

MARISE VILAS BÔAS PESCADOR

**NÍVEIS SÉRICOS DE IGF-I E IGFBP-3 ATÉ OS 90 DIAS DE VIDA EM  
CRIANÇAS NASCIDAS PEQUENAS PARA A IDADE GESTACIONAL:  
RELAÇÃO COM PARÂMETROS ANTROPOMÉTRICOS**

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

Orientadora:  
Prof.<sup>a</sup> Dr.<sup>a</sup> Margaret Cristina da Silva Boguszewski

CURITIBA  
2000



## Parecer

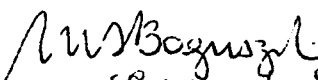
Parecer conjunto dos Professores: *Dra. Margaret Cristina da Silva Boguszewski*, *Dr. Mitsuru Miyaki* e o *Dr. Carlos Alberto Lonqui*, sobre a dissertação: "NÍVEIS SÉRICOS DE IGF-1 E IGFBP-3 ATÉ OS 90 DIAS DE VIDA EM CRIANÇAS NASCIDAS PEQUENAS PARA A IDADE GESTACIONAL: RELAÇÃO COM PARÂMETROS ANTROPOMÉTRICOS", nível de Mestrado em Pediatria, da aluna: *Dra. Marise Vilas Boas Pescador*, do Curso de Pós-Graduação, Mestrado em Pediatria da Universidade Federal do Paraná.

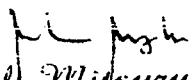
A Comissão Examinadora considerou que a *Dra. Marise Vilas Boas Pescador*, apresentou trabalho adequado para a dissertação a nível de Mestrado em Pediatria e defendeu convenientemente as argüições que lhes foram feitas, atribuindo-lhes as seguintes notas:

<i>Profa. Margaret Cristina da Silva Boguszewski</i>	<i>Nota 100 e Conceito A</i>
<i>Prof. Mitsuru Miyaki</i>	<i>Nota 100 e Conceito A</i>
<i>Prof. Carlos Alberto Lonqui</i>	<i>Nota 100 e Conceito A</i>

Tendo a candidata sido aprovada com *Média Final 100 e Conceito A* sendo pois unanimemente recomendada à Universidade Federal do Paraná, a concessão de título de "Mestre em Pediatria" e a publicação da dissertação em veículo de divulgação conveniente.

Curitiba, 07 de julho de 2000

  
*Profa. Margaret Cristina da Silva Boguszewski*

  
*Prof. Mitsuru Miyaki*

  
*Prof. Carlos Alberto Lonqui*

*Dedico este trabalho aos meus pais, Antônio e Mariana, pelo amor, confiança e exemplo de vida. Ao Ivar, meu noivo, pelo carinho e apoio durante todos os momentos.*

## AGRADECIMENTOS

À Professora Margaret Boguszewski, MD, PhD, pelo apoio constante, incentivo à pesquisa e pela orientação deste trabalho.

Aos Professores Romolo Sandrini Neto e Luiz de Lacerda Filho, pelos ensinamentos em Endocrinologia Pediátrica.

Ao Professor Bonald Cavalcante de Figueiredo, Coordenador do Curso de Pós-Graduação em Pediatria.

Aos Professores do Departamento de Pediatria pela contribuição na formação profissional.

Aos Professores da Unidade de Neonatologia, Mitsuru Miyaki, Antônio Carlos Bagatin, Marcos Parolin Ceccatto, Mônica Nunes Lima Cat e Carmem Donim; aos Professores substitutos Ana Lúcia Sarquis e Regina Paula G.V.C. da Silva; à médica contratada Maria Cristiane Viertel e aos residentes da Unidade de Neonatologia, pelo auxílio e colaboração.

Ao Professores, médicos e residentes da Obstetrícia, na pessoa do Professor José Soria Arrabal pelo auxílio na coleta de sangue de cordão umbilical, auxílio que viabilizou a realização deste trabalho.

Às enfermeiras e auxiliares de enfermagem do Centro Obstétrico, na pessoa da enfermeira Regina Célia Tanaka Nunes, pelo auxílio na coleta, identificação e armazenagem das amostras de sangue de cordão umbilical, e pela compreensão da importância deste serviço na realização deste trabalho.

Às enfermeiras, auxiliares de enfermagem e secretárias do Alojamento Conjunto, na pessoa da enfermeira Idalina Marly da Luz, pelo auxílio na orientação junto aos pais das crianças participantes deste trabalho e pela compreensão.

À mestranda Ana Alzira e aos acadêmicos Jean, Guilherme e Mariko, pelo auxílio direto na coleta de dados deste trabalho.

Ao Serviço de Puericultura, em especial à Professora Marizilda Martins Gavriloff, as pediatras Giovana Dengo e Iolanda Maria Novadski; a todos residentes e especializandos da Pediatria, às secretárias, assistente social e equipe de enfermagem pelo atendimento e orientação das crianças que participaram deste trabalho, permitindo assim o seguimento longitudinal destas crianças.

À Professora Kerstin Albertsson-Wikland, MD, PhD, pelo intercâmbio com o *International Pediatric Growth Research Centre, Göteborg University* e financiamento das análises hormonais realizadas neste trabalho.

À Professora Martha Sanchèz, pelos ensinamentos em Metodologia Científica.

Às secretárias do Departamento de Pediatria, pelo trabalho e colaboração.

Aos amigos e colegas da Unidade de Endocrinologia Pediátrica, Adriana, Lethusa, Ana Alzira, Milene, Rilene, Fabrício, Carla, Margaret, Suzana, Rosana, Francisca, Jandyra; às secretárias Anita, Neuza, Marli e Verinha; às técnicas de laboratório Célia e Elis; às enfermeiras Dirce e Leonor; às auxiliares de enfermagem Mariangela e Terezinha e à zeladora Marli que contribuíram de forma direta ou indireta para a realização deste trabalho e tornaram a UEP um local de trabalho agradável.

À minha família pelo carinho e apoio em todos os momentos desta jornada.

A todos que de alguma forma contribuíram para a realização deste trabalho.

Às crianças e suas famílias.

## SUMÁRIO

<b>LISTA DE TABELAS</b> .....	viii
<b>LISTA DE FIGURAS</b> .....	ix
<b>LISTA DE ABREVIATURAS</b> .....	xii
<b>RESUMO</b> .....	xiii
<b>ABSTRACT</b> .....	xiv
<b>1 INTRODUÇÃO</b> .....	1
1.1 OBJETIVOS .....	2
1.2 HIPÓTESES .....	3
<b>2 REVISÃO DE LITERATURA</b> .....	4
2.1 PEQUENO PARA IDADE GESTACIONAL .....	4
2.1.1 Definição .....	4
2.1.2 Incidência .....	6
2.1.3 Etiologia .....	7
2.1.4 Crescimento em Crianças Nascidas PIG .....	8
2.2 REGULAÇÃO DO CRESCIMENTO FETAL .....	11
2.2.1 Hormônio de Crescimento .....	13
2.2.2 Fatores de Crescimento Insulina-Símile .....	14
2.2.3 Insulina .....	16
2.2.4 Hormônios Placentários .....	17
2.3 CRESCIMENTO PÓS-NATAL .....	19
2.4 REGULAÇÃO DO CRESCIMENTO PÓS-NATAL .....	19
2.4.1 Hormônio de Crescimento .....	20
2.4.2 Receptores e Proteína Ligadora de GH .....	22
2.4.3 IGFs e IGFBPs .....	23
2.5 <i>PROGRAMMING</i> .....	24
2.6 PERSPECTIVAS TERAPÊUTICAS .....	25
<b>3 PACIENTES E MÉTODOS</b> .....	29
3.1 SELEÇÃO DOS PACIENTES .....	30
3.1.1 Crianças Nascidas PIG .....	30
3.1.2 Crianças Nascidas AIG (Grupo Controle) .....	30

3.2	ESTIMATIVA DA IDADE GESTACIONAL .....	31
3.3	AVALIAÇÃO CLÍNICA.....	31
3.4	AVALIAÇÃO ANTROPOMÉTRICA.....	31
3.5	DOSAGENS HORMONAIS .....	32
3.5.1	Método para IGF-I .....	33
3.5.2	Método para IGFBP-3 .....	33
3.6	MÉTODOS ESTATÍSTICOS.....	34
<b>4</b>	<b>RESULTADOS.....</b>	<b>35</b>
4.1	AVALIAÇÃO CLÍNICA.....	35
4.1.1	Ao Nascimento.....	35
4.1.2	Com 48 Horas de Vida .....	36
4.1.3	Até 90 Dias de Vida .....	38
4.2	AVALIAÇÃO LABORATORIAL.....	40
4.2.1	IGF-I em Sangue de Cordão.....	40
4.2.2	IGFBP-3 em Sangue de Cordão.....	44
4.2.3	IGF-I com 48 Horas de Vida .....	47
4.2.4	IGFBP-3 com 48 Horas de Vida.....	52
4.2.5	IGF-I até 90 Dias de Vida.....	57
4.2.6	IGFBP-3 até 90 Dias de Vida .....	61
<b>5</b>	<b>DISCUSSÃO.....</b>	<b>65</b>
<b>6</b>	<b>CONCLUSÕES.....</b>	<b>72</b>
<b>ANEXOS</b>		
	<b>ANEXO 1 - CARTA DA COMISSÃO DE ÉTICA.....</b>	<b>74</b>
	<b>ANEXO 2 - CARTA DE ESCLARECIMENTO AOS PAIS.....</b>	<b>76</b>
	<b>ANEXO 3 - CARTA DE ESCLARECIMENTO AOS PAIS (GRUPO CONTROLE).....</b>	<b>78</b>
	<b>ANEXO 4 - DECLARAÇÃO DE TERMO DE CONSENTIMENTO .....</b>	<b>80</b>
	<b>ANEXO 5 - DECLARAÇÃO DE TERMO DE CONSENTIMENTO (GRUPO</b> <b>CONTROLE).....</b>	<b>82</b>
	<b>ANEXO 6 - PROTOCOLO DE ATENDIMENTO.....</b>	<b>84</b>
	<b>REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....</b>	<b>86</b>

## LISTA DE TABELAS

1	CARACTERÍSTICAS AO NASCIMENTO DAS CRIANÇAS NASCIDAS PIG E AIG.....	36
2	CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS DAS CRIANÇAS NASCIDAS PIG COM 48 HORAS DE VIDA.....	37
3	CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS DAS CRIANÇAS NASCIDAS AIG COM 48 HORAS DE VIDA.....	37
4	CORRELAÇÕES ENTRE O PESO DA PLACENTA E AS VARIÁVEIS CLÍNICAS AVALIADAS AO NASCIMENTO E COM 48 HORAS DE VIDA NO GRUPO AIG.....	38
5	PESO AO NASCIMENTO E COM 48 HORAS DE VIDA NAS CRIANÇAS NASCIDAS PIG E AIG.....	38
6	CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS AVALIADAS ATÉ 90 DIAS DE VIDA NAS CRIANÇAS NASCIDAS PIG.....	39
7	CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS AVALIADAS ATÉ 90 DIAS NAS CRIANÇAS NASCIDAS AIG.....	39
8	CORRELAÇÕES ENTRE OS NÍVEIS DE IGF-I EM SANGUE DE CORDÃO E AS DIFERENTES VARIÁVEIS CLÍNICAS OBSERVADAS AO NASCIMENTO E COM 48 HORAS DE VIDA NAS CRIANÇAS NASCIDAS PIG E AIG.....	41
9	CORRELAÇÕES ENTRE OS NÍVEIS DE IGFBP-3 EM SANGUE DE CORDÃO E AS DIFERENTES VARIÁVEIS CLÍNICAS OBSERVADAS AO NASCIMENTO E COM 48 HORAS DE VIDA NAS CRIANÇAS NASCIDAS PIG E AIG.....	46
10	CORRELAÇÕES ENTRE OS NÍVEIS DE IGF-I COM 48 HORAS DE VIDA E AS VARIÁVEIS CLÍNICAS AVALIADAS AO NASCIMENTO E COM 48 HORAS DE VIDA NAS CRIANÇAS NASCIDAS PIG E AIG.....	49
11	CORRELAÇÕES ENTRE A PORCENTAGEM DE MUDANÇA DO IGF-I EM SANGUE DE CORDÃO PARA 48 HORAS DE VIDA E AS DIFERENTES VARIÁVEIS CLÍNICAS OBSERVADAS AO NASCIMENTO E COM 48 HORAS DE VIDA NAS CRIANÇAS NASCIDAS PIG E AIG.....	50

## LISTA DE FIGURAS

1	DIAGRAMA ESQUEMÁTICO DO CONTROLE ENDÓCRINO DO CRESCIMENTO E DESENVOLVIMENTO FETAL.....	12
2	DESENHO ESQUEMÁTICO DO EIXO GH-IGF.....	19
3	PESO AO NASCIMENTO ( <i>SCORE Z</i> ), CONFORME A IDADE GESTACIONAL (SEMANAS), NOS GRUPOS PIG (●) E AIG (○).....	36
4	TALHE COM 48 HORAS DE VIDA, EXPRESSO EM <i>SCORE Z</i> , CONFORME A IDADE GESTACIONAL (SEMANAS), NOS GRUPOS PIG (●) E AIG (○).....	37
5	NÍVEIS DE IGF-I, EXPRESSO EM ng/mL, NAS CRIANÇAS NASCIDAS PIG E NO GRUPO CONTROLE COLHIDO EM SANGUE DE CORDÃO UMBILICAL (**P<0,01).....	40
6	IGF-I EM SANGUE DE CORDÃO UMBILICAL (ng/mL), CONFORME A IDADE GESTACIONAL (SEMANAS), NOS GRUPOS PIG (●) E AIG (○).....	41
7	CORRELAÇÕES ENTRE OS NÍVEIS DE IGF-I EM SANGUE DE CORDÃO UMBILICAL E O PESO, TALHE E ÍNDICE PESO/TALHE (EXPRESSOS EM <i>SCORE Z</i> ) AO NASCIMENTO, O PESO DA PLACENTA NOS GRUPOS PIG E AIG.....	42
8	CORRELAÇÕES ENTRE OS NÍVEIS DE IGF-I EM SANGUE DE CORDÃO UMBILICAL E O PESO, TALHE E ÍNDICE PESO/TALHE (EXPRESSOS EM <i>SCORE Z</i> ) AO NASCIMENTO, O PESO DA PLACENTA NO GRUPO AIG.....	43
9	CORRELAÇÕES ENTRE OS NÍVEIS DE IGF-I EM SANGUE DE CORDÃO UMBILICAL E O PESO, O ÍNDICE PESO/TALHE (EXPRESSOS EM <i>SCORE Z</i> ) E A CIRCUNFERÊNCIA DE MEMBRO INFERIOR (EM cm) AO NASCIMENTO, O PESO DA PLACENTA NO GRUPO PIG.....	44
10	NÍVEIS DE IGFBP-3 EM SANGUE DE CORDÃO UMBILICAL (EXPRESSOS EM ng/mL) NAS CRIANÇAS NASCIDAS PIG E AIG (NS- NÃO SIGNIFICATIVO).....	45
11	CORRELAÇÕES ENTRE OS NÍVEIS SÉRICOS DE IGFBP3 E IGF-I EM SANGUE DE CORDÃO UMBILICAL NOS GRUPOS PIG E AIG (ASSOCIADOS E INDIVIDUALMENTE).....	46
12	CORRELAÇÕES ENTRE OS NÍVEIS DE IGFBP-3 EM SANGUE DE CORDÃO UMBILICAL E O PESO E O ÍNDICE PESO/TALHE (EXPRESSOS EM <i>SCORE Z</i> ) AO NASCIMENTO, O PESO DA PLACENTA NOS GRUPOS PIG E AIG.....	47
13	NÍVEIS DE IGF-I (EM ng/mL) EM SANGUE DE CORDÃO UMBILICAL E COM 48 HORAS DE VIDA NOS GRUPOS PIG (À ESQUERDA) E AIG (À DIREITA).....	48
14	VARIAÇÃO INDIVIDUAL DOS NÍVEIS DE IGF-I EM SANGUE DE CORDÃO UMBILICAL PARA 48 HORAS DE VIDA (EM ng/mL) NOS GRUPOS PIG E AIG.....	49

15	CORRELAÇÕES ENTRE A VARIAÇÃO NOS NÍVEIS DE IGF-I (EM %) EM SANGUE DE CORDÃO UMBILICAL PARA 48 HORAS DE VIDA E OS NÍVEIS DE IGF-I E IGFBP-3 EM SANGUE DE CORDÃO (EM ng/mL), PESO DE NASCIMENTO ( EM GRAMAS), VARIAÇÃO DO PESO DE NASCIMENTO PARA 48 HORAS DE VIDA (%) E O COMPRIMENTO DO SEGMENTO INFERIOR (EM cm) NO GRUPO AIG .....	51
16	CORRELAÇÕES ENTRE A VARIAÇÃO NOS NÍVEIS DE IGF-I (EM %) EM SANGUE DE CORDÃO UMBILICAL PARA 48 HORAS DE VIDA E OS NÍVEIS DE IGF-I E IGFBP-3 DE CORDÃO (EM ng/mL), O ÍNDICE PESO/TALHE ( <i>SCORE Z</i> ), O PESO DA PLACENTA (EM GRAMAS) E O PERÍMETRO TORÁCICO (EM cm) NO GRUPO PIG.....	52
17	VARIAÇÃO NOS NÍVEIS DE IGFBP-3 EM SANGUE DE CORDÃO UMBILICAL PARA 48 HORAS DE VIDA NOS GRUPOS PIG (À ESQUERDA) E AIG (À DIREITA) .....	53
18	CORRELAÇÕES ENTRE OS NÍVEIS DE IGFBP-3 E IGF-I DE 48 HORAS DE VIDA (EM ng/mL) PARA OS GRUPOS PIG E AIG (EM ASSOCIAÇÃO E INDIVIDUALMENTE).....	54
19	CORRELAÇÕES ENTRE A VARIAÇÃO NOS NÍVEIS DE IGFBP-3 EM SANGUE DE CORDÃO UMBILICAL PARA 48 HORAS DE VIDA (EXPRESSO EM %) COM OS NÍVEIS DE IGFBP-3 EM SANGUE DE CORDÃO E A VARIAÇÃO DOS NÍVEIS DE IGF-I DE SANGUE DE CORDÃO PARA 48 HORAS DE VIDA PARA OS GRUPOS PIG E AIG .....	55
20	CORRELAÇÕES ENTRE A VARIAÇÃO NOS NÍVEIS DE IGFBP-3 EM SANGUE DE CORDÃO UMBILICAL PARA 48 HORAS DE VIDA COM OS NÍVEIS DE IGFBP-3 DE CORDÃO, A VARIAÇÃO DOS NÍVEIS DE IGF-I DE SANGUE DE CORDÃO PARA 48 HORAS DE VIDA, COM O PESO DE NASCIMENTO E A VARIAÇÃO DO PESO DE NASCIMENTO PARA 48 HORAS DE VIDA NO GRUPO PIG .....	56
21	CORRELAÇÃO ENTRE A VARIAÇÃO NOS NÍVEIS DE IGFBP-3 EM SANGUE DE CORDÃO PARA 48 HORAS DE VIDA COM OS NÍVEIS DE IGFBP-3 EM SANGUE DE CORDÃO E A VARIAÇÃO DOS NÍVEIS DE IGF-I EM SANGUE DE CORDÃO PARA 48 HORAS DE VIDA NO GRUPO AIG .....	57
22	NÍVEIS SÉRICOS DE IGF-I (ng/mL) EM SANGUE DE CORDÃO, COM 48 HORAS E ATÉ 90 DIAS DE VIDA PARA CADA CRIANÇA NASCIDA PIG .....	58
23	NÍVEIS SÉRICOS DE IGF-I (ng/mL) EM SANGUE DE CORDÃO, COM 48 HORAS E ATÉ 90 DIAS DE VIDA PARA CADA CRIANÇA NASCIDA AIG.....	58
24	CORRELAÇÕES ENTRE A VARIAÇÃO NOS NÍVEIS DE IGF-I DE 48 HORAS DE VIDA PARA ATÉ 90 DIAS DE VIDA COM O GANHO DE PESO (EM g/DIA E EM %/DIA), O PESO AFERIDO ATÉ 90 DIAS DE VIDA (GRAMAS) E O GANHO NO TALHE (EM cm/DIA E %/DIA) NO GRUPO PIG.....	59
25	CORRELAÇÕES ENTRE A VARIAÇÃO NOS NÍVEIS DE IGF-I DE 48 HORAS DE VIDA PARA ATÉ 90 DIAS DE VIDA COM O GANHO DE PESO (EM g/DIA E EM %/DIA), O PESO AFERIDO ATÉ 90 DIAS DE VIDA (GRAMAS) NO GRUPO AIG .....	60

26	NÍVEIS SÉRICOS DE IGFBP-3 (ng/mL) EM SANGUE DE CORDÃO, COM 48 HORAS E ATÉ 90 DIAS DE VIDA PARA CADA CRIANÇA NASCIDA FIG .....	61
27	NÍVEIS SÉRICOS DE IGFBP-3 (ng/mL) EM SANGUE DE CORDÃO, COM 48 HORAS E ATÉ 90 DIAS DE VIDA PARA CADA CRIANÇA NASCIDA AIG.....	62
28	CORRELAÇÕES ENTRE A VARIAÇÃO NOS NÍVEIS DE IGFBP-3 DE 48 HORAS DE VIDA PARA ATÉ 90 DIAS DE VIDA COM O GANHO DE PESO (EM g/DIA E EM %DIA), O PESO AFERIDO ATÉ 90 DIAS DE VIDA (GRAMAS) NO GRUPO FIG.....	63
29	CORRELAÇÕES ENTRE A VARIAÇÃO NOS NÍVEIS DE IGFBP-3 DE 48 HORAS DE VIDA PARA ATÉ 90 DIAS DE VIDA COM O GANHO DE PESO (EM g/DIA E EM %DIA), O PESO AFERIDO ATÉ 90 DIAS DE VIDA (GRAMAS) NO GRUPO AIG.....	64

## LISTA DE ABREVIATURAS

AIG	- Adequado para a idade gestacional
DMNID	- Diabetes mellitus não insulino dependente
DP	- Desvio padrão
DUM	- Data da última menstruação
GH	- Hormônio de crescimento
GHBP	- Proteína ligadora do GH
GHRH	- Hormônio liberador do GH
hGH-V	- Hormônio de crescimento placentário
IG	- Idade gestacional
IGF	- Fator de crescimento insulina-símile
IGFBP	- Proteína ligadora de IGF
IO	- Idade óssea
IP	- Índice ponderal
KD	- Quilodaltons
LP	- Lactogênio placentário
PA	- Pressão arterial
PC	- Perímetro cefálico
PIG	- Pequeno para idade gestacional
PN	- Peso de nascimento
PT	- Perímetro torácico
QI	- Coeficiente de inteligência
RCIU	- Retardo do crescimento intra-uterino
RhGH	- Hormônio de crescimento recombinante
RIA	- Radioimunoensaio
SS	- Somatostatina
UFPR	- Universidade Federal do Paraná

## RESUMO

Crianças nascidas pequenas para idade gestacional (PIG) apresentam um risco aumentado para baixa estatura e anormalidades no eixo hormônio de crescimento-fator de crescimento insulina-símile (GH-IGF-I). OBJETIVOS: avaliar as concentrações de IGF-I e da proteína ligadora de IGF (IGFBP-3) ao nascimento e com 48 horas de vida em recém-nascidos PIG e adequados para a idade gestacional (AIG) e sua correlação com o peso (PN) e talhe ao nascimento e com 48 horas de vida; além disto, as concentrações de IGF-I e IGFBP-3 até 90 dias de vida também foram avaliadas. PACIENTES E MÉTODOS: 161 recém-nascidos a termo (53 PIG, 22 meninos, PN  $-2,42 \pm 0,52$  desvios padrões- DP e talhe  $-2,25 \pm 0,66$  DP; 108 AIG, 50 meninos, PN  $-0,88 \pm 0,81$  DP e talhe  $-0,59 \pm 0,74$  DP) foram incluídos no estudo. Foram coletadas amostras de sangue do cordão umbilical e com 48 horas de vida. Em 22 crianças nascidas PIG e em 21 crianças nascidas AIG foram coletadas amostras de sangue com uma idade média de 62 dias de vida. O IGF-I foi avaliado por um método de radioimunoensaio (RIA) sem extração de proteínas e na presença de um excesso de IGF-II (Mediagnost GmbH, Tübingen, Alemanha) e o IGFBP-3 foi analisado por RIA previamente descrito (BLUM, BREIER, 1994). O nível médio de IGF-I ao nascimento foi menor no grupo PIG ( $44,3 \pm 18,8$  ng/mL) comparado com o grupo AIG ( $54 \pm 19,8$  ng/mL;  $P < 0,01$ ). Em contraste, não foram encontradas diferenças nos níveis de IGFBP-3 ( $1026,6 \pm 257,5$  vs  $1019,5 \pm 266,9$  ng/mL). As concentrações de IGF-I com 48 horas diminuíram para  $18,2 \pm 4,3$  ng/mL (diminuição de 55%) no grupo PIG e para  $17,4 \pm 6,5$  ng/mL (diminuição de 63%) no grupo AIG, sem diferenças nos níveis de IGF-I entre os dois grupos. Uma diminuição semelhante foi encontrada nos níveis de IGFBP-3. Os níveis de IGF-I ao nascimento correlacionaram-se com o PN no grupo PIG ( $r = -0,31$ ;  $P < 0,05$ ) e no grupo AIG ( $r = 0,29$ ;  $P < 0,01$ ), mas não houve correlação com o talhe com 48 horas de vida. Nas crianças nascidas PIG que foram avaliadas até 90 dias de vida, foi encontrado um aumento percentual diário médio no peso de  $1,22 \pm 0,39\%$ /dia e no talhe de  $0,30 \pm 0,05\%$ /dia, comparado com  $0,87 \pm 0,44\%$ /dia e  $0,26 \pm 0,06\%$ /dia no grupo AIG ( $P < 0,01$  e  $P < 0,05$ , respectivamente), mostrando uma recuperação no crescimento nas crianças nascidas PIG. Neste momento, o nível médio de IGF-I aumentou para  $48,63 \pm 19,83$  ng/mL e  $39,62 \pm 23,53$  ng/mL nos grupos PIG e AIG, respectivamente. CONCLUSÕES: os níveis de IGF-I são menores em recém-nascidos PIG comparados com recém-nascidos AIG. Uma rápida diminuição nos níveis de IGF-I e de IGFBP-3 ocorreu após o nascimento em ambos os grupos provavelmente secundária ao jejum relativo durante os primeiros dias de vida, bem como a sua elevação até 90 dias de vida, com um maior aumento nas crianças nascidas PIG. Ao mesmo tempo, ocorreu uma recuperação do crescimento nestas crianças. Mais estudos são necessários para mostrar que estas mudanças podem estar relacionadas com a estatura final adulta.

## ABSTRACT

Children born small-for-gestational age (SGA) are of an increased risk of short stature and abnormalities in the growth hormone-insulin-like growth factor-I axis (GH-IGF-I). AIMS: to evaluate IGF-I and insulin-like growth factor binding protein (IGFBP-3) concentrations at birth and at 48 hours of life in newborns born SGA and born appropriate-for-gestational age (AGA) and the correlation with weight (BW) and length (BL) at birth and at 48 hours of life. In addition, IGF-I and IGFBP-3 concentrations until 3 months of age were also evaluated. PATIENTS AND METHODS: 161 full-term newborns (53 SGA, 22 males, BW  $-2,42 \pm 0,52$  and BL  $-2,25 \pm 0,66$  SDS; 108 AGA, 50 males, BW  $-0,88 \pm 0,81$  and BL  $-0,59 \pm 0,74$  SDS) were included in the study. Samples from umbilical cord and at 48 hours of life were collected. In 22 children born SGA and in 21 born AGA, samples were also collected at mean of 62 days. IGF-I was measured by an IGFBP-blocked RIA without extraction and in the presence of an approximately 250-fold excess of IGF-II and IGFBP-3 was determined using a previously reported RIA method (Mediagnost GmbH, Tübingen, Germany; BLUM, BREIR, 1994). RESULTS: Mean IGF-I levels at birth was lower in the SGA ( $44,3 \pm 18,8$ ng/mL) compared to the AGA group ( $54,0 \pm 19,8$ ng/ml;  $p < 0,01$ ). In contrast, no difference was found in IGFBP-3 values ( $1026,6 \pm 257,5$  vs  $1019,5 \pm 266,9$ ng/ml). IGF-I levels at 48 hours decreased to  $16,2 \pm 4,3$ ng/mL (55 % decrease) in the SGA group and to  $17,4 \pm 6,5$ ng/mL (63 % decrease) in the AGA group, with no further difference in IGF-I levels between the groups. Similar drop was found in IGFBP-3 levels. IGF-I levels at birth correlated to BW in the SGA ( $r = 0,31$ ;  $P < 0,05$ ) and in the AGA ( $r = 0,29$ ;  $P < 0,01$ ) groups, but not with size at 48 hours. In those SGA children who were evaluated until 90 days of life, a mean increase in weight of  $1,22 \pm 0,39$  %/day and in height of  $0,30 \pm 0,05$  %/day was found, compared with  $0,87 \pm 0,44$  %/day and  $0,26 \pm 0,06$  %/day in the AGA group ( $P < 0,01$  and  $P < 0,05$ , respectively), showing the catch-up growth in the SGA children, at this time, IGF-I levels increased to  $48,63 \pm 19,83$ ng/mL and to  $39,62 \pm 23,53$ ng/mL in the SGA and AGA children, respectively. CONCLUSION: IGF-I levels are lower in SGA newborns compared to AGA babies. A rapid drop in IGF-I and IGFBP-3 levels after birth occurs in both groups probably due to starvation during the first days of life. A further increase in IGF-I and IGFBP-3 levels occurs within 90 days of life in both groups, with higher increase in the SGA children. At the same time a catch-up growth occurs in the SGA children. Further studies are needed to show if these changes are related to final adult height.

## 1 INTRODUÇÃO

No início deste século, dois investigadores descreveram a Síndrome de Ballantyne-Runge, condição de baixo peso do recém-nascido causada pela diminuição do aporte nutricional para o feto (OAKLEY, 1.984). Nos dias atuais, esta condição é mais comumente conhecida como retardo do crescimento intra-uterino (RCIU) ou criança nascida pequena para a idade gestacional (PIG).

As causas de restrição do crescimento fetal são várias e a sua prevalência varia amplamente quando se compara os países desenvolvidos com os em desenvolvimento. Além disso, a incidência das diversas causas de RCIU também se modificou com o passar dos anos, assim como as conseqüências de uma criança ter nascido pequena (HENRIKSEN, 1.999).

Com os avanços obtidos em neonatologia e terapia intensiva durante as últimas décadas, muitas das crianças nascidas pequenas sobrevivem. As conseqüências biológicas de ter nascido pequeno podem ser observadas na infância, como a baixa estatura, e na vida adulta, com o aparecimento de doenças cardiovasculares e metabólicas. Pesquisas recentes sugerem que a programação dos sistemas endócrino e cardiovascular ocorre durante fases críticas do desenvolvimento fetal e pode ser afetada pelo RCIU (HALES, BARKER, 1.992).

