

**UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARANÁ**

**LUIZA CARNEIRO FERNANDES**



**“AVALIAÇÃO CLÍNICA E LABORATORIAL DE PACIENTES NASCIDOS PEQUENOS PARA A IDADE GESTACIONAL (PIG) TRATADOS COM HORMÔNIO DE CRESCIMENTO RECOMBINANTE (RHGH)”**

**CURITIBA**

**2017**

**LUIZA CARNEIRO FERNANDES**

**“AVALIAÇÃO CLÍNICA E LABORATORIAL DE PACIENTES NASCIDOS  
PEQUENOS PARA A IDADE GESTACIONAL (PIG) TRATADOS COM HORMÔNIO  
DE CRESCIMENTO RECOMBINANTE (RHGH)”**

Artigo apresentado como requisito parcial à conclusão do Curso de Especialização em Endocrinologia Pediátrica, do Setor de Ciências da Saúde, do Hospital de Clínicas da Universidade Federal do Paraná.

Orientadora: Profa. Dra. Julienne Angela Ramires de Carvalho

**CURITIBA**

**2017**

**“AVALIAÇÃO CLÍNICA E LABORATORIAL DE PACIENTES NASCIDOS PEQUENOS PARA A IDADE GESTACIONAL (PIG) TRATADOS COM HORMÔNIO DE CRESCIMENTO RECOMBINANTE (RHGH)”**

Autores: Luiza Carneiro Fernandes<sup>1</sup>

Luiz De Lacerda<sup>2</sup>

Suzana Nesi França<sup>3</sup>

Rosana Marques Pereira<sup>4</sup>

Mônica Nunes Lima Cat<sup>5</sup>

Gabriela de Carvalho Kraemer<sup>6</sup>

Marcella Rabassi de Lima<sup>7</sup>

Julienne Angela Ramires de Carvalho<sup>8</sup>

1- Médica especializanda da Endocrinologia Pediátrica, Departamento de Pediatria - Complexo Hospital de Clínicas - Universidade Federal do Paraná, Curitiba, Brasil

2- Professor Sênior do Departamento de Pediatria, Unidade de Endocrinologia Pediátrica - Complexo Hospital de Clínicas - Universidade Federal do Paraná, Curitiba, Brasil

3- Professora Adjunta do Departamento de Pediatria, Unidade de Endocrinologia Pediátrica - Complexo Hospital de Clínicas - Universidade Federal do Paraná, Curitiba, Brasil

4- Professora Adjunta do Departamento de Pediatria, Unidade de Endocrinologia Pediátrica - Complexo Hospital de Clínicas - Universidade Federal do Paraná, Curitiba, Brasil

5- Professora Associada do Departamento de Pediatria - Complexo Hospital de Clínicas - Universidade Federal do Paraná, Coordenadora do Programa de Pós-graduação em Saúde da Criança e do Adolescente, Setor de Ciências da Saúde, Universidade Federal do Paraná, Curitiba, Brasil

6- Endocrinologista Pediátrica, Unidade de Endocrinologia Pediátrica - Complexo Hospital de Clínicas - Universidade Federal do Paraná, Curitiba, Brasil

7- Endocrinologista Pediátrica, Unidade de Endocrinologia Pediátrica - Complexo Hospital de Clínicas - Universidade Federal do Paraná, Curitiba, Brasil

8- Professora Adjunta do Departamento de Pediatria, Unidade de Endocrinologia Pediátrica - Complexo Hospital de Clínicas - Universidade Federal do Paraná, Curitiba, Brasil

Correspondência: Luiza Carneiro Fernandes

luizacarneirofernandes@gmail.com

Rua Padre Camargo, 250. Unidade de Endocrinologia Pediátrica, Hospital de Clínicas, Universidade Federal do Paraná. CEP 80060-140.

Telefone: (41) 3204-2300

Título abreviado: Pacientes PIG e uso de hormônio de crescimento

Palavras-chave: Hormônio de crescimento, pequeno para idade gestacional

Número de palavras: 3244

Tipo de manuscrito: Artigo original

## RESUMO

**Introdução:** A maioria dos nascidos Pequenos para a Idade Gestacional (PIG) recuperam a estatura espontaneamente até os dois anos de idade, mas cerca de 10 a 15% precisam de tratamento com hormônio de crescimento (rhGH – *recombinant human growth hormone*) para melhorar a estatura final (EF). **Material e métodos:** Estudo transversal, retrospectivo de 137 pacientes PIG tratados com rhGH. Avaliou-se: idade cronológica, estágio puberal e escore-Z de estatura antes, durante e no final do tratamento; EF e estatura alvo (EA). **Resultados:** Setenta e oito pacientes (56,9%) eram meninos e 112 (81,7%) nascidos a termo. Sessenta e nove pacientes (50,4%) foram PIG pelo comprimento, dezoito (13,1%) por peso e 50 (36,5%) por ambos. Puberdade precoce e/ou rapidamente progressiva ocorreu em 23,4%. A idade na primeira consulta foi 8,7 anos (0,2-14,9) e no início de tratamento 10,5±2,4, sem diferença entre os sexos; sendo 70 pacientes púberes (51,1%). O escore-Z da EA foi -1,23 (-3,31 a 1,35). Dos 48 pacientes com EF, 50% atingiram a EA, com idade ao final do tratamento de 15,7±1,3 anos e ganho de escore-Z de estatura (escore-Z-EF – escore-Z estatura pré-tratamento) de 1,04DP (0,79-1,27). Dos pacientes que atingiram EF, 87% ficaram acima do -2DP. As principais variáveis, responsáveis por 51% da variação do escore-

Z-EF, foram: escore-Z da EA (R=0,42) e escore-Z da estatura pré-tratamento (R=0,29) (p<0,001). Oitenta e oito pacientes (70,4%) fizeram uso de análogos de GnRH. **Conclusão:** O tratamento com rhGH promoveu ganho estatural de 1DP e permitiu que a maioria dos PIG atingissem EF acima do -2DP.

