicemias de jejum, das glicemias no teste oral de tolerância à glicose e as concentrações de hemoglobina glicosilada mantiveram-se normais. Entretanto, os valores de insulina aumentaram de forma significativa. Os valores médios passaram de 66 mU/l no tempo basal para 109 mU/l ao final do primeiro ano de tratamento e 114 mU/l após o segundo ano. Outro estudo obteve resultados semelhantes,

demonstrando que o aumento dos níveis séricos de insulina foi maior aos 12 meses do que aos 6 meses de tratamento (TÖNSHOFF, HEINRICH, MEHLS, 1991).

Nossos resultados são concordantes com a literatura. Os níveis séricos de glicemia e frutossamina permaneceram normais durante todo o período do estudo. Já os níveis de insulina variaram de forma significativa. A média de insulina antes do tratamento era de 45,3 pmol/L e passou para 108,8 pmol/L aos 12 meses de uso do HCHB. A paciente 2, que apresentava insulinemia elevada antes do tratamento, apresentou um valor normal aos 6 meses, ocorrendo, aos 12 meses, uma elevação de 42% sobre o valor basal.

Estes resultados não permitem concluir se o uso do HCHB, por períodos maiores de tempo, irá ou não causar alterações no metabolismo da glicose. Assim sendo, pacientes com IRC em uso prolongado de HCHB deverão ter suas glicemias cuidadosamente monitorizadas.

As crianças com IRC podem apresentar dislipidemia durante a progressão da doença. No nosso grupo, os valores de colesterol e triglicérides mantiveram-se dentro dos limites normais e não apresentaram diferenças significativas entre os valores pré e pós tratamento. Outros autores demonstraram resultados semelhantes (FINE, PYKE-GRIMM, NELSON et al., 1991; TÖNSHOFF, DIETZ, HAFFNER et al., 1991; TÖNSHOFF, HEINRICH, MEHLS, 1991). Estes estudos mostram que é pouco provável que o uso de HCHB venha a causar alterações no metabolismo dos lipídios.

Pacientes com acromegalia podem apresentar níveis séricos de fósforo elevados devido a um aumento da reabsorção tubular de fósforo estimulada pelo HC. Os níveis séricos de cálcio não se alteram. Estudos realizados em crianças urêmicas não demonstraram alterações nos níveis séricos de cálcio e fósforo, porém mostraram mudanças significativas nos níveis de fosfatase alcalina (TÖNSHOFF, DIETZ, HAFFNER et al., 1991; KOCH, LIPPE, NELSON et al., 1989; TÖNSHOFF, HEINRICH, MEHLS, 1991).

FINE, PYKE-GRIMM, NELSON et al., em 1991, observaram elevação significativa da fosfatase alcalina após 12 meses de tratamento com HCHB, sendo que este aumento não persistiu aos 24 e 36 meses.

Em nosso estudo não houve elevação significativa da fosfatase alcalina após o tratamento. A média basal foi de 475,1 U/L, passando para 596,9 U/L aos 6 meses e 594,6 U/L aos 12 meses. Antes do tratamento 4 pacientes apresentavam níveis elevados de fosfatase alcalina, aos 6 meses 7 pacientes e aos 12 meses 4 persistiram com níveis elevados. Este aumento da fosfatase alcalina pode ser devido à osteodistrofia renal eventualmente presente em alguns pacientes, sendo necessária a confirmação laboratorial e radiológica desta alteração. Nas crianças que não apresentam hiperparatireoidismo secundário, o aumento da fosfatase alcalina provavelmente reflete a atividade osteoblástica estimulada pelo HC e não uma piora da função renal.

Quanto ao fósforo, houve um aumento significativo, passando de 1,2 mmol/L para 1,5 aos 12 meses de tratamento. Os trabalhos publicados sobre o uso de HCHB em crianças com IRC não referem variações significativas do fósforo plasmático. MARCANTONIO, SANDRINI, KOHARA et al. (1991) observaram aumento significativo no fósforo plasmático em meninas com síndrome de Turner tratadas com HCHB durante 12 meses. Talvez o uso de HCHB possa ter aumentado a reabsorção tubular de fósforo, semelhante ao que ocorre nos pacientes acromegálicos.

Nossos resultados demonstraram que o tratamento de crianças com IRC e baixa estatura com HCHB leva a um aumento da velocidade de crescimento, superando o efeito de resistência periférica ao HC existente nestes pacientes.

CONCLUSÕES

CONCLUSÕES

- 1) O hormônio de crescimento humano biossintético (HCHB) promoveu um aumento significativo do crescimento linear e do peso das crianças pré-púberes com insuficiência renal crônica e baixa estatura.
- 2) A idade óssea aumentou paralelamente à idade cronológica.
- 3) Não houve progressão do grau de insuficiência renal, medido pela taxa de filtração glomerular, durante o tratamento com HCHB.
- 4) Os níveis séricos de fósforo e insulina aumentaram significativamente. Os demais parâmetros metabólicos não se alteraram com o uso do HCHB.
- 5) Não se observaram efeitos colaterais durante o período de tratamento com HCHB.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- 1 ABITBOL, C.L.; WARADY, B.A.; MASSIE, M.D.; BALUARTE, H.J.; FLEISCHMAN, L.E.; GEARY, D.F.; KAISER, B.A.; McENERY, P.T.; CHAN, J.C.M. Linear growth and anthropometric and nutritional measurements in children with mild to moderate renal insufficiency: a report of the growth failure in children with renal diseases study. **J Pediatr**, St. Louis, v. 116, n. 2, p. 46-54, 1990.
- 2 ALLAIN, C.C.; POON, L.S.; RICHMOND, C.S.R.; FU, P.C. Lipid metabolism. **Clin. Chem**, Winston-Salen NC, v. 20, p. 470, 1974.
- 3 AMADOR, E.; URBAN, J. Simplified serum phosphorus analysis by continuous flow spectrophotometer. **Clin Chem**, Winston-Salen NC, v. 18, p. 601-604, 1972.
- 4 AMATO NETO, V.; CAMPOS, R.; FERREIRA, C.S. **Diagnóstico das parasitoses intestinais pelo exame das fezes**. São Paulo : Ateneu, 1961.
- 5 AURBACH, G.D.; MARX, S.J.; SPIEGEL, A.M. Metabolic bone disease. In: WILSON, J.D. e FOSTER, D.W. (eds). **WILLIAMS Textbook of Endocrinology**. Philadelphia : W.B. Saunders, 1992. p. 1477-1517.
- 6 BAYLEY, N.; PINNEAU, S.R. Tables for predicting adult height from skeletal age. Revised for use with the Greulich-Pyle hand standards. **J Pediatr**, St. Louis, v. 40, p. 423-441, 1952.
- 7 BENNETT, C.A.; FRANKLYN, N.L. **Statistical analysis in chemistry and the chemical industry**. New York : John Wiley, 1963.
- 8 BERGMAYER, H.U. Methods of enzymatic analysis. **Clin Chem**, Winston-Salen NC, v. 18, p. 1305, 1972.
- 9 BESSARIONE, D.; PERFUMO, F.; GIUSTI, M.; GINEVRI, F.; MAZZOCCHI, G.; GUSMANO, R.; GIORDANO, G. Growth hormone response to growth hormone-releasing hormone in normal and uraemic children. Comparison with hypoglycaemia following insulin administration. **Acta Endocrinol (Copenh)**, Copenhagen, v. 114, n. 1, p. 5-11, 1987.

- 10 BETTS, P.R.; MAGRATH, G. Growth pattern and dietary intake of children with chronic renal insufficiency. **Br Med J**, London, v. 2, p. 189-193, 1974.
- 11 BETTS, P.R.; WHITE, R.H.R. Growth potential and skeletal maturity in children with chronic renal insufficiency. **Nephron**, Basel, v. 16, p. 325-332, 1976.
- 12 BLUM, W.F. Insulin-like growth factors (IGFs) and IGF binding proteins in chronic renal failure: evidence for reduced secretion of IGFs. **Acta Paediatr Scand**, Stockholm [Suppl], suppl. 379, p. 24-31, 1991.
- 13 BLUM, W.F.; RANKE, M.B.; KIETZMANN, K.; TÖNSHOFF, B.; MEHLS, O. Growth hormone resistance and inhibition of somatomedin activity by excess of insulin-like growth factor binding protein in uraemia. **Pediatr Nephrol**, v. 5, p. 539-544, 1991.
- 14 BRENNER, B.M.; COE, F.L.; RECTOR Jr., F.C. Systemic consequences of chronic renal failure. In: _____. **Clinical nephrology**. Philadelphia : W.B. Saunders, 1987. p. 278-292.
- 15 BRENNER, B.M.; MEYER, T.W.; HORTEITER, T.H. Dietary protein intake and the progressive nature of kidney disease: the role of hemodynamically mediated glomerular injury in the pathogenesis of progressive glomerular sclerosis in aging, renal ablation, and intrinsic renal disease. **N Engl J Med**, Boston, v. 307, n. 11, p. 652-659, 1982.
- 16 BROOK, C.G.D.; HINDMARSH, P.C.; SMITH, P.J.; STANHOPE, R. Clinical features and investigation of growth hormone deficiency. **Clin Endocrinol Metab**, London, v. 15, n. 3, p. 479-493, 1986.
- 17 BROYER, M. Growth in children with renal insufficiency. **Pediatr Clin North Am**, Philadelphia, v. 29, n. 4, p. 991-1003, 1982.
- 18 CHAN, C.M.; KODROFF, M.B.; LANDWEHR, D.M. Effects of 1,25-dihydroxyvitamin-D3 on renal function, mineral balance, and growth in children with severe chronic renal failure. **Pediatrics**, Evanston IL, v. 68, p. 559-571, 1981.
- 19 CHANTLER, C. Renal failure in children. **Practitioner**, London, v. 233, p. 911-913, 1989.
- 20 CHESNEY, R.W. Growth retardation in childhood renal disease: a hormonal or nutritional problem? **Am J Nephrol**, Basel, v. 7, n. 4, p. 253-256, 1987.
- 21 CHESNEY, R.W.; HAMSTRA, A.J.; PHELPS, M.; DeLUCA, H.F. Vitamin D metabolites in renal insufficiency and other vitamin D disorders of children. **Kidney Int**, New York, v. 24, suppl. 15, p. 63-69, 1983.