Os fatores de crescimento insulina-símile (IGFs) são um dos principais fatores reguladores do crescimento fetal e pós-natal. A proteína ligadora de IGF (IGFBP-3) liga-se ao IGF-I circulante constituindo um reservatório deste peptídeo na circulação, regulando sua meia vida e sua ação biológica (POTAU, 1.997). Alterações nas concentrações de IGF-I e IGFBP-3 em sangue de cordão umbilical têm sido descritas em crianças nascidas PIG. Porém, poucos estudos têm avaliado estes fatores durante os primeiros anos de vida neste grupo de crianças.

Estudos recentes têm demonstrado que a recuperação do crescimento tem início precoce, ao redor de 12 semanas de vida, e está completa aproximadamente aos 2 anos de idade (KARLBERG, ALBERTSSON-WIKLAND, 1.995).

O mecanismo pelo qual o retardo do crescimento fetal causa as alterações citadas acima não está bem esclarecido. Estudos para a avaliação do crescimento e do sistema endócrino em crianças nascidas PIG podem aumentar o entendimento dos mecanismos envolvidos nas conseqüências clínicas do nascimento PIG.

## 1.1 OBJETIVOS

Este trabalho tem como objetivos avaliar o crescimento e a regulação hormonal (IGF-I e IGFBP-3) até 90 dias de vida em crianças nascidas com baixo peso e/ou talhe no Hospital de Clínicas da Universidade Federal do Paraná (UFPR).

Os objetivos específicos deste estudo incluem:

- Avaliar as concentrações de IGF-I e IGFBP-3 ao nascimento e com 48 horas de vida em crianças nascidas PIG comparando com a concentrações encontradas em crianças nascidas com peso e estatura adequados.
- Correlacionar as concentrações de IGF-I e IGFBP-3 no sangue de cordão com as avaliações antropométricas ao nascimento nos grupos de crianças nascidas PIG e AIG.
- Avaliar as concentrações de IGF-I e IGFBP-3 em amostras colhidas até 90 dias de vida, tanto no grupo PIG como no AIG.
- Avaliar as variações dos níveis séricos de IGF-I e IGFBP-3 no sangue de cordão, com 48 horas e com 90 dias de vida.
- Correlacionar as variações de IGF-I e IGFBP-3 de sangue de cordão, com 48 horas e 90 dias de vida com as variações antropométricas nos grupos PIG e AIG.
- Avaliar a recuperação do crescimento até 90 dias de vida no grupo de crianças nascidas PIG.
- Correlacionar a recuperação do crescimento como grupo, nas crianças nascidas PIG com os níveis séricos de IGF-I e IGFBP-3.

## 1.2 HIPÓTESES

- O peso e o talhe ao nascimento se relacionam com os níveis séricos de IGF-I e IGFBP-3 em sangue de cordão umbilical.
- A recuperação do crescimento em crianças nascidas PIG está relacionada com os níveis de IGF-I e IGFBP-3.

## 2 REVISÃO DE LITERATURA

### 2.1 PEQUENO PARA IDADE GESTACIONAL

#### 2.1.1 Definição

Bebês com peso e/ou talhe ao nascimento abaixo de um determinado percentil para a idade gestacional (IG) são definidos como PIG (GARAGORRI, 1.997). Como um grupo, essas crianças apresentam maior morbidade e mortalidade perinatal do que crianças nascidas com peso e tamanho adequados (WILLIANS, 1.995). Entretanto, a definição de PIG não é precisa e este termo tem sido usado, erroneamente, como sinônimo de RCIU.

O crescimento é um processo dinâmico de mudança do tamanho durante um período de tempo, refletindo um aspecto de avaliação estrutural. Portanto, o crescimento reflete o desenvolvimento fetal, sendo necessárias avaliações seriadas por meio de ultra-sonografia para determinar um padrão de normalidade (LEPERCQ, MATHIEU-CAPUTO, 1.998). Assim, o termo RCIU refere-se ao padrão de crescimento fetal, ou seja, o feto apresenta uma velocidade de crescimento diminuída, e se presume que no mínimo duas medidas do crescimento fetal foram obtidas (de ZEGHER *et al.*, 1.997; WILLIANS, 1.995).

O termo PIG não se refere ao crescimento fetal, mas ao tamanho corporal do recém-nascido (baixo peso e/ou talhe para uma IG conhecida). A condição de nascer PIG é com frequência – mas não necessariamente – uma consequência do RCIU. Alguns recém-nascidos são pequenos como resultado de uma adaptação ao tamanho da mãe. Além disso, crianças nascidas após sofrerem RCIU no final da gestação não são necessariamente PIG (de ZEGHER *et al.*, 1.997).

O diagnóstico clínico de PIG depende de duas variáveis maiores: o peso e/ou talhe ao nascimento e a IG. Portanto, é essencial uma acurada determinação da IG.

Esta definição não inclui os fetos com baixa velocidade de crescimento que atingiram um peso de nascimento acima do valor de corte estabelecido (LARSEN *et al.*, 1.997).

O uso de ultra-sonografia em obstetrícia teve início na década de 1.960, mas se tornou um método de rotina na avaliação do crescimento fetal a partir da década de 1.970 quando Campbell suscitou a associação entre medidas precoce do feto e predição da IG (CAMPBELL *et al.*, 1.985). Até então, a avaliação da IG era feita somente pela história menstrual materna e pelo exame físico do recém-nascido. Na prática, esta avaliação é passível de erros substanciais (KRAMER *et al.*, 1.988).

A acurácia na avaliação da IG foi aumentada com o uso da ultra-sonografia. Uma variedade de medidas ultra-sonográficas tem sido utilizada para este fim, quando realizadas anteriormente à 16.<sup>a</sup> semana gestacional, incluindo o diâmetro biparietal, comprimento cabeça-calcâneo, comprimento do fêmur e diâmetro interorbital (GRENNERT *et al.*, 1.978; CAMPBELL *et al.*, 1.985). Porém, fetos com retardo do crescimento no início da gravidez podem ser erroneamente considerados mais jovens, e o grau de retardo de crescimento subestimado. Assim, o uso isolado da ultra-sonografia pode subestimar o número de recém-nascidos PIG (NIKLISSON, 1.993).

Outra dificuldade na definição de crianças nascidas PIG é a utilização de diferentes critérios. Na maioria dos estudos apenas o PN é valorizado, utilizando-se diferentes valores de corte, tais como abaixo do 10<sup>o</sup> ou 5<sup>o</sup> percentil ou mais do que dois desvios padrões (DP) abaixo do valor médio para a IG, ou ainda o peso abaixo de 2.500 g para IG igual ou maior a 37 semanas (WARSHAW, 1.994; HOKKEN-KOELEGA *et al.*, 1.995; KARLBERG, ALBERTSSON-WIKLAND, 1.995; WOLLMANN, 1.998). O talhe ao nascimento abaixo do 2.<sup>o</sup> DP da média para IG tem sido usado com menor frequência para definição de PIG (CHAUSSAIN *et al.*, 1.994; KARLBERG, ALBERTSSON-WIKLAND, 1.995).

O impacto do critério de seleção no diagnóstico de PIG sobre o crescimento pós-natal foi avaliado por KARLBERG *et al.* (1.996). Como esperado, o uso de diferentes critérios ao nascimento resultou em diferentes porcentagens e riscos relativos de baixa estatura na idade adulta.

O RCIU também pode ser definido de acordo com a proporção corporal ao nascimento (utilizando-se o índice ponderal-  $IP = \text{peso em gramas} / \text{talhe em cm}^3 \times 100$ ) em simétrico ou tipo I e assimétrico ou tipo II. No RCIU simétrico, o recém-nascido é proporcionalmente pequeno (peso e talhe) e conseqüentemente o IP é normal. Nestes bebês o fator que afetou o crescimento fetal provavelmente ocorreu no início da gestação (adversidade genética ou influências ambientais). No tipo assimétrico, o crescimento esquelético e cerebral são menos afetados que o peso, e o IP está diminuído. O fator causal nestes bebês geralmente incide no final da gestação, como pode ocorrer em pré-eclâmpsia aguda severa (VILLAR, BELIZAN, 1.982; WOLLMANN, 1.998).

Tem sido descrito que no RCIU assimétrico ocorre um mecanismo adaptativo poupando o crescimento cerebral em comparação com outros órgãos e que no período pós-natal o potencial para recuperação no crescimento é maior nesses pacientes. Já no RCIU simétrico a recuperação do crescimento parece ser menor (WOLLMANN, 1.998). No entanto, a associação entre as proporções corporais ao nascimento e o momento em que ocorre o RCIU tem sido questionada por alguns investigadores, que acreditam que estas proporções são determinadas principalmente pela severidade do retardo de crescimento e que o cérebro seja poupado em algum grau em quase todos bebês nascidos PIG (TODROS *et al.*, 1.996).

### 2.1.2 Incidência

Devido à falta de uniformidade na definição de PIG, as diferentes populações examinadas e a localização geográfica, a incidência varia amplamente entre os vários estudos já realizados (GARAGORRI, 1.997).

Em 1982, a incidência mundial de RCIU foi estimada em 11-15 milhões de nascimentos, dos quais somente 1,4 a 2,3 milhões pertenciam a países desenvolvidos (GARAGORRI, 1.997). O uso de curvas de crescimento intra-uterino baseadas em estimativa de peso fetal, feita por meio de ultra-sonografia, revelou um aumento na prevalência de nascimentos PIG com o aumento no número de partos prematuros. Esta

prevalência foi de 32% em bebês com IG inferior a 210 dias, 11,1% com IG entre 210-258 dias e 2,6% para IG igual ou superior a 259 dias (MARSÁL *et al.*, 1.996).

A incidência mundial de baixo peso ( $PN \leq 2.500g$ ) é estimada em 17% dos nascimentos, sendo a maioria decorrente de partos a termo ocorridos em países subdesenvolvidos e em desenvolvimento. Em contraste, em países desenvolvidos, a maioria dos bebês nascidos com baixo peso é prematura e o crescimento está adequado para a IG (MORRIS *et al.*, 1.999). Estudos realizados na Suécia demonstraram uma incidência de nascimento PIG ( $PN \leq -2 DP$  para a IG) de 1,6 a 3,8% (LAURIN, PERSSON, 1.987; WENNERGREN *et al.*, 1.988). Segundo dados da Secretaria Municipal de Saúde, no ano de 1.999 houve 39.876 crianças nascidas vivas na cidade de Curitiba, destes 2.107 recém-nascidos (5,3%) eram PIG ( $PN \leq 2.500g$  para  $IG \geq 37$  semanas).

### 2.1.3 Etiologia

Os fatores causais para baixo peso e/ou talhe ao nascimento podem estar relacionados a fatores ambientais, maternos, placentários ou fetais (WILLIAMS, 1.995; GARAGORRI, 1.997).

- fatores ambientais: são críticos para o crescimento fetal e estão ligados à origem étnica e racial, ao nível socioeconômico e à localização geográfica. A desnutrição é um fator passível de tratamento na redução da incidência de nascimentos PIG;
- fatores maternos: incluem várias possibilidades causais distintas. A restrição do crescimento em consequência ao reduzido tamanho materno é um processo fisiológico de adaptação fetal. Outros fatores associados são mães primíparas ou multíparas, baixo peso pré-gestacional, desnutrição durante a gestação, gestação antes dos 16 anos ou acima de 35 anos, cardiopatia materna e uso de substâncias tóxicas (tabagismo, alcoolismo e drogadição);

- fatores placentários: as anomalias placentárias estão entre as causas mais frequentes de RCIU, alterando o intercâmbio materno-fetal de nutrientes e oxigênio. Este desequilíbrio na relação materno-fetal pode ocorrer devido a diversos fatores, tais como o diabetes mellitus mal controlado, pré-eclâmpsia, inserção aberrante do cordão umbilical, hemangioma placentário, trombose vascular e artéria umbilical única;
- fatores fetais: entre estes encontram-se as anomalias congênitas, cromossomopatias, infecções congênitas (especialmente toxoplasmose, rubéola, citomegalovírus, herpes e síndrome da imunodeficiência adquirida) e gestações múltiplas.

#### 2.1.4 Crescimento em Crianças Nascidas PIG

Vários estudos abordando o crescimento pós-natal em crianças nascidas PIG estão disponíveis atualmente. Entretanto, diferentes resultados foram obtidos na dependência dos diferentes critérios utilizados para definir PIG e dos diversos métodos utilizados para avaliação do crescimento, dificultando a comparação dos estudos entre si.

TENOVUO *et al.* (1.987), usando o PN abaixo do 2,5.º percentil para definir PIG, demonstraram que 26% das crianças persistiam com peso abaixo deste percentil aos 2 anos de idade. Estudos recentes têm relatado que a recuperação do crescimento tem início precoce, ao redor das 12 semanas de vida, e está completa aproximadamente aos 2 anos de idade. Aproximadamente 10 a 13,4% das crianças nascidas PIG não recuperaram o crescimento até os 2 anos de idade e uma estatura final baixa foi encontrada em 6,4 a 7,9% destas crianças. O grupo que não apresentou recuperação do crescimento aos 2 anos de idade permaneceu baixo durante a infância, alcançando uma baixa estatura adulta. A estatura final do grupo que apresentou recuperação do crescimento foi semelhante à estatura alvo familiar (ALBERTSSON-WIKLAND, KARLBERG, 1.994; KARLBERG, ALBERTSSON-WIKLAND, 1.995).

CHAUSSAIN *et al.* (1.994) avaliaram a estatura final em um grupo de crianças nascidas com RCIU (talhe ao nascimento abaixo do -2 DP da média para IG),

excluindo as que apresentaram recuperação do crescimento até os 4 anos de idade. Esses autores demonstraram que a estatura final dessas crianças ficou significativamente menor que a estatura alvo familiar (7,5 cm menor no sexo masculino e 9,6 cm no feminino). Houve uma correlação positiva com o talhe de nascimento, a estatura aos 2 anos de idade e a estatura no início da puberdade.

Além da baixa estatura, as crianças nascidas PIG tendem a ser mais magras e a ter uma porcentagem reduzida de gordura corporal comparadas com crianças adequadas para a IG-AIG (BROOKE *et al.*, 1984; PETERSEN *et al.*, 1988). A avaliação da composição corporal por meio de absorciometria por dupla emissão de raio X (DXA) em bebês nascidos PIG demonstrou uma redução da gordura corporal total em comparação com controles pareados para idade gestacional (LAPILLONNE *et al.*, 1997).

O risco relativo de baixa estatura aos 18 anos de idade em jovens nascidos PIG comparado com jovens nascidos AIG é 7,1 vezes maior quando PIG foi definido pelo talhe de nascimento e 5,2 vezes maior, quando definido pelo peso de nascimento. Crianças nascidas PIG definidas pelo talhe ao nascimento representaram 27% das crianças com baixa estatura aos 2 anos e 22% aos 18 anos de idade (KARLBERG, ALBERTSSON-WIKLAND, 1995).

Alguns autores têm procurado definir fatores preditivos para a recuperação do crescimento em crianças nascidas PIG. Dentre as variáveis avaliadas, a estatura dos pais (principalmente a baixa estatura materna) foi uma das principais variáveis relacionadas à não recuperação do crescimento (LEGER *et al.*, 1998; KARLBERG, ALBERTSSON-WIKLAND, 1995). Já HOKKEN-KOELEGA *et al.* (1995) demonstraram que o DP do peso ao nascimento foi a variável que melhor se correlacionou com a recuperação do crescimento aos 2 anos de idade em crianças nascidas a termo. Em contraste, outros autores encontraram o talhe ao nascimento como fator mais sensível que o peso na predição de baixa estatura, sendo que a recuperação do crescimento aos 2 anos de idade foi um fator relevante para a predição da estatura final (ALBERTSSON-WIKLAND, KARLBERG, 1994; KARLBERG, ALBERTSSON-WIKLAND, 1995).

Crianças nascidas PIG parecem iniciar a puberdade com uma idade cronológica dentro dos limites da normalidade para crianças sem baixa estatura, porém

um pouco mais precoce do que as crianças com baixa estatura idiopática. A intensidade do estirão de crescimento durante a puberdade é menor nessas crianças levando em consideração a idade relativamente mais precoce em que ele ocorre (ALBERTSSON-WIKLAND, KARLBERG, 1.994; PREECE, 1.997).

Esses estudos sugerem que dois subgrupos de crianças nascidas PIG sejam reconhecidos durante o primeiro ano de vida: aqueles no qual a recuperação do crescimento é rápida e mantida e aqueles com pobre crescimento durante os primeiros meses de vida. O último grupo é mais provável que apresente baixa estatura durante a infância e a vida adulta.

A avaliação do desenvolvimento neurológico em crianças com RCIU tem demonstrado resultados variados, e a comparação entre os estudos torna-se difícil devido à influência de diversos fatores, tais como nível socioeconômico e cultural da família, fatores ambientais e genéticos entre outros. STRAUSS e DIETZ (1.998) avaliaram 2 grupos de crianças com RCIU comparando-as com um grupo de crianças AIG e de irmãos AIG desses pacientes com RCIU. Esses autores encontraram um coeficiente de inteligência (QI) e resposta visual motora significativamente menores nas crianças PIG comparado com o grupo AIG. Porém, quando comparados os grupos de irmãos com e sem RCIU, esta diferença não foi significativa. Foi encontrada uma associação entre o perímetro cefálico menor que 31 cm e um menor escore de desenvolvimento neurológico.

Outros autores encontraram uma relação inversa entre o escore de desenvolvimento neurológico aos 7 anos de idade e a IG ao nascimento, sendo que as crianças nascidas por intervenção obstétrica mais precoce tinham escores de desenvolvimento melhores que as que sofreram intervenção mais tardia. A partir desses resultados foi possível concluir que, quando um processo patológico está associado à gestação, o parto eletivo prematuro pode aumentar as chances do bebê atingir seu potencial completo de desenvolvimento (OUNSTED *et al.*, 1.989).

## 2.2 REGULAÇÃO DO CRESCIMENTO FETAL

A regulação do crescimento difere durante os períodos pré e pós-natal. O crescimento pré-natal compreende o crescimento e desenvolvimento do embrião e do feto. Neste período, os mecanismos hormonais que regulam o crescimento estão circunscritos à disponibilidade de substratos e a ação autócrina-parácrina dos fatores de crescimento. Além da participação de fatores de crescimento placentários, têm interferência o genoma e a restrição materna ao crescimento no final da gestação. O período pós-natal é controlado principalmente pelo eixo hipotálamo-hipófise-glândulas periféricas, pela genética e pelos nutrientes (GLUCKMAN *et al.*, 1.990; BEAS, 1.997).

O crescimento pré-natal segue uma curva exponencial, com um aumento máximo do peso entre a 20.<sup>a</sup> e 40.<sup>a</sup> semanas de gestação, quando aproximadamente 95% do peso fetal é adquirido. O crescimento longitudinal ocorre de forma mais intensa no início da gestação, com uma velocidade de crescimento de 2,5cm/semana durante os 2 primeiros meses da gestação (BEAS, 1.997).

No início da gestação o feto pode crescer dentro do seu potencial genético, porém no final desta o ambiente materno limitará o crescimento fetal (GLUCKMAN, 1.989; GLUCKMAN *et al.*, 1.990). A constrição materna ao crescimento fetal tem sido demonstrada por meio de experimentos animais envolvendo cruzamento de raças de diferentes tamanhos; observou-se que animais de linhagens menores cresciam mais em extensão quando os fetos eram colocados em ambiente uterino menos restrito, sendo o oposto também verdadeiro (WALTON, HAMMOND, 1.938).

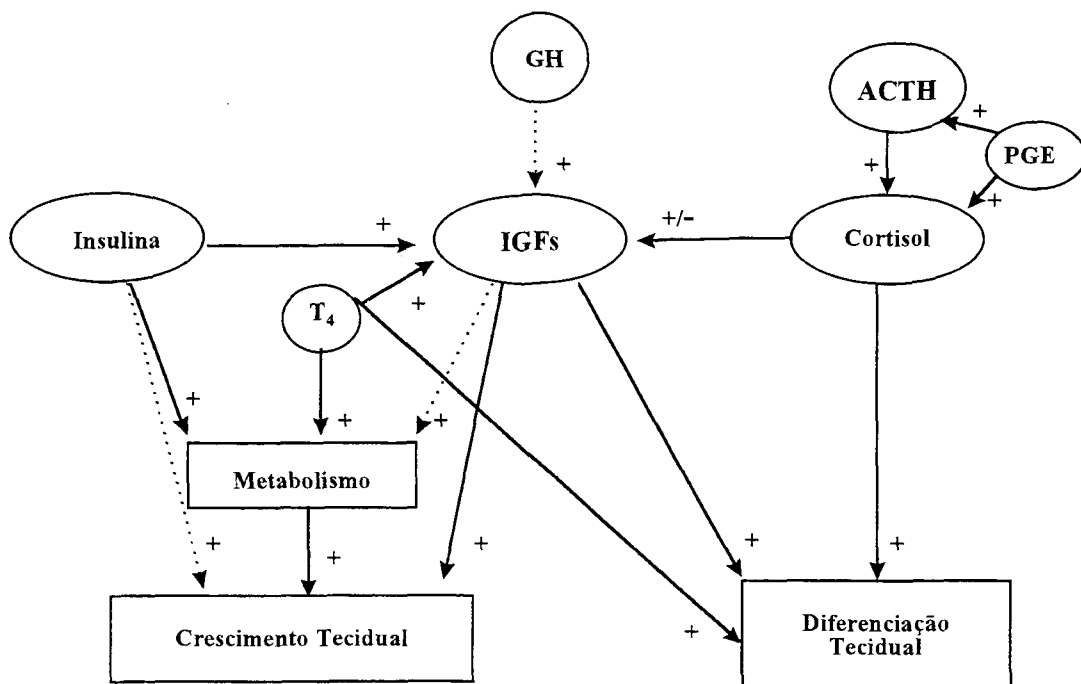
Tem sido aceito que o maior determinante da constrição ao crescimento fetal é a habilidade da unidade útero-placentária em suprir o feto com oxigênio e substratos. Assim, o tamanho fetal é influenciado mais por fatores maternos do que genéticos. Este seria um mecanismo capaz de prevenir um supercrescimento fetal devido a fatores genéticos, que poderiam causar distócias ao nascimento (GLUCKMAN *et al.*, 1.990; GLUCKMAN, HARDING, 1.994).

Em humanos, a alta dependência de fatores maternos foi evidenciada a partir de estudos do peso de nascimento de meio-irmãos. Quando a mãe era o parente comum, o coeficiente de correlação para o peso de nascimento era significativo, porém quando o pai era o parente comum, este coeficiente deixava de ser significativo (YATES *et al.*, 1.988).

A regulação do crescimento pós-natal é bem conhecida e está sob controle endócrino central, principalmente via hormônio do crescimento (GH) hipofisário e fatores de crescimento associados. Em contraste, pouco se sabe sobre a regulação hormonal do crescimento intra-uterino, parecendo que o GH e os fatores de crescimento agem principalmente como mediadores da disponibilidade e utilização de substratos (GLUCKMAN, 1.989; FOWDEN, 1.995).

O diagrama a seguir ilustra os fatores envolvidos no controle do crescimento e desenvolvimento fetal.

FIGURA 1 - DIAGRAMA ESQUEMÁTICO DO CONTROLE ENDÓCRINO DO CRESCIMENTO E DESENVOLVIMENTO FETAL



FONTE: Adaptado de FOWDEN, 1.995

LEGENDA: Caminhos conhecidos \_\_\_\_; caminhos possíveis ----; efeito estimulatório +; efeito inibitório -. GH, hormônio do crescimento; ACTH, hormônio adrenocorticotrófico; PGE, prostaglandina E; IGFs, fatores de crescimento insulina-símile.

### 2.2.1 Hormônio de Crescimento

O GH hipofisário é detectado na circulação fetal a partir da 12.<sup>a</sup> semana de gestação, atingindo concentrações muito elevadas na metade da gestação (BEAS, 1.997). Embora ele esteja presente em altas concentrações na circulação, evidências anteriores baseadas em crianças com deficiência congênita de GH sugeriam que o mesmo não era o principal determinante do crescimento fetal, pois essas crianças apresentavam-se com o tamanho de nascimento relativamente normal (GLUCKMAN, 1.989; BEAS, 1.997). Porém, observações mais recentes têm demonstrado que a deficiência congênita de GH está associada com uma pequena, mas significativa, redução no crescimento fetal *in utero* e com um grau de adiposidade aumentado, que é aparente já ao nascimento, sugerindo alguma ação deste hormônio no período pré-natal (GLUCKMAN, 1.995).

Os receptores para o GH estão presentes em tecidos fetais como cérebro, músculos, pulmões, sistema gastrointestinal e placenta, mas sua função ainda é desconhecida (GLUCKMAN, 1.995). Sabe-se que o crescimento GH-dependente tem início antes do nascimento, apesar de seus efeitos serem discretos, provavelmente devido ao número reduzido de seus receptores hepáticos neste período (GLUCKMAN, HARDING, 1.992; FODWEN, 1.995).

Em seres humanos uma evidência do aumento do número dos receptores do GH durante a gestação é o aumento dos níveis da sua proteína ligadora (GHBP), as quais correspondem ao domínio extracelular do receptor de GH, embora este aumento ocorra em concentrações menores do que em adultos (DAUGHADAY *et al.*, 1.987; MASSA *et al.*, 1.992).

Finalmente, indivíduos com nanismo de Laron, caracterizado pela ausência de receptor de GH, apresentam talhe ao nascimento abaixo do 2.<sup>o</sup> DP negativo para a idade gestacional (LARON *et al.*, 1.972). Estes dados indiretamente suportam um papel ativo para este hormônio no desenvolvimento fetal, o qual provavelmente é limitado pela imaturidade de seus receptores.

### 2.2.2 Fatores de Crescimento Insulina-Símile

O papel do IGF-I e IGF-II no crescimento pré-natal tornou-se evidente a partir de experimentos com camundongos transgênicos, nos quais a exclusão dos genes codificadores dos IGFs e de seus receptores, isolados ou em associação, levou à deficiência severa do crescimento, revelando que ambos regulam o crescimento fetal via receptor do IGF-I (LIU *et al.*, 1.993). Esse estudo demonstrou que o IGF-II influencia a fase inicial do crescimento embrionário. Em contraste, no final da gestação e no período pós-natal, somente os camundongos com deleção do gene do IGF-I mostraram falha persistente no crescimento, confirmando sua importância neste período.

WOODS *et al.* (1.996) relataram um paciente com deficiência severa de IGF-I, retardo de crescimento pré e pós-natal severos, surdez neurosensorial e retardo mental que apresentava deleção parcial homocigota do gene codificador do IGF-I. De LACERDA *et al.* (1.999) relataram uma paciente com cromossomo 15 em anel e deleção de um dos alelos do gene do receptor tipo I do IGF-I. Esta paciente apresentava retardo de crescimento pré e pós-natal importantes com atraso no desenvolvimento psicomotor. Estes relatos proporcionaram evidências diretas para um papel crítico do IGF-I no período pré-natal em seres humanos.

Em humanos, o IGF-I é detectável em vários tecidos fetais a partir da 9.<sup>a</sup> semana de gestação, estando presente também nos fluidos extra-embriônicos. No 2.<sup>o</sup> trimestre, o IGF-I e o IGF-II estão abundantes no epitélio intestinal, pulmões, rins, células do córtex adrenal, hepatócitos, células musculares, pele e tecidos hematopoiéticos, como resultado da síntese local destes peptídeos (CHARD, 1.994).

Os níveis fetais de IGF-I e IGF-II aumentam durante a gestação, sendo os níveis de IGF-II seis a dez vezes mais elevados do que os de IGF-I (CHARD, 1.994). A expressão do IGF-I e do IGF-II encontra-se uniformemente distribuída nos tecidos fetais, sugerindo mecanismos de ação autócrino e parácrino deste sistema durante a organogênese (FANT *et al.*, 1.993; OSORIO *et al.*, 1.996; BEAS, 1.997).

As ações destes fatores de crescimento são mediadas via dois tipos de receptores. O receptor tipo 1 é um tetrâmero com dois heterodímeros idênticos, com atividade tirosinoquinase ativada pelo seu ligante, semelhante ao receptor da insulina. Sua afinidade é maior para o IGF-I, intermediária para o IGF-II e menor para insulina. O receptor tipo 2 é um monômero que se liga com maior afinidade ao IGF-II do que ao IGF-I e não se liga à insulina. Ambos os receptores podem ser encontrados em todos os tecidos fetais (CHARD, 1.994; REECE *et al.*, 1.994).

Em adição aos IGFs e seus receptores, as proteínas ligadoras dos IGFs (IGFBPs) também possuem um papel na regulação do crescimento fetal. Pelo menos 6 proteínas ligadoras já foram descritas, sendo a IGFBP-3 a forma na qual a maior parte dos IGFs está ligada, proporcionando um reservatório destes peptídeos (CHARD, 1.994; FOWDEN, 1.995; OSORIO *et al.*, 1.996). As IGFBPs 1-3 aumentam gradativamente durante a gestação, resultando em uma regulação das formas circulantes de IGF-I e II durante o desenvolvimento (OSORIO *et al.*, 1.996).

O RNA mensageiro de IGFBP 2, 3, 4 e 6 podem ser detectados em embriões de camundongos mesmo antes de sua implantação. Já o IGFBP 1 e 5 só podem ser detectados após 8 e 10 dias de gestação, respectivamente (HAN *et al.*, 1.994).

As concentrações de IGF-I e IGFBP-3 no sangue de cordão umbilical e obtidas por cordocentese relacionaram-se positivamente com a IG e o tamanho do recém-nascido (FANT *et al.*, 1.993; LANGFORD *et al.*, 1.994; REECE *et al.*, 1.994; OSORIO *et al.*, 1.996; KLAUWER *et al.*, 1.997). Entretanto, a correlação entre o PN e os níveis de IGF-II não foi demonstrada pela maioria dos autores (FANT *et al.*, 1.993; REECE *et al.*, 1.994; OSORIO *et al.*, 1.996; KLAUWER *et al.*, 1.997), tendo sido observada em apenas alguns estudos (GIUDICE *et al.*, 1.995).

Vários autores têm encontrado níveis séricos de IGF-I e IGFBP-3 significativamente reduzidos em neonatos com RCIU (LANGFORD *et al.*, 1.994; LANGFORD *et al.*, 1.995; OSORIO *et al.*, 1.996; CIANFARANI *et al.*, 1.998), assim como os níveis de IGFBP-1 e 2 estavam aumentados e se correlacionavam negativamente com os de IGF-I. Estes achados sugerem que estas duas proteínas

desempenham um papel contrarregulador à IGFBP-3 durante mudanças ambientais e períodos de adaptação metabólica, afetando o crescimento (FANT *et al.*, 1.993; LANGFORD *et al.*, 1.994; OSORIO *et al.*, 1.996; KLAUWER *et al.*, 1.997).

Alguns autores avaliaram os níveis de IGFs e de suas proteínas ligadoras no soro materno no momento da coleta do soro de seus conceptos, encontrando os níveis de IGF-I, II e IGFBP-3 significativamente maiores no soro materno. Não houve relação dos níveis de IGF-I maternos com o PN destes conceptos (REECE *et al.*, 1.994; LANGFORD *et al.*, 1.995; HOLMES *et al.*, 1.998). Provavelmente a produção de IGF-I materna e fetal são independentes, não ocorrendo a passagem placentária de IGF-I (CHARD, 1.994).