## SUMMARY

**Introduction:** The majority of children born Small to Gestational Age (SGA) recover from their height deficiency spontaneously until two years old, while about 10 to 15% require rhGH (recombinant human growth hormone) treatment to improve their final height (FH). **Material and methods:** A cross-sectional, retrospective study of 137 SGA patients treated with rhGH. It has been evaluated: chronological age, pubertal stage and height's standart deviations (SD) before, during and at the end of treatment; FH and target height (TH). **Results:** Seventy-eight patients (56.9%) were boys and 112 (81.7%) were born full term. Sixty-nine patients (50.4%) were SGA by length, eighteen (13.1%) by weight and 50 (36.5%) by both. Early and/or rapidly progressive puberty occurred in 23.4%. The age at first consultation was 8.7 years (0.2-14.9) and at the beginning of treatment  $10.5 \pm 2.4$ , with no difference in gender, being 70 pubertal patients (51.1%). The TH's was  $-1.23 (-3.31 \text{ to } 1.35)$  SD. From the 48 patients with FH, 50% achieved TH, with  $15.7 \pm 1.3$  years old at the end of treatment and  $1.04 (0.79-1.27)$  SD height gain (SD-FH-SD pre-treatment). From the patients who achieved FH, 87% were above -2SD. The main variables responsible for 51% of SD-FH variation were: SD of TH (R = 0.42) and SD of pre-treatment height (R = 0.29) (p < 0.001). Eighty-eight patients (70.4%) used GnRH analogues. **Conclusion:** Treatment with rhGH promoted a 1D gain in height and allowed the majority of SGAs to reach FH above -2DP.

## INTRODUÇÃO

A definição de recém-nascido (RN) pequeno para idade gestacional (PIG) é arbitrária. Contudo, a maioria dos estudos definem como PIG aqueles com peso e/ou comprimento ao nascimento menor que -2 desvios padrão abaixo da média (<-2DP), comparados a uma população de referência (1-4).

Apesar da falta de dados em vários países, a prevalência aproximada de crianças nascidas PIG varia de 2,3% (<-2DP) a 10% (<10º percentil), dependendo do critério de definição. Na América Latina, em um estudo realizado na Colômbia entre os anos de 1999 e 2004, a incidência foi de 3,6% (<10º percentil). No México, um estudo entre os anos de 2000 e 2002 mostrou prevalência de 6% (<-2DP) (1). No Japão, em um estudo entre os anos de 2006-2008, a prevalência foi de 3,5% (<-2DP) (5).

Aproximadamente 85 a 90% das crianças saudáveis nascidas PIG e a termo apresentam recuperação pondero-estatural durante os dois primeiros anos de vida (fenômeno chamado de *catch up*). Nos prematuros, a recuperação pode se dar até os quatro anos de idade. Em mais de 80% dos que fazem o *catch up*, a recuperação acontece antes dos seis meses de vida. Contudo, aproximadamente 10-15% falham em realizar o *catch up* e podem permanecer com baixa estatura (BE) na vida adulta. Os mecanismos responsáveis por esta falha continuam não elucidados (1-4).

Nascer PIG causa impacto no potencial de desenvolvimento e sobrevivência futura destas crianças (1) e está associado a maior risco de morbimortalidade perinatal, por complicações como asfixia perinatal, alterações metabólicas (hipoglicemia, hipocalcemia, alteração de função hepática e pancreática), hipotermia, policitemia e disfunção imunológica, além de alterações psicossociais e problemas comportamentais (3,4). Na vida adulta também há maior risco de hipertensão, diabetes mellitus tipo 2, obesidade, doença coronariana e acidente vascular cerebral, especialmente naquelas com rápido *catch up*, se traduzindo em aumento de mortalidade (1).

Já foi observado que crianças nascidas com comprimento <-2DP ou peso <-2DP apresentam risco relativo de BE na vida adulta de 7,1 e 5,2, respectivamente, em relação às crianças adequadas para idade gestacional (AIG). Além disso, 20% dos adultos que têm estatura abaixo do -2DP nasceram PIG (4).

O tratamento de crianças nascidas PIG com BE tem por objetivo inicial aumentar a velocidade de crescimento (VC) durante a infância para promover o *catch-up* e, posteriormente, manter o crescimento normal. O objetivo final é normalizar a estatura adulta (4).

A *Food and Drug Administration* (FDA) aprovou o uso de hormônio de crescimento recombinante (rhGH), em 2001, para crianças nascidas PIG com estatura < -2DP e que não apresentaram recuperação de crescimento até os dois anos de idade. Já a *European Medicines Evaluation Agency* (EMA) aprovou sua utilização em 2003 para crianças nascidas PIG com estatura < -2,5DP ou 1DP abaixo do esperado para o alvo familiar que não apresentaram recuperação do crescimento até os quatro anos de idade (4).

Apesar do benefício do tratamento com rhGH em crianças nascidas PIG que não apresentaram *catch up* já estar comprovado pela literatura, no Brasil ainda há poucos dados sobre a resposta ao tratamento destas crianças.

O objetivo deste estudo foi avaliar as características clínicas e laboratoriais de crianças nascidas PIG tratadas com rhGH na Unidade de Endocrinologia Pediátrica (UEP) do Complexo Hospital de Clínicas (CHC) da Universidade Federal do Paraná (UFPR).

## **MATERIAL E MÉTODOS**

Trata-se de um estudo transversal, retrospectivo, com base na revisão de prontuários dos pacientes nascidos PIG tratados com rhGH, atendidos na UEP do CHC da UFPR entre os anos de 2007 e 2016. O estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética e Pesquisa em Seres Humanos do CHC.

Os critérios de inclusão foram: comprimento e/ou peso ao nascer < -2 DP e uso de rhGH; os critérios de exclusão: deficiência de GH (definida por IGF-1 < 2 DP para a idade e sexo, além de dois testes de estímulo de GH com picos menores que 5,0 ng/ml), GH bioativo, deficiência de outros hormônios hipofisários, síndrome genética, dados incompletos e presença de outras doenças que pudessem causar BE. Pacientes com uso irregular foram incluídos apenas para caracterizar a amostra, sendo excluídos para avaliação da resposta ao tratamento.

Foram coletados dados do nascimento: idade gestacional, tipo de parto, sexo, score de Apgar, peso, comprimento e história de gemelaridade. Para a classificação segundo a idade gestacional foi utilizada a classificação de Fenton e Kim (2013), considerando-se PIG as crianças com peso e/ou comprimento < -2 DP (6).