- 22 CHESNEY, R.W.; MOORTHY, A.V.; EISMAN, J.A.; JAX, D.K.; MAZESS, R.B.; DeLUCA, H.F. Increased growth after long-term oral $1\beta,25$ -vitamin D, in childhood renal osteodystrophy. *N Engl J Med*, London, v. 298, n. 5, p. 238-242, 1978.
- 23 DACIE, J.V.; LEWIS, S.M. **Practical hematology**. London : Levingstone, 1984.
- 24 DARENDELILER, F.; HINDMARSH, P.C.; PREECE, M.A.; COX, L.; BROOK, C.G.D. Growth hormone increases rate of pubertal maturation. *Acta Endocrinol (Copenh)*, Copenhagen, v. 122, n. 3, p. 414-416, 1990.
- 25 DAVIDSON, M.; FISHER, M.; DABIR-VAZIRI, N.; SCHAFFER, M. Effect of protein intake and dialysis on the abnormal growth hormone, glucose, and insulin homeostasis in uraemia. *Metabolism*, New York, v. 25, p. 455-464, 1976.
- 26 ESCHBACH, J.W.; HALEY, N.R.; ADAMSON, J.W. The anemia of chronic renal failure: pathophysiology and effects of recombinant erythropoietin. *Contrib Nephrol*, Basel, v. 78, p. 24-37, 1990.
- 27 FERRARIS, J.R.; DOMENE, H.M.; ESCOBAR, M.E.; CALETTI, M.G.; RAMIREZ, J.A.; RIVAROLA, M.A. Hormonal profile in pubertal females with chronic renal failure: before and under haemodialysis and after renal transplantation. *Acta Endocrinol (Copenh)*, Copenhagen, v. 115, n. 3, p. 289-296, 1987.
- 28 FINE, R.N. Growth after renal transplantation in children. *J Pediatr*, St. Louis, v. 110, n. 3, p. 414-416, 1987.
- 29 _____. Recent advances in the management of the infant, child, and adolescent with chronic renal failure. *Pediatr Review*, v. 11, n. 9, p. 277-283, 1990a.
- 30 _____. Recombinant human growth hormone treatment of children with chronic renal failure: update 1990. *Acta Pediatr Scand [Suppl]*, Stockholm, suppl. 370, p. 44-48, 1990b.
- 31 FINE, R.N.; PYKE-GRIMM, K.; NELSON, P.A.; BOECHAT, M.I.; LIPPE, B.M.; YADIN, O.; KAMIL, E. Recombinant human growth hormone treatment of children with chronic renal failure: long-term (1- to 3-year) outcome. *Pediatr Nephrol*, v. 5, p. 477-481, 1991.
- 32 FLETCHER, R.H.; FLETCHER, S.W.; WAGNER, E.H. **Epidemiologia clínica: bases científicas da conduta médica**. 2.ed. Porto Alegre : Artes Médicas, 1989.
- 33 FONTOURA, M.; HOCQUETTE, J.; CLOT, J.; TAR, A.; BRAUNER, R.; RAPPAPORT, R.; POSTEL-VINAY, M. Regulation of the growth hormone binding proteins in human plasma. *Acta Endocrinol (Copenh)*, Copenhagen, v. 124, suppl. 2, p. 10-13, 1991.

- 34 FOREMAN, J.W.; CHAN, J.C.M. Chronic renal failure in infants and children. **J Pediatr**, St. Louis, v. 113, n. 5, p. 793-800, 1988.
- 35 FRANKEL, S.; REITAMN, S.; SONNENWIRTH, A. **Gradwohl's clinical laboratory methods and diagnosis**. 7. ed. Saint Louis : C.V. Mosby, 1970.
- 36 GARCIA, R.V.G.; ANDRADE, A.; PEREZ, J.; COUREL, M.; CASANUEVA, F.F. Altered growth hormone response after growth hormone releasing hormone administration in chronic renal failure. **J Endocrinol Invest**, Milano, v. 14, p. 383-389, 1991.
- 37 GILLI, G.; DONCKERWOLCKE, R.A.; FELDHOFF, C.; De SANTO, N.G.; CALLIS, L.; VAN ACKER, K.I. Growth disparity in monozygotic twins discordant for chronic renal disease. **Int J Pediatr Nephrol**, Milano, v. 8, n. 4, p. 203-206, 1987.
- 38 GILLI, G.; SCHÄRER, K.; MEHLS, O. Adult height in paediatric patients with chronic renal failure. **Proc Eur Dial Transplant Assoc Eur Ren Assoc**, London, v. 21, p. 830-836, 1984.
- 39 GOEDDEL, D.V.; HEYNEKER, J.L.; HOZUMI, J. Direct expression in Escherichia coli of a DNA sequence coding for human growth hormone. **Nature**, London, v. 281, p. 544-548, 1979.
- 40 GREULICH, W.W.; PYLE, S.I. **Radiographic atlas of skeletal development of the hand and wrist**. 2.ed. Stanford : Stanford University Press, 1959.
- 41 GRUMBACH, M.M.; STYNE, D.M. Puberty: ontogeny, neuroendocrinology, physiology, and disorders. In: WILSON, J.D.; FOSTER, D.W. (eds). **WILLIAMS Textbook of endocrinology**. Philadelphia : W.B. Saunders, 1992. p. 1139-1221.
- 42 HAGENÄS, L. Clinical tests as predictors of growth response in GH treatment of short normal children. **Acta Pediatr Scand [Suppl]**, Stockholm, suppl. 362, p. 36-43, 1989.
- 43 HAMMERMAN, M.R. The growth hormone-insulin-like growth factor axis in kidney. **Am J Physiol**, Bethesda MD, v. 257, p. 503-514, 1989.
- 44 HODSON, E.M.; SHAW, P.F.; EVANS, R.A.; DUNSTAN, C.R.; HILLS, E.E.; WONG, S.Y.P.; ROSENBERG, A.R.; ROY, L.P. Growth retardation and renal osteodystrophy in children with chronic renal failure. **J Pediatr**, St. Louis, v. 103, n. 5, p. 735-740, 1983.

- 45 HOKKEN-KOELEGA, A.C.S.; HACKENG, W.H.L.; STIJNEN, T.; WIT, J.M.; MUINCK KEIZER-SCHRAMA, S.M.P.F.; DROP, S.L.S. Twenty-four-hour plasma growth hormone (GH) profiles, urinary GH excretion, and plasma insulin-like growth factor-I and -II levels in prepubertal children with chronic renal insufficiency and severe growth retardation. *J Clin Endocrinol Metab*, Baltimore, v. 71, n. 3, p. 688-695, 1990.
- 46 HOKKEN-KOELEGA, A.C.S.; STIJNEN, T.; MUINCK KEIZER-SCHRAMA, S.M.P.F.; WIT, J.M.; WOLFF, E.D.; JONG, M.C.J.W.; DONCKERWOLCKE, R.A.; ABBAD, N.C.B.; BOT, A.; BLUM, W.F.; DROP, S.L.S. Placebo-controlled, double-blind, cross-over trial of growth hormone treatment in prepubertal children with chronic renal failure. *Lancet*, London, v. 338, n. 8767, p. 585-590, 1991.
- 47 HOLLIDAY, M.A.; KULIN, H.E.; LOCKWOOD, D.H.; ROSENFELD, R.G. The endocrine control of growth in children with chronic renal failure. *Am J Kidney Dis*, New York, v. 7, n. 4, p. 262-267, 1986.
- 48 IBELS, L.S.; ALFREY, A.C. Preservation of function in experimental renal disease by dietary restriction of phosphate. *N Engl J Med*, v. 298, n. 3, p. 122-126, 1978.
- 49 JOHANSSON, G.; SIETNIEKS, A.; JANSSENS, F.; PROESMANS, W.; VANDERSCHUEREN-LODEWEYCKX, M.; HOLMBERG, C.; SIPILÄ, I.; BROYER, M.; RAPPAPORT, R.; ALBERTSSON-WIKLAND, K.; BERG, U.; JODAL, U.; REES, L.; RIGDEN, S.P.A.; PREECE, M.A. Recombinant human growth hormone treatment in short children with chronic renal disease, before transplantation or with functioning renal transplants: an interim report on five european studies. *Acta Paediatr Scand [Suppl]*, Stockholm, suppl. 370, p. 36-42, 1990.
- 50 JONES, R.W.A.; RIGDEN, S.P.; BARRATT, T.M.; CHANTLER, C. The effects of chronic renal failure in infancy on growth, nutritional status and body composition. *Pediatr Res*, Baltimore, v. 16, p. 784-791, 1982.
- 51 JOST, A. Fetal hormones and fetal growth. *Contrib Gynecol Obstet*, Basel, v. 5, p. 1-20, 1979.
- 52 KARLBERG, J.; FRYER, J.G.; ENGSTRÖM, I.; KARLBERG, P. Analysis of linear growth using a mathematical model. II. From 3 to 21 years of age. *Acta Paediatr Scand [Suppl]*, Stockholm, suppl. 337, p. 12-29, 1987.
- 53 KLEINKNECHT, C.; BROYER, M.; HUOT, D.; MARTI-HENNEBERG, C.; DARTOIS, A. Growth and development of nondialyzed children with chronic renal failure. *Kidney Int*, New York, v. 24, p. 40-47, 1983.
- 54 KLEINKNECHT, C.; LAOUARI, D.; BURTIN, M.; MANIAR, S.; JURKOVITZ, C. Contribution of experimental studies on the nutritional management of children with chronic renal failure. *Pediatr Nephrol*, v. 5, p. 487-491, 1991.

- 55 KOCH, V.H.; CARVALHAES, J.T.A.; BENINI, V.; CARVALHO, A.B.; DRAIBE, S.A. Insuficiência renal crônica. In: TOPOROVSKI, J.; MELLO, V.R.; PERRONE, H.C.; MARTINI FILHO, D. **Nefrologia pediátrica**. São Paulo : Sarvier, 1991. p. 358-390.
- 56 KOCH, V.H.; LIPPE, B.M.; NELSON, P.A.; BOECHAT, M.I.; SHERMAN, B.M.; FINE, R.N. Accelerated growth after recombinant human growth hormone treatment of children with chronic renal failure. **J Pediatr**, St. Louis, v. 115, n. 3, p. 365-371, 1989
- 57 KRASSAS, G.E.; VERGOULAS, G.; EVAGELOU, P.; ZIANNAS, I.; FALTSIS, S. The prolactin, TSH, GH and cortisol responses to TRH and insulin induced hypoglycaemia tests in patients with severe renal failure. **Acta Endocrinol [Suppl]**, Copenhagen, v. 97, suppl. 243, 1981.
- 58 KURTZMAN, N.A.; ROGERS, P.W. **A handbook of urinalysis and urinary sediment**. Springfield : Charles C. Tomas, 1974.
- 59 LaFRANCHI, S. Thyroid function in children with chronic renal failure. **J Pediatr**, St. Louis, v. 118, n. 6, p. 896-898, 1991.
- 60 MAK, R.H.K.; HAYCOCK, G.B.; CHANTLER, C. Glucose intolerance in children with chronic renal failure. **Kidney Int**, New York, v. 24, suppl. 15, p. 22-26, 1983.
- 61 MARCANTONIO, S.M.; SANDRINI, R.; KOHARA, S.K.; DE LACERDA, L. The brazilian trial of Genotropin in Turner's syndrome: 2-year follow-up. **Acta Paediatr Scand [Suppl]**, Stockholm, suppl. 379, p. 174, 1991.
- 62 McSHERRY, E. Acidosis and growth in nonuremic renal disease. **Kidney Int**, New York, v. 14, n. 4, p. 349-354, 1978.
- 63 MEHLS, O.; RITZ, E. Skeletal growth in experimental uremia. **Kidney Int**, New York, v. 24, suppl. 15, p. 53-62, 1983.
- 64 MEHLS, O.; RITZ, E.; GILLI, G.; KREUSSER, W. Growth in renal failure. **Nephron**, Basel, v. 21, p. 237-247, 1978.
- 65 MEHLS, O.; RITZ, E.; HUNZIKER, E.B.; TÖNSHOFF, B.; HEINRICH, U. Role of growth hormone in growth failure of uraemia - perspectives for application of recombinant growth hormone. **Acta Pediatr Scand [Suppl]**, Stockholm, suppl. 343, p. 118-126, 1988.
- 66 MEHLS, O.; RITZ, E.; MERKE, J.; HEINRICH, U.; KLAUS, G. Disturbed growth in uremia: are hormonal factors responsible? **Contrib Nephrol**, Basel, v. 64, p. 34-42, 1988.