### 2.2.3 Insulina

A insulina parece ser essencial para o crescimento tecidual no feto, porém o seu mecanismo de ação ainda não está bem estabelecido (FODWEN, 1.995).

Embora inicialmente a insulina tenha sido considerada o maior hormônio somatogênico do final da gestação, recentemente tem sido sugerido que a ação da insulina no crescimento pré-natal ocorre via regulação da captação celular de nutrientes e do aumento na produção de IGFs (FOWDEN, 1.995; GLUCKMAN, 1.995). A desnutrição materna reduz os níveis de IGF-I no feto, os quais podem ser restaurados pela infusão fetal de glicose ou insulina (OLIVER *et al.*, 1.993; OLIVER *et al.*, 1.996). Estudos em fetos de ovelhas demonstraram que o aumento da concentração de insulina na ausência de concentrações suficientes de glicose não levam ao aumento da velocidade de crescimento fetal (FOWDEN *et al.*, 1.989). Esses estudos sugerem que o fator dominante na regulação fetal do crescimento é a disponibilidade de glicose, a qual irá alterar a secreção de IGF-I via liberação de insulina.

A insulina possui um efeito lipogênico que é independente do IGF-I, o qual leva ao aumento da quantidade de tecido adiposo quando seus níveis estão elevados. Este mecanismo seria o principal responsável pelo crescimento excessivo em filhos de

mães com diabetes mellitus moderado (GLUCKMAN *et al.*, 1.990; FOWDEN, 1.995). Inversamente, a agenesia pancreática e pancreatectomia experimental estão associadas com profundo retardo do crescimento fetal e redução dos níveis de IGF-I (LEMONS *et al.*, 1.979; GLUCKMAN *et al.*, 1.990).

Em situações em que existem concentrações suprafisiológicas de insulina, este hormônio poderia exercer alguma ação promotora do crescimento mediante sua ligação ao receptor do IGF-I (GLUCKMAN *et al.*, 1.990; FOWDEN, 1.995). Esta ação explicaria um relativo aumento da massa corporal magra visto em filhos de mães diabéticas (GLUCKMAN, HARDING, 1.992). Portanto, a insulina pode estimular o crescimento *in utero*, tanto de forma direta como indireta por meio de mudanças no metabolismo fetal e na produção de IGF-I.

Concentrações diminuídas de insulina em sangue de cordão umbilical têm sido associadas com baixo peso ao nascimento e proporções corporais alteradas (GODFREY *et al.*, 1.996). Recentemente, HOFMAN *et al.* (1.997) demonstraram que a sensibilidade a insulina está diminuída em crianças com RCIU, quando comparadas com resultados obtidos no grupo controle. A redução da sensibilidade à insulina está associada com doenças na vida adulta, entre elas hipertensão arterial, diabetes mellitus não insulino dependente (DMNID) e doenças cardiovasculares (BARKER, 1.997; CHATELAIN *et al.*, 1.998). Foi sugerido que eventos adversos intra-uterinos poderiam influenciar a secreção e a sensibilidade à insulina na idade adulta, aumentando o risco das doenças acima citadas (LEGER *et al.*, 1.997; BARKER *et al.*, 1.993a; BARKER, 1.997).

#### 2.2.4 Hormônios Placentários

Durante a implantação e o desenvolvimento placentário existe uma participação ativa tanto das células do concepto como da mãe. A placenta, por sua vez, redirige os sistemas endócrino e imune maternos e estabelece as conexões vasculares entre a mãe e o embrião, as quais são críticas para a manutenção do crescimento fetal (BEAS, 1.997).

A placenta funciona como órgão de transferência de substratos entre a mãe e o feto e também irá modular o crescimento fetal e o metabolismo materno por meio da síntese e secreção de esteróides e peptídeos hormonais, fatores de crescimento e citocinas. No final da gestação a placenta compete com o feto pelos substratos maternos, consumindo a maior fração de glicose e oxigênio captada pelo útero gravídico (ROBINSON *et al.*, 1.995).

Dentre os hormônios produzidos pela placenta estão o hormônio de crescimento (hGH-V) e o lactogênio placentário (LP). O hGH-V difere do GH hipofisário em 13 aminoácidos. Este hormônio é produzido em variantes de 2 tamanhos, uma forma glicosilada de 25 KD e uma não glicosilada de 22 KD (BEAS, 1.997). A partir da 22.<sup>a</sup> semana de gestação o hGH-V é a maior forma de GH na circulação materna e irá suprimir o GH hipofisário. A razão desta substituição não está bem esclarecida (MIRLESSE *et al.*, 1.993).

Tem sido proposto que o hGH-V atuaria na transferência placentária de substratos, e níveis reduzidos deste hormônio têm sido detectados em gestantes com fetos apresentando RCIU. Além disto, uma relação entre os níveis de IGF-I e hGH-V foi demonstrada sugerindo a possibilidade de que o hGH-V possa regular as concentrações maternas de IGF-I (MIRLESSE *et al.*, 1.993). Entretanto, a deleção do gene deste hormônio é compatível com a gestação normal e o tamanho de nascimento apropriado (SIMON *et al.*, 1.986).

O LP é um hormônio predominantemente materno expresso a partir da 6.<sup>a</sup> semana de gestação com aumento progressivo até o termo. Ele parece atuar com características lipolíticas e diabetogênicas na circulação materna, estimulando a síntese de IGF-I e IGF-II fetal (BEAS, 1.997). O LP pode também regular o apetite materno, o qual deve aumentar durante a gestação (GLUCKMAN, HARDING, 1.997). Entretanto, têm-se observado relatos de mulheres com deleção dos genes para LP que cursam com gestação normal e filhos com tamanho adequado (BEAS, 1.997).

Outros fatores de crescimento e hormônios esteróides parecem ser produzidos pela placenta e auxiliam na manutenção da gestação e da vascularização adequada para o feto (ROBINSON *et al.*, 1.995; BEAS, 1.997).

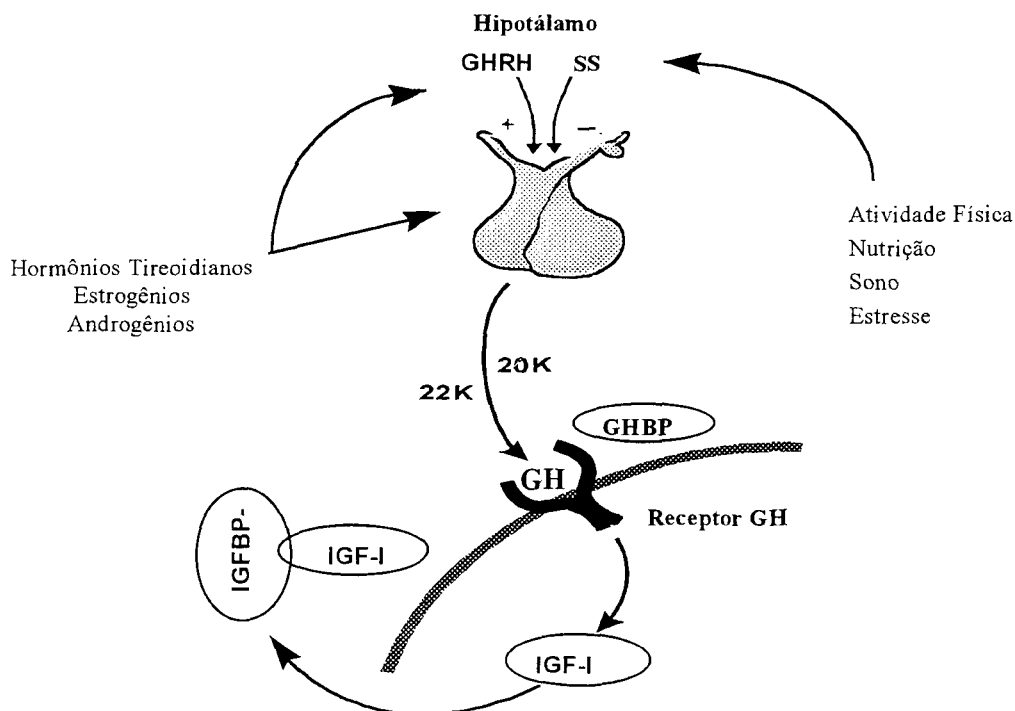
### 2.3 CRESCIMENTO PÓS-NATAL

O crescimento normal durante o 1.º ano de vida é extremamente rápido, levando à duplicação ou à triplicação do PN e ao aumento de 50% no comprimento corporal. A velocidade de crescimento linear é extremamente alta nos primeiros meses de vida, ocorrendo um declínio progressivo desta até os 2-3 anos de idade. A partir dos 6 anos ela mantém-se relativamente constante (5cm/ano) até o início da puberdade, quando ocorrerá um novo estirão do crescimento (LIFSHITZ, CERVANTES, 1.997).

### 2.4 REGULAÇÃO DO CRESCIMENTO PÓS-NATAL

O crescimento pós-natal é regulado principalmente pelo GH e fatores de crescimento relacionados, hormônios tireoidianos, cortisol, andrógenos e estrógenos. A figura 2 ilustra os principais hormônios envolvidos no crescimento durante este período e os fatores que interferem na ação destes hormônios.

FIGURA 2 - DESENHO ESQUEMÁTICO DO EIXO GH-IGF



Vale notar que o hormônio liberador do GH (GHRH) e somatostatina (SS) são influenciados por muitos fatores como nutrição, sono, atividade física, estresse, hormônios tireoidianos e esteróides sexuais.

#### 2.4.1 Hormônio de Crescimento

A secreção do GH ocorre de forma pulsátil devido à interação de dois peptídeos reguladores hipotalâmicos, GHRH e a SS, o primeiro exercendo ação estimulatória e o segundo uma ação inibitória sobre o GH (POTAU, 1.997; REITER, ROSENFELD, 1.998). A SS parece afetar mais o tempo e a amplitude dos pulsos de secreção de GH do que a sua síntese, sendo a pulsatilidade da secreção de GH resultado de uma redução da liberação de SS e aumento simultâneo na liberação do GHRH (REITER, ROSENFELD, 1.998).

O GH é um polipeptídeo com 191 aminoácidos, sendo a forma molecular de 22 quilodaltons (KD) a mais ativa e abundante na circulação (POTAU, 1.997; REITER, ROSENFELD, 1.998). Pelo menos outras quatro isoformas de GH (com 27, 20, 17 e 5 KD) têm sido detectadas em extratos hipofisários e no plasma por *Western Blotting*. Esta heterogeneidade molecular do GH é um fator que contribui na variabilidade dos níveis de GH medidos por diferentes ensaios (BOGUSZEWSKI *et al.*, 1.997).

O GH pode exercer seu efeito estimulatório sobre os ossos em crescimento tanto de forma direta (ISAKSSON, 1.987) como via estímulo na produção de IGFs (DAUGHADAY *et al.*, 1.987). A secreção deste hormônio ocorre em intervalos de 3 a 4 horas, predominantemente no período noturno. Os picos noturnos ocorrem a cada 60-90 minutos durante os estágios III e IV do sono. Vários fatores podem influenciar esta secreção, tais como a nutrição, atividade física, estresse e uma variedade de neurotransmissores e hormônios não peptídeos agindo tanto em nível hipotalâmico como diretamente na hipófise (POTAU, 1.997; REITER, ROSENFELD, 1.998).

Devido ao fato de o GH ser o maior regulador do crescimento pós-natal, anormalidades na secreção deste hormônio podem explicar a dificuldade na

recuperação do crescimento em um subgrupo de crianças nascidas PIG que permaneceram baixas durante a infância. Entretanto, estudos da secreção de GH em crianças nascidas PIG tem mostrado resultados divergentes. A deficiência clássica de GH, diagnosticada como baixa resposta deste hormônio aos testes de estímulo e anormalidades no padrão secretório de GH, tem sido relatada nestas crianças (ACKLAND *et al.*, 1.988; ALBERTSSON-WIKLAND, 1.989; de WAAL *et al.*, 1.994; BOGUSZEWSKI *et al.*, 1.995).

Estudos têm demonstrado que a secreção de GH é diminuída em algumas crianças nascidas PIG comparada com a secreção em crianças nascidas AIG, tanto com estatura normal como com baixa estatura. Além disso, um padrão anormal de secreção do GH com aumento da frequência e diminuição da amplitude dos picos de GH foi observado em crianças com baixa estatura nascidas PIG (BOGUSZEWSKI *et al.*, 1.995; BOGUSZEWSKI *et al.*, 1.997a; ALBERTSON-WIKLAND *et al.*, 1.998). Estes resultados sugerem que a secreção de GH em crianças nascidas PIG pode variar da deficiência à secreção normal.

Os níveis basais elevados de GH encontrados em crianças nascidas PIG sugerem que estas crianças podem ter diferentes proporções de isoformas deste hormônio. BOGUSZEWSKI *et al.* (1.997) demonstraram uma proporção de isoformas não-22 KD aumentada em crianças nascidas PIG, que correlacionava-se negativamente com o DP da estatura no momento da avaliação.

O pico de secreção do GH pela hipófise seguindo a administração de GHRH foi demonstrado ser maior em crianças PIG do que nas crianças com baixa estatura de início pós-natal (JOB *et al.*, 1.990). Portanto, a não responsividade somatotrófica ao GHRH não parece ser a causa da liberação anormal de GH em crianças nascidas PIG que não apresentam recuperação do crescimento pós-natal.

Resultados divergentes também foram registrados quanto à excreção urinária de GH. QUATRIN *et al.* (1.990) encontraram valores semelhantes para a excreção urinária de GH em neonatos PIG e AIG, sugerindo que a produção pós-natal de GH não está prejudicada em recém-nascidos com RCIU. Porém, de WAAL *et al.* (1.994)

encontraram valores de GH urinário reduzidos em meninos com RCIU, mas não em meninas. Entretanto, não foi demonstrada correlação entre os valores urinários de GH com outros parâmetros de secreção de GH endógenos.

#### 2.4.2 Receptores e Proteína Ligadora de GH

O receptor do GH é um receptor de membrana celular composto por 3 domínios: um extracelular, que serve para ligação do hormônio ao receptor e conseqüente dimerização do mesmo, um transmembrana e um intracelular que irá interagir com uma proteína tirosinoquinase (JAK2), que será responsável pelo desencadeamento dos mecanismos intracelulares de ação hormonal. Para que o GH produza suas ações biológicas, é preciso que ocorra a dimerização do seu receptor durante a ligação hormônio-receptor (POTAU, 1.997; REITER, ROSENFELD, 1.998).

A GHBP corresponde à porção extracelular do receptor do GH. Possui uma alta especificidade e afinidade de ligação ao GH, porém uma baixa capacidade de ligação. Assim, aproximadamente 45% das moléculas circulantes do GH estão ligadas à GHBP prolongando a meia vida deste hormônio, prevenindo a filtração glomerular e modulando sua ligação ao seu receptor (POTAU, 1.997; REITER, ROSENFELD, 1.998).

Estudos recentes sugerem que anormalidades no receptor de GH e na sua proteína ligadora podem ser uma explicação para a falha de crescimento encontrada em um grupo selecionado de crianças com baixa estatura (MERIMEE *et al.*, 1.990; CARLSSON *et al.*, 1.994).

Os níveis de GHBP estão baixos ao nascimento e aumentam abruptamente durante os primeiros anos de vida, com picos na puberdade e vida adulta (DAYGHADAY *et al.*, 1.987; BERNARDINI *et al.*, 1.992; MASSA *et al.*, 1.992). A expressão diminuída do receptor de GH nos primeiros meses de vida pode explicar a relativa refratariedade ao efeito promotor do crescimento do GH neste período (van TOLEDO-EPPINGAVER *et al.*, 1.996; LAFEVER, 1.997).

Em contraste, as concentrações de GH estão elevadas nas crianças durante os primeiros dias de vida, particularmente em condições de crescimento intra-uterino anormal (de ZEGHER, 1.997). Tem-se relatado que somente 2% do GH circulante em fetos humanos e lactentes está ligado a GHBP (MASSA *et al.*, 1.992).

MARTHA *et al.* (1.992) sugeriram que os níveis plasmáticos de GHBP são relativamente estáveis para um dado indivíduo e que a taxa de secreção de GH pode ser ajustada de acordo com a relação GHBP/receptor, determinando a taxa de crescimento individual e a estatura potencial.

Em crianças pré-púberes nascidas PIG as concentrações de GHBP estão dentro dos limites da normalidade. Os achados de secreção diminuída de GH e níveis normais de GHBP podem indicar que a interação entre a produção de GH e GHBP está alterada em algumas destas crianças (BOGUSZEWSKI *et al.*, 1.997b; ALBERTSSON-WIKLAND *et al.*, 1.998).

#### 2.4.3 IGFs e IGFBPs

Tanto o IGF-I como o IGF-II apresentam uma estrutura muito similar à pró-insulina com uma grande homologia na seqüência de aminoácidos. O IGF-I parece ser indispensável para o crescimento pós-natal mediando as ações do GH neste período. Já o IGF-II, apesar dos níveis estarem três vezes maiores do que o IGF-I, não possui uma função bem estabelecida (POTAU, 1.997; REITER, ROSENFELD, 1.998).

A concentração sérica de IGF-I aumenta progressivamente durante a infância atingindo níveis na puberdade 2 a 3 vezes maiores do que os encontrados em adultos. Aproximadamente 80% do IGF-I está ligado à IGFBP-3 formando um complexo ternário, que constitui um reservatório deste peptídeo na circulação, regulando sua meia vida e sua ação biológica (POTAU, 1.997). Tanto os níveis de IGF-I quanto os de IGFBP-3 são dependentes da secreção de GH, sendo que a IGFBP-3 depende também da disponibilidade do IGF-I. Sendo assim, a determinação dos níveis plasmáticos de

IGF-I e IGFBP-3 pode dar uma idéia da secreção e ação do GH (CHERNAUSEK, 1.996; REITER, ROSENFELD, 1.998).

O IGF-I atua mediante a interação com o receptor do IGF-I tipo I, ativando a atividade tirosinoquinase da subunidade  $\beta$  do receptor, desencadeando os mecanismos de ação hormonal (COHEN, ROSENFELD, 1.996).

Os IGFs têm efeitos diretos sobre o crescimento somático e a proliferação de muitos tecidos e tipos celulares e também têm ação como fator autócrino/parácrino em muitos tecidos (COHEN, ROSENFELD, 1.996).

Os níveis de IGF-I estão diminuídos em fetos e recém-nascidos com RCIU (LASSARRE *et al.*, 1.991; FANT *et al.*, 1.993; GIUDICE *et al.*, 1.995). Um aumento pós-natal nos níveis de IGF-I foi observado em lactentes com RCIU, que apresentaram recuperação do crescimento durante o 1.º ano de vida (THERIOT-PREVOST *et al.*, 1.988). Alguns autores têm relatado níveis séricos normais a baixos de IGF-I e IGFBP-3 em crianças baixas nascidas PIG (de WAAL *et al.*, 1.994; de ZEGHER *et al.*, 1.996a).

Estudos recentes têm demonstrado níveis séricos de IGF-I e IGFBP-3 diminuídos em crianças pré-púberes com baixa estatura nascidas PIG quando comparados com níveis em crianças nascidas com tamanho adequado e de estatura normal. Os níveis de IGF-I nestas crianças correlacionaram-se significativamente com o DP da estatura no momento da investigação e com a taxa de secreção estimada de GH em 24 horas, sugerindo que um defeito persistente no eixo GH-IGF-I pode ocorrer nestas crianças (BOGUSZEWSKI *et al.*, 1.997a; ALBERTSSON-WIKLAND *et al.*, 1.998).

## 2.5 PROGRAMMING

As doenças cardiovasculares, obesidade e diabetes mellitus tradicionalmente estão relacionadas a fatores genéticos e ao meio ambiente. Nas duas últimas décadas, vários estudos têm demonstrado um novo fator causal: o ambiente fetal. Avanços nesta

área poderão ajudar na prevenção de doenças durante a infância e principalmente na vida adulta.

Em adultos, o baixo peso ao nascimento tem sido associado com uma prevalência aumentada de doenças cardiovasculares (BARKER, OSMOND, 1.989; BARKER, 1.993a), hipertensão arterial (BARKER *et al.*, 1.990; LEON *et al.*, 1.996; REYNOLDS, PHILLIPS, 1.998) e doenças metabólicas, particularmente diabetes mellitus tipo II (HOFMAN *et al.*, 1.997; JAQUET, 2.000) e a síndrome X (BARKER *et al.*, 1.993b), na qual ocorre a coexistência de intolerância a glicose ou diabetes tipo 2, hipertensão arterial sistêmica, hipertrigliceridemia com baixa concentração de lipoproteína de alta densidade. Foi sugerido que esta associação reflete o fenômeno conhecido como *programming*; nele um estímulo ou um insulto durante um período crítico da vida intra-uterina resultaria em alterações na fisiologia e metabolismo também durante a vida adulta (REYNOLDS, PHILLIPS, 1.998).

Os mecanismos responsáveis pelo *programming* ainda não são totalmente conhecidos, mas uma possibilidade é que estímulos adversos durante o período intra-uterino alterariam de forma permanente a função do eixo hipotálamo-hipófise-adrenal (REYNOLDS, PHILLIPS, 1.998). As mudanças que ocorreriam na estrutura e nas funções dos órgãos fetais não são totalmente conhecidas, mas possivelmente incluem redução no número de células, mudanças na distribuição dos tipos celulares e estrutura dos órgãos, e *reseting* da retroalimentação hormonal (BARKER, 1.997).

## 2.6 PERSPECTIVAS TERAPÊUTICAS

A terapêutica para o RCIU, cuja etiopatogenia pode ser evitável, inclui medidas profiláticas curativas, tanto com métodos diretos como indiretos. Entre os métodos diretos encontram-se a profilaxia contra os agentes infecciosos causadores de RCIU e monitorização de gestações de risco. Dentre os métodos indiretos, encontram-se a prevenção de algumas malformações genéticas mediante o diagnóstico pré-natal nos casos suspeitos ou de risco e o aconselhamento genético. Na tentativa de diminuir a

incidência de RCIU, principalmente em países subdesenvolvidos e em desenvolvimento, é imperativo tentar romper o ciclo desnutrição-hipodesenvolvimento-desnutrição, para assegurar um melhor crescimento e desenvolvimento das gerações futuras (GARAGORRI, 1.997).

A partir do enfoque atual das conseqüências a longo prazo do RCIU, que pode causar doenças cardiovasculares, DMNID, alterações no metabolismo do colesterol, entre outras, muito em breve surgirão novas perspectivas terapêuticas para estas patologias, visando principalmente a um enfoque preventivo.

Como a baixa estatura é uma característica comum de crianças nascidas PIG, estudos têm sido realizados na tentativa de aumentar a estatura final destes indivíduos. O uso do hormônio de crescimento recombinante (rhGH) tem melhorado o prognóstico estatural de algumas crianças nascidas PIG. A primeira descrição do uso de GH para o tratamento de crianças com RCIU data de 1.970, quando 18 crianças nascidas PIG foram incluídas em um ensaio clínico para uso terapêutico de extrato hipofisário de GH. A resposta de crescimento nesse grupo não foi satisfatória devido, principalmente, à grande variação na dose de GH empregada, freqüência das aplicações e faixa etária elevada no início do tratamento. Cinco das 18 crianças que eram pré-puberes durante o tratamento apresentaram boa velocidade de crescimento (TANNER *et al.*, 1.971).

Estudos iniciados após a produção do rhGH em escala industrial têm mostrado resultados variáveis, com melhores respostas de crescimento nos regimes com maiores doses de GH (STANHOPE *et al.*, 1.991; de ZEGHER *et al.*, 1.996a; BOGUSZEWSKI *et al.*, 1.998; de ZEGHER *et al.*, 1.999a) e com aplicações diárias da medicação (ALBANESE, STANHOPE, 1.993; CHATELAIN *et al.*, 1.994, de ZEGHER *et al.*, 1.996b). O tratamento com rhGH a longo prazo parece melhorar a estatura em crianças nascidas PIG que não apresentaram recuperação espontânea do crescimento até os 2 anos de idade (de ZEGHER *et al.*, 1.996a).

O uso terapêutico de GH em crianças com RCIU tem demonstrado uma resposta dose-dependente, tanto para a velocidade de crescimento como para o aumento do DP da estatura, ganho de peso e progressão da idade óssea (de ZEGHER,

1.996a). A dose de rhGH e a idade de início do tratamento parecem ser os fatores determinantes da variação na resposta de crescimento. Assim, quanto maior a dose de GH e mais nova a criança no início do tratamento, maior será o aumento do DP da estatura (de ZEGHER *et al.*, 1.996a; ALBANESE, STANHOPE, 1.997).

O incremento da idade óssea (IO) é maior nas crianças em uso de GH comparado às crianças sem tratamento (1,33-1,35 anos vs 0,84 anos em um ano, respectivamente), porém não houve diferença significativa entre os grupos em tratamento com maior ou menor dose de GH, o ganho no DP da estatura foi significativo comparado com o grupo não tratado (de ZEGHER, 1.996a; de ZEGHER, 1.996b).

Entretanto, resultados contraditórios sobre a taxa de maturação óssea e sobre a previsão de estatura final durante o tratamento com GH têm sido publicados. Alguns estudos relataram previsão estatural inalterada devido ao maior aumento da IO durante o tratamento (CHATELAIN *et al.*, 1.994; ALBANESE, STANHOPE, 1.997), enquanto outros têm mostrado uma melhora da previsão de estatura apesar do aumento da IO (de ZEGHER *et al.*, 1.996b). Em um seguimento de 7 anos, o grau de atraso na IO no início do tratamento com GH não influenciou a resposta ao tratamento, sugerindo que a avaliação da IO pode não ser um parâmetro confiável para a previsão da estatura final em crianças com baixa estatura nascidas PIG em tratamento com GH (ALBANESE, STANHOPE, 1.997a). O atraso inicial na maturação esquelética não implica necessariamente um melhor potencial na estatura final.

ACHERMANN *et al.* (1.998) avaliaram a resposta ao tratamento com GH em 16 crianças classificadas como insuficiência idiopática de GH. Eles demonstraram uma maior influência do PN sobre a resposta ao tratamento do que a estatura alvo e o grau de insuficiência do GH. Este efeito parece ocorrer mesmo dentro dos limites da normalidade para o PN, não sendo apenas um efeito dos extremos de peso.

Apesar de vários estudos comprovarem a eficácia do GH na melhora da velocidade de crescimento a curto prazo, existem poucos relatos sobre a estatura final neste grupo de pacientes. COUTANT *et al.* (1.998) não encontraram melhora da estatura final em crianças com baixa estatura secundária à RCIU comparado com

sujeitos sem tratamento. Porém, os pacientes usaram baixas doses de GH (0,6UI/Kg/semana) e iniciaram o tratamento com idade cronológica mais avançada. RANKE e LINDBERG (1.996) demonstraram um aumento de 1 DP na estatura final de 16 crianças nascidas PIG, porém este estudo não foi controlado. Maiores relatos da estatura final neste grupo de crianças em uso de GH são necessários.

Recentemente, de ZEGHER *et al.* (1.999) demonstraram bons resultados no tratamento com GH em regime descontínuo em altas doses iniciado em idade precoce. Esta modalidade de tratamento poderia ser uma opção, quando o objetivo primário é a rápida normalização da estatura e do peso no início da infância com uso de menor número de injeções e menor quantidade absoluta de GH.

Devido à grande variabilidade na magnitude da resposta de crescimento durante o tratamento com GH, têm-se feito esforços para identificar aquelas crianças que irão se beneficiar com a terapia. Os níveis basais de IGF-I e a velocidade de crescimento parecem ser úteis como preditores da resposta ao GH (FRANK *et al.*, 1.996). Além disso, a estatura dos pais também deve ser levada em consideração (RANKE, LINDBERG, 1.996).

### 3 PACIENTES E MÉTODOS

Foi realizado um estudo quantitativo, descritivo e prospectivo em crianças FIG e AIG, nascidas na Maternidade do Hospital de Clínicas da Universidade Federal do Paraná (UFPR) durante o período compreendido entre março e novembro de 1.999.

Esta pesquisa faz parte de um estudo multicêntrico internacional realizado em 3 centros de diferentes países:

- Unidade de Endocrinologia Pediátrica, Departamento de Pediatria da UFPR, Curitiba, Brasil. Coordenador: Prof. Margaret Cristina da Silva Boguszewski, MD., PhD.
- *International Pediatric Growth Research Centre*, Departamento de Pediatria, Universidade de Gotemburgo, Gotemburgo, Suécia. Coordenador: Jovanna Dalhlgren, MD.
- Hospital Municipal de Kalnas, Departamento de Pediatria, Universidade de Kalnas, Kalnas, Lituânia. Coordenador: Rasa Verkauskiene, MD.

A coordenação central do estudo é feita pela Prof. Kerstin Alvertsson-Wikland, MD., PhD., *International Pediatric Growth Research Centre*, Universidade de Gotemburgo, Gotemburgo, Suécia.

O protocolo de estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa em Seres Humanos do Hospital de Clínicas da UFPR (Anexo 1).

As crianças foram incluídas no estudo após o esclarecimento detalhado aos pais das finalidades da pesquisa e após a obtenção de consentimento escrito dos responsáveis (Anexos 2-5).

### 3.1 SELEÇÃO DOS PACIENTES

Foi realizada uma pré-seleção dos recém-nascidos no centro obstétrico, sendo colhidas amostras de sangue do cordão umbilical das crianças com peso  $\leq 2.800$  gramas para posterior classificação.

Dois grupos de pacientes foram incluídos no estudo, o das crianças nascidas PIG e o das nascidas AIG. O Anexo 6 mostra o protocolo de atendimento seguido para os 2 grupos de estudo.

#### 3.1.1 Crianças Nascidas PIG

Criança nascida PIG foi definida como recém-nascido com peso e/ou talhe abaixo do 2.º DP negativo para IG comparados com valores de referência suecos de peso e talhe corrigidos para a idade ao nascimento e sexo (NIKLASSON *et al.*, 1991). Esta referência foi escolhida devido ao caráter multicêntrico do estudo.

Foram excluídas do estudo as crianças nascidas PIG com IG a 37 semanas, com história materna positiva para alcoolismo ou drogadição e aqueles portadores de malformações ou síndromes genéticas.

#### 3.1.2 Crianças Nascidas AIG (Grupo Controle)

Foram consideradas crianças AIG todo recém-nascido com peso e talhe entre o  $\pm 2$  DP para a IG e sexo comparados com valores de referência suecos de peso e talhe corrigidos para a idade ao nascimento e sexo (NIKLASSON *et al.*, 1991).

Foram incluídos no estudo os dois recém-nascidos AIG nascidos imediatamente após cada caso-índice.

Foram excluídas as crianças nascidas com IG inferior a 37 semanas, com história materna positiva para alcoolismo ou drogadição e aqueles portadores de malformações ou síndromes genéticas.