Dados antropométricos (peso, estatura e IMC) foram obtidos antes, ao final do primeiro, segundo e terceiro anos de uso do rhGH e na última consulta. Foram determinadas a idade na primeira consulta e no início de tratamento, assim como o estágio puberal. A previsão de estatura final (PEF) foi feita pelo método de Bayley-Pinneau. Os dados foram expressos em escore Z, calculados pelo programa *WHO Anthro Plus* versão 1.0.4.

Foi observado se o paciente fez uso de análogo de GnRH (GnRHa), em que período e por quanto tempo, bem como outros medicamentos como oxandrolona e inibidor de aromatase. A ocorrência de efeitos adversos durante o uso de rhGH e a dose utilizada foram avaliados.

Em relação às alterações metabólicas e hormonais, avaliou-se qualitativamente a presença de alterações no metabolismo da glicose, no metabolismo lipídico e alterações da função tireoidiana. Os dados foram digitados em planilha eletrônica (Microsoft Excel® 2010) e exportados para o programa *Statística*® versão 10.0. As medidas de tendência central e de dispersão estão expressas em médias e desvios padrão (média  $\pm$  DP) para as variáveis contínuas de distribuição simétrica, e em medianas, valores mínimo e máximo (mediana, mínimo – máximo) para as de distribuição assimétrica. Na análise estatística foram aplicados os testes t de Student, Anova de Friedman (teste Post Hoc de Wilcoxon), Anova (teste Post Hoc de Duncan). Para todos os testes foi considerado o nível de significância de 5%.

## **RESULTADOS**

Foram revisados prontuários de 218 pacientes. Destes, 81 foram excluídos por dados incompletos (5), por não cumprirem o critério de inclusão de peso ou comprimento de nascimento  $< -2DP$  (8), por alterações do eixo GH-IGF-1 (21), portadores da Síndrome de Russel Silver (9), outras síndromes genéticas (16) e por terem associadas outras condições que interferem no crescimento (22).



Portanto, o número total de pacientes incluídos no estudo foi de 137, sendo 56,9% do sexo masculino e 43,1% do sexo feminino. Seis pacientes fizeram uso irregular da medicação e 22 estavam em uso há menos de um ano, por isso não foram incluídos para avaliar a resposta ao tratamento. O número de pacientes foi decrescendo com a continuidade do tratamento: 109 com um ano, 89 com dois anos e 68 pacientes com três anos de tratamento ou mais. Da amostra, 48 pacientes tinham EF.

Das 137 crianças, 81,7% dos pacientes nasceram a termo e 18,3% foram prematuros. Quando distribuídos os grupos, viu-se que 50,4% nasceram PIG por comprimento, 13,1% por peso e 36,5% tanto por peso quanto por comprimento.

Em relação de fatores de risco para BE, 8,7% eram gemelares e 23,4% apresentaram puberdade precoce e/ou puberdade rapidamente progressiva.

Os níveis de IGF-1 estavam entre o 5º e o 95º DP em 86,1% dos pacientes e abaixo do 5º DP em 13,9% deles.

A idade na primeira consulta foi 8,7 anos (0,2-14,9) e no início de tratamento  $10,5 \pm 2,4$ , sem diferença entre os sexos. Antes de iniciar o tratamento, 51,1% dos pacientes eram púberes, porcentagem esta que aumentou para 57,1% no início do tratamento. Dos pacientes acompanhados até o terceiro ano de tratamento (n = 68), 70,5% estavam em puberdade.

A mediana da dose de rhGH utilizada nos três primeiros anos de tratamento foi de 0,13UI/kg/dia (0,08-0,17).

A mediana do escore Z da EA foi de -1,23 DP (-3,31 a 1,35). Dos 48 pacientes em que foi possível determinar a EF, dois não tinham EA conhecida. Dos restantes (46 pacientes), 50% atingiram a EA.

O gráfico 1 ilustra a variação de escore Z da PEF, com aumento significativo durante o tratamento até o terceiro ano [entre o 1º ano e o 2º ano ( $p < 0,001$ ), entre o 2º e 3º ano ( $p = 0,02$ ) e entre 3º ano e última consulta ( $p = 0,91$ )]. Dos 45 pacientes que possuíam idade óssea, 84,4% atingiram estatura compatível com a PEF prévia ao tratamento.

No gráfico 2 vê-se o aumento significativo do escore Z de estatura dos pacientes acompanhados até o terceiro ano de tratamento, com ganho entre o pré-tratamento e o 1º ano de 0,42 DP, entre o 1º e o 2º ano de 0,20 DP e entre o 2º e o 3º ano de 0,22 DP ( $p < 0,001$ ).

O gráfico 3 ilustra a variação de escore Z de IMC durante o tratamento, significativa entre o 1º e 2º anos de tratamento [entre o 1º e o 2º anos de tratamento ( $p < 0,001$ ), entre o 2º e o 3º ano ( $p = 0,19$ ) e entre o 3º ano e a última consulta ( $p = 0,10$ )].

A mediana da duração de tratamento foi de 36 meses (1 a 108, IC 95% = 25-44) e a média de idade no final do tratamento foi de  $15,7 \pm 1,3$  anos (IC 95% = 15,4-16,1). O gráfico 4 ilustra o ganho médio de escore Z de estatura com o tratamento (escore Z da EF – escore Z da estatura pré-tratamento), cuja mediana foi de 1,04 DP (-0,7 a 4,58, com IC 95% 0,79-1,27) ( $p < 0,001$ ). Dos que atingiram EF, 87,5% ficaram acima do -2 DP.

No modelo de regressão múltipla, as principais variáveis preditivas, responsáveis por 51% da variação do escore Z da EF foram: escore Z da EA ( $R = 0,42$ ) e escore Z da estatura pré-tratamento ( $R = 0,29$ ) ( $p < 0,001$ ) (Gráfico 5).

Da amostra, 70,4% fez uso de GnRHa para o bloqueio da puberdade. A mediana da duração do tratamento foi de 17 meses (1-45, com IC 95% = 19 a 24,5) e não foi possível correlacionar sua utilização com o ganho de estatura. Utilizaram oxandrolona 15,1% dos pacientes e três receberam inibidor da aromatase.