- 67 OERTEL, P.J.; LICHTWALD, K.; HÄFNER, S.; RAUH, W.; SCHÖNBERG, D.; SCHÄRER, K. Hypothalamo-pituitary-gonadal axis in children with chronic renal failure. **Kidney Int**, New York, v. 24, p. 34-39, 1983.
- 68 PASQUALINI, T.; ZANTLEIFER, D.; BALZARETTI, M.; GRANILLO, E.; FAINSTEIN-DAY, P.; RAMIREZ, J.; RUIZ, S.; GUTMAN, R.; FERRARIS, J. Evidence of hypothalamic-pituitary thyroid abnormalities in children with end-stage renal disease. **J Pediatr**, St. Louis, v. 118, n. 6, p. 873-878, 1991.
- 69 PERRONE, L.; SINISI, A.A.; CRISCUOLO, T.; MANZO, T.; MARESCA, G.; BELLASTELLA, A.; DEL GADO, R. Plasma and urinary growth hormone and insulin-like growth factor I in children with chronic renal insufficiency. **Chil Nephrol Urol**, v. 10, p. 72-75, 1990.
- 70 PIMENTEL GOMES, F. **Curso de estatística experimental**. São Paulo : Nobel, 1970.
- 71 PIMSTONE, B.L.; Le ROITH, D.; EPSTEIN, S.; KRONHEIM, S. Disappearance rates of plasma growth hormone after intravenous somatostatin in renal and liver disease. **J Clin Endocrinol Metab**, Baltimore, v. 41, n. 2, p. 392-394, 1975.
- 72 POLITO, C.; GRECO, L.; TOTINO, S.F.; OPORTO, M.R.; LA MANNA, A.; STRANO, C.G.; DI TORO, R. Statural growth of children with chronic renal failure on conservative treatment. **Acta Paediatr Scand**, Stockholm, v. 76, n. 1, p. 97-102, 1987.
- 73 POSTEL-VINAY, M.C.; TAR, A.; CROSNIER, H.; BROYER, M.; RAPPAPORT, R.; TÖNSHOFF, B.; MEHLS, O. Plasma growth hormone-binding activity is low in uraemic children. **Pediatr Nephrol**, v. 5, p. 545-547, 1991.
- 74 POWELL, D.R. Renal disease and growth retardation. **Growth Genet Horm**, v. 4, n. 3, p. 1-3, 1988.
- 75 POWELL, D.R.; ROSENFELD, R.G.; SPERRY, J.B.; BAKER, B.K.; HINTZ, R.L. Serum concentrations of insulin-like growth factor (IGF)-1, IGF-2 and unsaturated somatomedin carrier proteins in children with chronic renal failure. **Am J Kidney Dis**, New York, v. 10, n. 4, p. 287-292, 1987.
- 76 RAMIREZ, G.; O'NEILL Jr., W.M.; BLOOMER, H.A.; JUBIZ, W. Abnormalities in the regulation of growth hormone in chronic renal failure. **Arch Intern Med**, Chicago, v. 138, n. 2, p. 267-271, 1978.
- 77 RAY SARKAR, B.L.; CHAREHON, U.P. A simple method for the determination of calcium. **Anal Biochem**, New York, v. 20, p. 155, 1967.
- 78 REES, L.; RIGDEN, S.P.A.; WARD, G.M. Chronic renal failure and growth. **Arch Dis Child**, London, v. 64, n. 4, p. 573-577, 1989.

- 79 REES, L.; RIGDEN, S.P.A.; WARD, G.; PREECE, M.A. Treatment of short stature in renal disease with recombinant human growth hormone. **Arch Dis Child**, London, v. 65, n. 8, p. 856-860, 1990.
- 80 REINBERG, Y.; MANIVEL, J.C.; PETTINATO, G.; GONZALEZ, R. Development of renal failure in children with the prune belly syndrome. **J Urol**, Baltimore, v. 145, p. 1017-1019, 1991.
- 81 RIZZONI, G.; BASSO, T.; SETARI, M. Growth in children with chronic renal failure on conservative treatment. **Kidney Int**, New York, v. 26, n. 1, p. 52-58, 1984.
- 82 RIZZONI, G.; BROYER, M.; BRUNNER, F.P.; BRYNGER, H.; CHALLAH, S.; FASSBINDER, W.; GUILLOU, P.H.; OULES, R.; SELWOOD, N.H.; WING, A.J. Combined report on regular hemodialysis and transplantation of children in Europe. **Proc Eur Dial Transplant Assoc Eur Ren Assoc**, London, v. 82, p. 8, 1985.
- 83 RIZZONI, G.; BROYER, M.; GUEST, G.; FINE, R.; HOLLIDAY, M.A. Growth retardation in children with chronic renal disease: scope of the problem. **Am J Kidney Dis**, New York, v. 7, n. 4, p. 256-261, 1986.
- 84 RODGER, R.S.C.; DEWAR, J.H.; TURNER, S.J.; WATSON, M.J.; WARD, M.K. Anterior pituitary dysfunction in patients with chronic renal failure treated by hemodialysis or continuous ambulatory peritoneal dialysis. **Nephron**, Basel, v. 43, p. 169-172, 1986.
- 85 SAAMAN, N.A.; FREEMAN, R.M. Growth hormone levels in severe renal failure. **Metabolism**, New York, v. 19, p. 102, 1970.
- 86 SCHAEFER, F.; HAMILL, G.; STANHOPE, R.; PREECE, M.A.; SCHÄRER, K. Pulsatile growth hormone secretion in peripubertal patients with chronic renal failure. **J Pediatr**, St. Louis, v. 119, n. 4, p. 568-577, 1991.
- 87 SCHAEFER, F.; SCHÄRER, K.; MEHLS, O. Pathogenic mechanisms of pubertal growth failure in chronic renal failure. **Acta Paediatr Scand [Suppl]**, Stockholm, suppl. 379, p. 3-10, 1991.
- 88 SCHAEFER, F.; SEIDEL, C.; BINDING, A.; GASSER, T.; LARGO, R.H.; PRADER, A.; SCHÄRER, K. Pubertal growth in chronic renal failure. **Pediatr Res**, Baltimore, v. 28, n. 1, p. 5-10, 1990.
- 89 SCHAEFER, F.; SEIDEL, C.; MITCHELL, R.; SCHÄRER, K.; ROBERTSON, W.R. Pulsatile immunoreactive and bioactive luteinizing hormone secretion in adolescents with chronic renal failure. **Pediatr Nephrol**, v. 5, p. 566-571, 1991.
- 90 SCHÄRER, K. Growth and development of children with chronic renal failure. **Acta Paediatr Scand [Suppl]**, Stockholm, suppl. 366, p. 90-92, 1990.

- 91 SCHÄRER, K.; BROYER, M.; VECSEI, P.; ROGER, M.; ARNOLD-SCHWENDER, E.; USBERTI, J. Damage to testicular function in chronic renal failure of children. **Proc Eur Dial Transplat Assoc Eur Ren Assoc**, London, v. 17, p. 725-729, 1980.
- 92 SCHWARTZ, G.J.; BRION, L.P.; SPITZER, A. The use of plasma creatinine concentration for estimating glomerular filtration rate in infants, children, and adolescents. **Pediatr Clin North Am**, Philadelphia, v. 34, n. 3, p. 571-590, 1987.
- 93 SO, S.K.S.; CHANG, P.; NAJARIAN, J.S.; MAUER, S.M.; SIMMONS, R.L.; NEVINS, T.E. Growth and development in infants after renal transplantation. **J Pediatr**, St. Louis, v. 110, n. 3, p. 343-350, 1987.
- 94 STABLER, B. Growth hormone insufficiency during childhood has implications for later life. **Acta Paediatr Scand [Suppl]**, Stockholm, suppl. 377, p. 9-13, 1991.
- 95 STRIFE, C.F.; QUINLAN, M.; MEARS, K.; DAVEY, M.L.; CLARDY, C. Improved growth of three uremic children by nocturnal nasogastric feedings. **Am J Dis Child**, Chicago, v. 140, n. 6, p. 438-443, 1986.
- 96 TANNER, J.M. Crecimiento y endocrinología del adolescente. In: GARDNER, L.I. **Enfermedades genéticas y endócrinas de la infancia**. Barcelona : Salvat, 1971. p. 21-68.
- 97 TANNER, J.M.; WHITEHOUSE, R.H.; TAKAISHI, M. Standards from birth to maturity for height, weight, height velocity, and weight velocity: British children, 1965. Part II. **Arch Dis Child**, London, v. 41, p. 613-624, 1966.
- 98 TAUBER, M.T.; RAYNAUD, N.; BOUISSOU, F.; PIENKOWSKI, C.; BARTHE, P. ROCHICCIOLI, P. Evaluation of spontaneous and stimulated growth hormone secretion in 23 children with chronic renal failure. **Acta Paediatr Scand [Suppl]**, Stockholm, suppl. 379, p. 176, 1991.
- 99 TAZZARI, R.; PASINI, A. Growth in uremic children. **Contrib Nephrol**, Basel, v. 70, p. 194-201, 1989.
- 100 TÖNSHOFF, B.; DIETZ, M.; HAFFNER, D.; TÖNSHOFF, C.; STÖVER, B.; MEHLS, O. Effects of two years of growth hormone treatment in short children with renal disease. **Acta Paediatr Scand [Suppl]**, Stockholm, suppl. 379, p. 33-41, 1991.
- 101 TÖNSHOFF, B.; HEINRICH, U.; MEHLS, O. How safe is the treatment of uraemic children with recombinant human growth hormone? **Pediatr Nephrol**, v. 5, p. 454-460, 1991.
- 102 TÖNSHOFF, B.; MEHLS, O.; SCHAUER, A.; HEINRICH, U.; BLUM, W.; RANKE, M. Improvement of uremic growth failure by recombinant human growth hormone. **Kidney Int**, New York, v. 36, suppl. 27, p. 201-204, 1989.

- 103 TÖNSHOFF, B.; SCHAEFER, F.; MEHLS, O. Disturbance of growth hormone - insulin-like growth factor axis in uraemia. Implications for recombinant human growth hormone treatment. **Pediatr Nephrol**, v. 4, p. 654-662, 1990.
- 104 UNDERWOOD, L.E. The social cost of being short: societal perceptions and biases. **Acta Paediatr Scand [Suppl]**, Stockholm, suppl. 377, p. 3-8, 1991.
- 105 UNDERWOOD, L.E.; VAN WYK, J.J. Normal and aberrant growth. In: WILSON, J.D.; FOSTER, D.W. (eds). **WILLIAMS Textbook of endocrinology**. Philadelphia : W.B. Saunders, 1992. p. 1079-1138.
- 106 VAN DIEMEN-STEENVOORDE, R.; DONCKERWOLCKE, R.A. Growth and sexual maturation in paediatric patients treated by dialysis and following kidney transplantation. **Acta Paediatr Scand [Suppl]**, Stockholm, suppl. 343, p. 109-116, 1988.
- 107 VAN DOP, C.; JABS, K.L.; DONOHOU, P.A.; BOCK, G.H.; FIVUSH, B.A.; HARMON, W.E. Accelerated growth rates in children treated with growth hormone after renal transplantation. **J Pediatr**, v. 120, n. 2, p. 244-250, 1992.
- 108 VAN ES, A. Growth hormone treatment in short children with chronic renal failure and after renal transplantation: combined data from European Clinical Trials. **Acta Paediatr Scand [Suppl]**, Stockholm, suppl. 379, p. 42-48, 1991.
- 109 VAUGHAN III, V.C. Pediatria do desenvolvimento: crescimento e desenvolvimento. In: VAUGHAN III, V.C.; MCKAY JR., R.J.; BEHRMAN, R.E. (eds). **NELSON Tratado de pediatria**. Rio de Janeiro : Interamericana, 1983. p. 9-44.
- 110 VELDHUIS, J.D.; JOHNSON, M.L.; WILKOWSKI, M.J.; IRANMANESH, A.; BOLTON, W.K. Neuroendocrine alterations in the somatotrophic axis in chronic renal failure. **Acta Paediatr Scand [Suppl]**, Stockholm, suppl. 379, p. 12-22, 1991.
- 111 WASSNER, S.J.; BUCKINGHAM, B.A.; KERSHNER, A.J.; MALEKZADEH, M.H.; PENNISI, A.J.; FINE, R.N. Thyroid function in children with chronic renal failure. **Nephron**, Basel, v. 19, p. 236-241, 1977.
- 112 WEISSEL, M.; STUMMUOLL, H.K.; KOLBE, H.; HOFER, K. Basal and TRH-stimulated thyroid and pituitary hormones in various degrees of renal insufficiency. **Acta Endocrinol**, Copenhagen, v. 90, n. 1, p. 23-32, 1979.
- 113 WEST, C.D.; SMITH, W.C. An attempt to elucidate the cause of growth retardation in renal disease. **Am J Dis Child**, Chicago, v. 91, p. 460-476, 1956.
- 114 WINGEN, A.; FABIAN-BACH, C.; MEHLS, O. Low-protein diet in children with chronic renal failure - 1-year results. European study group for nutritional treatment of chronic renal failure in childhood. **Pediatr Nephrol**, v. 5, p. 496-500, 1991.