### 3.2 ESTIMATIVA DA IDADE GESTACIONAL

A IG foi calculada a partir da data da última menstruação (DUM), se esta foi considerada precisa, e pelo exame ultra-sonográfico realizado anteriormente à 16.<sup>a</sup> semana de gestação. Quando a DUM não era precisa e a ultra-sonografia tinha sido realizada após a 16.<sup>a</sup> semana de gestação, o exame físico do recém-nascido foi utilizado para avaliação da idade gestacional (PARKIN *et al.*, 1.976).

### 3.3 AVALIAÇÃO CLÍNICA

Tanto as crianças nascidas PIG como as do grupo controle foram avaliadas ao nascimento, por ocasião da alta hospitalar (48 horas) e até 90 dias de vida (ao redor de 2 meses de idade).

As avaliações ao nascimento e com 48 horas de vida foram realizadas pelo pesquisador na Maternidade do Hospital de Clínicas da UFPR.

As avaliações clínicas até 90 dias de vida foram realizadas no serviço de Puericultura do Departamento de Pediatria da UFPR, conforme rotina do serviço. Após a consulta de rotina, as crianças eram avaliadas por um dos dois pesquisadores do estudo, para avaliação de medidas antropométricas específicas.

A avaliação de crescimento pós-natal foi realizada nas crianças que apresentaram coleta de sangue para a dosagem de IGF-I e IGFBP-3 realizada até 90 dias de vida.

Os critérios avaliados em cada visita estão demonstrados no Anexo 6.

### 3.4 AVALIAÇÃO ANTROPOMÉTRICA

Todas as medidas antropométricas foram realizadas por dois pesquisadores treinados, sendo obtida a média de 3 medidas para maior fidedignidade de cada dado avaliado.

Foram realizadas medidas de peso, talhe, perímetro cefálico (PC), perímetro torácico (PT), circunferência de membro inferior e comprimento do segmento inferior

com 48 horas de vida e em todas as consultas posteriores de puericultura, com a criança desnuda e preferencialmente no mesmo horário do dia.

O peso foi aferido em uma balança da marca Filizola, ajustada pelo investigador antes de cada pesagem, com precisão de 0,01 quilogramas.

O comprimento foi avaliado pela medida da distância cabeça-calcâneo em posição supina em um antropômetro graduado em centímetros, com uma haste fixa colocada no topo da cabeça e uma haste móvel junto ao calcâneo.

A circunferência do membro inferior, o PC e PT foram medidos com uma fita métrica flexível com precisão de 0,1 cm. Para aferição do PC a fita foi colocada em torno da cabeça posicionada sobre a região glabellar e a proeminência occipital. O PT foi medido com a fita métrica envolvendo o tórax na altura dos mamilos. A avaliação da circunferência do membro foi realizada com a fita posicionada em torno da maior circunferência na panturrilha.

O comprimento do segmento inferior foi avaliado com um paquímetro composto de uma régua metálica graduada com uma haste fixa na altura do joelho, e uma haste móvel posicionada no calcâneo, conectada a um calibrador digital que permite medidas com resolução de 0,01 milímetros, da marca *Helios-Mebtechnik*.

As medidas obtidas para peso e talhe foram utilizadas para o cálculo do desvio padrão da média (DP) utilizando-se a referência sueca. Os cálculos foram realizados utilizando-se o programa SAS (*Statistical Analysis System*).

As medidas obtidas para peso e talhe foram utilizadas para o cálculo do índice peso/talhe, ajustado para o sexo e idade gestacional. Um método envolvendo o DP da média para o peso e o talhe em um modelo de regressão linear foi utilizado (NIKLISSON, KARLBERG, 1993). Este método permitiu uma estimativa da adiposidade nos neonatos que participaram do estudo.

### 3.5 DOSAGENS HORMONAIAS

Foram colhidas amostras de sangue do cordão umbilical e com 48 horas de vida de todas as crianças que participaram do estudo. As amostras de sangue do cordão

foram obtidas após o clampeamento e a secção do cordão umbilical, anteriormente à dequitação da placenta. As amostras de 48 horas de vida foram colhidas com agulha B-D 25x6 milímetros, inserida em veia da região dorsal de uma das mãos por meio de gotejamento, após a coleta do rastreamento neonatal para hipotireoidismo congênito e fenilcetonúria em papel filtro.

Amostras de sangue adicionais foram colhidas das crianças nascidas PIG aos 2 meses de idade após consentimento dos pais, ou em qualquer outra idade quando apresentavam intercorrências. No grupo controle, apenas foram realizadas dosagens hormonais adicionais naquelas crianças que necessitaram coleta de sangue por outros motivos que não o estudo.

Todas as amostras obtidas foram centrifugadas, sendo o plasma de cada uma separado e mantido congelado a temperatura de  $-18^{\circ}\text{C}$  até o momento da análise.

### 3.5.1 Método para IGF-I

O IGF-1 foi analisado por radioimunoensaio (RIA) sem extração de proteínas ligadoras e na presença de um excesso de IGF-II (aproximadamente 250 vezes) (Mediagnost GmbH, Tübingen, Alemanha; BLUM, BREIER, 1.994). O coeficiente de variação intra-ensaio foi 4,4% em  $219\ \mu\text{g/L}$ .

### 3.5.2 Método para IGFBP-3

As concentrações de IGFBP-3 foram determinadas utilizando um método de RIA previamente descrito (BLUM, BREIER, 1.994). O coeficiente de variação intra-ensaio foi 5,6% em  $2.927\ \mu\text{g/L}$ .

As dosagens de IGF-I e IGFBP-3 foram realizadas no *International Pediatric Growth Research Centre*, Universidade de Gotemburgo, Gotemburgo, Suécia, em duplicata.

### 3.6 MÉTODOS ESTATÍSTICOS

Os resultados quantitativos foram expressos como médias ( $\pm$ DP). A análise estatística foi realizada utilizando-se o programa de *software Statgraphics*. Para a comparação dos dados entre os grupos PIG e controle, foram utilizados o teste *t Student* ou o teste de *Mann-Whitney*, quando apropriado. As correlações entre as diferentes variáveis dentro da cada grupo e nos grupos associados foram avaliadas por meio de análise de regressão linear (coeficiente de correlação de *Spearman*). O nível de confiança adotado foi de 95%.

## 4 RESULTADOS

Durante o período do estudo (03/1.999 a 11/1.999), 1.790 crianças nasceram vivas na Maternidade do Hospital de Clínicas da UFPR. Destas, 595 neonatos (33,2%) apresentaram o PN inferior a 2.800 gramas, sendo que 385 deles (64,7%) apresentaram Igigual ou maior do que 37 semanas.

Cinqüenta e três crianças nascidas PIG foram incluídas no estudo (31 meninas, 22 meninos). Entre as crianças PIG, 28 (52,8%) foram assim classificadas por apresentarem peso e talhe ao nascimento menor ou igual a - 2 DP, comparados com o padrão sueco de referência ao nascimento, 15 (28,3%) por apresentarem peso ao nascimento menor ou igual a -2 DP e 10 (18,9%) por apresentarem talhe ao nascimento menor ou igual a -2 DP.

Após cada caso-índice, 2 crianças nascidas com peso e talhe adequados para a idade gestacional foram incluídas no estudo. No total, 108 crianças nascidas AIG foram incluídas (58 meninas, 50 meninos).

### 4.1 AVALIAÇÃO CLÍNICA

#### 4.1.1 Ao Nascimento

A tabela 1 mostra as características clínicas ao nascimento do grupo de crianças nascidas PIG e AIG. As médias dos parâmetros observados ao nascimento foram significativamente diferentes entre os grupos, com exceção da IG.

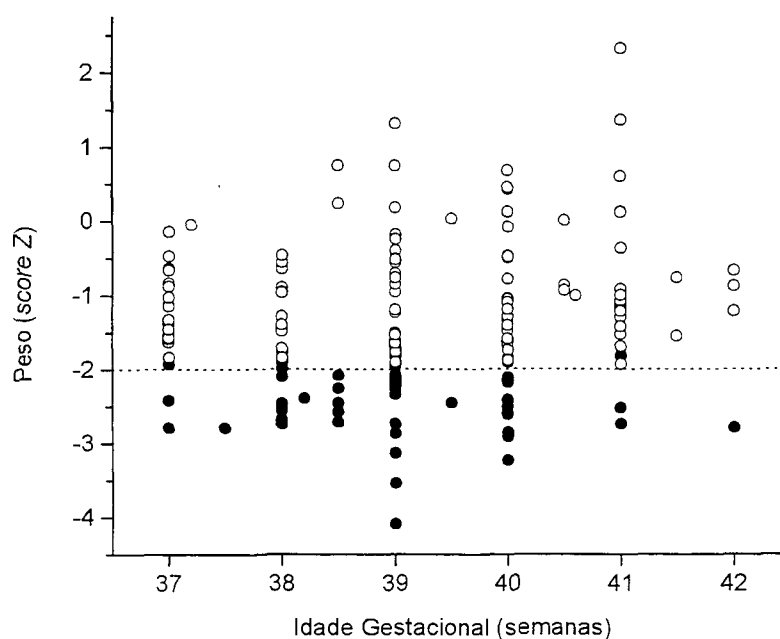
TABELA 1 - CARACTERÍSTICAS AO NASCIMENTO DAS CRIANÇAS NASCIDAS PIG E AIG

VARIÁVEL	MÉDIA $\pm$ 2DP	MEDIANA	LIMITE INFERIOR	LIMITE SUPERIOR	VALOR DE P (PIG vs AIG)
Grupo PIG					
IG (semanas)	39,00 $\pm$ 1,13	39	37	42	0,10
Peso (g)	2.425,50 $\pm$ 222,80	2.465	1.830	2.975	<0,0001
Peso (score Z)	-2,42 $\pm$ 0,52	-2,45	-4,09	1,12	<0,0001
Peso da Placenta (g)	530,75 $\pm$ 179,50	490	320	1.140	0,01
Peso Placenta/PN (g)	0,22 $\pm$ 0,07	0,20	0,14	0,43	<0,01
Grupo AIG					
IG (semanas)	39,30 $\pm$ 1,38	39	37	42	
Peso (g)	3.079,70 $\pm$ 442,80	3.015	2.260	4.870	
Peso (score Z)	-0,88 $\pm$ 0,81	-1,01	-1,93	2,32	
Peso da Placenta (g)	592,80 $\pm$ 132,82	560	360	950	
Peso Placenta/PN (g)	0,19 $\pm$ 0,003	0,19	0,10	0,34	

NOTA: PIG (n = 53), AIG (n = 108)

A figura 3 ilustra o peso ao nascimento para os grupos PIG e AIG.

FIGURA 3 - PESO AO NASCIMENTO (SCORE Z), CONFORME A IDADE GESTACIONAL (SEMANAS), NOS GRUPOS PIG (•) E AIG (○)



#### 4.1.2 Com 48 Horas de Vida

As tabelas 2 e 3 mostram as características clínicas dos grupos PIG e AIG com 48 horas de vida. As médias dos parâmetros avaliados com 48 horas de vida foram significativamente diferentes entre os grupos.

TABELA 2 - CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS DAS CRIANÇAS NASCIDAS PIG COM 48 HORAS DE VIDA

VARIÁVEL	MÉDIA ± 2DP	MEDIANA	LIMITE INFERIOR	LIMITE SUPERIOR	VALOR DE P (PIG vs AIG)
Talhe (cm)	45,70±1,60	45,50	42,40	49,50	<0,0001
Talhe ( <i>score Z</i> )	-2,25±0,66	-2,19	-3,44	-0,38	<0,0001
Peso (g)	2.280,90±207,40	2.315	1.815	2.800	<0,0001
Peso/Talhe ( <i>score Z</i> )	-1,16±0,91	-1,00	-2,79	-0,61	<0,001
Perímetro Cefálico (cm)	32,40±1,10	32,50	30	35,50	<0,0001
Perímetro Torácico (cm)	29,81±1,35	30	26,50	32,50	<0,0001
Segmento Inferior (cm)	11,22±0,41	11,23	10,30	12,20	<0,0001
Circunferência do membro inferior (cm)	9,88±0,76	10	8,50	13,50	<0,0001

NOTA: PIG (n = 53)

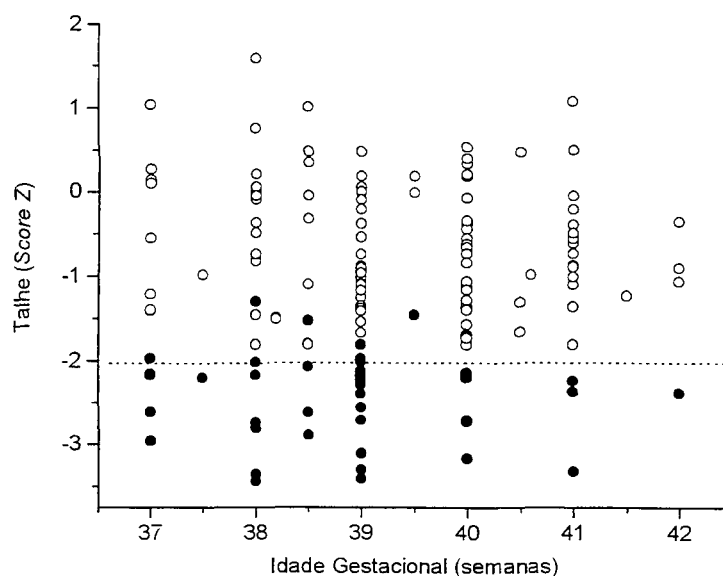
TABELA 3 - CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS DAS CRIANÇAS NASCIDAS AIG COM 48 HORAS DE VIDA

VARIÁVEL	MÉDIA ± 2DP	MEDIANA	LIMITE INFERIOR	LIMITE SUPERIOR
Talhe (cm)	49±1,88	49,10	44,70	54,70
Talhe ( <i>score Z</i> )	-0,59±0,74	-0,64	-1,81	1,59
Peso (g)	2.900,60±430,40	2.832,50	2.100	4.710
Peso/Talhe ( <i>score Z</i> )	-0,65±0,80	0,81	-2,33	1,83
Perímetro Cefálico (cm)	34,26±1,36	34,25	30,50	38
Perímetro Torácico (cm)	32,80±1,90	33	27,50	37,50
Segmento Inferior (cm)	12,12±0,62	12,06	10,70	13,70
Circunferência do membro inferior (cm)	10,94±0,83	11	9,20	13

NOTA: AIG (n = 108)

A figura 4 ilustra o talhe, expresso em *score Z*, para os grupos PIG e AIG.

FIGURA 4 - TALHE COM 48 HORAS DE VIDA, EXPRESSO EM SCORE Z, CONFORME A IDADE GESTACIONAL (SEMANAS), NOS GRUPOS PIG (●) E AIG (○)



No grupo AIG, o peso da placenta apresentou correlação significativa com as variáveis antropométricas avaliadas (tabela 4). Já no grupo PIG estas correlações não foram observadas.

TABELA 4 - CORRELAÇÕES ENTRE O PESO DA PLACENTA E AS VARIÁVEIS CLÍNICAS AVALIADAS AO NASCIMENTO E COM 48 HORAS DE VIDA NO GRUPO AIG

VARIÁVEL	VALOR R	VALOR P
Idade gestacional (semanas)	0,23	<0,05
PN (g)	0,50	<0,0001
PN ( <i>score Z</i> )	0,48	<0,0001
Peso com 48h (g)	0,47	<0,0001
Talhe (cm)	0,40	<0,0001
Talhe ( <i>score Z</i> )	0,37	<0,0001
Índice Peso/Talhe ( <i>score Z</i> )	0,35	<0,001
PC (cm)	0,43	<0,0001
PT (cm)	0,44	<0,0001
Comprimento do SI (cm)	0,37	0,0001
Circunferência do membro inferior (cm)	0,37	0,0001

Com 48 horas de vida observou-se uma diminuição média de  $6,02 \pm 2,94\%$  do peso comparado ao peso de nascimento nas crianças nascidas PIG e uma diminuição de  $5,83 \pm 3,48\%$  do peso nas crianças nascidas AIG. Em apenas 2 crianças nascidas PIG e em 4 nascidas AIG o peso não diminuiu, sendo que em 1 criança AIG o peso aumentou. A tabela 5 mostra as variações do peso nos 2 grupos estudados.

TABELA 5 - PESO AO NASCIMENTO E COM 48 HORAS DE VIDA NAS CRIANÇAS NASCIDAS PIG E AIG

	PIG	AIG	Valor P
Peso de nascimento (g)	2.425,47 $\pm$ 222,78	3.079,68 $\pm$ 442,78	<0,0001
Peso com 48 horas de vida (g)	2.280,94 $\pm$ 207,39	2.900,60 $\pm$ 340,40	<0,0001
Varição do PN-48 horas de vida (%)	-6,02 $\pm$ 2,94	-5,83 $\pm$ 3,48	0,74

#### 4.1.3 Até 90 Dias de Vida

Quarenta e três crianças (22 PIG e 21 AIG) foram incluídas na avaliação até 90 dias de vida por apresentarem coleta de sangue para dosagem de IGF-I e IGFBP-3, conforme descrito em pacientes e métodos. A idade em dias no momento da avaliação e as características clínicas analisadas para os grupos PIG e AIG estão demonstradas nas

tabelas 6 e 7, respectivamente. Com exceção do perímetro cefálico, não houve diferença significativa entre as médias dos parâmetros avaliados.

TABELA 6 - CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS AVALIADAS ATÉ 90 DIAS DE VIDA NAS CRIANÇAS NASCIDAS PIG

VARIÁVEL	MÉDIA	MEDIANA	LIMITE INFERIOR	LIMITE SUPERIOR	VALOR P PIG vs AIG
Idade (dias)	62,77±7,46	63,50	40	82	0,72
Peso (g)	4.165,45±544,07	4.190	2.640	5.600	0,24
Talhe (cm)	54,22±2,11	54,25	48,80	58,20	0,07
PC (cm)	37,03±1,13	37	35	39,50	<0,05
PT (cm)	36,77±1,88	37	30,50	40,50	0,26
Comprimento do SI (cm)	13,52±0,71	13,60	11,43	14,76	0,21
Circunferência do membro inferior (cm)	13,06±1,30	13	9	16,50	0,81

NOTA: PIG (n = 22)

TABELA 7 - CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS AVALIADAS ATÉ 90 DIAS NAS CRIANÇAS NASCIDAS AIG

VARIÁVEL	MÉDIA	MEDIANA	LIMITE INFERIOR	LIMITE SUPERIOR
Idade (dias)	61,71±11,68	63	17	78
Peso (g)	4.399,05±743,83	4.450	2.720	5.600
Talhe (cm)	55,47±2,39	56	49,5	58,80
PC (cm)	37,92±1,29	38	34	40
PT (cm)	37,51±2,37	38	32	40
Comprimento do SI (cm)	13,83±0,83	13,93	12,23	15,46
Circunferência do membro inferior (cm)	13,16±1,39	13	10,50	16,50

NOTA: AIG (n=21)

A média da variação do peso ao nascimento para a data da avaliação até 90 dias de vida nas crianças nascidas PIG foi de 28,28±7,99g/dia (variação de 3,88 a 46,42g/dia; mediana 29,27g/dia) e nas crianças nascidas AIG foi de 24,11±11,96g/dia (variação de -11,88 a 41,38g/dia; mediana 25,95g/dia). Não houve diferença significativa entre os grupos (P=0,18). Porém, quando avaliado o percentual diário de ganho de peso (em comparação com o peso de nascimento), as crianças do grupo PIG apresentaram uma média de ganho de peso significativamente maior (grupo PIG: 1,22±0,39%/dia; variação de 0,16 a 2,04%/dia; mediana 1,26%/dia; grupo AIG: 0,87±0,44%/dia; variação de -0,38 a 1,70%/dia; mediana 0,95%/dia; P<0,01).

Em relação ao talhe, as crianças nascidas PIG apresentaram um ganho médio de 0,14±0,02cm/dia (variação de 0,07 a 0,16cm/dia; mediana 0,14cm/dia) e as crianças do

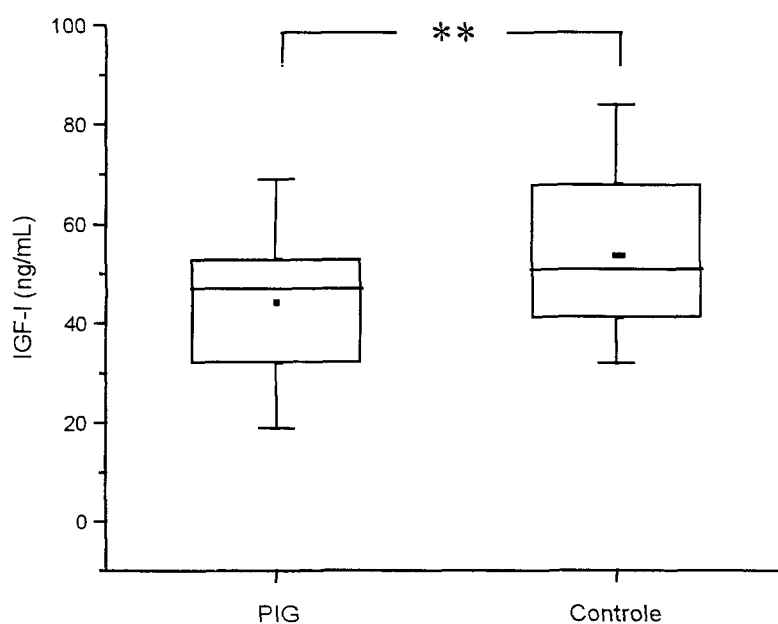
grupo AIG apresentaram um ganho médio de  $0,13 \pm 0,03$  cm/dia (variação de 0,08 a 0,18 cm/dia; mediana 0,13 cm/dia). Não houve diferença significativa entre os grupos ( $P=0,19$ ). A média do percentual diário de ganho no talhe em relação ao talhe de nascimento no grupo PIG foi  $0,30 \pm 0,05$  %/dia (variação de 0,15 a 0,36 %/dia; mediana 0,31 %/dia) e no grupo AIG foi  $0,26 \pm 0,06$  %/dia (variação de 0,16 a 0,38 %/dia; mediana 0,27 %/dia). A diferença entre os grupos foi estatisticamente significativa ( $P < 0,05$ ).

## 4.2 AVALIAÇÃO LABORATORIAL

### 4.2.1 IGF-I em Sangue de Cordão

A concentração média de IGF-I em sangue de cordão no grupo de crianças nascidas PIG foi de  $44,29 \pm 18,84$  ng/mL (variação de 8 a 96 ng/mL; mediana 47 ng/mL), significativamente menor do que a média de  $54 \pm 19,80$  ng/mL (variação de 15 a 98 ng/mL; mediana 51 ng/mL) encontrada no grupo de crianças nascidas AIG ( $p < 0,01$ ; figura 5).

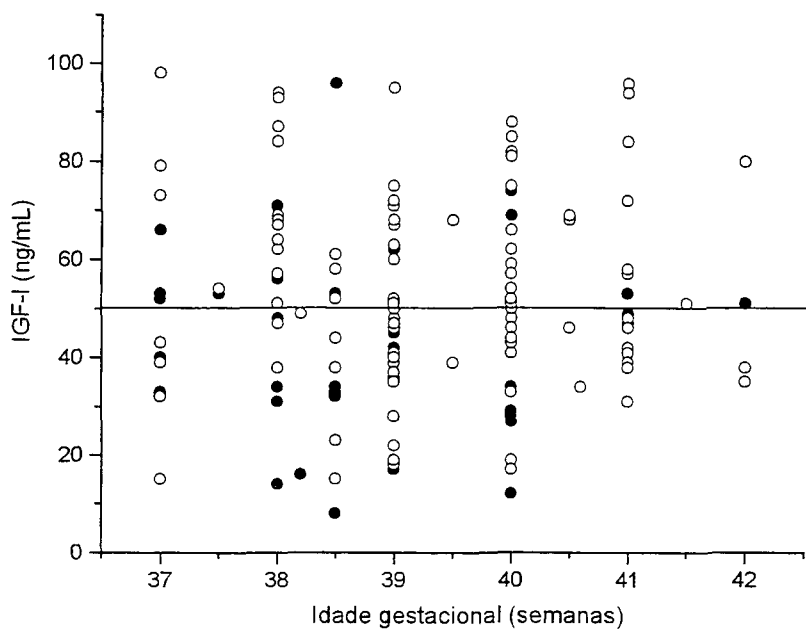
FIGURA 5 - NÍVEIS DE IGF-I, EXPRESSO EM ng/mL, NAS CRIANÇAS NASCIDAS PIG E NO GRUPO CONTROLE COLHIDO EM SANGUE DE CORDÃO UMBILICAL (\*\* $P < 0,01$ )



LEGENDA: As linhas horizontais nos retângulos do gráfico indicam o 25.º, 50.º e 75.º percentis. As linhas verticais (cabelos) indicam o 5.º e 95.º percentis. Os pontos no interior dos retângulos indicam as médias.

Uma sobreposição dos valores de IGF-I em relação a IG e ao peso de nascimento entre as crianças PIG e AIG foi observada, como demonstra a figura 6.

FIGURA 6 - IGF-I EM SANGUE DE CORDÃO UMBILICAL (ng/mL), CONFORME A IDADE GESTACIONAL (SEMANAS), NOS GRUPOS PIG (•) E AIG (o)

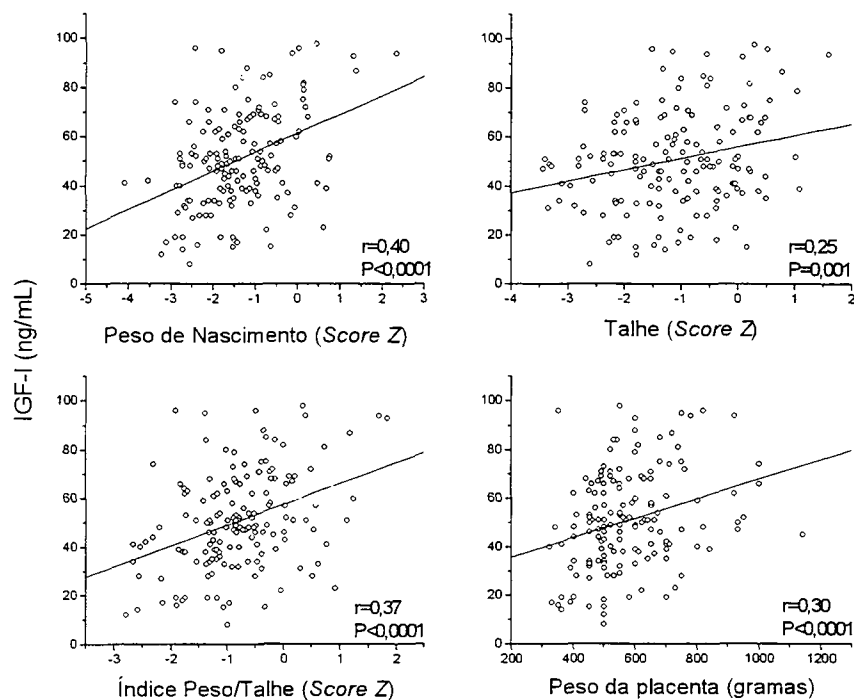


Nos dois grupos analisados em conjunto (PIG+AIG), foram encontradas correlações entre os níveis de IGF-I em sangue de cordão e as diferentes variáveis antropométricas observadas ao nascimento e com 48 horas de vida. Não houve correlação entre os níveis de IGF-I e a IG. A tabela 8 mostra os valores de r e P; a figura 7 ilustra algumas destas correlações.

TABELA 8 - CORRELAÇÕES ENTRE OS NÍVEIS DE IGF-I EM SANGUE DE CORDÃO E AS DIFERENTES VARIÁVEIS CLÍNICAS OBSERVADAS AO NASCIMENTO E COM 48 HORAS DE VIDA NAS CRIANÇAS NASCIDAS PIG E AIG

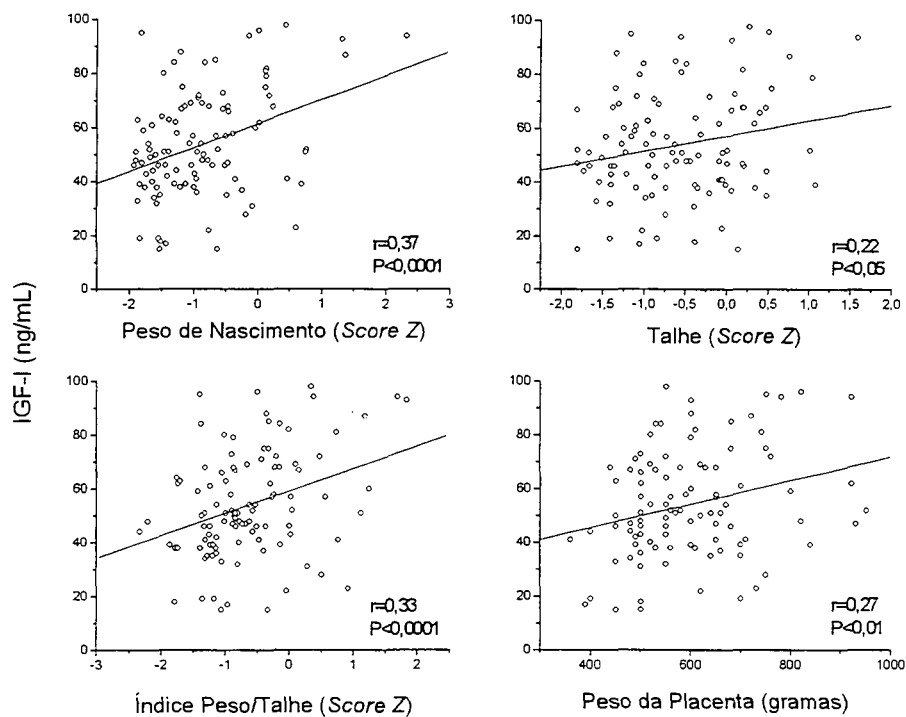
VARIÁVEL	VALOR DE R	VALOR DE P
IG	0,04	0,57
PN (g)	0,35	<0,0001
PN (DP)	0,40	<0,0001
Peso com 48 horas de vida (g)	0,32	<0,0001
Talhe (cm)	0,22	<0,01
Talhe (DP)	0,25	0,001
Peso/Talhe (DP)	0,37	<0,0001
PC (cm)	0,20	0,01
PT (cm)	0,30	<0,001
Comprimento SI (cm)	0,23	<0,01
Circunferência do membro inferior (cm)	0,34	<0,0001
Peso da placenta (g)	0,30	<0,001

FIGURA 7 - CORRELAÇÕES ENTRE OS NÍVEIS DE IGF-I EM SANGUE DE CORDÃO UMBILICAL E O PESO, TALHE E ÍNDICE PESO/TALHE (EXPRESSOS EM SCORE Z) AO NASCIMENTO, O PESO DA PLACENTA NOS GRUPOS FIG E AIG



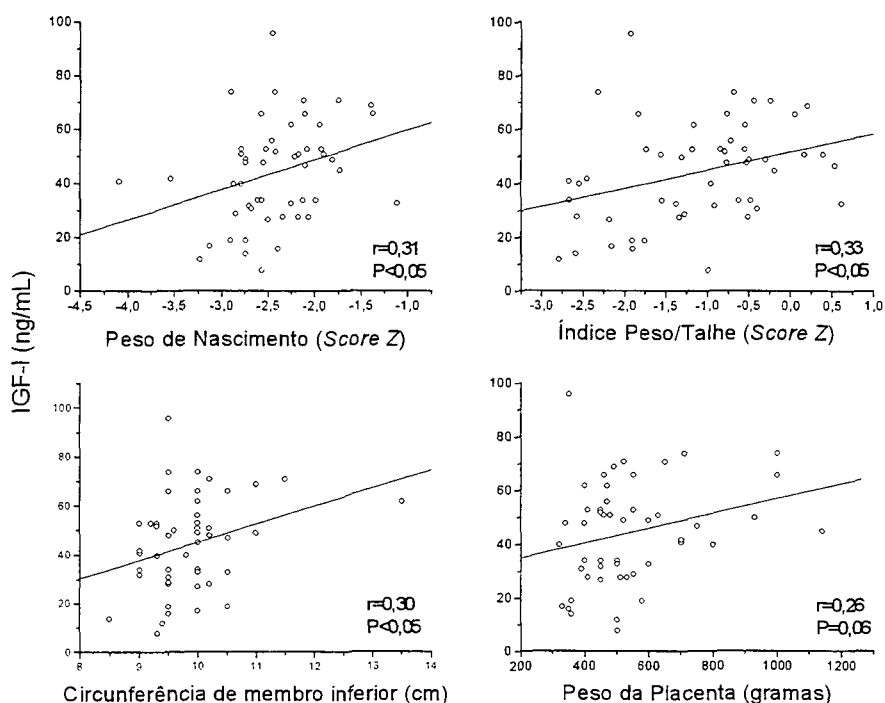
Avaliando os grupos separadamente, os níveis de IGF-I em sangue de cordão nas crianças nascidas AIG correlacionaram-se com o peso de nascimento (em gramas,  $r=0,29$ ;  $P<0,01$ ; em *score Z*,  $r=0,37$ ;  $P<0,0001$ ), com o peso com 48 horas de vida (em gramas,  $r=0,26$ ;  $P<0,01$ ), o talhe (em DP,  $r=0,22$ ;  $P<0,05$ ), a circunferência do membro inferior ( $r=0,25$ ;  $P=0,01$ ), o índice peso/talhe ( $r=0,33$ ;  $P<0,001$ ) e com o peso da placenta ( $r=0,27$ ;  $P<0,01$ ). A figura 8 ilustra algumas destas correlações.