Alterações metabólicas e hormonais ocorreram em 44,8%: alteração da insulina e/ou glicemia (92,9%), dislipidemia (12,5%) e alterações de função tireoidiana (17,8%). Não houve associação do tratamento com rhGH com qualquer outra deficiência hormonal na amostra avaliada.

O único efeito adverso referido foi cefaleia (3 pacientes), com melhora após suspensão temporária da medicação.

O índice de abandono de tratamento foi de 27,7%, com uma mediana de tempo de tratamento até o abandono de 24 meses (3-96, com IC 95% 20 a 35).

## DISCUSSÃO

Cerca de 10 a 15% das crianças nascidas PIG não realizam *catch up* e podem apresentar BE na vida adulta. De fato, 20% dos adultos com estatura < -2DP nasceram PIG (4).

O tratamento com rhGH nestas crianças visa aumentar a VC e normalizar a estatura durante a infância, adolescência e a vida adulta (1).

A maior parte da população do presente estudo (50,4%) foi classificada como PIG devido ao comprimento ao nascer. Renes *et al.* observaram correlação negativa do *catch up* espontâneo com comprimento e peso ao nascer ( $R = -0,89$  e  $R = -0,65$ , respectivamente) (7). Kalberg *et al.* (citados por Saggese *et al.*, 2013) observaram que o risco relativo de BE na vida adulta em crianças PIG é maior devido ao comprimento (risco de 7,1) do que devido ao baixo peso (risco de 5,2). (4).

A relação entre a BE de crianças nascidas PIG e o eixo GH-IGF-1 ainda é motivo de discussão (8). A deficiência clássica de GH é rara nessa população. Normalmente, o IGF-1 está 1DP abaixo da média nas crianças PIG, mas há bastante variabilidade, o que sugere uma possível heterogeneidade nos mecanismos, podendo variar de deficiência de produção de IGF-1 até insensibilidade ao IGF-1 (2). No presente estudo, todos os pacientes com diagnóstico de deficiência de GH (critérios laboratoriais) foram excluídos e não foram analisados quantitativamente as concentrações de IGF-1 e as respostas aos testes de estímulo do GH, pois viu-se que somente 13,9% dos pacientes apresentaram IGF-1 abaixo do 5º percentil para idade e sexo. Apenas com esses dados não foi possível esclarecer a causa da falha de crescimento nessas crianças.

A mediana do escore Z da EA deste estudo foi de -1,23 DP (-3,31 a 1,35). No estudo de Carrascosa *et al.*, citados por Rodriguez *et al.*, também foi semelhante (-1,2 ± 0,9 DP) (9). Dos 48 pacientes que atingiram a EF, apenas metade alcançou a EF, provavelmente devido ao pouco tempo de tratamento (mediana de 3 anos) e pelo início tardio, quando a maioria dos pacientes já estava em puberdade. Outro fator que deve ser destacado é que algumas medidas dos pais foram apenas referidas, e que há uma tendência habitual de superestimação da estatura.

A dose de rhGH inicial utilizada para os pacientes PIG na UEP é de 0,15UI/kg/dia, a qual também é recomendada pelo Consenso Latino Americano (1). As doses são ajustadas conforme peso, níveis de IGF-1 e resposta ao tratamento. Apesar de terem variado entre 0,08 a 0,17UI/kg/dia, quando calculada a dose média em cada ano de tratamento, observou-se que não houve diferença significativa entre os três anos de tratamento, com mediana de dose de 0,13UI/Kg/dia. Blankenstein *et al.* descreveram que vários países utilizam doses abaixo do recomendado. Os autores afirmam que há peculiaridades de cada país em relação ao uso do rhGH que poderiam explicar parcialmente a utilização de doses menores, como diferentes *guidelines* (10).

Vários estudos avaliam a influência da dose de tratamento em relação ao ganho de EF. Ranke *et al.* afirmaram que a dose de rhGH foi o fator preditor mais importante da resposta no 1º ano de tratamento, responsável por 35% da variabilidade (11). De Zegher *et al.*, citados por Hwang, mostraram que crianças que utilizaram uma dose de 0,033mg/Kg/dia precisaram tratar por 5,5 anos para ganhar 2 DP de estatura, enquanto as que utilizaram dose de 0,067mg/Kg/dia precisaram de apenas 2,5 anos de tratamento (12). Horikawa mostrou que pacientes que utilizaram dose maior (0,067mg/kg/dia *versus* 0,033mg/kg/dia) tiveram aumento significativo de escore Z em relação aos que receberam dose menor, com aumento de -2,9 DP para -0,97 DP e de -2,9 DP para -1,83 DP, respectivamente (13). Lem *et al.* e Chatelain *et al.* também mostraram essa relação (14,15).

A literatura mostra que a resposta ao tratamento de crianças PIG com rhGH depende de vários fatores. Os fatores preditores de resposta foram dose de rhGH, seguido de idade e peso no início do tratamento e EA (16). Boguszewski *et al.* referem que a resposta de prematuros nascidos PIG ao 1º ano de tratamento depende da idade de início do tratamento, idade óssea, EA e dose de rhGH (17). Ranke *et al.* afirmaram que a dose de rhGH foi o fator preditor mais importante da resposta no 1º ano de tratamento, responsável por 35% da variabilidade, como já citado, seguido de idade de início de tratamento. No 2º ano, os fatores mais preditivos foram VC durante o 1º ano, idade de início do tratamento e dose de rhGH, responsáveis por 34% da variabilidade (11). Estudos mostram que o escore Z de EF depende da duração do tratamento, com idade de início menor e maior duração de tratamento se traduzindo em maior EF (18). No presente estudo as principais variáveis

preditivas, responsáveis por 51% da variação do escore Z de EF, foram escore Z da EA ( $R = 0,42$ ) e escore Z da estatura pré-tratamento ( $R = 0,29$ ) ( $p < 0,001$ ).