ANEXOS

ANEXO 1 - DADOS DE ANAMNESE (1ª parte)

Caso	Gestação (duração) (meses)	Condições de Nascimento					Desenvolvimento Psicomotor		Estatura (cm)		Puberdade (idade)		
		Parto	Apresentação	Peso (g)	Estatura (cm)	Intercorrências	Normal	Alterado	Mãe	Paí	Mãe (menarca)	Paí (estirão crescimento)	
01	S.E.L.	9	normal	cefálica	3.340	50,5	nega	sim	-	156,2	172,0	14,0	13,5
02	J.S.L.	9	cesariana	cefálica	3.700	46,0	nega	-	sim	151,0	167,0	12,0	12,0
03	E.A.K.	9	normal	cefálica	3.200	49,0	mielomeningocele	-	sim	158,5	171,0	14,0	11,0
04	V.L.C.	9	normal	cefálica	3.650	50,0	nega	sim	-	152,0	172,0	15,0	12,0
05	T.R.M.	8,5	cesariana	cefálica	2.500	42,0	nega	-	sim	154,0	165,0	12,0	13,0
06	M.G.	9	normal	cefálica	3.200	49,0	cianose	-	sim	157,0	160,0	15,0	16,0
07*	P.P.R.	-	-	-	-	-	-	-	sim	-	-	-	-
08	V.O.G.	9	normal	cefálica	3.050	49,0	mielomeningocele	sim	-	148,5	165,0	12,0	12,0
09	I.L.S.	9	normal domiciliar	cefálica	2.400	-	nega	sim	-	150,0	155,0	15,0	14,5
10	R.R.M.	9	cesariana	cefálica	3.350	51,0	ânus imperfurado	-	sim	163,0	170,0	13,0	12,0

* filho adotivo

ANEXO 2 - DADOS DE ANAMNESE (2ª parte)

CASO			HISTÓRIA DA DOENÇA RENAL										SINTOMAS ATUAIS
Nº	NOME	SEXO	IDADE (decimal)	PRIMEIRA MANIFESTAÇÃO		IDADE NO DIAGNÓSTICO DA I. R. C.	ETIOLOGIA	CIRURGIAS CORRETIVAS	TRATAMENTO ATUAL	SINTOMAS ATUAIS			
				IDADE	TIPO								
01	S.E.L.	F	11,5	6 anos	hipertensão arterial	6 anos	.refluxo vesico-ureteral bilateral	.nega	.dieta hipossódica .captopril .furosemida	.hipertensão arterial			
02	J.S.L.	F	5,9	12 dias	septicemia	3 meses	.refluxo vesico-ureteral à direita .obstrução ureter esquerdo	.necrectomia à direita .reimplante ureteral à esquerda .reimplante ureteral bilateral .enteroneocistoplastia	.dieta hipossódica .dieta hipoprotéica .cateterismo vesical intermitente .bicarbonato de sódio .carbonato de cálcio .vitamina D3 .nefloxacina	.anorexia .incontinência urinária .poliúria .hipertensão arterial			
03	E.A.K.	F	7,8	3,5 anos	acidose metabólica	3,5 anos	.refluxo vesico-ureteral à esquerda .bexiga neurogênica	.correção mielomeningocoele	.cateterismo vesical intermitente .carbonato de cálcio .vitamina D3 .ácido nalidixico	.incontinência urinária .poliúria			
04	V.L.C.	F	6,0	< 1 ano(?)	infecção urinária	4,8 anos	.refluxo vesico-ureteral bilateral	.nega	.ampicilina	.hipertermia			
05	T.R.M.	M	3,8	1 mês	infecção urinária	1 ano	.refluxo vesico-ureteral bilateral	.reimplante ureteral bilateral	.nega	.anorexia .poliúria			
06	M.G.	M	7,7	< 1 ano(?)	infecção urinária	3,9 anos	.síndrome de Prunne-Belly	.cistostomia	.bicarbonato de sódio .carbonato de cálcio .vitamina D3 .sulfa	.incontinência urinária .poliúria			
07	P.P.R.	M	9,8	< 1 ano(?)	infecção urinária	6 anos	.agenesia rim esquerdo .cálculos coraliformes rim direito	.ureterostomia cutânea à direita .retirada de cálculos renais	.bicarbonato de sódio .carbonato de cálcio .vitamina D3 .sulfa .ácido fólico	.anorexia .incontinência urinária .poliúria			
08	V.O.G.	M	12,2	< 1 ano(?)	infecção urinária	6 anos	.bexiga neurogênica .refluxo vesico-ureteral à direita	.citostomia .fechamento citostomia	.cateterismo vesical intermitente .bicarbonato de sódio .carbonato de cálcio .ácido nalidixico	.incontinência urinária .orquite bilateral			
09	I.L.S.	F	9,3	2 meses(?)	infecção urinária	7,6 anos	.refluxo vesico-ureteral bilateral	.reimplante ureteral bilateral	.ácido nalidixico	.anorexia			
10	R.R.M.	M	6,4	2,5 anos		2,5 anos	.fistula reto-ureteral .estenose de uretra	.colostomia .abaixamento de reto .decolostomia .reimplante ureteral bilateral .ureterostomia cutânea à direita .transureteropielostomia esquerda- direita .enteroneocistoplastia .anastomose pelve renal direita-cólon	.cateterismo vesical intermitente .bicarbonato de sódio .carbonato de cálcio .vitamina D3 .furadantina	.anorexia .incontinência urinária			

ANEXO 3 - DADOS DE ANAMNESE - 3º MÊS

CASO		IDADE	ADMINISTRAÇÃO CORRETA DA MEDICAÇÃO	EFEITOS COLATERAIS	DOENÇAS INTERCORRENTES	TRATAMENTO ATUAL	SINTOMAS ATUAIS	MUDANÇA NO PLANO TERAPÊUTICO
Nº	NOME							
01	S.E.L.	11,8	sim	nega	nega	.dieta hipossódica .captopril .furosemida	.hipertensão arterial	não
02	J.S.L.	6,1	sim	nega	nega	.dieta hipossódica .dieta hipoprotéica .cateterismo vesical intermitente .bicarbonato de sódio .carbonato de cálcio .vitamina D3 .furosemida .nifedipina .sulfa	.incontinência urinária .poliúria .hipertensão arterial	não
03	E.A.K.	8,1	sim	nega	nega	.cateterismo vesical intermitente .carbonato de cálcio .vitamina D3 .ácido nalidixico	.incontinência urinária .poliúria	não
04	V.L.C.	6,3	sim	nega	.dermatite .infecção urinária	.ampicilina .cefazolina .mebendazol	.nega	não
05	T.R.M.	4,1	parou 10 dias antes da consulta	nega	.bronquite	.nega	.poliúria	não
06	M.G.	8,0	sim	nega	nega	.bicarbonato de sódio .carbonato de cálcio .vitamina D3 .sulfa	.incontinência urinária .poliúria	não
07	P.P.R.	10,1	não usou 10 dias intermitentes	nega	.infecção urinária	.bicarbonato de sódio .carbonato de cálcio .vitamina D3 .sulfa .ácido nalidixico .ácido fólico	.incontinência urinária .poliúria	não
08	V.O.G.	12,5	não usou 10 dias contínuos	nega	nega	.cateterismo vesical intermitente .bicarbonato de sódio .carbonato de cálcio .ácido nalidixico .sulfato ferroso	.incontinência urinária	não
09	I.L.S.	9,6	sim	nega	nega	.carbonato de cálcio .sulfa	.nega	não
10	R.R.M.	6,6	sim	nega	nega	.cateterismo vesical intermitente .bicarbonato de sódio .carbonato de cálcio .ácido nalidixico	.incontinência urinária	não

ANEXO 4 - DADOS DE ANAMNESE - 6º MÊS

CASO		IDADE	ADMINISTRAÇÃO CORRETA DA MEDICAÇÃO	EFEITOS COLATERAIS	DOENÇAS INTERCORRENTES	TRATAMENTO ATUAL	SINTOMAS ATUAIS	MUDANÇA NO PLANO TERAPÊUTICO
Nº	NOME							
01	S.E.L.	12,0	sim	nega	nega	.dieta hipossódica .captopril	.hipertensão arterial	não
02	J.S.L.	6,4	sim	nega	nega	.dieta hipossódica .dieta hipoprotéica .cateterismo vesical intermitente .bicarbonato de sódio .carbonato de cálcio .vitamina D3 .furosemda .nifedipina .sulfa	.incontinência urinária .poliúria .hipertensão arterial	iniciou hemodiálise 5 dias após a consulta
03	E.A.K.	8,3	sim	nega	nega	.cateterismo vesical intermitente	.incontinência urinária .poliúria	não
04	V.L.C.	6,6	sim	nega	nega	.ampicilina .mebendazol	.nega	não
05	T.R.M.	4,4	parou 28 dias intermitentes	nega	.bronquite .pneumonia	.carbonato de cálcio .cefazolina	.anorexia .apatia .poliúria	não
06	M.G.	8,2	sim	nega	nega	.bicarbonato de sódio .carbonato de cálcio .mebendazol .sulfa	.incontinência urinária .poliúria	não
07	P.P.R.	10,4	sim	nega	nega	.bicarbonato de sódio .carbonato de cálcio .vitamina D3 .sulfa .ácido fólico	.incontinência urinária .poliúria	não
08	V.O.G.	12,8	sim	nega	nega	.cateterismo vesical intermitente .bicarbonato de sódio .carbonato de cálcio .ácido nalidixico	.incontinência urinária	não
09	I.L.S.	9,8	sim	nega	nega	.carbonato de cálcio .vitamina D3 .sulfa	.nega	não
10	R.R.M.	6,9	sim	nega	nega	.cateterismo vesical intermitente .bicarbonato de sódio .carbonato de cálcio .vitamina D3 .furadantina .sulfato ferroso	.incontinência urinária	não

ANEXO 5 - DADOS DE ANAMNESE - 9º MÊS

CASO		IDADE	ADMINISTRAÇÃO CORRETA DA MEDICAÇÃO	EFEITOS COLATERAIS	DOENÇAS INTERCORRENTES	TRATAMENTO ATUAL	SINTOMAS ATUAIS	MUDANÇA NO PLANO TERAPÊUTICO
Nº	NOME							
01	S.E.L.	12,3	sim	nega	nega	.dieta hipossódica .captopril	.hipertensão arterial	não
02	J.S.L.	6,7	sim	nega	.infecção urinária	.hemodiálise .cateterismo vesical intermitente .carbonato de cálcio .vitamina D3 .sulfa .sulfato ferroso	.incontinência urinária .poliúria	não
03	E.A.K.	8,6	não usou 6 dias intermitentes	nega	nega	.cateterismo vesical intermitente .bicarbonato de sódio	.incontinência urinária .poliúria	não
04	V.L.C.	6,8	não usou 4 dias intermitentes	nega	nega	.ampicilina .tiabendazol	.nega	não
05	T.R.M.	4,7	não usou 4 dias intermitentes	nega	nega	.carbonato de cálcio .vitamina D3 .sulfato ferroso	.poliúria	não
06	M.G.	8,5	sim	nega	nega	.bicarbonato de sódio .vitamina D3 .sulfa	.incontinência urinária .poliúria	não
07	P.P.R.	10,7	parou 8 dias antes da consulta	nega	nega	.bicarbonato de sódio .carbonato de cálcio .vitamina D3 .sulfa .ácido fólico	.incontinência urinária .poliúria	não
08	V.O.G.	13,0	sim	nega	nega	.cateterismo vesical intermitente .bicarbonato de sódio .carbonato de cálcio .ácido nalidíxico	.incontinência urinária	não
09	I.L.S.	10,0	sim	nega	nega	.carbonato de cálcio .sulfato ferroso .sulfa .ácido nalidíxico	.nega	não
10	R.R.M.	7,1	sim	nega	nega	.cateterismo vesical intermitente .bicarbonato de sódio .carbonato de cálcio .vitamina D3 .sulfa	.incontinência urinária	não