FIGURA 8 - CORRELAÇÕES ENTRE OS NÍVEIS DE IGF-I EM SANGUE DE CORDÃO UMBILICAL E O PESO, TALHE E ÍNDICE PESO/TALHE (EXPRESSOS EM SCORE Z) AO NASCIMENTO, O PESO DA PLACENTA NO GRUPO AIG



Nas crianças nascidas PIG, as concentrações de IGF-I em sangue de cordão correlacionaram-se significativamente apenas com o peso de nascimento ( $r=0,31$ ;  $P<0,05$ ), o índice peso/talhe ( $r=0,33$ ;  $P<0,05$ ) e com a circunferência do membro inferior ( $r=0,30$ ;  $P<0,05$ ). A figura 9 demonstra estas correlações no grupo de crianças nascidas PIG.

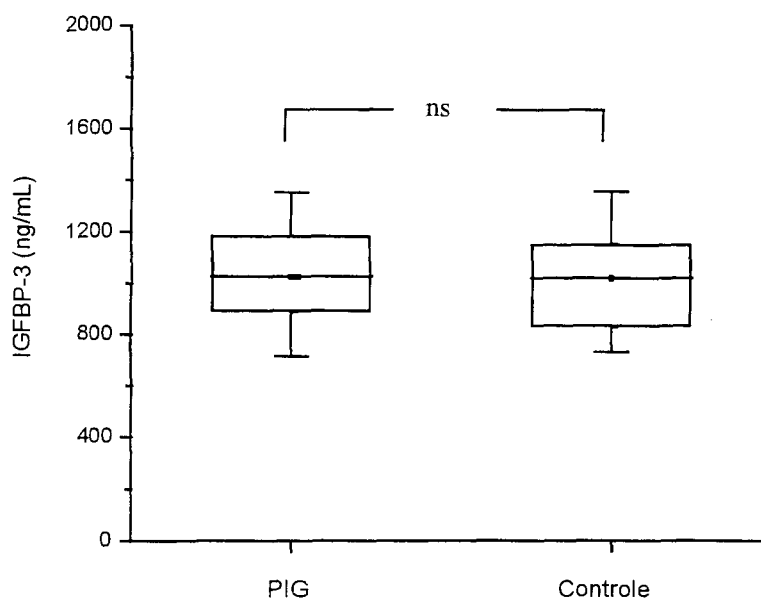
FIGURA 9 - CORRELAÇÕES ENTRE OS NÍVEIS DE IGF-I EM SANGUE DE CORDÃO UMBILICAL E O PESO, O ÍNDICE PESO/TALHE (EXPRESSOS EM SCORE Z) E A CIRCUNFERÊNCIA DE MEMBRO INFERIOR (EM CM) AO NASCIMENTO, O PESO DA PLACENTA NO GRUPO PIG



#### 4.2.2 IGFBP-3 em Sangue de Cordão

A concentração média de IGFBP-3 em sangue de cordão nas crianças nascidas PIG ( $1.026,65 \pm 257,48 \text{ ng/mL}$ , variação de 416 a  $1.474 \text{ ng/mL}$ ) não foi significativamente diferente da encontrada nas crianças nascidas AIG ( $1.019,47 \pm 266,90 \text{ ng/mL}$ , variação de 217 a  $1.737 \text{ ng/mL}$ ;  $P=0,9$ ) (figura 10).

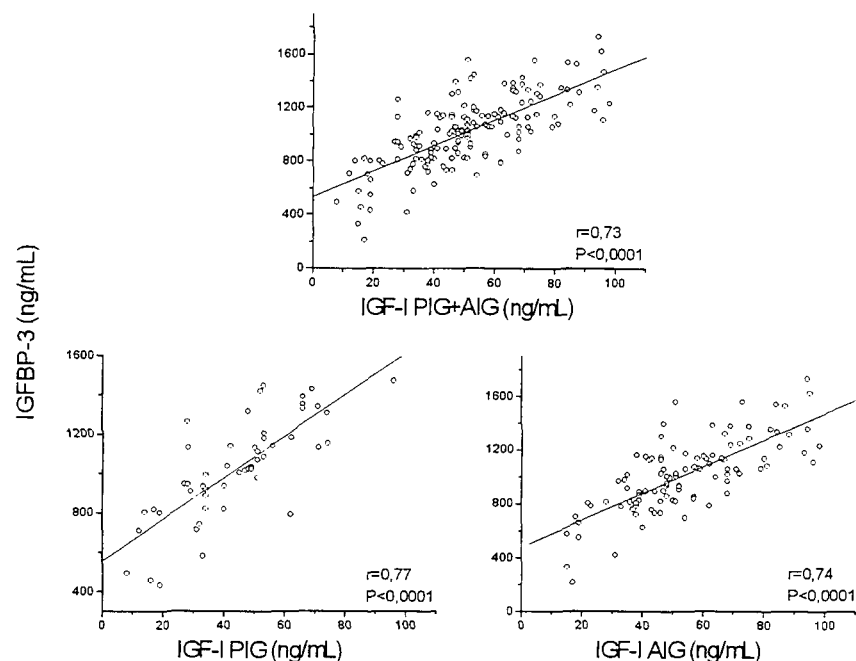
FIGURA 10 - NÍVEIS DE IGFBP-3 EM SANGUE DE CORDÃO UMBILICAL (EXPRESSOS EM ng/mL) NAS CRIANÇAS NASCIDAS PIG E AIG (NS- NÃO SIGNIFICATIVO)



LEGENDA: As linhas horizontais nos retângulos do gráfico indicam o 25.º, 50.º e 75.º percentis. As linhas verticais (cabelos) indicam o 5.º e 95.º percentis. Os pontos no interior dos retângulos indicam as médias.

Analisando os grupos em conjunto, observou-se uma correlação significativa entre os valores de IGF-I em sangue de cordão e os níveis de IGFBP-3 ( $r=0,73$ ;  $P<0,0001$ ). Em cada grupo separadamente, esta relação foi mantida (PIG,  $r=0,77$ ;  $P<0,0001$  e AIG,  $r=0,74$ ;  $P<0,0001$ ), conforme figura 11.

FIGURA 11 - CORRELAÇÕES ENTRE OS NÍVEIS SÉRICOS DE IGFBP3 E IGF-I EM SANGUE DE CORDÃO UMBILICAL NOS GRUPOS FIG E AIG (ASSOCIADOS E INDIVIDUALMENTE)

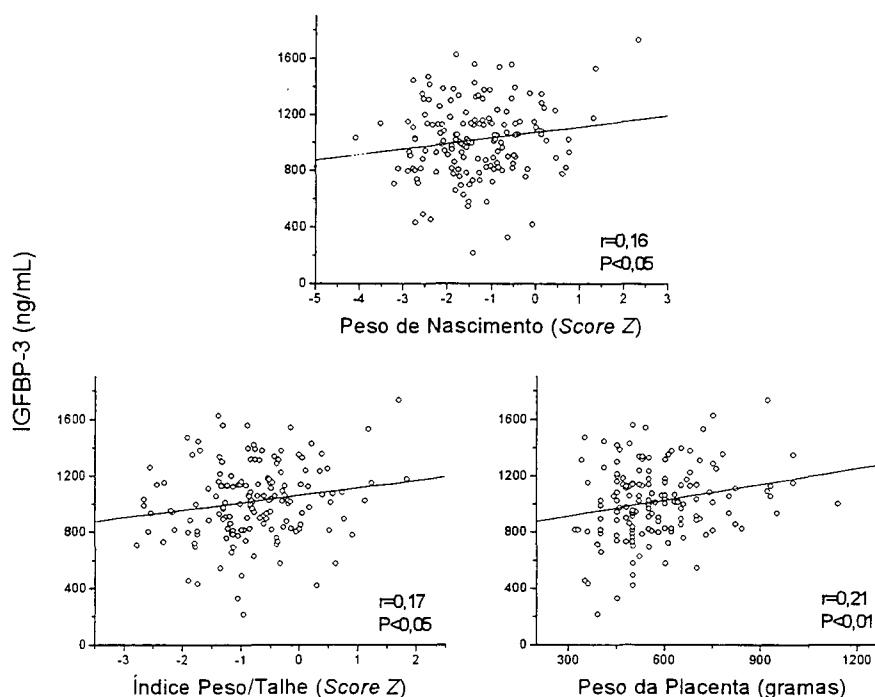


Com relação às variáveis clínicas, observou-se uma correlação fraca entre os níveis de IGFBP-3 com o PN ( $r=0,16$ ;  $P<0,05$ ), o índice peso/talhe ( $r=0,17$ ;  $P<0,05$ ) e o peso da placenta ( $r=0,21$ ;  $P<0,01$ ). Não houve correlação significativa com as demais variáveis clínicas (tabela 9 e figura 12).

TABELA 9 - CORRELAÇÕES ENTRE OS NÍVEIS DE IGFBP-3 EM SANGUE DE CORDÃO E AS DIFERENTES VARIÁVEIS CLÍNICAS OBSERVADAS AO NASCIMENTO E COM 48 HORAS DE VIDA NAS CRIANÇAS NASCIDAS FIG E AIG

VARIÁVEL	VALOR DE R	VALOR DE P
IG	0,09	0,26
PN (g)	0,17	<0,05
PN (DP)	0,15	0,05
Peso com 48 horas (g)	0,16	0,05
Talhe (cm)	0,08	0,32
Talhe (DP)	0,07	0,35
Peso/Talhe (DP)	0,17	<0,05
PC (cm)	0,05	0,50
PT (cm)	0,10	0,18
Comprimento SI (cm)	0,08	0,32
Circunferência do membro inferior (cm)	0,14	0,08
Peso da placenta (g)	0,21	<0,01

FIGURA 12 - CORRELAÇÕES ENTRE OS NÍVEIS DE IGFBP-3 EM SANGUE DE CORDÃO UMBILICAL E O PESO E O ÍNDICE PESO/TALHE (EXPRESSOS EM SCORE Z) AO NASCIMENTO, O PESO DA PLACENTA NOS GRUPOS PIG E AIG



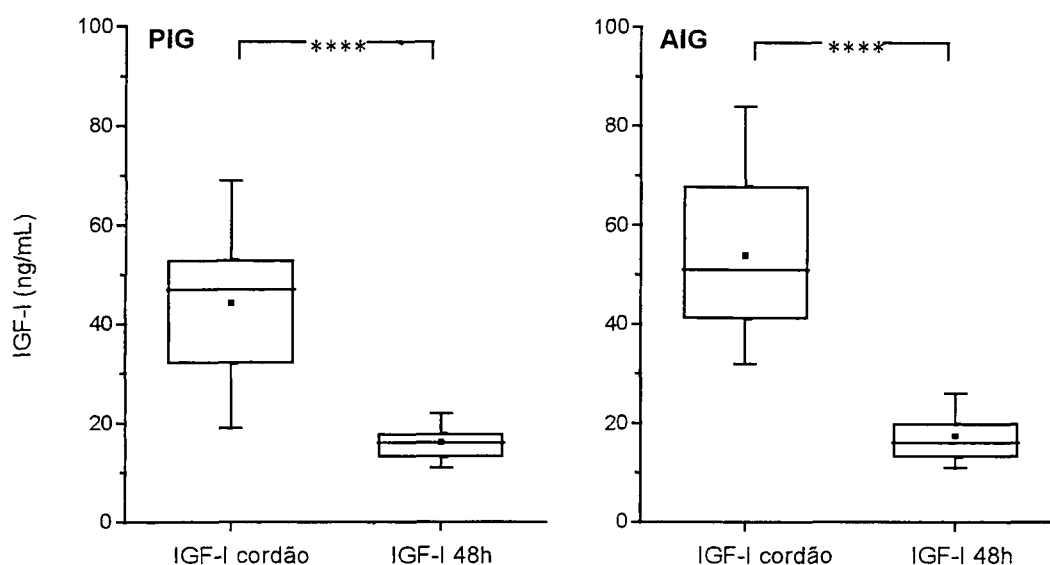
Avaliando os grupos separadamente, os níveis de IGFBP-3 em sangue de cordão nas crianças do grupo controle correlacionaram-se com o PN (em gramas:  $r=0,22$ ;  $P<0,05$ ; PN em *score Z*:  $r=0,25$ ;  $P<0,01$ ), com o peso com 48 horas de vida ( $r=0,22$ ;  $P<0,05$ ), com o índice peso/talhe ( $r=0,22$ ;  $P<0,05$ ) e com o peso da placenta ( $r=0,25$ ;  $P=0,01$ ). Já nas crianças nascidas PIG não houve correlação significativa dos níveis de IGFBP-3 com nenhuma das variáveis clínicas avaliadas e com o peso da placenta.

#### 4.2.3 IGF-I com 48 Horas de Vida

A concentração média de IGF-I com 48 horas de vida no grupo de crianças nascidas PIG ( $16,16 \pm 4,33$  ng/mL; variação de 9 a 29 ng/mL) não foi significativamente diferente da concentração média encontrada nas crianças nascidas AIG ( $17,40 \pm 6,48$  ng/mL; variação de 6 a 43 ng/mL;  $P=0,22$ ). Houve uma diminuição nos níveis de IGF-I nas amostras com 48 horas de vida em relação às amostras de sangue

de cordão, tanto nas crianças nascidas PIG ( $44,29 \pm 18,84 \text{ ng/mL}$  vs  $16,16 \pm 4,33 \text{ ng/mL}$ ;  $P < 0,0001$ ) como nas nascidas AIG ( $54 \pm 19,80 \text{ ng/mL}$  vs  $17,40 \pm 6,48 \text{ ng/mL}$ ;  $P < 0,0001$ ). A figura 13 ilustra os níveis de IGF-I em sangue de cordão e com 48 horas de vida nos 2 grupos estudados.

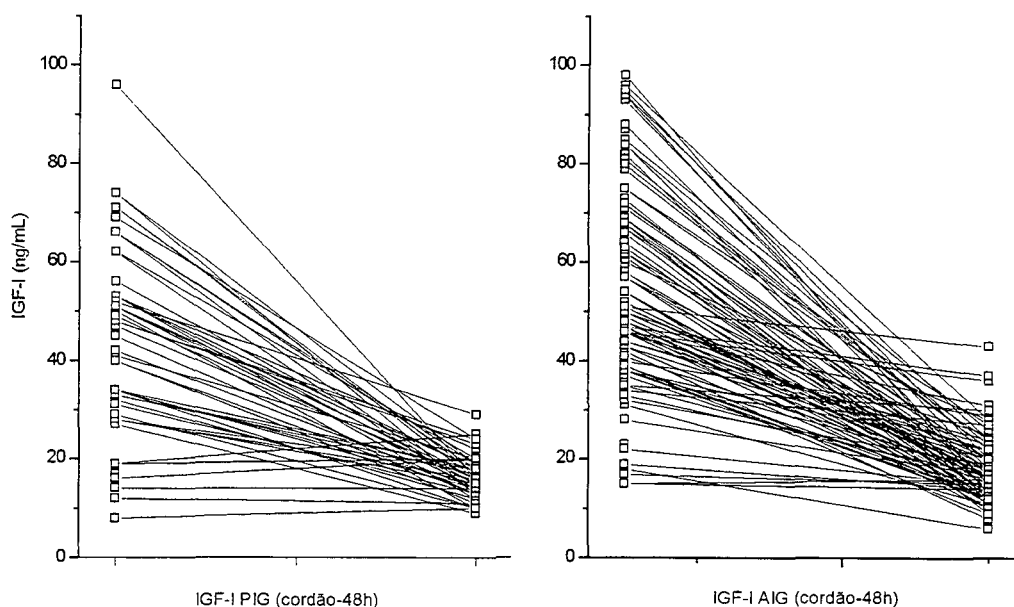
FIGURA 13 - NÍVEIS DE IGF-I (EM  $\text{ng/mL}$ ) EM SANGUE DE CORDÃO UMBILICAL E COM 48 HORAS DE VIDA NOS GRUPOS PIG (À ESQUERDA) E AIG (À DIREITA)



LEGENDA: As linhas horizontais nos retângulos do gráfico indicam o 25.º, 50.º e 75.º percentis. As linhas verticais (cabelos) indicam o 5.º e 95.º percentis. Os pontos no interior dos retângulos indicam as médias. (\*\*\*\* $P < 0,0001$ )

A porcentagem média de variação dos níveis de IGF-I do sangue de cordão para 48 horas de vida no grupo PIG foi de  $-55 \pm 28,57\%$  (variação de 31,58 a  $-83,33\%$ ) e nas crianças do grupo controle foi de  $-62,64 \pm 20,71\%$  (variação de 6,67 a  $-86,76\%$ ). Não houve diferença significativa da variação de IGF-I entre os grupos ( $P = 0,07$ ). A figura 14 ilustra a variação (em valores absolutos) dos níveis séricos de IGF-I do sangue de cordão para 48 horas de vida.

FIGURA 14 - VARIACÃO INDIVIDUAL DOS NÍVEIS DE IGF-I EM SANGUE DE CORDÃO UMBILICAL PARA 48 HORAS DE VIDA (EM ng/mL) NOS GRUPOS PIG E AIG



Nos dois grupos avaliados em conjunto, os valores de IGF-I com 48 horas de vida não apresentaram correlação significativa com as variáveis clínicas avaliadas, tanto ao nascimento como com 48 horas de vida. A tabela 10 mostra os valores de  $r$  e de  $P$ .

TABELA 10 - CORRELAÇÕES ENTRE OS NÍVEIS DE IGF-I COM 48 HORAS DE VIDA E AS VARIÁVEIS CLÍNICAS AVALIADAS AO NASCIMENTO E COM 48 HORAS DE VIDA NAS CRIANÇAS NASCIDAS PIG E AIG

VARIÁVEL	VALOR DE R	VALOR DE P
IG (semanas)	-0,05	0,51
PN (g)	0,08	0,3
PN (DP)	0,16	0,05
Peso com 48 horas (g)	0,15	0,06
Talhe (cm)	0,03	0,66
Talhe (DP)	0,11	0,18
Peso/Talhe (DP)	0,13	0,12
PC (cm)	0,03	0,75
PT (cm)	0,12	0,13
Comprimento SI (cm)	0,03	0,73
Circunferência do membro inferior (cm)	0,21	<0,01
Peso da placenta (g)	-0,006	0,94

Avaliando os grupos separadamente, os níveis de IGF-I com 48 horas de vida nas crianças nascidas PIG correlacionaram-se apenas com o peso da placenta

( $r=-0,28$ ,  $p<0,05$ ). Nas crianças nascidas AIG não houve correlação significativa com nenhuma das variáveis clínicas analisadas ao nascimento e com 48 horas de vida.

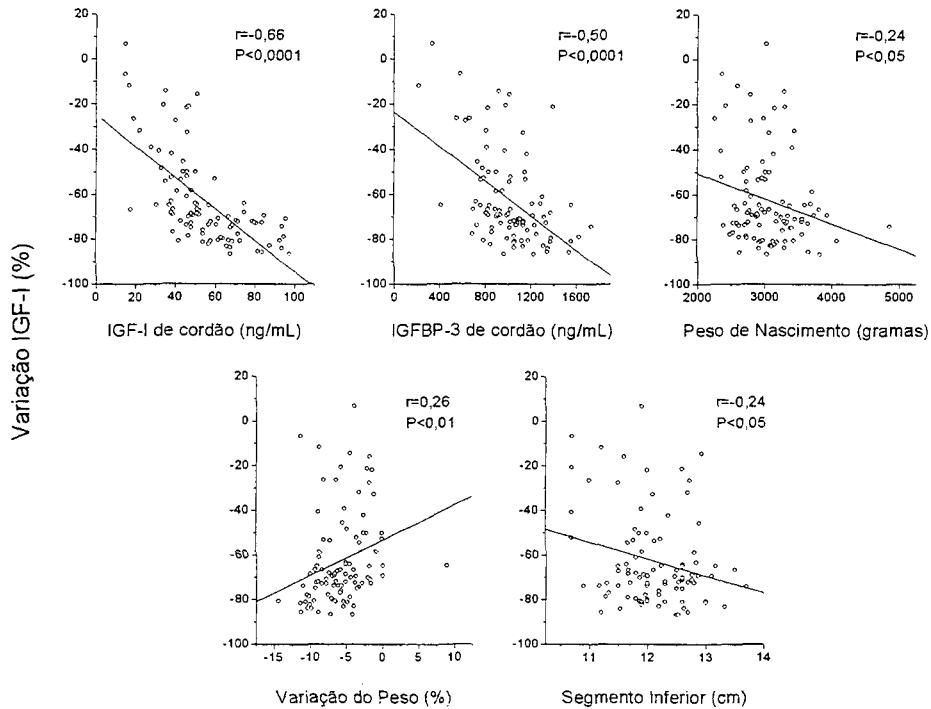
A porcentagem de variação dos níveis de IGF-I em sangue de cordão para 48 horas de vida apresentou correlação fraca com a maioria das variáveis avaliadas quando os grupos foram analisados em conjunto (tabela 11).

TABELA 11 - CORRELAÇÕES ENTRE A PORCENTAGEM DE MUDANÇA DO IGF-I EM SANGUE DE CORDÃO PARA 48 HORAS DE VIDA E AS DIFERENTES VARIÁVEIS CLÍNICAS OBSERVADAS AO NASCIMENTO E COM 48 HORAS DE VIDA NAS CRIANÇAS NASCIDAS PIG E AIG

VARIÁVEL	VALOR DE R	VALOR DE P
IGF-I Cordão (ng/mL)	-0,70	<0,0001
IGFBP-3 cordão (ng/mL)	-0,59	<0,0001
IG (semanas)	0,12	0,16
PN (g)	-0,27	0,001
PN (DP)	-0,24	<0,01
Peso com 48 horas (g)	0,21	0,01
Talhe (cm)	0,16	0,06
Talhe (DP)	0,11	0,16
Peso/Talhe (DP)	0,26	<0,01
PC (cm)	0,11	0,16
PT (cm)	0,20	0,01
Comprimento SI (cm)	0,23	<0,01
Circunferência de membro inferior (cm)	0,19	<0,05
Variação PN-peso 48 horas (%)	0,22	<0,01
Peso da placenta (g)	0,28	<0,001

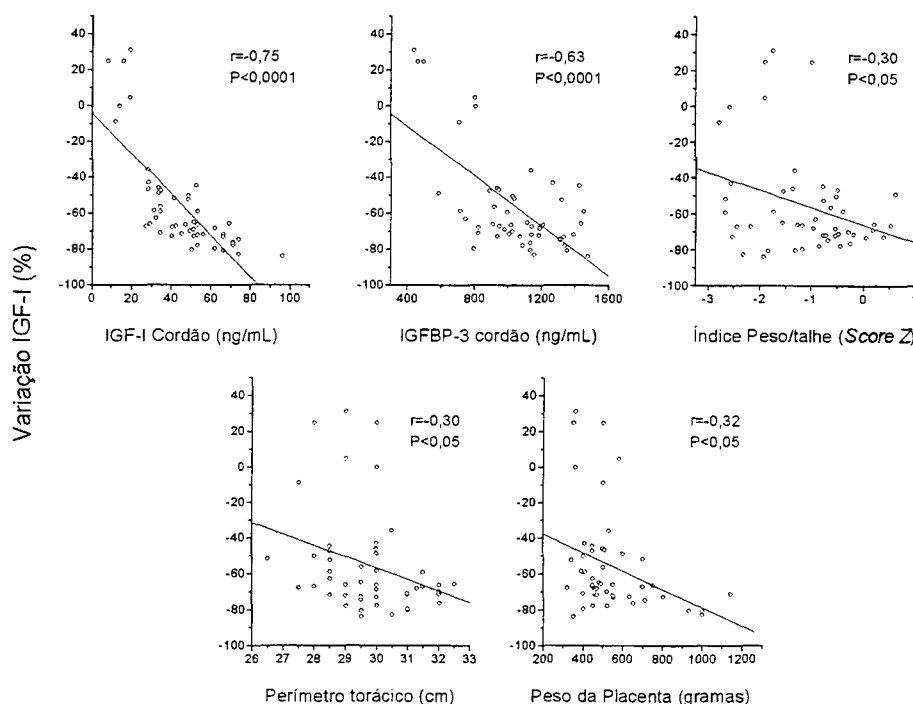
Nas crianças nascidas AIG a porcentagem de variação dos níveis de IGF-I em sangue de cordão para 48 horas de vida apresentou correlação significativa com os níveis de IGF-I ( $r= -0,66$ ;  $P<0,0001$ ) e de IGFBP-3 de cordão ( $r=-0,50$ ;  $P<0,0001$ ), com o peso de nascimento (em gramas:  $r=-0,24$ ;  $P<0,05$ ), com a porcentagem de mudança do peso ao nascimento para 48 horas de vida ( $r=0,26$ ;  $P=0,01$ ) e com o comprimento do segmento inferior ( $r=-0,24$ ;  $P<0,05$ ) (figura 15).

FIGURA 15 - CORRELAÇÕES ENTRE A VARIAÇÃO NOS NÍVEIS DE IGF-I (EM %) EM SANGUE DE CORDÃO UMBILICAL PARA 48 HORAS DE VIDA E OS NÍVEIS DE IGF-I E IGFBP-3 EM SANGUE DE CORDÃO (EM ng/mL), PESO DE NASCIMENTO (EM GRAMAS), VARIAÇÃO DO PESO DE NASCIMENTO PARA 48 HORAS DE VIDA (%) E O COMPRIMENTO DO SEGMENTO INFERIOR (EM CM) NO GRUPO AIG



Já nas crianças nascidas PIG a porcentagem de mudança do IGF-I de cordão para 48 horas de vida correlacionou-se com os níveis de IGF-I ( $r = -0,75$ ;  $P < 0,0001$ ) e IGFBP-3 de sangue de cordão ( $r = -0,63$ ;  $P < 0,0001$ ), com o índice peso/talhe ( $r = -0,30$ ;  $P < 0,05$ ), com o perímetro torácico ( $r = -0,30$ ;  $P < 0,05$ ) e com o peso da placenta ( $r = -0,32$ ;  $P < 0,05$ ) (figura 16).

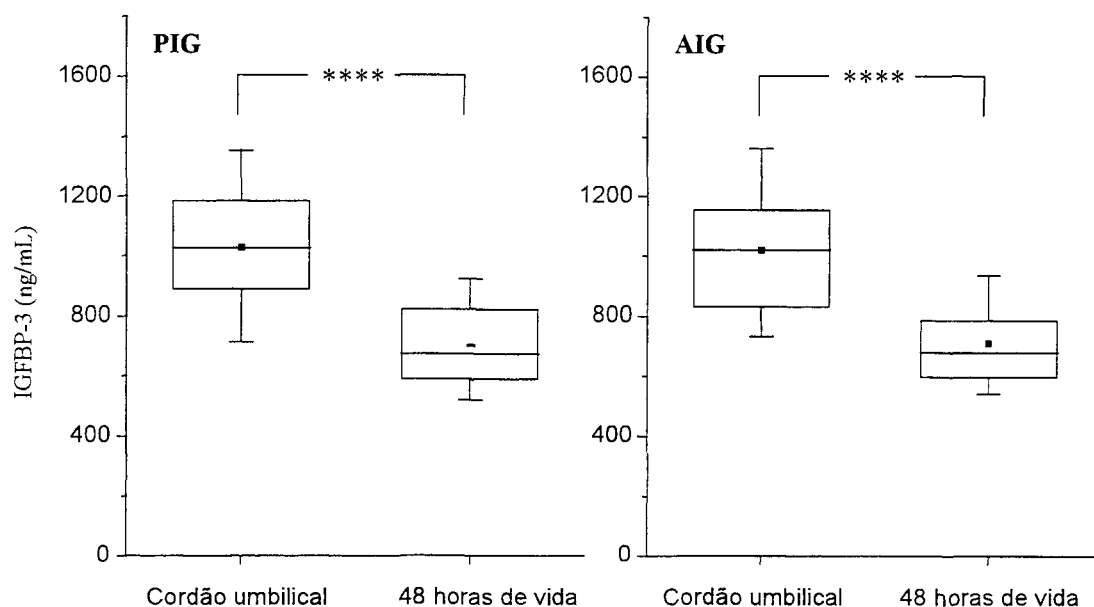
FIGURA 16 - CORRELAÇÕES ENTRE A VARIÇÃO NOS NÍVEIS DE IGF-I (EM %) EM SANGUE DE CORDÃO UMBILICAL PARA 48 HORAS DE VIDA E OS NÍVEIS DE IGF-I E IGFBP-3 DE CORDÃO (EM ng/mL), O ÍNDICE PESO/TALHE (SCORE Z), O PESO DA PLACENTA (EM GRAMAS) E O PERÍMETRO TORÁCICO (EM cm) NO GRUPO PIG



#### 4.2.4 IGFBP-3 com 48 Horas de Vida

A concentração média de IGFBP-3 com 48 horas de vida no grupo de crianças nascidas PIG foi  $719,58 \pm 191,42 \text{ ng/mL}$  (variação de 416 a  $1.319 \text{ ng/mL}$ ; mediana  $678 \text{ ng/mL}$ ) e nas crianças AIG foi  $709,57 \pm 161,12 \text{ ng/mL}$  (variação de 416 a  $1.315 \text{ ng/mL}$ ; mediana  $680 \text{ ng/mL}$ ). Não houve diferença significativa entre os dois grupos ( $P=0,74$ ). Houve uma diminuição significativa dos níveis de IGFBP-3 de sangue de cordão para 48 horas de vida nas crianças nascidas PIG ( $1.026,65 \pm 257,48$  vs  $719,58 \pm 191,42 \text{ ng/mL}$ ;  $P < 0,0001$ ) e nas crianças nascidas AIG ( $1.019,47 \pm 266,90$  vs  $709,57 \pm 161,12 \text{ ng/mL}$ ;  $P < 0,0001$ ), como ilustra a figura 17.