As crianças PIG com BE que fizeram parte do estudo foram encaminhadas tardiamente a este Serviço, com uma mediana de idade de 8,7 anos. Além disso, a mediana de início de tratamento foi de 10,5 anos. A idade avançada, quando referenciados ao serviço, e início tardio da terapia afetam negativamente o resultado do tratamento. Renes *et al.* encontraram ganho total de escore Z de estatura de 0,8 DP e 1,2 DP em crianças que iniciaram o tratamento com rhGH com idade maior ou igual a oito anos ou abaixo de oito anos, respectivamente ( $p = 0,002$ ) (7). Mesmo em crianças ainda bastante jovens (dois a cinco anos), Argente *et al.* mostraram que houve maior incremento na VC nos dois primeiros anos de tratamento naqueles menores de quatro anos quando comparados às crianças com mais idade(16). Hidalgo *et al.* relacionaram o ganho estatural no primeiro ano com a idade no início do tratamento, com aqueles que iniciaram com menos de cinco anos, tendo um maior ganho em relação àqueles maiores de cinco anos (19).

Estudos mostram início antecipado da puberdade, mas ainda no tempo normal, com rápida progressão puberal, acompanhada de aceleração da maturação epifisial e consequente redução de EF nos PIG (20,21). Quando se analisou a puberdade nos pacientes deste estudo, viu-se que no início do tratamento 57,1% dos pacientes já eram púberes, enquanto que ao final do 3º ano de tratamento 70,5%. A maioria dos pacientes (70,4%) recebeu GnRHa com objetivo de retardar a maturação óssea e melhorar a EF. Neste grupo a PEF aumentou significativamente durante a evolução do tratamento.

Renes *et al.* observaram que crianças tratadas com GnRHa em associação com rhGH tiveram maior duração da puberdade, com maior ganho estatural durante a puberdade em relação àqueles que utilizaram apenas o rhGH, particularmente nas meninas (7). Van der Steen *et al.* tiveram resultados semelhantes, com maior ganho durante a puberdade, porém resultando em EF semelhante àqueles que utilizaram apenas o rhGH (21). Lem *et al.* não acharam correlação entre uso de GnRHa associado ao rhGH e EF (14). No presente estudo, ser púbere no início do tratamento ou ter utilizado GnRHa não foram relevantes para a EF.

É importante destacar que nos pacientes com EF disponível houve ganho médio de escore Z de 1,04 DP (-0,7 a 4,58), com 87,5% desses pacientes com EF acima do -2 DP. Isto mostra que, mesmo quando iniciada tardiamente, a terapia com rhGH em crianças nascidas PIG que não realizaram *catch up* é extremamente benéfica. Houk *et al.* relataram ganho de 1,1 DP em adolescentes nascidos PIG tratados com rhGH, semelhante ao presente estudo (18). Tanaka *et al.* observaram ganho de 1,8 DP (dose 0,067mg/kg/dia) após oito anos de tratamento (22). Poucos estudos avaliam o resultado sobre a EF de crianças PIG tratadas com rhGH, o que reforça a grande contribuição deste trabalho.

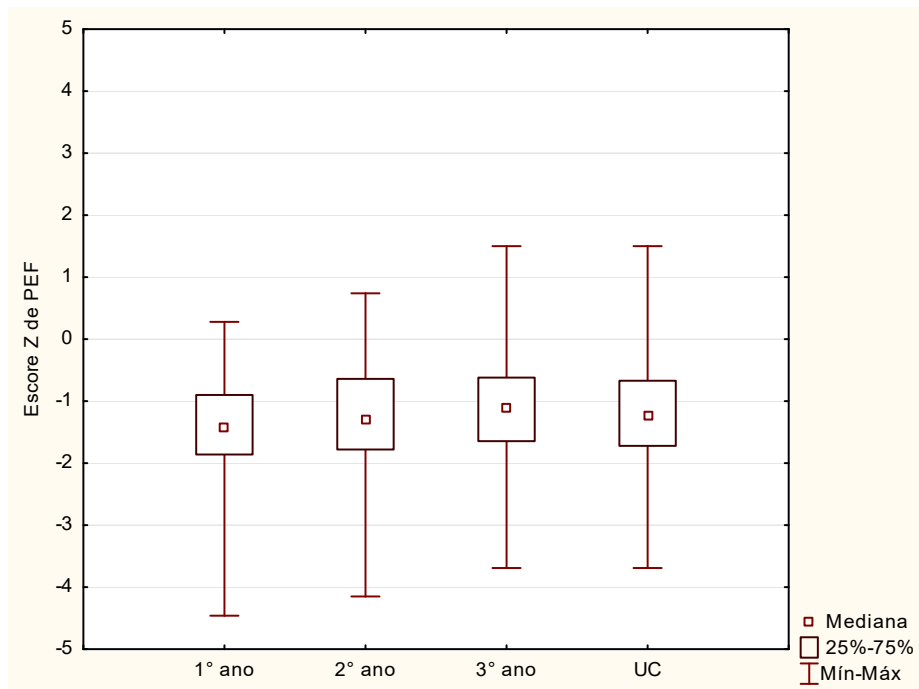
Quanto ao desenvolvimento de alterações metabólicas, alguns dos pacientes desta amostra apresentaram aumento nas concentrações de insulina e glicemia, além de dislipidemia. Como a maioria não possuía controle prévio ao tratamento, não se pôde atribuir as alterações exclusivamente ao uso do rhGH, uma vez que os PIG são considerados população de maior risco para síndrome metabólica. A única alteração hormonal encontrada no presente estudo foi da função tireoidiana, em 8% dos pacientes. O uso de rhGH, por diversas indicações, pode estar acompanhado desse tipo de alteração (23). Vários estudos demonstram que o tratamento com rhGH é seguro e essas alterações são transitórias e melhoram após o término do tratamento (24-28).

Assim, as limitações do estudo residem no fato de ser retrospectivo, baseado em revisão de prontuários e ser composto por uma amostra de pacientes bastante heterogênea.

Após analisar as características clínicas e laboratoriais de crianças nascidas PIG tratadas com rhGH neste Serviço, vale destacar que as crianças nascidas PIG que não realizam *catch up* até os dois anos de idade devem ser encaminhadas para avaliação endocrinológica, visto que têm indicação de uso de rhGH, caso as demais causas para baixa estatura tenham sido descartadas. No presente estudo, concluiu-se que o tratamento com rhGH promoveu ganho estatural de 1DP e permitiu que a maioria dos pacientes PIG atingissem EF acima do -2DP.