ANEXO 6 - DADOS DE ANAMNESE - 12º MÊS

CASO		IDADE	ADMINISTRAÇÃO CORRETA DA MEDICAÇÃO	EFEITOS COLATERAIS	DOENÇAS INTERCORRENTES	TRATAMENTO ATUAL	SINTOMAS ATUAIS	MUDANÇA NO PLANO TERAPÊUTICO
Nº	NOME							
01	S.E.L.	12,5	sim	nega	nega	.dieta hipossódica .captopril	.hipertensão arterial	não
02	J.S.L.	6,9	sim	nega	nega	.hemodiálise .cateterismo vesical intermitente .carbonato de cálcio .vitamina D3 .sulfa .sulfato ferroso	.incontinência urinária .poliúria	não
03	E.A.K.	8,9	não usou 3 dias intermitentes	nega	infecção urinária	.cateterismo vesical intermitente .bicarbonato de sódio	.incontinência urinária .poliúria	não
04	V.L.C.	7,1	não usou 5 dias intermitentes	nega	nega	.bicarbonato de sódio	.nega	não
05	T.R.M.	4,9	não usou 37 dias contínuos	nega	bronquite	.carbonato de cálcio .vitamina D3 .sulfato ferroso	.poliúria	não
06	M.G.	8,7	sim	nega	nega	.bicarbonato de sódio .vitamina D3 .sulfa	.incontinência urinária .poliúria	não
07	P.P.R.	10,9	sim	nega	nega	.bicarbonato de sódio .carbonato de cálcio .vitamina D3 .sulfa	.incontinência urinária .poliúria	não
08	V.O.G.	13,3	não usou 8 dias contínuos	nega	nega	.cateterismo vesical intermitente .bicarbonato de sódio .carbonato de cálcio .ácido nalidíxico	.incontinência urinária	não
09	I.L.S.	10,3	sim	nega	nega	.carbonato de cálcio .sulfato ferroso .sulfa .vitamina D3	.nega	não
10	R.R.M.	7,4	sim	nega	nega	.cateterismo vesical intermitente .bicarbonato de sódio .carbonato de cálcio .vitamina D3 .sulfa	.incontinência urinária	não

ANEXO 7 - DADOS DE EXAME FÍSICO - INÍCIO DO TRATAMENTO

CASO	IDADE	FC	FR	PA	ESTATURA	DESVIO PADRÃO DA MÉDIA ESTATURAL	PESO (Kg)	PC (cm)	ENVERGADURA (cm)	SEGMENTO INFERIOR (cm)	SEGMENTO SUPERIOR INFERIOR (cm)	PUBERDADE				VELOCIDADE DE CRESCIMENTO (cm/ano)
												MAMAS (TANNER)	PÊLOS PUBÍANOS (TANNER)	TESTÍCULOS (PRADER)	PÊNIS (cm)	
01 S.E.L.	11,5	108	22	150 x 110	132,2	-2,23	26,4	50,2	125,5	69,1	0,91	I	I	-	-	4,51
02 J.S.L.	5,9	108	22	130 x 90	101,8	-2,17	13,3	50,2	101,0	49,0	1,07	I	I	-	-	4,46
03 E.A.K.	7,8	100	18	100 x 70	110,2	-2,45	22,5	51,0	115,0	52,0	1,11	I	I	-	-	5,71
04 V.L.C.	6,0	112	24	110 x 60	96,0	-3,45	13,8	49,0	93,0	45,0	1,13	I	I	-	-	3,57
05 T.R.M.	3,8	110	26	90 x 60	84,2	-3,78	10,2	44,5	81,0	42,0	1,00	-	I	2	4,0	7,37
06 M.G.	7,7	112	24	110 x 80	103,3	-3,81	18,3	49,5	104,0	48,0	1,15	-	I	CRIPTOQUÍDICOS	8,5	5,25
07 P.P.R.	9,8	100	26	110 x 80	110,8	-4,05	18,4	48,0	110,8	54,0	1,05	-	I	2	6,0	3,53
08 V.O.G.	12,2	84	24	120 x 80	126,6	-3,32	24,2	51,3	125,6	64,0	0,98	-	I	2	5,0	5,04
09 I.L.S.	9,3	120	22	100 x 75	102,0	-5,51	15,6	49,2	99,5	50,0	1,04	I	I	-	-	2,73
10 R.R.M.	6,4	104	20	100 x 80	104,1	-2,45	15,1	51,0	103,0	-	-	-	I	2	5,0	5,28

ANEXO 8 - DADOS DE EXAME FÍSICO - 3º MÊS

CASO		IDADE	FC	FR	PA (mmHg)	ESTATURA (cm)	DESVIO	PESO (Kg)	PC (cm)	ENVERGADURA (cm)	SEGMENTO INFERIOR (cm)	SEGMENTO	PUBERDADE			
Nº	NOME						PADRÃO DA MÉDIA ESTATURAL					SUPERIOR (cm)	MAMAS (TANNER)	PÊLOS PUBICANOS (TANNER)	TESTÍCULOS (PRADER)	PÊNIS (cm)
01	S.E.L.	11,8	76	20	120 x 80	135,2	-2,09	27,3	50,5	128,7	71,0	0,90	I-II	I	-	-
02	J.S.L.	6,1	120	20	100 x 60	104,2	-2,00	14,2	50,5	103,4	50,0	1,08	I	I	-	-
03	E.A.K.	8,1	100	18	100 x 70	113,0	-2,24	24,0	51,0	118,6	53,0	1,13	I	I	-	-
04	V.L.C.	6,3	104	20	110 x 70	98,2	-3,26	14,8	50,0	95,0	45,0	1,18	I	I	-	-
05	T.R.M.	4,1	104	24	110 x 60	87,2	-3,47	10,5	45,0	83,5	42,5	1,05	-	I	2	4,5
06	M.G.	8,0	116	28	95 x 60	105,2	-3,68	18,4	50,0	106,2	49,0	1,14	-	I	CRIPTORQUÍDICOS	8,5
07	P.P.R.	10,1	88	24	100 x 70	113,8	-3,80	20,0	48,0	114,0	55,5	1,05	-	I	2	6,0
08	V.O.G.	12,5	80	22	100 x 50	129,8	-3,02	23,8	51,2	130,2	65,0	0,99	-	I	2	5,5
09	I.L.S.	9,6	120	24	110 x 70	104,3	-4,98	17,1	50,2	106,8	50,5	1,06	I	I	-	-
10	R.R.M.	6,6	96	22	100 x 70	107,0	-2,15	17,0	51,5	106,0	-	-	-	I	2	5,0

ANEXO 9 - DADOS DE EXAME FÍSICO - 6º MÊS

CASO	IDADE	FC	FR	PA	ESTATURA	DESVIO	PESO	PC	ENVERGADURA	SEGMENTO	SEGMENTO	PUBERDADE				VELOCIDADE	
						PADRÃO					SUPERIOR	MAMAS	PÊLOS PUBIANOS	TESTÍCULOS	PÊNIS		DE
Nº	NOME			(mmHg)	(cm)	MÉDIA	(Kg)	(cm)	(cm)	(cm)	INFERIOR	(TANNER)	(TANNER)	(PRADER)	(cm)	(cm/ano)	
						ESTATURAL					(cm)						
01	S.E.L.	12,0	88	22	110 x 80	138,0	-1,92	27,8	50,2	131,0	72,0	0,91	II	I	-	-	11,63
02	J.S.L.	6,4	112	24	120 x 70	105,8	-1,95	14,2	51,0	105,2	50,5	1,09	I	I	-	-	7,69
03	E.A.K.	8,3	102	16	120 x 70	116,0	-1,90	24,6	50,5	121,7	54,0	1,14	I	I	-	-	11,60
04	V.L.C.	6,6	100	20	120 x 70	101,2	-2,96	15,4	49,0	98,9	47,0	1,15	I	I	-	-	9,81
05	T.R.M.	4,4	148	36	90 x 60	90,5	-3,15	10,2	45,0	88,3	44,5	1,03	-	I	2	5,0	9,55
06	M.G.	8,2	104	24	90 x 60	107,1	-3,54	19,5	50,5	109,0	50,0	1,14	-	I	CRIPTORQUÍDICOS	8,5	7,45
07	P.P.R.	10,4	80	28	100 x 70	116,5	-3,56	20,1	48,5	116,1	57,5	1,02	-	I	2	6,0	9,50
08	V.O.G.	12,8	86	20	90 x 70	131,9	-2,93	25,7	51,5	132,2	67,0	0,96	-	I	3	5,5	9,72
09	I.L.S.	9,8	96	20	130 x 90	107,0	-4,74	17,5	51,5	107,5	53,0	1,01	II	I	-	-	10,00
10	R.R.M.	6,9	96	24	100 x 70	109,8	-1,90	17,8	52,0	108,2	-	-	-	I	2	5,0	10,56

ANEXO 10 - DADOS DE EXAME FÍSICO - 9º MÊS

CASO		IDADE	FC	FR	PA (mmHg)	ESTATURA (cm)	DESVIO	PESO (Kg)	PC (cm)	ENVERGADURA (cm)	SEGMENTO INFERIOR (cm)	SEGMENTO	PUBERDADE			
Nº	NOME						PADRÃO DA MÉDIA ESTATURAL					SUPERIOR (cm)	MAMAS (TANNER)	PÉLOS PUBIANOS (TANNER)	TESTÍCULOS (PRADER)	PÊNIS (cm)
01	S.E.L.	12,3	76	20	150 x 100	140,3	-1,93	30,0	51,0	134,0	74,0	0,89	II	I	-	-
02	J.S.L.	6,7	120	24	100 x 55	107,0	-1,99	15,7	51,0	108,0	52,0	1,05	I	I	-	-
03	E.A.K.	8,6	88	16	100 x 80	118,0	-1,79	26,0	52,0	124,0	58,0	1,03	I	I	-	-
04	V.L.C.	6,8	98	20	110 x 80	103,3	-2,79	15,0	50,0	99,0	49,0	1,10	I	I	-	-
05	T.R.M.	4,7	120	20	90 x 50	91,5	-3,23	11,1	45,5	88,4	46,0	0,98	-	I	2	4,7
06	M.G.	8,5	98	28	100 x 60	109,1	-3,39	20,0	50,5	109,5	52,0	1,09	-	I	CRIPTORQUÍDICOS	8,5
07	P.P.R.	10,7	68	26	110 x 70	117,5	-3,64	20,0	48,5	117,0	58,0	1,02	-	I	2	6,0
08	V.O.G.	13,0	88	24	90 x 70	133,5	-2,90	26,2	52,5	134,8	68,0	0,96	-	I	3	5,5
09	I.L.S.	10,0	96	24	120 x 70	109,8	-4,49	19,0	51,5	109,6	54,0	1,03	II	I	-	-
10	R.R.M.	7,1	88	16	100 x 70	112,3	-1,67	19,4	52,0	109,3	-	-	-	I	2	5,0