FIGURA 17 - VARIACÃO NOS NÍVEIS DE IGFBP-3 EM SANGUE DE CORDÃO UMBILICAL PARA 48 HORAS DE VIDA NOS GRUPOS PIG (À ESQUERDA) E AIG (À DIREITA)

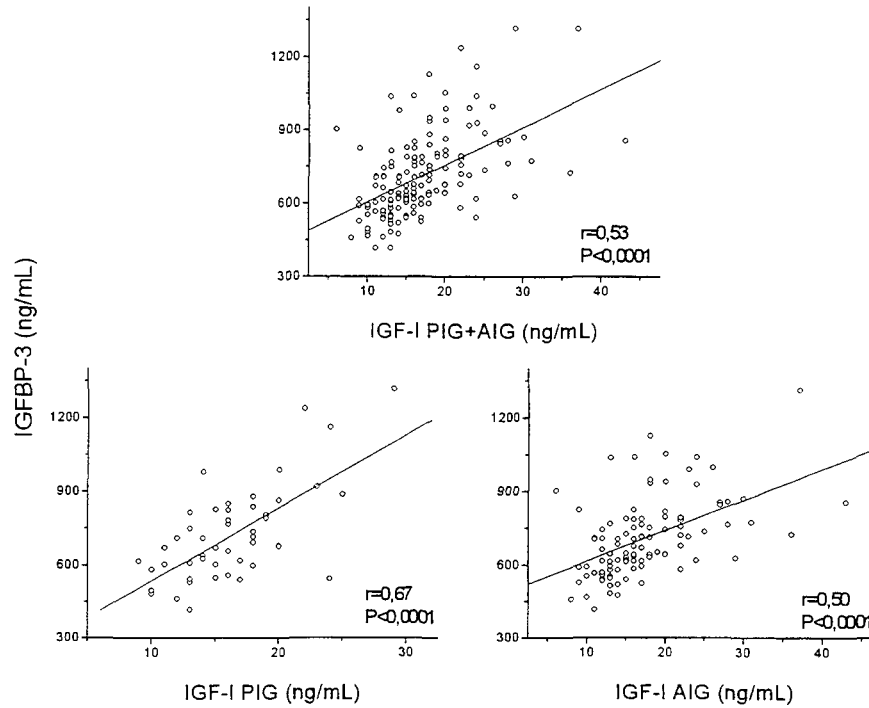


LEGENDA: As linhas horizontais nos retângulos do gráfico indicam o 25.º, 50.º e 75.º percentis. As linhas verticais (cabelos) indicam o 5.º e 95.º percentis. Os pontos no interior dos retângulos indicam as médias. (\*\*\*\*P<0,0001)

A porcentagem média de variação nos níveis de IGFBP-3 em sangue de cordão para 48 horas de vida foi de  $-26,43 \pm 26,26\%$  no grupo PIG (variação de 104,40 a  $-57,42\%$ ; mediana  $-35\%$ ) e de  $-25,21 \pm 29,70\%$  no grupo controle (variação de 149,31 a  $-60,87\%$ ; mediana  $-28,42\%$ ). Não houve diferença significativa entre os dois grupos ( $P=0,54$ ).

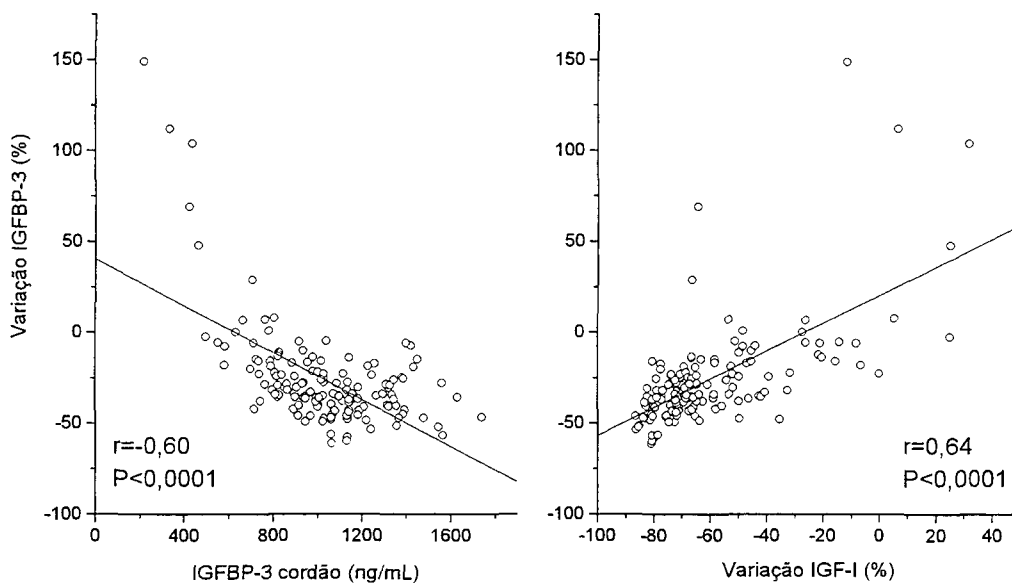
As concentrações de IGFBP-3 com 48 horas de vida correlacionaram-se com as concentrações de IGF-I neste mesmo período, tanto na avaliação dos grupos em conjunto ( $r=0,53$ ;  $P<0,0001$ ) como no grupo PIG ( $r=0,67$ ;  $P<0,0001$ ) e AIG ( $r=0,50$ ;  $P<0,0001$ ) (Figura 18). Não houve correlação significativa com as demais variáveis avaliadas.

FIGURA 18 - CORRELAÇÕES ENTRE OS NÍVEIS DE IGFBP-3 E IGF-I DE 48 HORAS DE VIDA (EM ng/mL) PARA OS GRUPOS PIG E AIG (EM ASSOCIAÇÃO E INDIVIDUALMENTE)



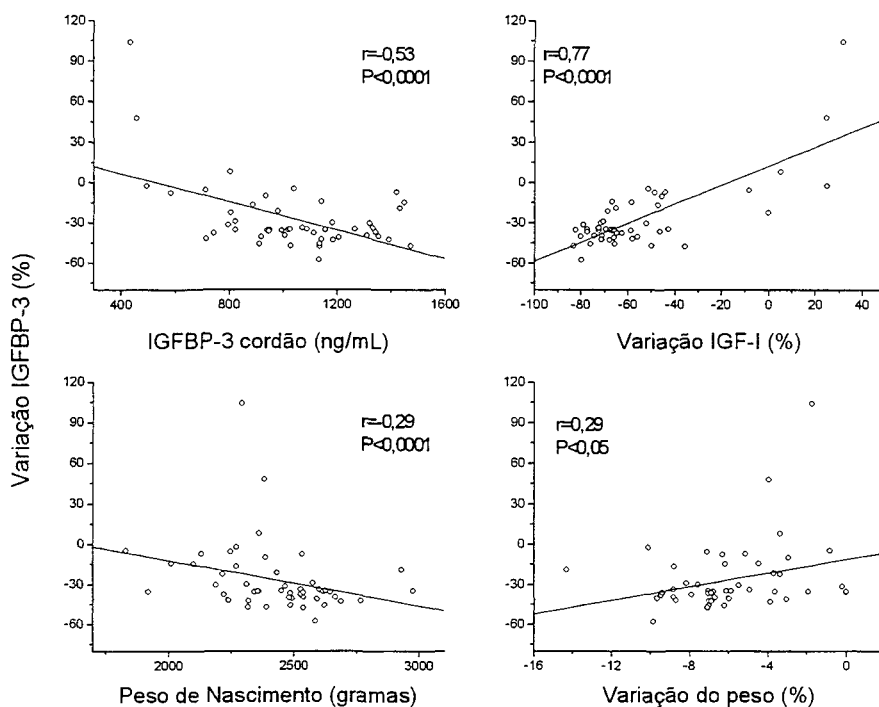
Avaliando os dois grupos associados, a porcentagem de variação dos níveis de IGFBP-3 em sangue de cordão para 48 horas de vida apresentou correlação com os níveis de IGFBP-3 em sangue de cordão umbilical ( $r=-0,60$ ;  $P<0,0001$ ) e com a porcentagem de mudança nas concentrações de IGF-I de sangue do cordão umbilical para 48 horas ( $r=0,64$ ;  $P<0,0001$ ), de acordo com a figura 19.

FIGURA 19 - CORRELAÇÕES ENTRE A VARIAÇÃO NOS NÍVEIS DE IGFBP-3 EM SANGUE DE CORDÃO UMBILICAL PARA 48 HORAS DE VIDA (EXPRESSO EM %) COM OS NÍVEIS DE IGFBP-3 EM SANGUE DE CORDÃO E A VARIAÇÃO DOS NÍVEIS DE IGF-I DE SANGUE DE CORDÃO PARA 48 HORAS DE VIDA PARA OS GRUPOS PIG E AIG



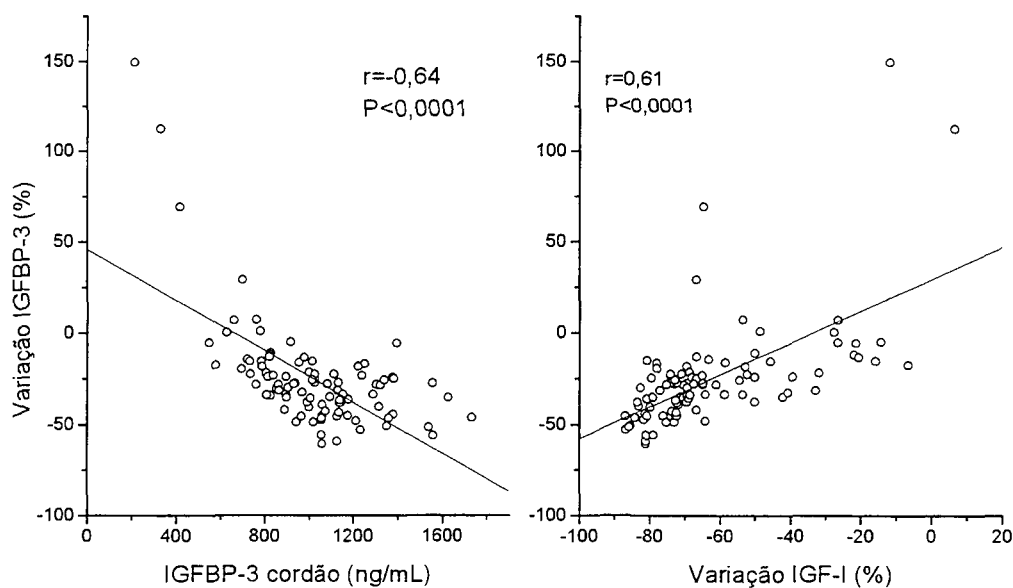
Quando os grupos foram avaliados isoladamente, a variação em porcentagem dos níveis de IGFBP-3 em sangue de cordão para 48 horas de vida nas crianças nascidas PIG apresentou correlação com os níveis de IGFBP-3 de sangue de cordão ( $r = -0,53$ ;  $P < 0,0001$ ), com a variação nos níveis de IGF-I de cordão para 48 horas de vida ( $r = 0,77$ ;  $P < 0,0001$ ), com o peso de nascimento ( $r = -0,29$ ;  $P < 0,05$ ) e com a variação do peso de nascimento para 48 horas de vida ( $r = 0,29$ ;  $P < 0,05$ ), como está demonstrado na figura 20.

FIGURA 20 - CORRELAÇÕES ENTRE A VARIAÇÃO NOS NÍVEIS DE IGFBP-3 EM SANGUE DE CORDÃO UMBILICAL PARA 48 HORAS DE VIDA COM OS NÍVEIS DE IGFBP-3 DE CORDÃO, A VARIAÇÃO DOS NÍVEIS DE IGF-I DE SANGUE DE CORDÃO PARA 48 HORAS DE VIDA, COM O PESO DE NASCIMENTO E A VARIAÇÃO DO PESO DE NASCIMENTO PARA 48 HORAS DE VIDA NO GRUPO PIG



Nas crianças nascidas AIG houve correlação significativa da porcentagem de variação do IGFBP-3 em sangue de cordão para 48 horas de vida apenas com os níveis de IGFBP-3 de cordão ( $r = -0,64$ ;  $P < 0,0001$ ) e com a porcentagem de variação dos níveis de IGF-I de cordão para 48 horas de vida ( $r = 0,61$ ;  $P < 0,0001$ ). A figura 21 ilustra estas correlações.

FIGURA 21 - CORRELAÇÃO ENTRE A VARIAÇÃO NOS NÍVEIS DE IGFBP-3 EM SANGUE DE CORDÃO PARA 48 HORAS DE VIDA COM OS NÍVEIS DE IGFBP-3 EM SANGUE DE CORDÃO E A VARIAÇÃO DOS NÍVEIS DE IGF-I EM SANGUE DE CORDÃO PARA 48 HORAS DE VIDA NO GRUPO AIG

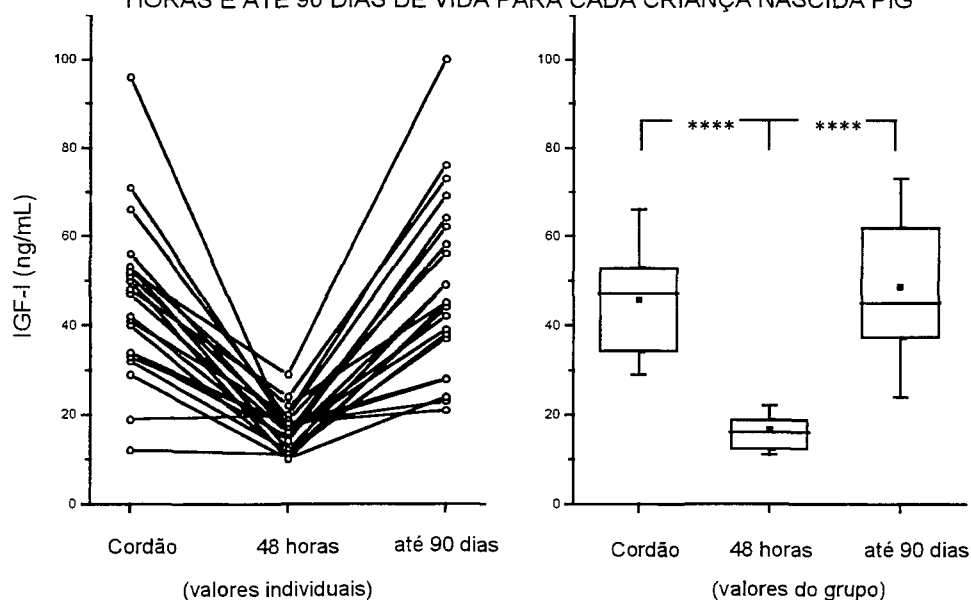


#### 4.2.5 IGF-I até 90 Dias de Vida

A média dos níveis séricos de IGF-I dosados até 90 dias de vida nas crianças nascidas PIG foi  $48,63 \pm 19,83 \text{ ng/mL}$  (variação de 21 a  $100 \text{ ng/mL}$ ; mediana  $45 \text{ ng/mL}$ ) e no grupo AIG foi  $39,62 \pm 23,53 \text{ ng/mL}$  (variação de 8 a  $93 \text{ ng/mL}$ ; mediana  $36 \text{ ng/mL}$ ). A média dos níveis séricos de IGF-I até 90 dias de vida foi maior no grupo PIG, porém não houve diferença estatisticamente significativa ( $P = 0,18$ ).

Nas crianças nascidas PIG os níveis séricos de IGF-I dosados até 90 dias de vida aumentaram em relação aos valores com 48 horas de vida ( $16,54 \pm 4,76 \text{ ng/mL}$ ;  $P < 0,0001$ ) e foram semelhantes aos valores em sangue do cordão ( $45,66 \pm 18,31 \text{ ng/mL}$ ,  $P = 0,61$ ). Os valores absolutos dos níveis de IGF-I em sangue de cordão, com 48 horas e até 90 dias de vida, estão ilustrados na figura 22.

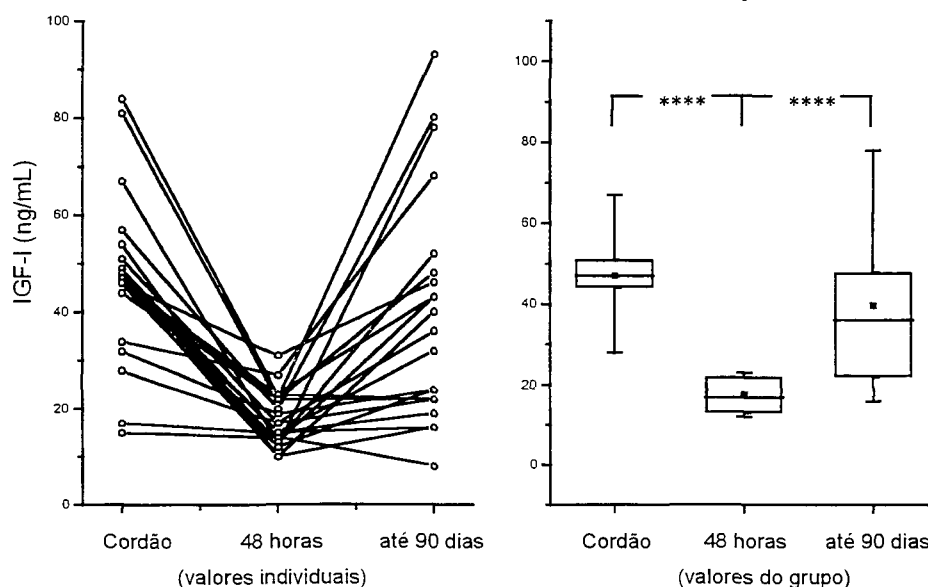
FIGURA 22 - NÍVEIS SÉRICOS DE IGF-I (ng/mL) EM SANGUE DE CORDÃO, COM 48 HORAS E ATÉ 90 DIAS DE VIDA PARA CADA CRIANÇA NASCIDA PIG



LEGENDA: As linhas horizontais nos retângulos do gráfico indicam o 25.º, 50.º e 75.º percentis. As linhas verticais (cabelos) indicam o 5.º e 95.º percentis. Os pontos no interior dos retângulos indicam as médias. (\*\*\*\* $p < 0,0001$ ).

Nas crianças nascidas AIG, os níveis séricos de IGF-I até 90 dias também estavam significativamente maiores que os níveis com 48 horas de vida ( $17,71 \pm 5,68 \text{ ng/mL}$   $P < 0,001$ ) e semelhantes aos valores em sangue do cordão ( $47,05 \pm 17,01 \text{ ng/mL}$ ;  $P = 0,25$ ). Os valores absolutos dos níveis de IGF-I em sangue de cordão, com 48 horas de vida e até 90 dias estão ilustrados na figura 23.

FIGURA 23 - NÍVEIS SÉRICOS DE IGF-I (ng/mL) EM SANGUE DE CORDÃO, COM 48 HORAS E ATÉ 90 DIAS DE VIDA PARA CADA CRIANÇA NASCIDA AIG

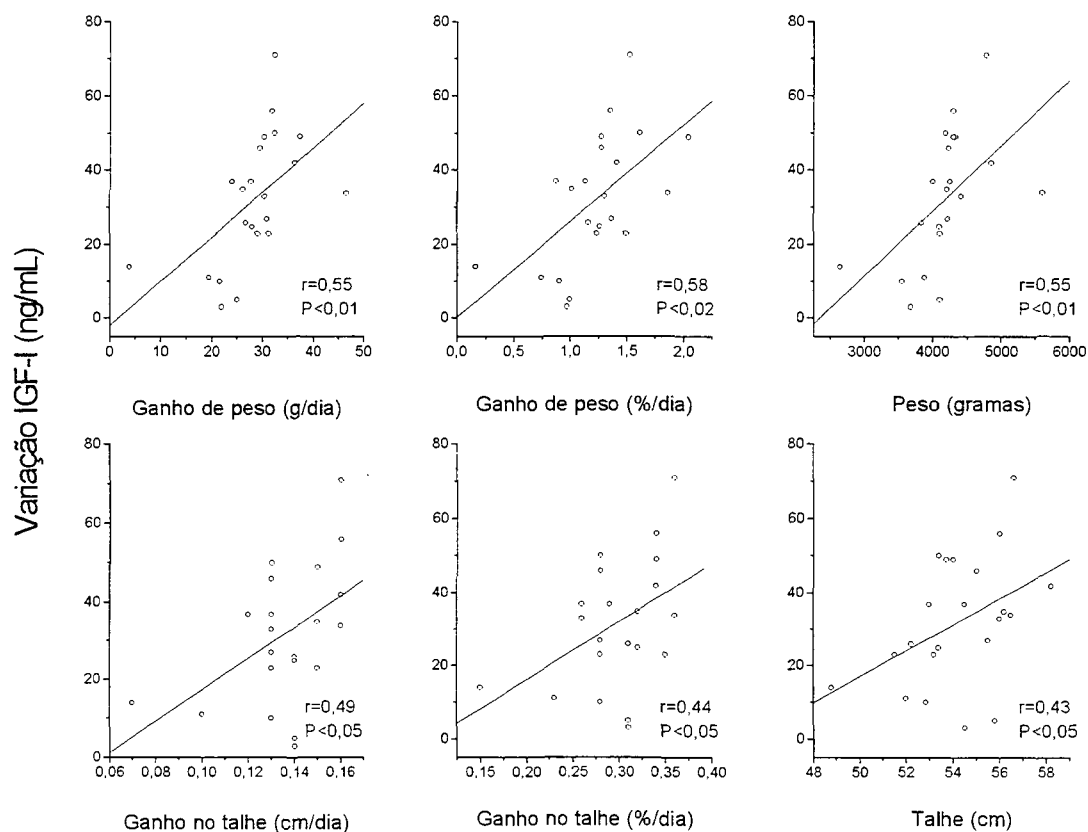


LEGENDA: As linhas horizontais nos retângulos do gráfico indicam o 25.º, 50.º e 75.º percentis. As linhas verticais (cabelos) indicam o 5.º e 95.º percentis. Os pontos no interior dos retângulos indicam as médias. (\*\*\*\* $p < 0,001$ ).

A média de variação nos níveis séricos de IGF-I de 48 horas para as dosagens realizadas até 90 dias de vida no grupo PIG foi de  $32,09 \pm 17,52 \text{ ng/mL}$  (variação de 3 a  $71 \text{ ng/mL}$ ; mediana  $33,5 \text{ ng/mL}$ ) e no grupo AIG foi de  $21,90 \pm 22,53 \text{ ng/mL}$  (variação de -6 a  $71 \text{ ng/mL}$ ; mediana  $17 \text{ ng/mL}$ ), porém a diferença entre os grupos não foi significativa ( $P=0,10$ ).

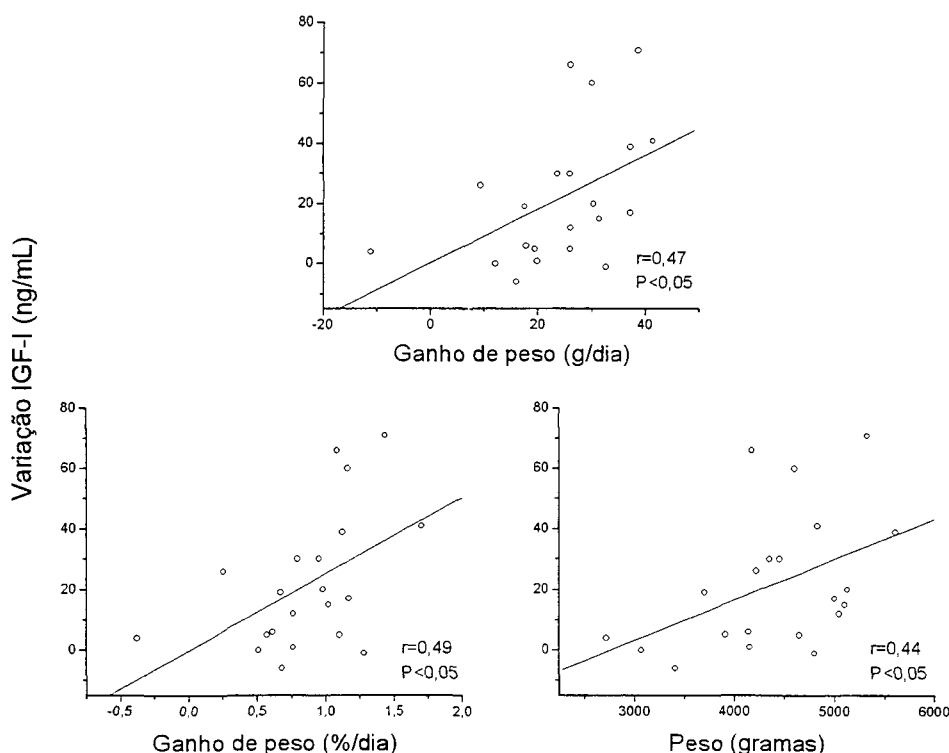
A variação nos níveis de IGF-I (em  $\text{ng/mL}$ ) dosados com 48 horas para o dosado até 90 dias de vida nas crianças nascidas PIG correlacionou-se significativamente com o ganho de peso no mesmo período (em  $\text{g/dia}$ :  $r=0,55$ ,  $P<0,01$ ; em %:  $r=0,58$ ,  $P<0,01$ ), com o peso até 90 dias de vida ( $r=0,55$ ;  $P<0,01$ ), com o ganho no talhe no mesmo período (em  $\text{cm/dia}$ :  $r=0,49$ ,  $P<0,05$ ; em  $\%/dia$ :  $r=0,44$ ,  $P<0,05$ ) e com o talhe até 90 dias de vida ( $r=0,43$ ;  $P<0,05$ ). A figura 24 ilustra estas correlações nas crianças nascidas PIG.

FIGURA 24 - CORRELAÇÕES ENTRE A VARIAÇÃO NOS NÍVEIS DE IGF-I DE 48 HORAS DE VIDA PARA ATÉ 90 DIAS DE VIDA COM O GANHO DE PESO (EM  $\text{g/DIA}$  E EM  $\%/DIA$ ), O PESO AFERIDO ATÉ 90 DIAS DE VIDA (GRAMAS) E O GANHO NO TALHE (EM  $\text{cm/DIA}$  E  $\%/DIA$ ) NO GRUPO PIG



No grupo controle a correlação entre a variação dos níveis de IGF-I dosados com 48 horas para os níveis dosados até 90 dias de vida foi significativa apenas com o ganho do peso durante o mesmo período (em g/dia:  $r=0,47$ ,  $P<0,05$ ; em %/dia:  $r=0,49$ ,  $P<0,05$ ) e com o peso até 90 dias de vida ( $r=0,44$ ;  $P<0,04$ ). A figura 25 ilustra estas correlações no grupo AIG.

FIGURA 25 - CORRELAÇÕES ENTRE A VARIAÇÃO NOS NÍVEIS DE IGF-I DE 48 HORAS DE VIDA PARA ATÉ 90 DIAS DE VIDA COM O GANHO DE PESO (EM g/DIA E EM %/DIA), O PESO AFERIDO ATÉ 90 DIAS DE VIDA (GRAMAS) NO GRUPO AIG



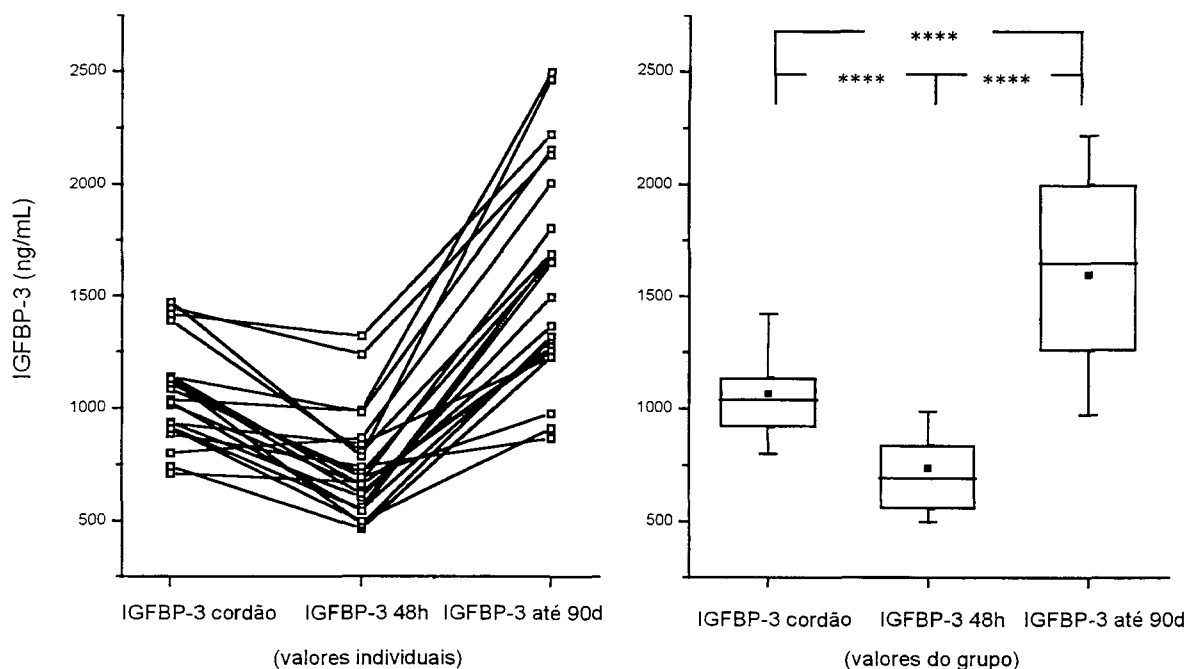
Os níveis séricos de IGF-I até 90 dias de vida nas crianças nascidas PIG correlacionaram-se com o ganho de peso no mesmo período (g/dia:  $r=0,54$ ,  $P<0,01$ ; %/dia:  $r=0,59$ ,  $P<0,01$ ), com o peso até 90 dias (gramas:  $r=0,54$ ;  $P<0,01$ ), com o ganho no talhe durante o mesmo período (cm/dia:  $r=0,52$ ,  $P=0,01$ ; %/dia:  $r=0,50$ ;  $P<0,05$ ) e com o talhe até 90 dias (cm:  $r=0,42$ ;  $P<0,05$ ). Nas crianças nascidas AIG esta correlação foi significativa apenas com o ganho de peso no mesmo período (g/dia:  $r=0,52$ ,  $P<0,05$ ; %/dia:  $r=0,59$ ,  $P<0,05$ ) e com o peso aferido até 90 dias de vida (cm:  $r=0,47$ ;  $P<0,05$ ).