## GRÁFICOS

GRÁFICO 1 - GANHO DE ESCORE Z DA PREVISÃO DE ESTATURA FINAL NO 1º, 2º E 3º ANO DE TRATAMENTO COM RHGH E NA ÚLTIMA CONSULTA\*

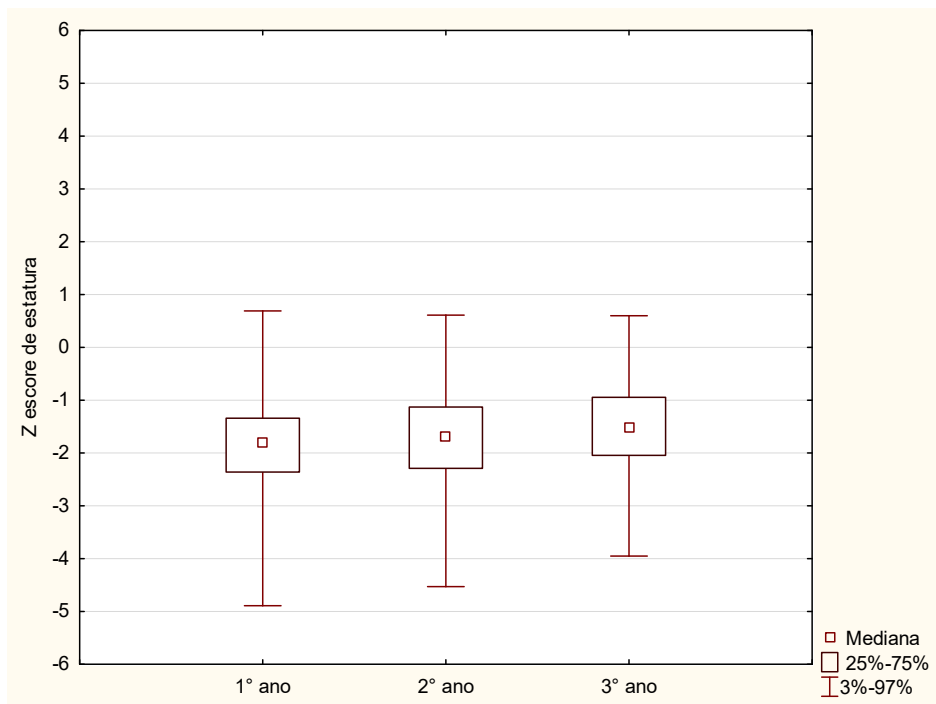


NOTA: PEF: previsão de estatura final.

UC: última consulta.

\* $p < 0,001$ .  $p < 0,001$  entre 1º e 2º ano;  $p = 0,02$  entre 2º e 3º ano;  $p = 0,91$  entre 3º ano e UC

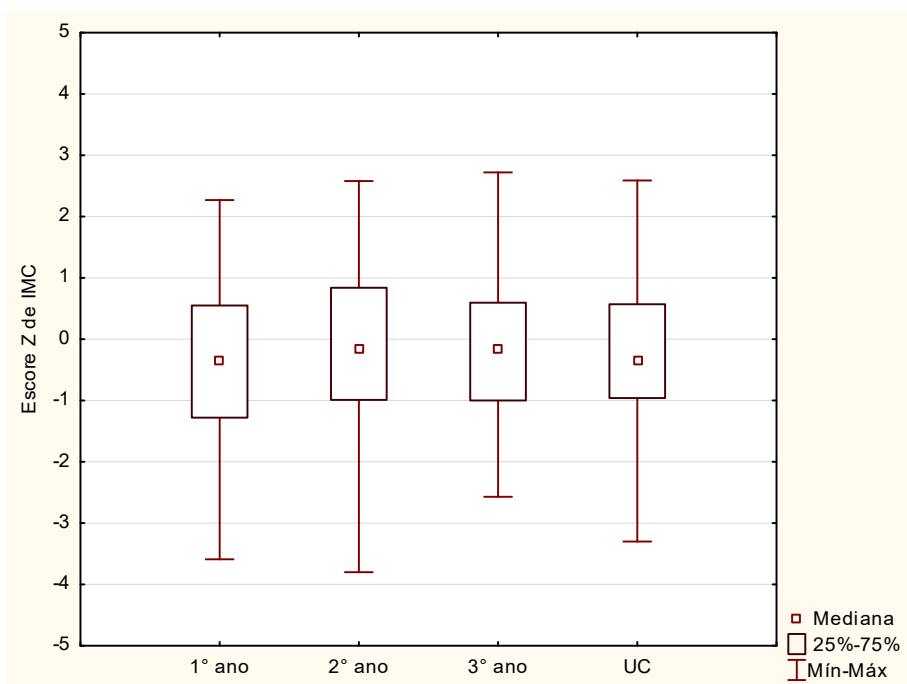
GRÁFICO 2 - ESCORE Z DE ESTATURA NO 1º, 2º E 3º ANO DE TRATAMENTO COM RHGH\*.



\* $p < 0,001$ .  $p < 0,001$  entre todas as medidas



GRÁFICO 3 - ESCORE Z DO IMC NO 1º, 2º E 3º ANO DE TRATAMENTO COM RHGH E NA ÚLTIMA CONSULTA\*.