ANEXO 11 - DADOS DE EXAME FÍSICO - 12º MÊS

CASO	IDADE	FC	FR	PA	ESTATURA	DESVIO	PESO	PC	ENVERGADURA	SEGMENTO		PUBERDADE				VELOCIDADE DE CRESCIMENTO		
						PADRÃO DA MÉDIA ESTATURAL				INFERIOR	SUPERIOR	MAMAS (TANNER)	PÊLOS PUBICANOS (TANNER)	TESTÍCULOS (PRADER)	PÊNIS (cm)			
Nº	NOME			(mmHg)	(cm)		(Kg)	(cm)	(cm)	(cm)	(cm)	(cm)					(cm/ano)	
01	S.E.L.	12,5	78	16	130 x 95	141,4	-2,09	31,0	51,3	133,0	75,0	0,88	II	II	-	-	9,20	
02	J.S.L.	6,9	128	28	120 x 60	109,3	-1,82	16,5	52,0	110,5	53,5	1,04	I	I	-	-	-	
03	E.A.K.	8,9	88	20	80 x 50	120,0	-1,70	26,3	52,5	123,2	59,0	1,03	I	I	-	-	9,33	
04	V.L.C.	7,1	96	20	140 x 90	104,5	-2,82	16,2	50,5	100,0	50,0	1,09	I	I	-	-	8,10	
05	T.R.M.	4,9	140	24	80 x 50	93,2	-3,14	11,5	45,5	89,5	45,5	1,04	-	I	2	5,0	-	
06	M.G.	8,7	80	24	100 x 60	110,3	-3,40	19,7	50,5	110,2	51,0	1,16	-	I	CRIPTORQUÍDICOS		8,5	6,93
07	P.P.R.	10,9	64	24	90 x 50	118,5	-3,61	20,3	49,0	118,5	58,0	1,04	-	I	2	5,0	6,94	
08	V.O.G.	13,3	60	20	80 x 50	135,2	-2,90	27,2	52,0	135,6	69,0	0,95	-	I	3	5,5	8,28	
09	I.L.S.	10,3	92	24	100 x 70	112,7	-4,22	20,3	51,5	111,5	56,0	1,01	III	II	-	-	10,70	
10	R.R.M.	7,4	100	20	100 x 70	114,2	-1,60	18,8	52,0	110,2	-	-	-	-	2	5,0	9,62	

ANEXO 12 - EXAMES COMPLEMENTARES - INÍCIO DO TRATAMENTO

CASO		PARCIAL DE URINA							UROCULTURA	PARASITOLÓGICO DE FEZES
Nº	NOME	pH	D.U.	GLIC.	PROT.	HEMÁC.	LEUC.	NITR.		
01	S.E.L.	6,5	1008	neg	traços	+	++	neg	negativa	negativo
02	J.S.L.	9,0	1006	neg	+	++	+++	neg	negativa	negativo
03	E.A.K.	6,5	1008	neg	neg	neg	+++	neg	negativa	negativo
04	V.L.C.	6,5	1007	neg	neg	neg	++	neg	negativa	<i>Trichuris trichiura</i>
05	T.R.M.	8,0	1010	neg	neg	neg	++	neg	negativa	negativo
06	M.G.	7,0	1005	++	neg	neg	++	neg	negativa	<i>Ascaris lumbricoides</i>
07	P.P.R.	6,5	1006	neg	neg	++	+++	neg	duas bactérias (maior 10 ⁵ colônias)	negativo
08	V.O.G.	7,0	1009	neg	neg	neg	++	neg	negativa	<i>Ascaris lumbricoides</i>
09	I.L.S.	6,0	1005	+	neg	raras	raras	neg	negativa	negativo
10	R.R.M.	6,0	1005	neg	+	+++	+++	posit	<i>Streptococcus vividans</i>	negativo

ANEXO 13 - EXAMES COMPLEMENTARES - 3º MÊS

CASO		PARCIAL DE URINA							UROCULTURA	PARASITOLÓGICO DE FEZES
Nº	NOME	pH	D.U.	GLIC.	PROT.	HEMÁC.	LEUC.	NITR.		
01	S.E.L.	6,5	1008	++	+	neg	+	neg	negativa	<i>Ascaris lumbricoides</i> <i>Endolimax nana</i>
02	J.S.L.	7,0	1008	+	+	neg	++	neg	negativa	negativo
03	E.A.K.	7,0	1008	neg	neg	neg	+++	neg	negativa	negativo
04	V.L.C.	8,5	1007	neg	neg	+	+++	posit	<i>Staphylococcus aureus</i>	<i>Trichuris trichiura</i>
05	T.R.M.	5,0	1008	neg	traços	neg	+	neg	negativa	negativo
06	M.G.	7,0	1005	++	++	+++	++	neg	negativa	negativo
07	P.P.R.	6,5	1006	neg	traços	++	+++	posit	duas bactérias (maior 10 ⁵ colônias)	negativo
08	V.O.G.	6,0	1011	neg	neg	neg	+++	neg	<i>Providencias alcalifaciens</i>	negativo
09	I.L.S.	8,0	1006	neg	neg	neg	++	neg	negativa	<i>Hymenolepis nana</i>
10	R.R.M.	8,5	1008	neg	neg	++	+++	posit	<i>Streptococcus vividans</i>	negativo

ANEXO 14 - EXAMES COMPLEMENTARES - 6º MÊS

CASO		PARCIAL DE URINA							UROCULTURA	PARASITOLÓGICO DE FEZES
Nº	NOME	pH	D.U.	GLIC.	PROT.	HEMÁC.	LEUC.	NITR.		
01	S.E.L.	5,5	1007	+	+	neg	++	neg	negativa	negativo
02	J.S.L.	9,0	1007	neg	+	++	++	neg	negativa	negativo
03	E.A.K.	7,5	1007	neg	neg	+	+++	neg	negativa	negativo
04	V.L.C.	8,0	1006	neg	traços	+	+	neg	negativa	<i>Trichuris trichiura</i>
05	T.R.M.	8,0	1007	neg	neg	neg	++	neg	negativa	negativo
06	M.G.	6,5	1006	neg	+	++	+	neg	negativa	negativo
07	P.P.R.	7,0	1008	neg	neg	++	++	neg	duas bactérias (maior 10 ⁵ colônias)	<i>Ascaris lumbricoides</i>
08	V.O.G.	8,0	1008	neg	neg	neg	++	neg	negativa	<i>Ascaris lumbricoides</i> <i>Entamoeba coli</i> <i>Endolimax nana</i>
09	I.L.S.	7,0	1006	neg	traços	neg	++	neg	negativa	<i>Hymenolepis nana</i> <i>Endolimax nana</i>
10	R.R.M.	7,0	1008	neg	neg	++	++	neg	duas bactérias (mior 10 ⁵ colônias)	negativo

ANEXO 15 - EXAMES COMPLEMENTARES - 9º MÊS

CASO		PARCIAL DE URINA							UROCULTURA	PARASITOLÓGICO DE FEZES
Nº	NOME	pH	D.U.	GLIC.	PROT.	HEMÁC.	LEUC.	NITR.		
01	S.E.L.	8,0	1010	+	neg	neg	++	neg	negativa	negativo
02	J.S.L.	8,0	1010	+	neg	neg	+++	neg	negativa	negativo
03	E.A.K.	7,5	1004	neg	++	++	++++	neg	negativa	negativo
04	V.L.C.	6,0	1008	neg	neg	neg	+	neg	negativa	negativo
05	T.R.M.	6,5	1010	neg	neg	neg	++	neg	negativa	negativo
06	M.G.	5,5	1005	+	+	+	+	neg	duas bactérias (maior 10 ⁵ colônias)	negativo
07	P.P.R.	7,0	1006	neg	++	++	+++	posit	contaminação	<i>Giardia lamblia</i>
08	V.O.G.	6,5	1013	neg	neg	neg	++	neg	<i>Enterococcus faecalis</i>	<i>Endolimax nana</i>
09	I.L.S.	7,0	1008	neg	neg	neg	++	neg	negativa	negativo
10	R.R.M.	8,0	1008	neg	traços	++	+++	neg	contaminação	negativo

ANEXO 16 - EXAMES COMPLEMENTARES - 12º MÊS

CASO		PARCIAL DE URINA							UROCULTURA	PARASITOLÓGICO DE FEZES
Nº	NOME	pH	D.U.	GLIC.	PROT.	HEMÁC.	LEUC.	NITR.		
01	S.E.L.	6,0	1005	++	++	neg	+	neg	negativa	<i>Ascaris lumbricoides</i>
02	J.S.L.	8,0	1008	++	traços	++	+++	neg	negativa	negativo
03	E.A.K.	7,0	1010	neg	neg	++	+++	posit	bacilos gram +	negativo
04	V.L.C.	6,5	1008	neg	neg	+	++	neg	negativa	negativo
05	T.R.M.	6,0	1015	neg	neg	neg	++	neg	negativa	negativo
06	M.G.	7,5	1005	+	neg	neg	++	neg	contaminação	negativo
07	P.P.R.	7,0	1010	neg	neg	++	+++	neg	contaminação	<i>Giardia lamblia</i>
08	V.O.G.	6,5	1010	neg	neg	neg	+++	neg	<i>Streptococcus vividans</i>	negativo
09	I.L.S.	6,5	1014	neg	neg	+	++	neg	negativa	negativo
10	R.R.M.	8,0	1010	neg	+	++	+++	posit	contaminação	negativo

ANEXO 17 - EXAMES COMPLEMENTARES - INÍCIO DO TRATAMENTO

CASO		HEMOGRAMA													PLAQUETAS	RADIOGRAFIA
Nº	NOME	HM x10 ⁶	HG g/dl	HT %	VCM fL	HCM pg	CHCM g/dl	LEU x10 ³	SEG %	BAST %	LINF %	MONO %	EOS %	BAS %		(IDADE ÓSSEA)
01	S.E.L.	5,03	14,0	42,6	84,7	27,9	32,9	9,3	50	4	31	5	9	1	359.000	10,0
02	J.S.L.	4,48	12,2	37,4	83,5	27,1	32,4	7,2	35	2	51	7	3	1	235.000	3,6
03	E.A.K.	4,81	14,3	42,9	89,2	29,6	33,2	11,8	44	5	43	2	6	0	245.000	6,9
04	V.L.C.	3,81	10,6	33,5	87,9	27,8	31,6	17,5	35	8	21	2	34	0	255.000	3,0
05	T.R.M.	5,14	13,2	39,5	76,9	25,6	33,4	14,1	34	7	47	5	7	0	223.000	4,0
06	M.G.	5,24	13,5	42,3	80,8	25,9	32,0	12,4	62	3	26	3	7	0	300.000	8,0
07	P.P.R.	3,79	10,0	31,1	82,0	26,5	32,3	6,5	67	7	19	4	3	0	167.000	8,0
08	V.O.G.	4,67	11,7	36,8	78,9	25,2	31,9	8,3	46	9	38	4	3	0	227.000	9,0
09	I.L.S.	4,15	11,5	34,5	83,0	27,7	33,4	6,7	40	5	51	1	3	0	262.000	5,9
10	R.R.M.	4,05	11,6	35,6	87,9	28,6	32,5	16,1	37	1	55	4	4	0	428.000	5,0

ANEXO 18 - EXAMES COMPLEMENTARES - 3º MÊS

CASO		HEMOGRAMA												PLAQUETAS	
Nº	NOME	HM x10 ⁶	HG g/dl	HT %	VCM fL	HCM pg	CHCM g/dl	LEU x10 ³	SEG %	BAST %	LINF %	MONO %	EOS %	BAS %	
01	S.E.L.	4,73	13,4	39,6	83,8	28,4	33,9	7,6	49	5	35	6	4	1	345.000
02	J.S.L.	3,29	9,0	28,1	85,4	27,4	32,1	7,6	35	9	49	1	6	0	233.000
03	E.A.K.	4,52	13,6	40,3	89,2	30,0	33,7	9,7	43	3	39	6	9	0	247.000
04	V.L.C.	3,61	9,9	30,6	84,9	27,4	32,3	14,5	44	10	24	2	20	0	295.000
05	T.R.M.	5,19	12,8	39,5	76,0	24,5	32,3	16,7	32	5	50	2	8	0	381.000
06	M.G.	5,24	13,5	41,8	79,8	25,8	32,3	10,4	58	5	28	4	4	0	377.000
07	P.P.R.	3,90	10,1	31,6	81,0	25,8	31,9	8,4	56	6	28	2	8	0	245.000
08	V.O.G.	4,66	11,7	36,3	77,9	25,1	32,2	8,8	31	4	58	4	3	0	169.000
09	I.L.S.	4,18	11,6	35,1	84,0	27,9	33,1	7,9	25	7	55	6	7	0	242.000
10	R.R.M.	4,29	12,2	37,2	86,7	28,5	32,9	9,0	16	10	68	2	4	0	277.000