#### 4.2.6 IGFBP-3 até 90 Dias de Vida

A média dos níveis séricos de IGFBP-3 até 90 dias de vida no grupo PIG foi  $1.597,27 \pm 482,04$  ng/mL (variação de 866 a 2.494 ng/mL; mediana 1.571,50 ng/mL) e no grupo AIG foi  $1.340,10 \pm 421,93$  ng/mL (variação de 583 a 2.380 ng/mL; mediana 1.322 ng/mL). Não houve diferença significativa entre os dois grupos ( $P=0,07$ ).

Houve um aumento nos níveis séricos de IGFBP-3 dosados até 90 dias de vida em relação aos valores com 48 horas de vida em ambos os grupos avaliados. Nas crianças nascidas PIG, o nível médio de IGFBP-3 até 90 dias ( $1.597,27 \pm 482,04$  ng/mL) foi significativamente maior que os valores com 48 horas de vida ( $739 \pm 228,96$  ng/mL;  $P < 0,0001$ ) e em sangue de cordão ( $1.066,52 \pm 221,97$  ng/mL;  $P < 0,0001$ ). Os valores absolutos dos níveis de IGFBP-3 em sangue de cordão, 48 horas e até 90 dias de vida estão demonstrados na figura 26.

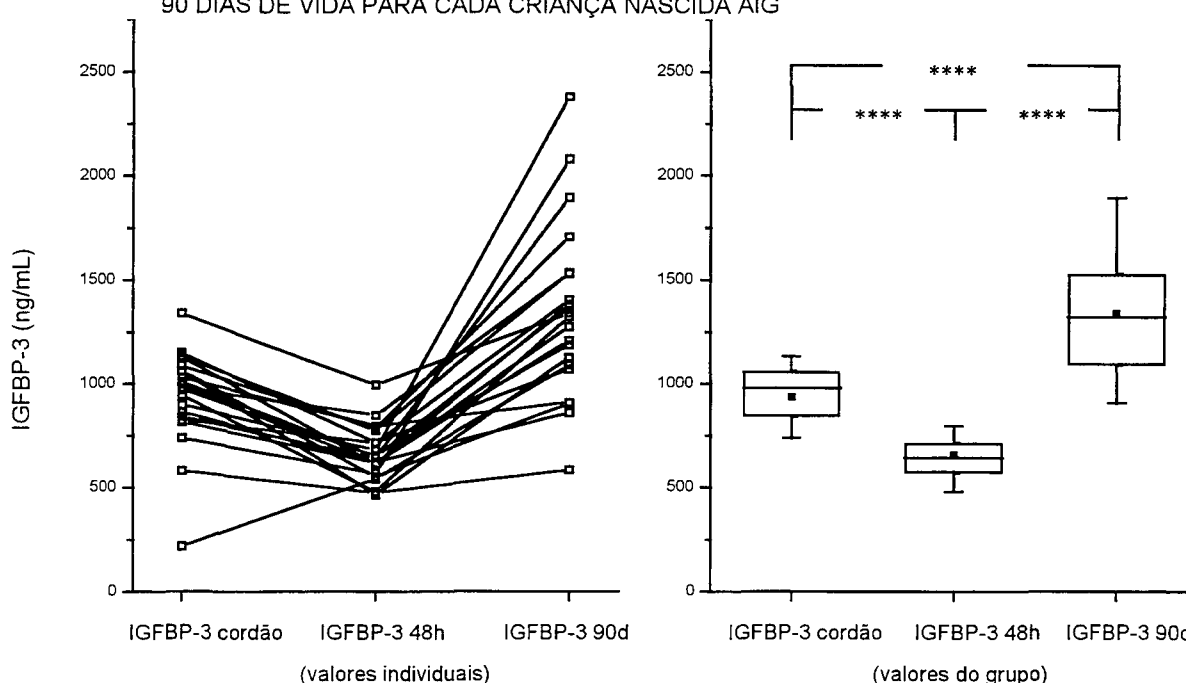
FIGURA 26 - NÍVEIS SÉRICOS DE IGFBP-3 (ng/mL) EM SANGUE DE CORDÃO, COM 48 HORAS E ATÉ 90 DIAS DE VIDA PARA CADA CRIANÇA NASCIDA PIG



LEGENDA: As linhas horizontais nos retângulos do gráfico indicam o 25.º, 50.º e 75.º percentis. As linhas verticais (cabelos) indicam o 5.º e 95.º percentis. Os pontos no interior dos retângulos indicam as médias. (\*\*\*) $p < 0,0001$ .

Nas crianças AIG, o nível médio de IGFBP-3 até 90 dias de vida foi significativamente maior do que com 48 horas de vida ( $657 \pm 130,94 \text{ ng/mL}$ ;  $P < 0,0001$ ) e em sangue de cordão ( $935 \pm 232,86 \text{ ng/mL}$ ;  $P < 0,0001$ ). Os valores absolutos dos níveis de IGFBP-3 em sangue de cordão, 48 horas e até 90 dias de vida nas crianças nascidas AIG estão demonstrados na figura 27.

FIGURA 27 - NÍVEIS SÉRICOS DE IGFBP-3 (ng/mL) EM SANGUE DE CORDÃO, COM 48 HORAS E ATÉ 90 DIAS DE VIDA PARA CADA CRIANÇA NASCIDA AIG

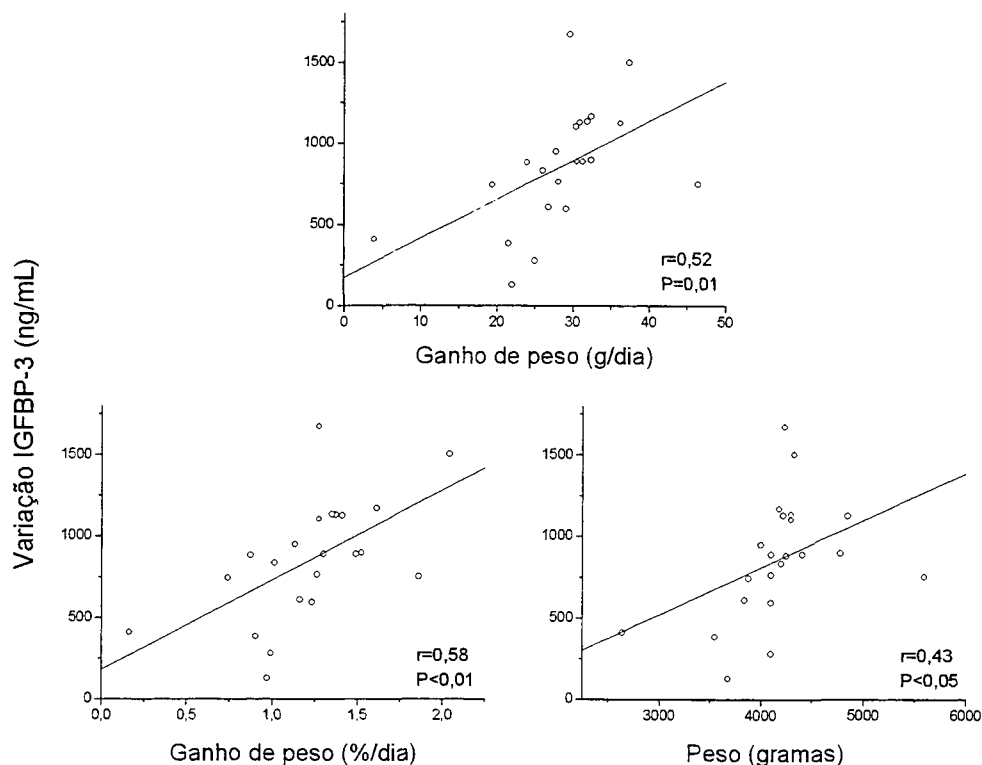


LEGENDA: As linhas horizontais nos retângulos do gráfico indicam o 25.º, 50.º e 75.º percentis. As linhas verticais (cabelos) indicam o 5.º e 95.º percentis. Os pontos no interior dos retângulos indicam as médias. (\*\*\*\* $p < 0,0001$ ).

Nas crianças nascidas PIG, a média da variação do IGFBP-3 de 48 horas para 90 dias foi  $858,27 \pm 373,77 \text{ ng/mL}$  (variação de 128 a  $1.676 \text{ ng/mL}$ ; mediana  $888 \text{ ng/mL}$ ) e no grupo AIG foi  $683,09 \pm 410,72 \text{ ng/mL}$  (variação de 107 a  $1.700 \text{ ng/mL}$ ; mediana  $662 \text{ ng/mL}$ ). Não houve diferença significativa entre os grupos ( $P = 0,15$ ).

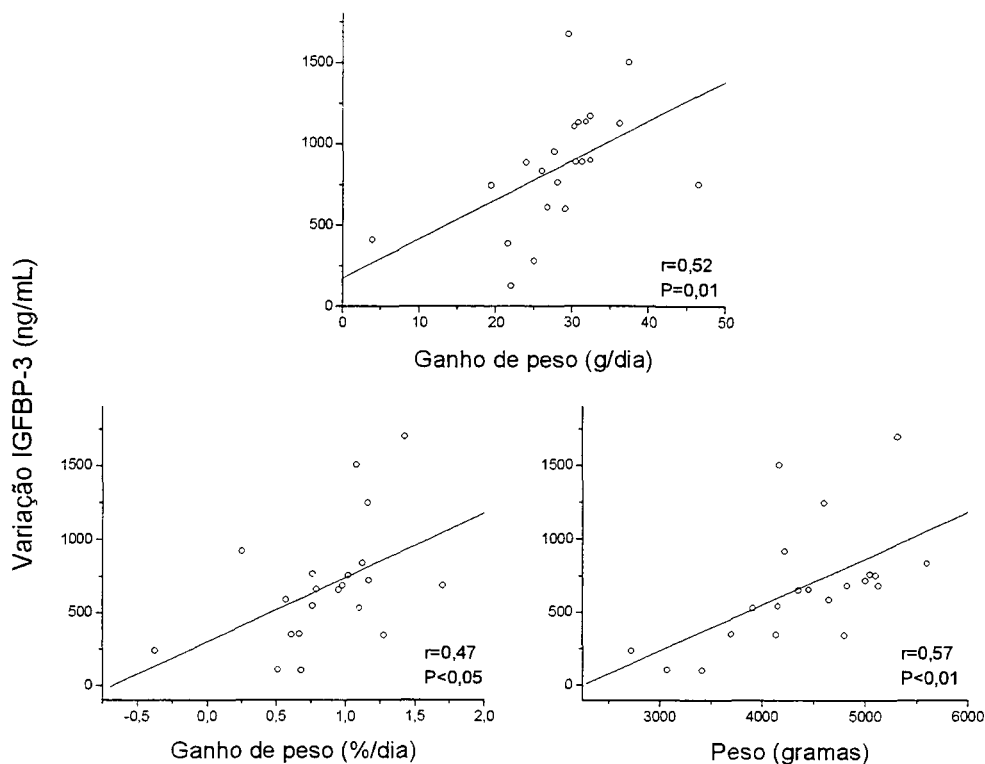
A variação nos níveis de IGFBP-3 (em  $\text{ng/mL}$ ), dosados com 48 horas de vida para o dosado até 90 dias de vida nas crianças nascidas PIG, apresentou correlação com o ganho do peso no mesmo período (em  $\text{g/dia}$ :  $r = 0,52$ ,  $P = 0,01$ ; em %:  $r = 0,58$ ,  $P < 0,01$ ) e com o peso até 90 dias de vida ( $r = 0,43$ ;  $P < 0,05$ ). A figura 28 ilustra estas correlações.

FIGURA 28 - CORRELAÇÕES ENTRE A VARIAÇÃO NOS NÍVEIS DE IGFBP-3 DE 48 HORAS DE VIDA PARA ATÉ 90 DIAS DE VIDA COM O GANHO DE PESO (EM g/DIA E EM %/DIA), O PESO AFERIDO ATÉ 90 DIAS DE VIDA (GRAMAS) NO GRUPO PIG



Nas crianças nascidas AIG também houve correlação entre a variação dos níveis de IGFBP-3 dosado com 48 horas de vida para o dosado até 90 dias de vida com o ganho de peso (em g/dia:  $r=0,49$ ,  $P<0,05$ ; em %:  $r=0,47$ ,  $P<0,05$ ) e com o peso até 90 dias ( $r=0,57$ ,  $P<0,01$ ). A figura 29 ilustra estas correlações. Não houve correlação da variação do IGFBP-3 com o ganho no talhe e com o talhe até 90 dias de vida em ambos os grupos.

FIGURA 29 - CORRELAÇÕES ENTRE A VARIAÇÃO NOS NÍVEIS DE IGFBP-3 DE 48 HORAS DE VIDA PARA ATÉ 90 DIAS DE VIDA COM O GANHO DE PESO (EM g/DIA E EM %/DIA), O PESO AFERIDO ATÉ 90 DIAS DE VIDA (GRAMAS) NO GRUPO AIG



Os níveis séricos de IGFBP-3 até 90 dias de vida nas crianças nascidas PIG correlacionaram-se com o ganho de peso (g/dia:  $r=0,51$ ,  $P=0,01$ ; %/dia:  $r=0,64$ ,  $P=0,001$ ) e com o peso até 90 dias esta correlação não foi significativa ( $r=0,38$ ;  $P=0,07$ ). Nas crianças nascidas AIG houve correlação dos níveis séricos de IGFBP-3 com o ganho de peso (g/dia:  $r=0,53$ ,  $P=0,01$ ; %/dia:  $r=0,53$ ,  $P=0,01$ ) e com o peso até 90 dias de vida (em gramas:  $r=0,58$ ,  $P<0,01$ ).

## 5 DISCUSSÃO

No presente estudo as crianças nascidas PIG foram definidas como aquelas com peso e/ou talhe ao nascimento 2 DP ou mais abaixo da média, comparado com valores de referência suecos para recém-nascidos saudáveis, corrigido para a idade gestacional (NIKLISSON *et al.*, 1.991). Com esta definição, 28 das 53 crianças (52,8%) foram classificadas como PIG por apresentarem o peso e o talhe ao nascimento abaixo do -2 DP; 15 das 53 (28,3%) por apresentarem apenas o peso abaixo do -2 DP e 10 das 53 (18,9%) por apresentarem apenas o talhe baixo do -2 DP. Usando a mesma definição, ALBERTSSON-WIKLAND e KARLBERG (1.994) encontraram uma maior proporção de crianças nascidas PIG apresentando apenas o talhe abaixo do -2 DP (talhe ao nascimento  $\leq -2DP$ - 43,9%; PN  $\leq -2DP$ - 28,8%; peso e talhe  $\leq -2 DP$  27,3%). Diferenças econômicas e sociais entre o Brasil e a Suécia poderiam justificar os diferentes resultados obtidos nos 2 estudos. Enquanto no Brasil uma das causas mais comuns para o nascimento PIG é a desnutrição materna, que acomete tanto o peso como o talhe do recém-nascido, na Suécia as causas mais comuns acometem principalmente o final da gestação, como a pré-eclâmpsia severa.

Como esperado, as variáveis antropométricas avaliadas ao nascimento e com 48 horas de vida nas crianças incluídas neste estudo foram significativamente menores nas crianças nascidas PIG quando comparadas com as crianças nascidas AIG. O peso da placenta também foi menor nas crianças PIG. Entretanto, a relação do peso da placenta/peso de nascimento foi maior nas crianças nascidas PIG. O peso da placenta desproporcionalmente aumentado, demonstrado pela relação peso da placenta/peso de nascimento, pode ser consequência de desnutrição materna (BARKER *et al.*, 1.993c).

Nas crianças avaliadas em média aos 90 dias de vida (22 PIG; 21 AIG), as variáveis antropométricas peso, talhe, perímetro torácico, circunferência do membro inferior e comprimento do segmento inferior não foram diferentes entre os grupos,

demonstrando que as crianças nascidas PIG apresentaram uma recuperação do crescimento. Além disso, o aumento percentual diário do peso e do talhe durante o período de acompanhamento foi maior nas crianças nascidas PIG, sendo mais um indicativo da recuperação do crescimento nestas crianças. ALBERTSSON-WIKLAND e KARLBERG (1.994) demonstraram que 87 a 90% das crianças nascidas PIG com nutrição pós-natal adequada recuperam o crescimento atingindo uma estatura adulta normal. A recuperação do crescimento ocorre já nos primeiros 2 meses de vida e estando completa aos 2 anos de idade. Esses resultados são semelhantes ao do presente estudo no qual a maioria das crianças avaliadas até 3 meses de idade apresentou recuperação do crescimento.

O perímetro cefálico foi a única variável que permaneceu significativamente menor no grupo PIG. Este achado pode refletir um grau mais severo de retardo do crescimento fetal ou um início mais precoce durante a gestação. STRAUSS e DIETZ (1.998) relataram uma associação entre o perímetro cefálico ao nascimento inferior a 31 cm e uma redução do escore de desenvolvimento neurológico. Este atraso maior na recuperação do perímetro cefálico poderia ser um fator preditivo de redução no coeficiente de inteligência. Futuros estudos são necessários para confirmar a relação entre o perímetro cefálico e o coeficiente de inteligência nestas crianças.

Os níveis séricos de IGF-I em sangue de cordão foram significativamente mais baixos nas crianças nascidas PIG. Este resultado está de acordo com os resultados encontrados na literatura (GIUDICE *et al.*, 1.995; OSÓRIO *et al.*, 1.996; CIANFARANI *et al.*, 1.998; OGILVY-STUART *et al.*, 1.998; Bel COMOS *et al.*, 1.999; ORBAK *et al.*, 1.999; DESTSCH, RAMOS, 2.000). Além disso, houve uma correlação positiva entre os níveis de IGF-I de sangue do cordão com o peso e o talhe de nascimento, o peso com 48 horas de vida e o índice para avaliar a adiposidade com 48 horas de vida. Esta relação foi maior com o peso de nascimento e com o índice peso/talhe, refletindo a relação dos níveis de IGF-I com o estado nutricional destes recém-nascidos. Resultados semelhantes foram descritos por outros autores (FANT *et al.*, 1.993; BANG *et al.*, 1.994; OSORIO *et al.*, 1.996; KLAUWER *et al.*, 1.997; OLGILVY-STUART *et*

*al.*, 1.998; Bel COSMOS *et al.*, 1.999; DALHGREN *et al.*, 1.999; ORBAK *et al.*, 1.999; OZKAN *et al.*, 1.999; DEUTSCH, RAMOS, 2.000).

Ao contrário do que tem sido descrito por alguns autores, não foi encontrada correlação entre os níveis de IGF-I e a IG (BANG *et al.*, 1.994; REECE *et al.*, 1.994; LASSARRE *et al.*, 1.996; RADETTI *et al.*, 1.998). Os níveis séricos de IGF-I aumentam com a idade gestacional atingindo níveis máximos em torno das 38,5 semanas. Após este período os níveis de IGF-I permanecem relativamente constantes (KLAUWER *et al.*, 1.997). Uma explicação para a ausência de correlação entre os níveis de IGF-I e a IG encontrada neste estudo pode ser o fato de o grupo estudado incluir apenas crianças nascidas a termo com IG entre 37 a 42 semanas de gestação, faixa em que os níveis de IGF-I são mais constantes. Além disso, a IG nas gestantes que não apresentavam ultrasonografia anterior a 16 semanas de gestação ou que tinham dúvidas da data da última menstruação foi estimada pelo exame físico do recém-nascido (PARKIN *et al.*, 1.976). A avaliação da IG pelo exame físico do recém-nascido é passível de erro podendo superestimar a idade gestacional na maioria das vezes.

Considerando os grupos em associação, foi observada uma correlação positiva entre os níveis de IGF-I de sangue de cordão e o tamanho da placenta. Entretanto, esta correlação não foi significativa nas crianças nascidas PIG. A relação do tamanho da placenta e os níveis de IGF-I em sangue de cordão têm gerado controvérsias na literatura. A correlação positiva foi demonstrada por alguns autores (FANT *et al.*, 1.993; OSORIO *et al.*, 1.996), sendo que outros descreveram uma correlação negativa entre o peso da placenta e os níveis de IGF-I (VERHAEGHE *et al.*, 1.999). A placenta humana pode sintetizar IGF-I e IGF-II e possui receptores tipo I e II para IGFs (CHARD, 1.994). Apesar do peso placentário ser uma medida grosseira do crescimento da placenta, este resultado sugere que o IGF-I pode exercer alguma ação no controle do crescimento placentário. Entretanto, não foi possível definir se seria o IGF-I fetal ou o placentário que exerceria esta ação.

Uma diminuição nos níveis séricos de IGF-I com 48 horas de vida foi observada nos 2 grupos quando comparados com os níveis em sangue de cordão. Esta

variação pode refletir o estado de jejum relativo do recém-nascido no período pós-parto em decorrência da passagem do ambiente intra-uterino rico em nutrientes para o meio externo, em que o recém-nascido necessita sugar o seio materno para obter os nutrientes necessários para o seu desenvolvimento. Muitas vezes a descida do leite materno pode demorar até 2 a 3 dias para que ocorra de forma plena (REBAR, 1.989). Resultados semelhantes foram demonstrados na literatura (GIUDICE *et al.*, 1.995; DALHGREN *et al.*, 1.999; PETRI *et al.*, 1.999). Também a favor do efeito do jejum sobre os níveis de IGF-I está o relato de aumento do GH nas primeiras 48 horas de vida em recém-nascidos normais (de ZEGHER *et al.*, 1.993). Este aumento do GH teria conseqüências apenas no metabolismo para manter níveis glicêmicos normais, sem conseqüente aumento de IGF-I, como ocorre em crianças com desnutrição.

Com 48 horas de vida a diferença nos níveis séricos de IGF-I entre os grupos PIG e AIG desapareceu, sugerindo que os 2 grupos sofreram a mesma influência pós-natal imediata. Alguns autores relatam que esta diferença persiste nos primeiros dias de vida (CANCE-ROUZAND *et al.*, 1.998; OGILVY-STUART *et al.*, 1.998; ORBAK *et al.*, 1.999), porém poucos avaliaram os níveis de IGF-I com 48 horas de vida. Outros autores não incluíram crianças nascidas PIG no grupo por eles avaliados (DALHGREN *et al.*, 1.999; PETRI *et al.*, 1.999).

Nas crianças do grupo controle houve uma correlação positiva entre a variação dos níveis de IGF-I nas primeiras 48 horas de vida e a variação do peso neste mesmo período. Uma diminuição mais acentuada dos níveis séricos de IGF-I ocorreu naqueles que apresentaram uma diminuição maior do peso.

Nas crianças avaliadas até 90 dias de vida houve um novo aumento nas concentrações de IGF-I, atingindo valores comparáveis àqueles encontrados em sangue de cordão. As crianças do grupo PIG apresentaram valores de IGF-I maiores que as crianças controle, porém esta diferença não foi significativa. A variação entre os níveis de IGF-I com 48 horas de vida e os dosados até 90 dias de vida foi maior nas crianças nascidas PIG e se correlacionou positivamente com o ganho de peso e de talhe durante o mesmo período em ambos os grupos. Estes resultados reforçam a

relação do IGF-I com o estado nutricional e com a recuperação do crescimento durante este período. Além disso, estes resultados oferecem uma explicação hormonal para a recuperação do crescimento que ocorre até 2 meses de idade, descrita por ALBERTSSON-WIKLAND e KARLBERG (1.994).

As concentrações de IGFBP-3 em sangue de cordão foram semelhantes entre os 2 grupos avaliados e não apresentaram relação com a IG. Estes resultados divergem da maioria dos resultados encontrados na literatura (BANG *et al.*, 1.994; REECE *et al.*, 1.994; GIUDICE *et al.*, 1.995; OSORIO *et al.*, 1.996; CANCE-ROUZAND *et al.*, 1.998; CIANFARANI *et al.*, 1.998; RADETTI *et al.*, 1.998; Bel COSMOS *et al.*, 1.999; ORBAK *et al.*, 1.999). Este achado poderia refletir um mecanismo de adaptação dos fetos PIG na tentativa de aumentar a meia vida dos níveis reduzidos de IGF-I, prolongando sua ação biológica. Outra possibilidade é que o IGFBP-3 seja mais dependente dos níveis de GH do que do estado nutricional. Já a relação estreita entre os níveis de IGF-I e IGFBP-3 foi mantida nos 2 grupos.

Observou-se uma correlação positiva fraca entre os níveis de IGFBP-3 com o peso de nascimento, com o peso com 48 horas de vida e com o grau de adiposidade nas crianças do grupo controle. Esta correlação não foi mantida nas crianças nascidas PIG. Assim como os níveis de IGF-I, os níveis séricos de IGFBP-3 com 48 horas de vida também diminuíram comparados com os níveis encontrados em sangue de cordão. A variação nos níveis de IGFBP-3 de sangue de cordão para 48 horas de vida foi semelhante em ambos os grupos. Nas crianças nascidas PIG esta variação correlacionou-se com a diminuição do peso no mesmo período, ou seja, quanto maior a diminuição do peso mais acentuada a diminuição nos níveis de IGFBP-3.

Nas crianças avaliadas até 90 dias de vida, os níveis de IGFBP-3 voltaram a aumentar atingindo valores superiores aos de nascimento. A variação dos níveis de IGFBP-3 com 48 horas de vida para a avaliação até 90 dias de vida correlacionou-se com o ganho de peso.

Com os resultados obtidos neste estudo podemos especular que, durante os primeiros 2 meses de vida, o eixo GH-IGF-I sofre grande influência das variações

nutricionais inerentes deste período. Após os 3 meses de idade, com a recuperação e estabilização do processo nutricional, independente do nascimento PIG ou AIG, o eixo GH-IGF-I passa a funcionar mais como na infância e adolescência, dependendo mais de fatores hipotalâmicos, hipofisários e periféricos. Eventualmente, aumentando o número de crianças PIG no estudo, será possível identificar aquelas que não aumentam os níveis de IGF-I com 2 meses de idade e que serão de maior risco de desenvolver baixa estatura na vida adulta. A continuidade deste estudo e o acompanhamento destas crianças nos anos futuros poderão esclarecer estes pontos.

Nos dias atuais, tem surgido um interesse crescente em estudos envolvendo crianças nascidas PIG, particularmente estudos referentes à fisiopatologia e ao tratamento da baixa estatura e estudos mostrando associação com patologias que podem ocorrer na vida adulta. Uma maior incidência de intolerância a glicose, DMNID, dislipidemia, síndrome X, hipertensão e doenças cardiovasculares tem sido mostrada em adultos que nasceram PIG (BARKER, OSMOND, 1.989; BARKER *et al.*, 1.990; BARKER, 1.993a; BARKER *et al.*, 1.993b; LEON *et al.*, 1.996; HOFMAN *et al.*, 1.997; REYNOLDS, PHILLIPS, 1.998; JAQUET *et al.*, 2.000).

Estudos epidemiológicos têm demonstrado que o aumento da relação entre o peso da placenta/peso de nascimento está associado a um maior risco de intolerância a glicose, hipertensão arterial e doenças cardiovasculares na vida adulta (BARKER, 1.993a; BARKER *et al.*, 1.993b; BARKER, 1.997). Esses estudos também demonstraram uma relação inversa entre o índice ponderal ao nascimento e as doenças anteriormente citadas. Ou seja, quanto menor o índice ponderal, maior o risco de doenças na vida adulta. No presente estudo, o grau de adiposidade foi avaliado pelo índice peso/talhe calculado como descrito anteriormente (NIKLISSON, KARLBERG, 1.993) e foi significativamente menor nos recém-nascidos PIG comparados com o grupo controle.

BARKER *et al.* (1.993c) avaliaram a relação do perímetro cefálico com a ocorrência de doenças cardiovasculares na vida adulta. Esses autores encontraram um aumento na taxa de óbito por doenças cardiovasculares associado com uma redução do

perímetro cefálico e do índice ponderal. Esses resultados sugerem que a ocorrência destas doenças na vida adulta estão relacionadas principalmente à nutrição durante o período fetal.

Assim, além de demonstrar as mudanças nos níveis de IGF-I e IGFBP-3 nas crianças nascidas PIG, o presente estudo demonstra várias semelhanças entre estas crianças ao nascimento e os grupos descritos por Barker (BARKER, OSMOND, 1.989; BARKER *et al.*, 1.990; BARKER, 1.993a; BARKER *et al.*, 1.993b), sugerindo que estas crianças deverão ser acompanhadas até a vida adulta, não apenas devido ao crescimento, mas também para avaliação mais rigorosa e precoce dos riscos de doenças metabólicas e cardiovasculares.

## 6 CONCLUSÕES

- Os níveis de IGF-I em sangue de cordão umbilical são menores nas crianças nascidas PIG comparados com os níveis em crianças nascidas AIG.
- Nas primeiras 48 horas de vida ocorre uma diminuição dos níveis de IGF-I e de IGFBP-3, tanto nas crianças nascidas PIG como nas nascidas AIG.
- Ao redor de 2 meses de vida ocorre um aumento dos níveis de IGF-I e IGFBP-3 nos 2 grupos, sendo que a diferença nos níveis de IGF-I entre os 2 grupos desaparece.
- Como um grupo, as crianças nascidas PIG apresentam recuperação do crescimento até os 90 dias de vida.
- O ganho de peso até 90 dias apresenta correlação positiva com os níveis séricos de IGF-I e IGFBP-3 durante o mesmo período em ambos os grupos.
- O ganho no talhe até 90 dias apresenta correlação positiva com os níveis de IGF-I durante o mesmo período no grupo de crianças nascidas PIG.

## **ANEXOS**

## **ANEXO 1 - CARTA DA COMISSÃO DE ÉTICA**

Curitiba, 30 de junho de 1998.

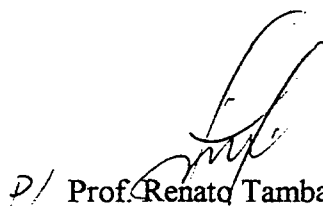
Ilma. Sra.  
Dra. Margaret C.S. Boguszewski  
Departamento de Pediatria  
Neste

Prezada Senhora:

Comunico-lhe que o **Projeto de Pesquisa** assim como seu respectivo **Termo de Consentimento Informado** do trabalho intitulado "**AValiação DO CRESCIMENTO E SECREÇÃO HORMONAL EM CRIANÇAS NASCIDAS PEQUENAS PARA A IDADE GESTACIONAL**", foi aprovado em reunião do Comitê de Ética em Pesquisa em Seres Humanos do Hospital de Clínicas da Universidade Federal do Paraná, no dia 30 de junho de 1998.

Sem mais para o momento, subscrevemo-nos:

Atenciosamente



*P/* Prof. Renato Tambara Filho  
Coordenador do Comitê de Ética em Pesquisa em Seres Humanos  
do Hospital de Clínicas da Universidade Federal do Paraná

**ANEXO 2 - CARTA DE ESCLARECIMENTO AOS PAIS**

**UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARANÁ  
HOSPITAL DE CLÍNICAS  
DEPARTAMENTO DE PEDIATRIA**

Prezados pais

Crianças nascidas com baixo peso e/ou estatura apresentam maior risco de baixa estatura durante a infância e adolescência do que crianças nascidas com tamanho adequado, sendo que aproximadamente 10% delas poderão apresentar baixa estatura na vida adulta.