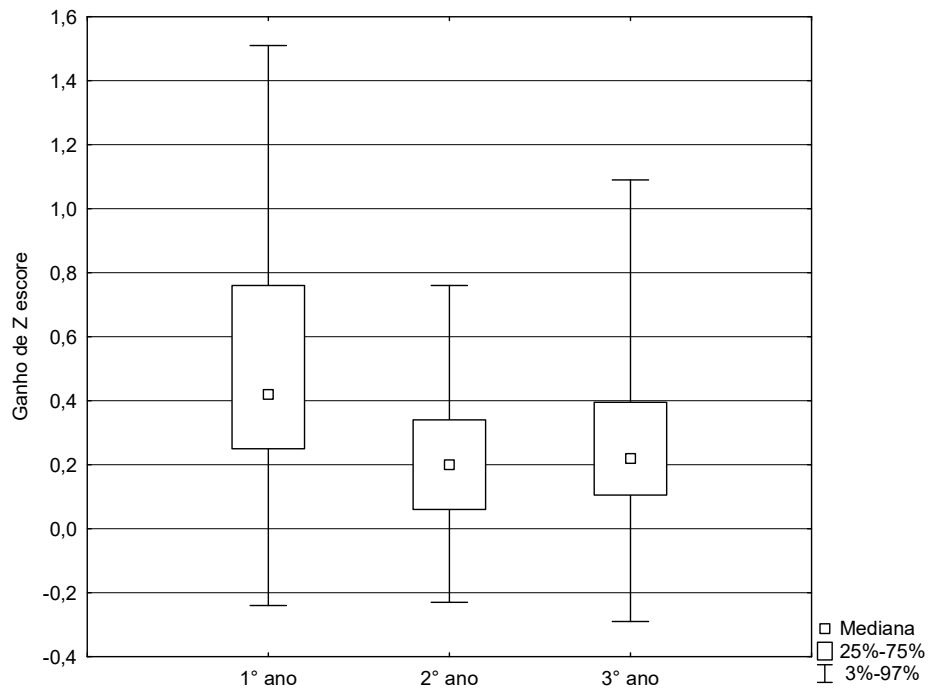


NOTA: IMC: índice de massa corpórea.

UC: última consulta.

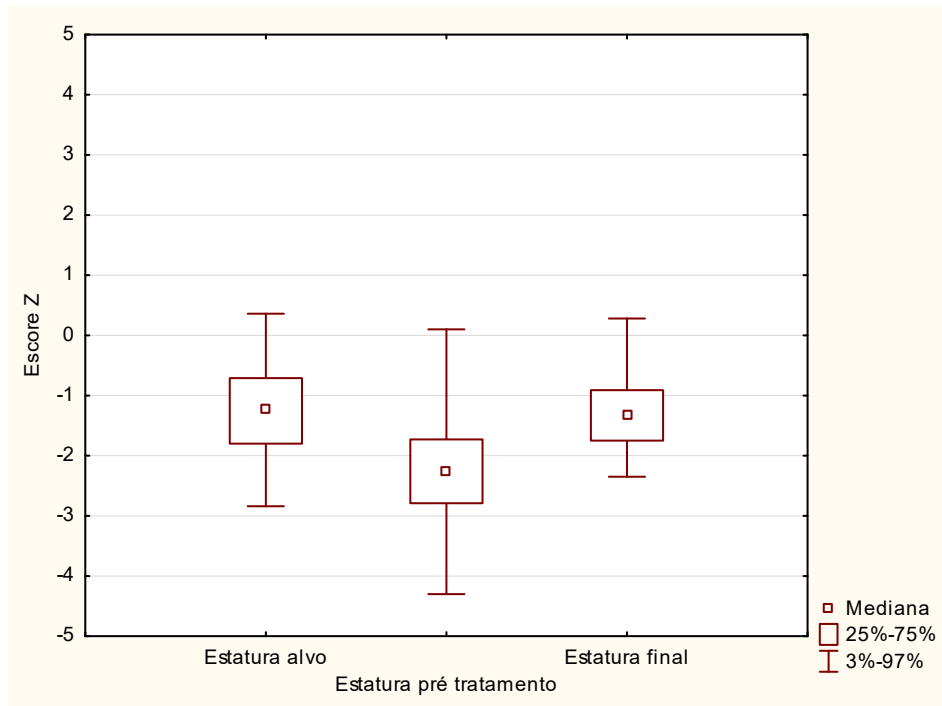
\* $p = 0,006$ .  $p = 0,003$  entre 1º e 2º ano;  $p = 0,19$  entre 2º e 3º ano;  $p = 0,1$  entre 3º ano e UC.

GRÁFICO 4 - GANHO DE ESCORE Z NO 1º, 2º E 3º ANO DE TRATAMENTO  
COM RHGH\*



\*p < 0,001

GRÁFICO 5 - ESCORE Z DA ESTATURA ALVO, ESCORE Z DA ESTATURA PRÉ-TRATAMENTO E ESCORE Z DA ESTATURA FINAL\*



\*p < 0,0001

## **AGRADECIMENTOS**

À minha família pelo apoio inestimável nesses dez anos de trajetória na medicina.

À Professora Dra. Julienne A. R. de Carvalho pela orientação deste trabalho e pelos momentos de aprendizado.

À toda equipe da Unidade de Endocrinologia Pediátrica (UEP) pela convivência ensinamentos diários.

À Dra. Mônica Lima, coordenadora do programa de pós-graduação em Saúde da Criança e do Adolescente, pelo inestimável auxílio com a análise estatística.

## **CONFLITO DE INTERESSES**

Os autores declaram não haver conflitos de interesse científico neste estudo.

## **REFERÊNCIAS**

- 1- Boguszewski M., Mericq V., Bergada I., Damiani D., Belgorosky A., Gunczler P. *et al.* Latin American Consensus: Children Born Small for Gestational Age. *BMC Pediatr.* 2011; 11:66.
- 2- Clayton, P. Cianfarani, S., Czernichow, G., Rapaport, R., Rogol, A. Management of the child born small for gestational age through to adulthood: a consensus statement of the International Societies of Pediatric Endocrinology and the Growth Hormone Research Society. *J Clin Endocrinol Metab.* 2007; 92.3; 804-810.
- 3- Lee, P., Chernausek, S., Hokken-Koelega, A., Czernichow, P. International Small for Gestational Age Advisory Board consensus development conference statement: management of short children born small for gestational age. *Pediatrics.* 2003; 111(6); 1253-1261.
- 4- Saggese, G., Fanos, M., Simi, F. SGA children: auxological and metabolic outcomes—the role of GH treatment. *J Fetal Neonatal Med.* 2013; 26(sup2), 64-67.