ANEXO 19 - EXAMES COMPLEMENTARES - 6º MÊS

CASO		HEMOGRAMA												PLAQUETAS	
Nº	NOME	HM x10 ⁶	HG g/dl	HT %	VCM fL	HCM pg	CHCM g/dl	LEU x10 ³	SEG %	BAST %	LINF %	MONO %	EOS %	BAS %	
01	S.E.L.	5,08	14,3	43,2	85,0	28,1	33,1	7,8	52	2	36	4	5	1	328.000
02	J.S.L.	3,10	9,0	26,9	86,9	29,0	33,3	9,1	33	3	48	8	7	0	249.000
03	E.A.K.	4,40	13,5	29,6	89,9	30,6	34,1	9,8	33	2	49	3	10	0	271.000
04	V.L.C.	4,11	11,3	34,7	84,3	27,4	32,5	13,3	58	14	36	2	40	0	265.000
05	T.R.M.	1,87	4,4	15,6	83,3	23,7	28,5	22,7	31	24	37	1	3	0	850.000
06	M.G.	5,05	13,1	39,7	78,7	25,9	33,0	11,0	58	4	16	4	18	0	313.000
07	P.P.R.	3,96	10,6	32,5	82,2	26,8	32,6	9,1	40	6	26	3	23	1	242.000
08	V.O.G.	4,42	11,1	34,8	78,7	25,1	31,9	7,1	44	12	35	2	5	2	238.000
09	I.L.S.	4,44	12,3	37,4	84,2	27,6	32,9	8,3	36	2	46	8	6	0	193.000
10	R.R.M.	4,03	11,7	35,1	86,9	29,1	33,5	9,2	42	14	35	4	3	0	278.000

ANEXO 20 - EXAMES COMPLEMENTARES - 9º MÊS

CASO		HEMOGRAMA											PLAQUETAS		
Nº	NOME	HM x10 ⁶	HG g/dl	HT %	VCM fL	HCM pg	CHCM g/dl	LEU x10 ³	SEG %	BAST %	LINF %	MONO %	EOS %	BAS %	
01	S.E.L.	5,59	12,7	39,0	85,0	27,7	32,6	9,2	52	5	29	3	11	0	387.000
02	J.S.L.	2,15	6,3	19,6	91,0	29,5	32,4	8,5	37	5	42	9	6	0	171.000
03	E.A.K.	4,43	13,2	39,8	89,6	29,8	33,3	11,9	49	1	36	4	10	0	309.000
04	V.L.C.	4,19	11,4	35,8	85,2	27,3	32,0	13,3	33	1	33	3	30	0	254.000
05	T.R.M.	4,21	9,5	29,9	71,1	22,5	31,7	17,1	48	5	33	3	10	1	645.000
06	M.G.	5,00	13,1	40,1	80,0	26,2	32,8	10,7	54	6	16	2	22	0	313.000
07	P.P.R.	3,74	9,9	30,6	81,9	26,6	32,4	8,7	62	3	29	3	3	0	263.000
08	V.O.G.	4,79	11,7	37,3	77,9	24,4	31,4	6,3	49	2	36	8	5	0	292.000
09	I.L.S.	4,33	12,3	37,0	85,4	28,5	33,3	9,4	42	2	38	6	12	0	234.000
10	R.R.M.	3,82	10,3	33,4	87,6	26,9	30,7	7,2	38	14	44	3	1	0	300.000

ANEXO 21 - EXAMES COMPLEMENTARES - 12º MÊS

CASO		HEMOGRAMA													PLAQUETAS	RADIOGRAFIA
Nº	NOME	HM x10 ⁶	HG g/dl	HT %	VCM fL	HCM pg	CHCM g/dl	LEU x10 ³	SEG %	BAST %	LINF %	MONO %	EOS %	BAS %		(IDADE ÓSSEA)
01	S.E.L.	4,39	12,5	37,1	84,7	28,4	33,6	10,3	51	3	32	8	6	0	357.000	11,0
02	J.S.L.	1,70	5,3	15,4	90,3	31,4	34,8	8,0	45	8	40	1	5	1	141.000	5,0
03	E.A.K.	4,37	13,1	39,6	90,6	30,0	33,1	10,7	39	1	43	5	11	0	280.000	7,9
04	V.L.C.	3,87	10,7	32,7	84,4	27,5	32,6	8,0	26	16	38	2	18	0	218.000	3,6
05	T.R.M.	3,88	8,0	27,5	70,9	20,7	29,2	18,6	33	15	40	2	10	0	860.000	4,6
06	M.G.	4,87	13,0	39,2	80,4	26,7	33,1	6,9	42	14	30	2	11	1	337.000	9,0
07	P.P.R.	3,42	8,9	28,1	82,2	26,1	31,8	6,0	47	10	35	3	5	0	250.000	9,0
08	V.O.G.	4,20	10,9	33,3	79,3	26,0	32,8	5,4	38	12	41	6	3	0	206.000	10,0
09	I.L.S.	4,54	13,1	39,0	85,8	28,7	33,5	9,1	48	1	41	4	6	0	249.000	7,9
10	R.R.M.	3,71	9,9	31,1	83,9	26,6	31,7	9,9	42	15	32	8	3	0	442.000	6,0

ANEXO 22 - EXAMES COMPLEMENTARES - INÍCIO DO TRATAMENTO

CASO													GASOMETRIA								
	Na	K	Ca	P	U	C	Glic.	F.A.	Frut.	Colest.	Trigl.				V.F.G.	T3	T4	TSH	INSULINA		
Nº	NCME	mmol/L	mmol/L	mmol/L	mmol/L	µmol/L	mmol/L	UI/L	mmol/L	mmol/L	mmol/L	pH	pCO ₂	BIC mEq/L	BE	ml/min/ 1,73m ²	nmol/L	nmol/L	mU/L	pmol/L	
01	S.E.L.	126	4,4	2,4	1,2	13,4	185,6	4,4	411	2,37	4,6	0,6	7,34	32,7	17,3	-7,2	28,5	2,6	180,1	4,9	21,5
02	J.S.L.	135	4,7	2,8	1,1	33,0	371,3	3,8	646	2,92	4,3	1,7	7,38	19,1	11,2	-12,1	10,9	1,8	128,7	3,9	161,4
03	E.A.K.	149	4,3	2,3	1,2	14,0	141,4	4,1	641	2,44	3,9	0,6	7,30	33,5	16,3	-8,9	31,2	2,1	109,4	8,9	68,2
04	V.L.C.	147	5,2	2,6	1,3	10,5	212,1	4,5	447	2,39	3,4	0,7	7,24	34,9	15,2	-10,6	18,1	2,0	135,0	6,8	10,8
05	T.R.M.	147	5,4	2,6	1,4	6,2	88,4	5,1	551	2,52	4,2	1,8	7,38	39,0	23,4	-0,8	38,1	3,1	154,4	2,2	10,8
06	M.G.	151	4,4	2,6	1,3	7,8	123,8	5,4	639	2,19	3,5	0,8	7,34	37,1	19,7	-5,2	33,4	1,8	105,5	0,9	45,9
07	P.P.R.	138	3,5	2,2	1,1	8,2	150,3	4,9	351	2,23	3,4	0,5	7,29	34,5	17,1	-7,8	29,5	2,0	122,3	2,2	19,4
08	V.O.G.	138	4,5	2,4	1,2	7,8	132,6	5,4	351	2,36	5,3	0,5	7,36	36,3	20,6	-3,7	38,2	2,0	122,2	1,4	21,5
09	I.L.S.	134	2,9	2,1	1,3	13,9	159,1	4,4	313	2,34	3,4	0,6	7,32	30,8	16,1	-8,0	25,6	2,0	122,2	3,8	-
10	R.R.M.	144	3,7	2,5	1,1	15,9	221,0	4,1	401	2,42	2,9	0,6	7,21	31,7	12,9	-13,0	18,8	1,7	154,4	1,9	23,7

ANEXO 23 - EXAMES COMPLEMENTARES - 3º MÊS

CASO												GASOMETRIA								
Nº	NOME	Na	K	Ca	P	U	C	Glic.	F.A.	Colest.	Trigl.	pH	pCO ₂	BIC	BE	V.F.G.	T3	T4	TSH	INSULINA
		mmol/L	mmol/L	mmol/L	mmol/L	mmol/L	µmol/L	mmol/L	UI/L	mmol/L	mmol/L			mEq/L		ml/min/ 1,73m ²	nmol/L	nmol/L	mU/L	pmol/L
01	S.E.L.	138	3,5	2,8	1,7	10,2	167,9	4,7	548	3,9	1,0	7,30	41,9	20,7	-5,2	32,2	2,3	154,4	3,9	62,4
02	J.S.L.	143	4,8	2,6	1,2	24,5	371,3	5,2	991	4,2	1,2	7,37	31,2	18,5	-4,9	11,2	1,8	135,1	2,1	28,0
03	E.A.K.	137	4,2	2,3	1,7	15,5	114,9	4,3	933	4,5	1,4	7,30	35,4	17,3	-8,0	39,3	2,4	124,8	7,2	115,0
04	V.L.C.	137	5,6	2,4	1,5	17,0	203,3	4,1	399	3,7	1,2	7,25	40,8	17,8	-8,8	19,3	3,1	128,7	5,4	23,7
05	T.R.M.	147	4,4	2,5	1,5	7,0	97,2	4,2	461	3,8	1,5	7,25	47,7	21,3	-5,5	35,9	2,8	135,1	1,9	10,7
06	M.G.	138	4,6	2,6	1,3	3,8	123,8	4,4	656	4,0	1,7	7,35	33,9	18,8	-5,3	33,9	1,9	141,6	0,8	35,9
07	P.P.R.	141	4,7	2,4	1,6	9,5	150,2	4,7	426	3,1	0,6	7,32	35,6	18,5	-6,2	30,3	2,8	141,6	4,3	34,4
08	V.O.G.	137	4,7	2,4	1,3	6,8	106,0	5,3	353	4,6	0,8	7,32	33,6	17,3	-7,3	49,0	1,9	102,9	1,2	23,7
09	I.L.S.	138	4,2	2,4	1,6	11,0	168,0	4,7	482	3,6	0,7	7,33	35,1	18,8	-5,7	24,8	2,3	128,7	4,5	21,5
10	R.R.M.	140	4,8	2,5	1,5	15,9	185,6	4,8	463	3,2	1,0	7,24	26,9	11,8	-13,1	23,3	1,9	128,7	4,3	10,8