Por este motivo, estamos realizando uma avaliação do crescimento, desenvolvimento e regulação hormonal em crianças nascidas com baixo peso e/ou estatura no Hospital de Clínicas da Universidade Federal do Paraná. Para que esta avaliação seja adequada, as crianças nascidas com baixo peso e/ou estatura deverão ser acompanhadas pelo Serviço de Puericultura do Hospital de Clínicas pelo período mínimo de dois anos. Havendo persistência da baixa estatura e/ou baixo peso destas crianças durante o período de acompanhamento, avaliação hormonal será indicada.

Caso haja concordância da sua parte, favor assinar o termo de consentimento anexo.

Atenciosamente,

*Dra. Margaret C. S. Boguszeuski*

.....  
Assinatura(s) do(s) responsável

**ANEXO 3 - CARTA DE ESCLARECIMENTO  
AOS PAIS (GRUPO CONTROLE)**

**UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARANÁ**  
**HOSPITAL DE CLÍNICAS**  
**DEPARTAMENTO DE PEDIATRIA**

Prezados pais

Crianças nascidas com baixo peso e/ou estatura apresentam maior risco de baixa estatura durante a infância e adolescência do que crianças nascidas com tamanho adequado, sendo que aproximadamente 10% delas poderão apresentar baixa estatura na vida adulta.

Por este motivo, estamos realizando uma avaliação do crescimento, desenvolvimento e regulação hormonal em crianças nascidas com baixo peso e/ou estatura no Hospital de Clínicas da Universidade Federal do Paraná. Para que esta avaliação seja adequada, as crianças nascidas com baixo peso e/ou estatura deverão ser comparadas com crianças normais, da mesma faixa etária. Assim sendo, solicitamos sua autorização para que seu filho faça parte do grupo controle de crianças normais, com crescimento e desenvolvimento acompanhados pelo Serviço de Puericultura do Hospital de Clínicas pelo período mínimo de dois anos. Não será realizado nenhum procedimento invasivo que cause dor ou sofrimento para o mesmo.

Caso haja concordância da sua parte, favor assinar o termo de consentimento anexo.

Atenciosamente,

*Dra. Margaret C. S. Boguszevski*

.....  
Assinatura(s) do(s) responsável

**ANEXO 4 - DECLARAÇÃO DE TERMO DE CONSENTIMENTO**

**UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARANÁ**  
**HOSPITAL DE CLÍNICAS**  
**DEPARTAMENTO DE PEDIATRIA**

**DECLARAÇÃO DE TERMO DE CONSENTIMENTO**

Declaro que fui suficientemente informado (a) a respeito dos objetivos da pesquisa e natureza dos procedimentos citados.

Declaro ainda que concordo que o menor .....  
faça parte do grupo de estudo de crianças nascidas pequenas para a idade gestacional do projeto intitulado: "**Avaliação do Crescimento e Secreção Hormonal em Crianças Nascidas Pequenas para a Idade Gestacional**".

Estou ciente que poderei retirar o menor acima citado do grupo de estudo, se tiver dúvidas sobre o esclarecimento que me forem dados.

Assinatura da mãe ou responsável: .....

Endereço: .....

Data: .....

**ANEXO 5 - DECLARAÇÃO DE TERMO DE CONSENTIMENTO  
(GRUPO CONTROLE)**

**UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARANÁ**  
**HOSPITAL DE CLÍNICAS**  
**DEPARTAMENTO DE PEDIATRIA**

**DECLARAÇÃO DE TERMO DE CONSENTIMENTO**

Declaro que fui suficientemente informado (a) a respeito dos objetivos da pesquisa e natureza dos procedimentos citados.

Declaro ainda que concordo que o menor .....  
faça parte do grupo controle de crianças normais do projeto intitulado: "**Avaliação do Crescimento e Secreção Hormonal em Crianças Nascidas Pequenas para a Idade Gestacional**".

Estou ciente que poderei retirar o menor acima citado do grupo de estudo, se tiver dúvidas sobre o esclarecimento que me forem dados.

Assinatura da mãe ou responsável: .....

Endereço: .....

Data: .....

**ANEXO 6 - PROTOCOLO DE ATENDIMENTO**

## PROTOCOLO DE ATENDIMENTO

Variáveis a serem avaliadas ao nascimento e durante os retornos até 90 dias de vida, nas crianças nascidas pequenas para a idade gestacional e no grupo controle.

Gestação	Idade gestacional avaliada pela data da última menstruação e ultra-sonografia ou exame físico neonatal; intercorrências anteriores e durante a gestação; tabagismo; alcoolismo e drogadição.
Ao nascimento	Aferição do peso, coleta de sangue do cordão para dosar IGF-I e IGFBP-3.
Dentro de 48 horas de vida	Avaliação de talhe, peso, perímetro cefálico, circunferência torácica, seguimento inferior, circunferência de membro inferior.
2 dias de vida	Sangue* para IGF-I e IGFBP-3 (junto com o rastreamento neonatal para hipotireoidismo congênito e fenilcetonúria)
Consultas até 90 dias de vida	Medidas iguais a 48 horas de vida; Sangue*para IGF-I e IGFBP-3.

•O volume de sangue total recomendado para as dosagens hormonais é de no máximo 1 mL.

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- ACHERMANN, J.C. *et al.* Birth weight influences the initial response to growth hormone treatment in growth hormone-insufficient children. **Pediatrics**, 1.998; 102: 342-345.
- ACKLAND, F.M. *et al.* Physiological growth hormone secretion in children with short stature and intrauterine growth retardation. **Horm Res**, 1.988; 30:241-245.
- ALBANESE, A.; STANHOPE, R. GH Treatment induces sustained catch-up growth in children with intrauterine growth retardation: 7-year results. **Horm Res**, 1.997; 48: 173-177.
- ALBANESE, A.; STANHOPE, R. Growth and metabolic data following growth hormone treatment of children with intrauterine growth retardation. **Horm Res**, 1.993; 39: 8-12.
- ALBERTSSON-WIKLAND, K. *et al.* Children born small-for-gestational-age: postnatal growth and hormonal status. **Horm Res**, 1.998; 49 (suppl 2): 7-13.
- ALBERTSSON-WIKLAND, K. Growth hormone secretion and growth hormone treatment in children with intrauterine growth retardation. **Acta Paediatr Scand Suppl**, 1.989; 349: 35-41.
- ALBERTSSON-WIKLAND, K.; KARLBERG, J. Natural growth in children born small for gestational age with and without catch-up growth. **Acta Paediatr Suppl**, 1.994; 399: 64-70.
- BANG, P. *et al.* Ontogeny of insulin-like growth factor-binding proteins -1, -2, and -3: quantitative measurements by radioimmunoassay in human fetal serum. **Pediatr Res**, 1.994; 36:528-536.
- BARKER, D.J.P. *et al.* Fetal and placental size and risk of hypertension in adult life. **Br Med J**, 1.990; 301:259-62.
- BARKER, D.J.P. *et al.* The relation of small head circumference and thinness at birth to death from cardiovascular disease in adult life. **BMJ**, 1.993c; 306 422-426.
- BARKER, D.J.P. *et al.* Type 2 (non-insulin-dependent) diabetes mellitus, hypertension and hyperlipidemia (syndrome X): relation to reduced fetal growth. **Diabetologia**, 1.993b; 36: 62-67.
- BARKER, D.J.P.; OSMOND, C. Weight in infancy and death from ischaemic heart disease. **Lancet**, 1.989; II: 577-80.
- BARKER, D.J.P. Fetal undernutrition and adult disease. **Endocrinol Metab**, 1.997; 4 (suppl B): 39-46.
- BARKER, D.J.P. The intrauterine origins of cardiovascular disease. **Acta Paediatr Suppl**, 1.993a; 391: 93-99.
- BEAS, F. Regulation del crecimiento prenatal. In: ARIAS MP. **Tratado de Endocrinología Pediátrica**. Ed. Madrid: Díaz de Santos, 1.997, 191-199.
- Bel COMOS, J. *et al.* Multiple endocrine abnormalities of the growth hormone/insulin-like growth factors axis and leptin in newborns with intrauterine growth retardation. **Horm Res**, 1.999; 51 (suppl 2): 27.

- BERNARDINI, S. *et al.* Plasma levels of insulin-like growth factor binding protein-1, and growth hormone binding protein activity from birth to the third month of life. **Acta Endocrinol**, 1.992; 127: 313-318.
- BLUM, W.F., BREIER, B.H. Radioimmunoassays for IGFs and IGFBPs. **Growth Regul**, 1.994; 4:11-19.
- BOGUSZEWSKI, C.L. *et al.* Increased proportion of circulating non-22-kilodalton growth hormone isoforms in short children: a possible mechanism for growth failure. **J Clin Endocrinol Metab**, 1.997; 82: 2.944-2.949.
- BOGUSZEWSKI, M.C.S. *et al.* Growth hormone (GH)-binding protein in prepubertal short children born small for gestational age: effects of growth hormone treatment. **J Clin Endocrinol Metab**, 1.997b; 82:1.014-1.019.
- BOGUSZEWSKI, M.C.S. *et al.* Growth hormone treatment of short children born small-for-gestational-age: the Nordic Multicentre Trial. **Acta Paediatr**, 1.998; 87: 257-63.
- BOGUSZEWSKI, M.C.S. *et al.* Hormonal status of children born small for gestational age. **Acta Paediatr Suppl**, 1.997a; 423: 189-192.
- BOGUSZEWSKI, M.C.S. *et al.* Spontaneous 24-hour growth hormone profiles in prepubertal small for gestational age children. **J Clin Endocrinol Metab**, 1.995; 80:2.599.
- BROOKE, O. *et al.* The body proportions for small-for-dates infants. **Early Hum Dev**, 1.984; 10: 85-94.
- CAMPBELL, S. *et al.* Routine ultrasound screening for the prediction of gestational age. **Obstet Gynecol**, 1.985; 65: 613-620.
- CANCE-ROUZAUD, A. *et al.* Growth hormone, insulin-like growth factor-I and Insulin-like growth factor binding protein-3 are regulated differently in small-for-gestational-age and appropriate-for-gestational-age neonates. **Horm Res**, 1.998; 73: 347-355.
- CARLSSON, L.M.S. *et al.* Reduced concentration of serum growth hormone-binding protein in children with idiopathic short stature. **J Clin Endocrinol Metab**, 1.994; 78: 1.325-1.330.
- CHARD, T. Insulin-like growth factors and their binding proteins in normal and abnormal human fetal growth. **Growth Regulation**, 1.994; 4: 91-100.
- CHATELAIN, P. *et al.* Dose-dependent catch-up growth after 2 Years of growth hormone treatment in intrauterine growth-retarded children. **J Clin Endocrinol Metab**, 1.994; 78: 1.454-1.460.
- CHATELAIN, P.G. *et al.* Multiple hormone resistance in short children born with intrauterine growth retardation? **Horm Res**, 1.998; 49 (suppl 2): 20-22.
- CHAUSSAIN, J.L. *et al.* Adult height in children with prepubertal short stature secondary to intrauterine growth retardation. **Acta Paediatr Suppl**, 1.994; 399: 72-73.
- CHERNAUSEK, S.D. The Growth hormone/insulin-like growth factor axis in intrauterine growth retardation: pathophysiological and therapeutic implications. **Endocrinologist**, 1.996; 6: 294-300.
- CIANFARANI, S. *et al.* IGF-I and IGF-binding protein-1 are related to cortisol in human cord blood. **Eur J Endocrinol**, 1.998; 138: 524-529.

- COHEN, P.; ROSENFELD, R.G. Growth regulation. In: GRIFFIN JE, OJEDA SR. **Textbook of Endocrine Physiology**. Nova Iorque : Oxford University Press, 1.996, 244-259.
- COUTANT, R. *et al.* Short stature associated with intrauterine growth retardation: final height of untreated and growth hormone-treated children. **J Clin Endocrinol Metab**, 1.998; 83: 1.070-1.074.
- DAUGHADAY, W.H. *et al.* The ontogeny of serum GH binding protein in man: a possible indicador of hepatic GH receptor development. **J Clin Endocrinol Metab**, 1.987; 65: 1.072-1.074.
- de LACERDA, L. *et al.* In vitro and vivo responses to short-term recombinant human insulin-like growth factor-1 (IGF-I) in a severely growth-retarded girl with ring chromosome 15 and deletion of a single allele for the type 1 IGF receptor gene. **J Clin Endocrinol Metab**, 1.999; 51: 541-550.
- DEUTSCH, A.D'A.; RAMOS, Z.L.A. Glicoproteínas, insulina e IGF-I ao nascimento em RN de termo pequenos e adequados para a idade gestacional: relação com os níveis maternos de glicoproteínas e com índices antropométricos neonatais. **Jornal de Pediatria**, 2.000; 76 (1): S41.
- de WAAL, W.J. *et al.* Endogenous and stimulated GH secretion, urinary GH excretion, and plasma IGF-I and IFG-II levels in prepubertal children with short stature after intruterine growth retardation. **Clin Endocrinol**, 1.994; 41: 621-630.
- de ZEGHER, F. *et al.* Early, discontinuous, high dose growth hormone treatment to normalize height and weight of short children born small for gestational age: results aver 6 years. **J Clin Endocrinol Metab**, 1.999; 84 (5): 1.558-61.
- de ZEGHER, F. *et al.* Growth hormone treatment of short children born small for gestational age: metanalysis of four independent, randomized, controlled, multicentre studies. **Acta Paediatr Suppl**, 1.996b; 417; 27-31.
- de ZEGHER, F. *et al.* High-dose growth hormone treatment of short children born small for gestational age. **J Clin Endocrinol Metab**, 1.996 a; 81: 1.887-1.892.
- de ZEGHER, F. *et al.* Proprieties of growth hormone and prolactin hypersecretion by the human infant on day of birth. **J Clin Endocrinol Metab**, 1.993, 76: 1.177-1.181.
- de ZEGHER, F. *et al.* Small as fetus and short as child: from endogenous to exogenous growth hormone. **J Clin Endocrinol Metab**, 1.997; 82 (7): 2.021-2.026.
- DHALGREN, J. *et al.* IGF-I and leptin-levels at birth and 3-4 days of age. **Horm Res**, 1.999; 51 (suppl 2): 125.
- FANT, M. *et al.* Circulanting levels of IGFs and IGF binding proteins in human cord serum: relationships to intrauterine growth. **Regul Pept**, 1.993; 48: 29-39.
- FOWDEN, A.L. *et al.* The effect of insulin on the growth rate of the sheep fetus during late gestation. **Q J Exp Physiol**, 1.989; 74: 703-714.
- FOWDEN, A.L. Endocrine regulation of fetal growth. **Reprod Fertil Dev**, 1.995; 7: 351-363.
- FRANK, G.R. *et al.* Predicting the growth response to growth hormone in patients with intrauterine growth retardation. **Clin Endocrinol**, 1.996; 44: 679-685.
- GARAGORRI, J.M. Retraso de crecimiento intrauterino. In: ARIAS MP. **Tratado de Endocrinología Pediátrica**. Madrid : Díaz de Santos, 1.997, 310-329.

- GIUDICE, L.C. *et al.* Insulin-like growth factors and their binding proteins in the term and preterm human fetus and neonate with normal and extremes of intrauterine growth. **J Clin Endocrinol Metab**, 1.995; 80: 1.548-1.555.
- GLUCKMAN, P.D. *et al.* Fetal growth in late gestation-a constrained pattern of growth. **Acta Paediatr Scand (Suppl)**, 1.990; 367: 105-110.
- GLUCKMAN, P.D.; HARDING, J. The regulation of fetal growth. In: HERNÁNDEZ M, ARGENTE J. **Human growth: Basic and clinical aspects**. Elsevier Science, 1.992,253-259.
- GLUCKMAN, P.D.; HARDING, J.E. Nutritional and hormonal regulation of fetal growth-evolving concepts. **Acta Paediatr Suppl**, 1.994; 399: 60-63.
- GLUCKMAN, P.D.; HARDING, J.E. The physiology and pathophysiology of intrauterine growth retardation. **Horm Res**, 1.997; 48: 11-16.
- GLUCKMAN, P.D. Fetal growth: an endocrine perspective. **Acta Paediatr Scand (Suppl)**, 1.989; 349: 21-25.
- GLUCKMAN, P.D. The endocrine regulation of fetal growth in late gestation: the role of insulin-like growth factors. **J Clin Endocrinol Metab**, 1.995; 80: 1.047-1.050.
- GODFREY, K.M. *et al.* Relation of cord plasma concentrations of proinsulin, 32-33 split proinsulin, insulin and C-peptide to placental weight and the baby's size and proportions at birth. **Early Hum Dev**, 1.996; 46:129-40.
- GRENNERT, L. *et al.* Benefits of ultrasound screening of a pregnant population. **Acta Obstet Gynecol Scand suppl**,1.978; 78:5-14.
- HALES, C.N.; BARKER, D.J.P. Type 2 (non-insulin-dependent) diabetes mellitus: the thrifty phenotype hypothesis. **Diabetologia**, 1.992; 35: 595-601.
- HAN, V.K.M. *et al.* Insulin-like growth factors (IGFs) and IGF binding proteins (IGFBPs) in fetal development: physiology and pathophysiology. In: BAXTER RC *et al.* **The insulin-like growth factors and their regulatory proteins**. Amsterdam : Elsevier Science B V, 1.994, 263-273.
- HENRIKSEN, T. Foetal nutrition, foetal growth restriction and health later in life. **Acta Paediatr Suppl**, 1.999; 429: 4-8.
- HOFMAN, P.L. *et al.* Insulin resistance in short children with intrauterine growth retardation. **J Clin Endocrinol Metab**, 1.997; 82: 402-406.
- HOKKEN-KOELEGA, A.C.S. *et al.* Children born small for gestational age: do they catch up? **Pediatr Res**, 1.995; 38: 267-271.
- HOLMES, R.P. *et al.* A prospective study of maternal serum insulin-like growth factor-I in pregnancies with appropriately growth or growth restricted fetuses. **Br J Obstet Gynaecol**, 1.998; 105: 1.273-1.278.
- ISAKSSON, O.G.P. *et al.* Mechanism of the stimulatory effects of growth hormone on longitudinal bone growth. **Endocr Rev**, 1.987; 8: 426-438.
- JAQUET, D. *et al.* Insulin resistance early in adulthood in subjects born with intrauterine growth retardation. **J Clin Endocrinol Metab**, 2.000; 85: 1.401-1.406.

- JOB, J.C. *et al.* Growth hormone response to a bolus injection of 1-44 growth-hormone-releasing hormone in very short children with intrauterine onset of growth failure. **Horm Res**, 1.990; 33: 161-165.
- KARLBERG, J. *et al.* Born small for gestational age: consequences for growth. **Acta Paediatr Suppl**, 1.996; 417:8-13.
- KARLBERG, J.; ALBERTSSON-WIKLAND, K. Growth in full-term small-for-gestational-age infants: from birth to final height. **Pediatr Res**, 1.995; 38: 733-739.
- KLAUWER, D. *et al.* IGF-I, IGF-II, free IGF-I and IGFBP-1,-2 and-3 levels in venous cord blood: relationship to birthweight, length and gestational age in healthy newborn. **Acta Paediatr**, 1.997; 86: 826-833.
- KRAMER, M.S. *et al.* The validity of gestational age estimation by menstrual dating in term, preterm, and postterm gestations. **JAMA**, 1.988; 22: 3.306-8.
- LAFEBER, H.N. Nutricional manegment and growth hormone treatment of preterm infants born small for gestational age. **Acta Paediatr**, 1.997; 423: 202-205.
- LANGFORD, K. *et al.* The pathophysiology of the insulin-like growth factors axis in fetal growth failure: a basis for programming by undernutrition? **Eur J Clin Endocrinol**, 1.994; 24: 851-856.
- LANGFORD, K.S. *et al.* Serum insulin-like growth factors-binding protein-3 (IGFBP-3) levels and IGFBP-3 protease activity in normal, abnormal, and multiple pregnancy. **J Clin Endocrinol Metab**, 1.995; 80: 21-27.
- LAPILLONNE, A. *et al.* Body composition in appropriate and small for gestational age infants. **Acta Paediatr**, .1.997; 86: 196-200.
- LARON, Z. *et al.* The syndrome of familial dwarfism and high plasma immunoreactive human GH. In: PECILE A, MULLER E. **Growth and growth hormone**. Amsterdam : Excerpta Medica, 1.972, 458-481.
- LARSEN, T. *et al.* Intrauterine growth correlation to postnatal growth-influence of risk factors and complications in pregnancy. **Early Hum Dev**, 1.997; 47: 157-165.
- LASSARRE, C. *et al.* Serum insulin-like growth factors and insulin-like binding proteins in the humans fetus. relationship with growth in normal subjects and in subjects with intrauterine growth retardation. **Pediatr Res**, 1.991; 29: 219-225.
- LAURIN, J.; PERSSON, P.H. Ultrasound screening for detection of intrauterine growth retardation. **Acta Gynecol Scand**, 1.987; 66: 493-500.
- LEGER, J. *et al.* Prediction factors in the determination of final height in subjects born small for gestational age. **Pediatr Res**, 1.998; 43: 808-812.
- LEGER, J. *et al.* Reduced final height and indications for insulin resistance in 20 years old boys born small for gestational age: regional cohort study. **BMJ**, 1.997; 315: 341-7.
- LEMONS, J.A. *et al.* Congenital absence of the pancreas and intrauterine growth retardation. **Pediatrics**, 1.979; 64: 255-257.
- LEON, D.A. *et al.* Failure to realise growth potential in utero and adult obesity in relation to blood pressure in 50 year old Swedish men. **BMJ**, 1.996; 312:401-6.
- LEPERCQ, J.; MATHIEU-CAPUTO, D. Diagnosis and management of intrauterine growth retardation. **Horm Res**, 1.998; 49(suppl2): 14-19.

- LIFSHITZ, F.; CERVANTES, C.D. Short stature. In: LIFSHITZ F. **Pediatric Endocrinology**. New York : Marcel Dekker, 1.997; 1-18.
- LIU, J.P *et al.* Mice carrying null mutations of the genes encoding insulin-like growth factor I (IGF-I) and type 1 IGF receptor (IFG1R). **Cell**, 1.993; 75: 59-72.
- MARSÁL, K. *et al.* Intrauterine growth curves based on ultrasonically estimated foetal weight. **Acta Paediatr**, 1.996; 85: 843-8.
- MARTHA, P.M. *et al.* Serum growth hormone (GH)-binding protein/receptor: an important determinant of gh responsiveness. **J Clin Endocrinol Metab**, 1.992; 75: 1.464-1.469.
- MASSA, G. *et al.* Serum growth hormone-binding protein in human fetus and infant. **Pediatr Res**, 1.992; 32: 69-72.
- MERIMEE, T.J. *et al.* Growth hormone-binding protein: ii. studies in pygmies and normal statured subjects. **J Clin Endocrinol Metab**, 1.990; 71: 1.183-1.188.
- MIRLESSE, V. *et al.* Placental growth hormone levels in normal pregnancy and in pregnancies with intrauterine growth retardation. **Pediatr Res**, 1.993; 34: 439-442.
- MORRIS, S.S. *et al.* Effect of breastfeeding and morbidity on the development of low birthweight babies in Brazil. **Acta Paediatr**, 1.999; 88: 1.101-1.106.
- NIKLASSON, A. *et al.* An update of the swedish reference standards for weight, length and head circumference at birth for given gestational age (1977-1981). **Acta Paediatr Scand**, 1.991; 80:756-62.
- NIKLASSON, A.; KARLBERG, J. Weigh-for-height model in newborn swedish infants. **Acta Paediatr**, 1.993; 82: 333-339.
- NIKLASSON, A. **Modelling size at birth**. Gotemburgo, 1.993. Dissertação (Doutorado em Pediatria)- Departamento de Pediatria, Universidade de Gotemburgo, Suécia.
- OAKLEY, A. The captured womb. Blackwell : Glasgow, 1.984.
- OGILVY-STUART, A.L. *et al.* Insulin, insulin-like growth factor I (IGF-I), IGF-binding protein-1, growth hormone, and feeding in newborn. **J Clin Endocrinol Metab**, 1.998; 83: 3.550-3.557.
- OLIVER, M.H. *et al.* Fetal insulin-like growth factor (IGF)-I and IGF-II are regulated differently by glucose or insulin in the sheep fetus. **Reprod Fertil Dev**, 1.996; 8: 167-172.
- OLIVER, M.H. *et al.* Glucose but not a mixed aminoacid infusion regulates plasma insulin-like growth factor-I concentrations in fetal sheep. **Pediatr Res**, 1.993; 34: 62-65.
- ORBAK, Z. *et al.* Maternal and fetal serum insulin-like growth factor-1, insulin-like growth factor binding protein-3, leptin levels in intrauterine growth retardation. **Horm Res**, 1.999; 51 (suppl 2): 27.
- OSORIO, M. *et al.* Insulin-like growth factors (IGFs) and IGF binding proteins-1, -2, and -3 in newborn serum: relationship to fetoplacental growth at term. **Early Hum Dev**, 1.996; 46: 15-26.
- OUNSTED, M. *et al.* Small-for-dates babies, gestational age, and developmental ability at 7 years. **Early Hum Dev**, 1.989; 19: 77-86.

- OZKAN, H. *et al.* Associations of IGF-I, IGFBP-1 and IGFBP-3 on intrauterine growth and early catch-up growth. **Biol Neonate**, 1.999; 76 (5): 274-82.
- PARKIN, J.M. *et al.* Rapid assesment of getational age at birth. **Arch Dis Child**, 1.976; 51: 259-263.
- PETERSEN, S. *et al.* Lean body mass in small for gestational age and appropriate for gestational age infants. **J Pediatr**, 1.988; 113: 886-889.
- PETRI, A. *et al.* Hormonal regulation of growth in the first month of life. **Horm Res**, 1.999 (suppl 2): 26.
- POTAU, N. Regulación del crecimiento postnatal. In: ARIAS MP. **Tratado de Endocrinología Pediátrica**. Madrid : Díaz de Santos, 1.997, 215-224.
- PREECE, M.A. Puberty in children with intrauterine growth retardation. **Horm Res**, 1.997; 48: 30-32.
- QUATRIN, T. *et al.* Comparasion of urinary growth hormone and igf-i excretion in small- and appropriate-for-gestational-age infants and healthy children. **Pediatr Res**, 1.990; 28: 209-212.
- RADETTI, G, *et al.* Growth hormone bioactivity and levels of growth hormone-binding protein, insulinlike groeth factor I, and insulinlike growth factor-binding proteins in premature and full-term newborns during the first month of life. **Arch Pediatr Adolesc Med**, 1.997; 151: 170-175.
- RANKE, M.B.; LINDBERG, A. Growth hormone treatment of short children born small for gestational age or with Silver-Russel syndrome: results from KIGS (Kabi International Growth Study), including the first report on final height. **Acta Paediatr Suppl**, 1.996; 417: 18-26.
- REBAR, R.W. The breast and the physiology of lactation. In: CREASY e RESNIK. **Maternal-Fetal Medicine: Principles and Practice**. Philadelphia : Saunders Company, 1.989: 153-169.
- REECE, E.A. *et al.* The relation between human fetal growth and fetal blood levels of insulin-like growth factors I and II, their binding proteins, and receptors. **Obstet Gynecol**, 1.994; 84: 88-95.
- REITER, E.O.; ROSENFELD, R.G. Normal and aberrant growth. In: WILSON, J.D. *et al.* **Williams Textbook of Endocrinology**. Philadelphia : Saunders Company, 1.998, 1.427-1.508.
- REYNOLDS, R.M.; PHILLIPS, D.I.W. Long-term consequences of intrauterine growth retardation. **Horm Res**, 1.998; 49 (suppl 2): 28-31.
- ROBINSON, J. *et al.* Placental control of fetal growth. **Reprod Fertil Dev**, 1.995; 7: 333-344.
- SECRETARIA MUNICIPAL DE SAÚDE. Nascidos vivos na cidade de Curitiba em 1.999. Curitiba, 2.000.
- SIMON, P. *et al.* Absence of human chorionic somatomammotropin during pregnancy associated with two types of gene deletion. **Hum Genet**, 1.986; 74: 235-238.
- STANHOPE, R. *et al.* Does growth hormone treatment improve final height attainment of children with intrauterine growth retardation? **Arch Dis Child**, 1.991; 66: 1.180-1.183.

- STRAUSS, R.S.; DIETZ, W.H. Growth and development of term children born with low birth weight: effects of genetic and environmental factors. **J Pediatr**, 1.998; 133: 67-72.
- TANNER, J.M. *et al.* Effect of human growth hormone treatment for 1 to 7 years on growth of 100 children, with growth hormone deficiency, low birthweight, inherited smallness, turner's syndrome, and other complaints. **Arch Dis Child**, 1.971; 46: 745.
- TENOVUO, A. *et al.* Growth of 519 small for gestational age infants during the first two years of life. **Acta Paediatr Scand**, 1.987; 76:636-46.
- THIERIOT-PREVOST, G. *et al.* Serum insulin-like growth factor 1 and serum growth-promoting activity during the first postnatal year in infants with intrauterine growth retardation. **Pediatr Res**, 1.988; 24: 380-383.
- TODROS, T. *et al.* Body proportionality of small-for-date fetus: is related to aetiological factors? **Early Hum Dev**, 1.996; 45: 1-9.
- van TOLEDO-EPPINGA, L. *et al.* Effects of recombinant human growth hormone treatment in intrauterine growth-retarded preterm newborn infants on growth, body composition and energy expenditure. **Acta Paediatr**, 1.996; 85: 476-81.
- VERHAEGHE, J. *et al.* IGF-I, IGF-II, IGF binding protein 1, and C-peptide in second trimester amniotic fluid are dependent on gestational age but do not predict weight at birth. **Pediatr Res**, 1.999; 46: 101-108.
- VILLAR, J.; BELIZAN, J.M. The timing factor in the pathophysiology of the intrauterine growth retardation syndrome. **Obstet Gynecol Surv**, 1.982; 37 (8): 499-506.
- WALTON, A.; HAMMOND, J. The maternal effects on growth and conformation in Shire horse-Shetland pony crosses. **Proc R Soc Lond B Biol Sci**, 1.938; 125: 311-335.
- WARSHAW, J.B. Intrauterine growth retardation. **Pediatric Rounds**, 1.994; 3 (4): 1-4.
- WENNERGREN, M. *et al.* Obstetric characteristics and neonatal performance in a four-year small for gestational age population. **Obstet Gynecol**, 1.988; 72: 615-20.
- WILLIAMS, A.F. Causes of intrauterine growth retardation. **Highlights**, 1.995; 3 (1): 3-5.
- WOLLMANN, H.A. Intrauterine growth restriction Definition and Etiology. **Horm Res**, 1.998; 49 (suppl 2): 1-6.
- WOODS, K.A. *et al.* Intrauterine growth retardation and postnatal growth failure associated with deletion of the insulin-like growth factor I gene. **N Engl J Med**, 1.996; 335 (18): 1.363-1.367.
- YATES, D. *et al.* The genetics of fetal and postnatal growth. In: COCKBURN, F. **Fetal and Neonatal Growth. Perinatal Practice**. ed. Wiley, Chichester 5, 1.988, 1-10.