ANEXO 24 - EXAMES COMPLEMENTARES - 6º MÊS

CASO													GASOMETRIA								
	Na	K	Ca	P	U	C	Glic.	F.A.	Frut.	Colest.	Trigl.				V.F.G.	T3	T4	TSH	INSULINA		
Nº	NOME	mmol/L	mmol/L	mmol/L	mmol/L	mmol/L	µmol/L	mmol/L	UI/L	mmol/L	mmol/L	mmol/L	pH	pCO ₂	BIC mEq/L	BE	ml/min/ 1,73m ²	mmol/L	mmol/L	mU/L	pmol/L
01	S.E.L.	133	3,6	2,7	1,6	15,9	176,8	4,4	613	2,75	3,9	1,1	7,27	41,5	19,6	-6,3	31,2	2,8	119,7	3,3	16,6
02	J.S.L.	140	4,1	2,5	1,0	36,2	530,4	5,7	1396	3,38	5,3	2,5	7,40	29,8	18,7	-4,1	8,0	1,6	119,7	1,8	15,4
03	E.A.K.	130	4,0	2,4	1,7	13,9	123,8	4,4	796	2,44	4,2	0,8	7,27	40,3	18,9	-6,9	37,5	1,6	133,4	7,3	69,7
04	V.L.C.	140	4,7	2,4	1,3	14,2	150,3	5,4	526	2,23	3,8	0,8	7,31	33,4	17,3	-7,2	26,9	2,7	110,7	5,5	23,2
05	T.R.M.	138	4,3	2,1	1,4	6,3	70,7	5,0	142	1,62	3,0	2,6	7,38	38,0	22,8	-1,4	51,2	1,2	218,8	1,5	82,3
06	M.G.	139	3,8	2,4	1,3	8,0	123,8	5,5	678	2,42	2,9	0,9	7,28	38,9	18,5	-7,1	34,6	1,4	93,9	1,3	44,3
07	P.P.R.	137	4,8	2,4	1,7	9,3	123,7	5,0	363	2,63	3,8	0,6	7,29	41,4	20,2	-5,5	37,7	1,8	124,8	3,0	13,3
08	V.O.G.	140	4,8	2,5	1,4	7,7	106,1	5,2	370	2,64	4,5	0,6	7,31	42,4	21,6	-3,9	49,7	2,5	154,4	1,8	32,1
09	I.L.S.	144	4,0	2,4	1,5	10,2	141,4	4,7	585	2,66	3,8	0,8	7,29	36,2	18,0	-7,0	30,3	2,6	127,4	5,1	76,7
10	R.R.M.	136	4,9	2,6	1,4	18,4	194,5	4,0	500	2,19	3,2	0,9	7,26	40,1	17,8	-8,1	22,6	1,1	110,9	4,7	28,7

ANEXO 25 - EXAMES COMPLEMENTARES - 9º MÊS

CASO													GASOMETRIA							
	Na	K	Ca	P	U	C	Glic.	F.A.	Colest.	Trigl.				V.F.G.	T3	T4	TSH	INSULINA		
Nº	NOME	mmol/L	mmol/L	mmol/L	mmol/L	mmol/L	µmol/L	mmol/L	UI/L	mmol/L	mmol/L	pH	pCO ₂	BIC mEq/L	BE	ml/min/ 1,73m ²	nmol/L	nmol/L	mU/L	pmol/L
01	S.E.L.	139	4,0	2,1	1,6	10,5	150,3	4,3	467	3,5	0,9	7,28	44,0	21,2	-4,9	37,3	2,5	151,5	4,9	29,7
02	J.S.L.	137	4,3	2,5	1,3	42,4	503,8	6,4	956	4,4	2,2	7,28	31,9	14,6	-11,0	8,5	1,4	100,9	0,9	168,1
03	E.A.K.	144	4,7	2,6	1,3	9,2	123,8	4,0	906	4,2	1,0	7,23	31,9	15,0	-10,8	38,1	1,8	128,2	3,0	276,6
04	V.L.C.	143	4,8	2,3	1,3	12,0	150,3	4,4	454	3,5	0,9	7,28	31,5	14,6	-10,8	27,5	1,9	110,9	3,4	33,4
05	T.R.M.	133	4,2	2,3	1,4	11,8	88,4	6,1	252	3,4	1,1	7,29	46,9	22,4	-3,6	41,4	2,3	117,2	1,7	257,5
06	M.G.	140	3,4	2,5	1,2	4,8	97,2	4,8	712	2,4	1,0	7,38	37,3	22,0	-2,4	44,9	1,4	94,8	1,9	44,0
07	P.P.R.	142	5,4	2,3	1,5	10,0	141,4	5,0	306	3,2	0,4	7,27	32,9	14,8	-10,8	33,2	2,2	136,3	4,0	39,1
08	V.O.G.	140	4,9	2,6	1,7	12,8	114,9	5,5	409	4,4	0,6	7,28	47,4	21,7	-4,2	46,2	1,8	129,8	2,1	65,5
09	I.L.S.	142	3,6	2,5	1,8	14,5	167,9	5,3	579	3,8	0,8	7,28	44,3	20,4	-5,4	26,1	2,0	103,2	4,5	111,8
10	R.R.M.	139	4,3	2,4	1,5	14,7	203,3	4,4	535	3,0	1,1	7,32	32,7	16,7	-8,2	22,1	1,4	125,6	4,9	56,8

ANEXO 26 - EXAMES COMPLEMENTARES - 12º MÊS

CASO													GASOMETRIA								
	Na	K	Ca	P	U	C	Glic.	F.A.	Frut.	Colest.	Trigl.				V.F.G.	T3	T4	TSH	INSULINA		
Nº	NOME	mmol/L	mmol/L	mmol/L	mmol/L	mmol/L	µmol/L	mmol/L	UI/L	mmol/L	mmol/L	mmol/L	pH	pCO ₂	BIC mEq/L	BE	ml/min/ 1,73m ²	nmol/L	nmol/L	mU/L	pmol/L
01	S.E.L.	144	3,7	2,3	1,7	10,7	150,3	5,0	443	2,05	3,4	0,5	7,27	39,3	17,6	-8,4	37,6	2,1	163,8	4,2	84,09
02	J.S.L.	141	5,1	2,4	1,9	32,0	468,5	6,8	819	3,01	4,4	1,3	7,26	26,4	11,6	-14,2	9,3	1,5	122,0	3,1	228,7
03	E.A.K.	143	4,6	2,3	1,3	14,4	123,8	5,4	1713	2,06	4,1	0,9	7,29	33,0	15,6	-9,7	38,8	1,6	115,8	0,1	169,9
04	V.L.C.	136	5,0	2,4	1,4	14,5	159,1	4,7	374	2,18	3,1	0,9	7,29	44,6	20,8	-5,2	26,3	2,4	138,2	5,1	30,2
05	T.R.M.	136	4,0	2,2	1,4	5,0	97,2	4,6	213	1,50	3,5	1,4	7,38	38,9	23,6	-0,5	38,3	3,0	176,5	2,1	151,8
06	M.G.	142	3,3	2,5	1,2	7,2	203,3	5,5	543	1,68	2,3	1,6	7,32	38,0	19,2	-6,1	21,7	1,5	105,8	0,7	193,0
07	P.P.R.	146	5,1	2,6	1,7	8,7	185,6	4,8	308	2,47	3,4	0,5	7,26	37,4	17,2	-8,4	25,5	2,0	151,5	3,6	70,9
08	V.O.G.	138	4,7	2,5	1,6	7,5	97,2	4,5	413	2,18	4,2	0,4	7,35	36,3	19,6	-5,2	55,6	2,3	127,4	1,9	15,3
09	I.L.S.	139	3,3	2,6	1,6	10,8	203,3	5,6	721	2,11	4,4	1,2	7,29	41,0	19,2	-6,6	22,1	2,3	134,1	4,9	70,9
10	R.R.M.	141	4,4	2,4	1,5	18,0	318,2	3,4	399	2,83	3,2	1,1	7,27	39,7	18,0	-7,8	14,5	1,5	92,6	9,0	73,0

ANEXO 27 - DADOS AUXOLÓGICOS E DE FUNÇÃO RENAL - 6 MESES ANTES DO INÍCIO DO TRATAMENTO

CASO		IDADE	ESTATURA (cm)	DESVIO PADRÃO DA MÉDIA ESTATURAL	PESO (Kg)	ENVERGADURA (cm)	SEGMENTO INFERIOR (cm)	SEGMENTO SUPERIOR INFERIOR (cm)	PC (cm)	AVALIAÇÃO LABORATORIAL		
Nº	NOME									URÉIA (mmol/L)	CREATININA (mmol/L)	V.F.G. (ml/min/1,73m ²)
01	S.E.L.	10,9	129,7	-2,00	24,3	122,5	68,8	0,88	50,2	15,3	141,1	36,7
02	J.S.L.	5,3	99,3	-2,07	13,3	99,5	48,0	1,06	49,2	20,3	225,4	17,6
03	E.A.K.	7,3	107,0	-2,52	20,0	111,0	51,5	1,07	50,5	10,2	106,0	40,3
04	V.L.C.	5,5	94,0	-3,31	13,3	90,0	43,5	1,16	47,2	29,7	318,2	11,8
05	T.R.M.	3,2	80,0	-4,03	9,4	77,0	37,5	1,13	43,0	7,8	99,0	32,3
06	M.G.	7,1	100,2	-3,87	16,5	100,7	45,5	1,20	49,0	8,5	79,5	50,4
07	P.P.R.	9,2	109,0	-3,98	17,8	108,4	52,0	1,09	47,0	-	150,2	29,0
08	V.O.G.	11,7	124,0	-3,35	22,7	125,0	63,0	0,97	51,3	5,8	114,9	43,1
09	I.L.S.	8,6	100,2	-4,91	14,8	98,5	50,0	1,00	49,0	18,5	194,5	20,6
10	R.R.M.	5,6	100,3	-2,46	14,9	96,6	48,5	1,06	50,0	13,5	176,8	22,7

ANEXO 28 - EXAMES COMPLEMENTARES - INÍCIO DO TRATAMENTO

CASO		HORMÔNIO DE CRESCIMENTO HUMANO (ng/ml)				GLICEMIA (nmol/L)			
Nº	NOME	BASAL	15'	30'	45'	BASAL	15'	30'	45'
01	S.E.L.	0,9	0,9	1,1	10,0	4,4	1,4	1,6	1,8
02	J.S.L.	1,4	1,1	3,9	2,5	3,8	2,4	1,9	3,2
03	E.A.K.	1,2	1,3	1,7	7,2	4,1	1,2	1,9	1,5
04	V.L.C.	0,9	1,5	8,0	6,5	4,5	0,9	2,8	2,0
05	T.R.M.	0,9	1,8	3,6	1,3	5,1	1,4	2,1	2,5
06	M.G.	0,9	0,9	17,0	20,0	5,4	2,2	2,8	3,2
07	P.P.R.	10,0	5,0	8,0	10,5	4,9	1,3	2,4	2,7
08	V.O.G.	0,9	0,9	0,9	1,6	5,4	1,8	2,1	2,3
09	I.L.S.	1,0	0,9	1,3	1,9	4,4	2,4	2,0	2,7
10	R.R.M.	26,0	26,0	19,0	17,5	4,1	0,0	1,9	1,5

ANEXO 29 - VALORES DE REFERÊNCIA (SISTEMA INTERNACIONAL DE UNIDADES, SI)

	SI	CONVENCIONAL
Sódio	136 - 145 mmol/L	136 - 145 mEq/L
Potássio	3,5 - 5,0 mmol/L	3,5 - 5,0 mEq/L
Cálcio	2,2 - 2,6 mmol/L	9 - 10,5 mg/dl
Fósforo	1,0 - 1,5 mmol/L	3,0 - 4,5 mg/dl
Uréia	1,8 - 9,0 mmol/L	10 - 20 mg/100 ml
Creatinina	< 133 µmol/L	< 1,5 mg/dl
Glicemia (jejum)	4,2 - 6,4 mmol/L	75 - 115 mg/dl
Fosfatase Alcalina	115 - 403 UI/L	115 - 403 UI/L
Frutosamina	1,87 - 2,87 mmol/L	-
Colesterol	< 5,20 mmol/L	< 200 mg/dl
Triglicerídeos	< 1,80 nmol/L	< 160 mg/dl
T3	1,2 - 3,4 nmol/L	75 - 220 ng/dl
T4	51 - 142 nmol/L	4 - 11 µg/dl
TSH	0,6 - 4,6 mU/L	0,6 - 4,6 µU/ml
Insulina	35 - 145 pmol/L	5 - 20 µU/ml
Bicarbonato	18 - 23 mmol/L	18 - 23 mEq/L