- 5- Fujita, K., Nagasaka, M., Iwatani, S., Koda, T., Kurokawa, D., Yamana, K. *et al.* Prevalence of small for gestational age (SGA) and short stature in children born SGA who qualify for growth hormone treatment at 3 years of age: Population-based study. *Pediatr. Int.* 2016; 58(5), 372-376.
- 6- Fenton T., Kim, J. A systematic review and meta-analysis to revise the Fenton growth chart from preterm infants. *BMC Pediatr.* 2013; 13:59.
- 7- Renes, J., Willemsen, R., Mulder, J., Bakker-van Waarde, W., Rotteveel, J., Oostdijk, W. *et al.* New insights into factors influencing adult height in short SGA children: Results of a large multicentre growth hormone trial. *Clin Endocrinol.* 2015; 82(6), 854-861.
- 8- van der Steen, M., Hokken-Koelega, C. Growth and Metabolism in Children Born Small for Gestational Age. *Endocrinol Metab Clin N Am.* 2016; 45(2), 283.
- 9- Rodriguez, J., Muñoz, A., Muñoz, J., Rodriguez, P., Estrada, R. *et al.* Growth hormone treatment in small for gestational age children in Spain. *An Pediatr.* 2017; 86:249-54.
- 10- Blankenstein, O., Snajderova, M., Blair, J., Pournara, E., Pedersen, B., Petit, I. Real-life GH dosing patterns in children with GHD, TS or born SGA: a report from the NordiNet® International Outcome Study. *Eur J Endocrinol.* 2017; 177(2), 145-155.
- 11- Ranke, M., Lindberg, A., Cowell, C., Wikland, K., Reiter, E., Wilton, P., Price, D. Prediction of response to growth hormone treatment in short children born small for gestational age: analysis of data from KIGS (Pharmacia International Growth Database). *J Clin Endocrinol Metab.* 2003; 88(1), 125-131.
- 12- Hwang, I. Efficacy and safety of growth hormone treatment for children born small for gestational age. *Korean J. Pediatr.* 2014; 57(9), 379-383.
- 13- Horikawa, R., Tanaka, T., Nishinaga, H., Ogawa, Y., Yokoya, S. Evaluation of growth hormone treatment efficacy in short Japanese children born small for gestational age: Five-year treatment outcome and impact on puberty. *Clin Pediatr Endocrinol.* 2017; 26(2), 63-72.

- 14- Lem, A., van der Kaay, D., de Ridder, M., Bakker-van Waarde, W., van der Hulst, F., Mulder, J. *et al.* Adult height in short children born SGA treated with growth hormone and gonadotropin releasing hormone analog: results of a randomized, dose-response GH trial. *The J Clin Endocrinol Metab.* 2012; 97(11), 4096-4105.
- 15- Chatelain, P., Colle, M., Nako, J., Le Luyer, B., Wagner, K., Berlier, P., Tauber, M. Optimization of growth hormone dosing in children born small for gestational age: an open-label, randomized study of children during the fourth year of therapy. *Horm Res Paediatr.* 2012; 77(3), 156-163.
- 16- Boguszewski, M., Lindberg, A., Wollmann, H. Three-Year Growth Response to Growth Hormone Treatment in Very Young Children Born Small for Gestational Age—Data from KIGS. *J Clin Endocrinol Metab.* 2014; 99(8), 2683-2688.
- 17- Boguszewski, M., Cardoso-Demartini, A. Management of endocrine disease: Growth and growth hormone therapy in short children born preterm. *Eur J Endocrinol.* 2017; 176(3), R111-R122.
- 18- Houk, C., Lee, P. Early diagnosis and treatment referral of children born small for gestational age without catch-up growth are critical for optimal growth outcomes. *Int J Pediatric Endocrinol.* 2012; (1), 11.
- 19- Hidalgo, M., de Larrea Baz, N., Calvo, M., Argente, J. Respuesta al tratamiento con hormona de crecimiento durante 3 años en niños pequeños para la edad gestacional: parámetros clínicos, hormonales y metabólicos. *An Pediatr.* 2013; 78: 288-296.
- 20- Verkauskiene, R., Petraitiene, I., Wikland, K. Puberty in children born small for gestational age. *Horm Res Paediatr.* 2013; 80(2), 69-77.
- 21- van der Steen, M., Lem, A., van der Kaay, D., Hokken-Koëelega, A. Puberty and pubertal growth in GH-treated SGA children: Effects of 2 years of GnRHa versus no GnRHa. *J Clin Endocrinol Metab.* 2016; 101(5), 2005-2012.
- 22- Tanaka, T., Yokoya, S., Fujieda, K., Seino, Y., Tada, H., Mishina, J. *et al.* Efficacy and safety of up to 8 years of long-term growth hormone treatment in short children born small for gestational age in

Japan: analysis of the subpopulation according to the Japanese guideline. *Clin Pediatr Endocrinol.* 2012; 21(4), 57-68.

23- Susperreguy S, Muñoz L. *et al.* Growth hormone treatment in children with idiopathic shortstature: correlation of growth response with peripheral thyroidhormone action. *Clin Endocrinol.* 2011; 74, 346–353.

24- van der Steen, M., Lem, A. J., van der Kaay, D. C., Hokken-Koelega, A. C. Insulin Sensitivity and  $\beta$ -Cell Function in SGA Children Treated With GH and GnRHa: Results of a Long-Term Trial. *J Clin Endocrinol Metab.* 2016; 101(2), 705-713.

25- Schwarz, H. P., Walczak, M., Birkholz-Walerzak, D., Szalecki, M., Nanu, M., Woehling, H., Schuck, E. Two-year data from a long-term phase IV study of recombinant human growth hormone in short children born small for gestational age. *Adv Ther.* 2016; 33(3), 423-434.

26- Clemente, E., Villagrasa, P., Casas, A., Frontera, P., Aznar, L., Lozano, G. Composición corporal y riesgo metabólico en niños pequeños para la edad gestacional en tratamiento con hormona del crecimiento. *Med Clin (Barc).* 2016; 147(6), 231-237.

27- van der Steen, M., Smeets, C. C., Kerkhof, G. F., Hokken-Koelega, A. C. Metabolic health of young adults who were born small for gestational age and treated with growth hormone, after cessation of growth hormone treatment: a 5-year longitudinal study. *The Lancet Diabetes & Endocrinology.* 2017; 5(2), 106-116.

28- Juul, A. The North European Small for Gestational Age Study Group (NESGAS); 2nd Extension Protocol Clinical Study Protocol. Denmark; 2014. Disponível em: [https://www.bsped.org.uk/research/docs/sga/NESGAS\\_ExtensionProtocol.pdf](https://www.bsped.org.uk/research/docs/sga/NESGAS_ExtensionProtocol.pdf)>. Acesso em: 30/08/2017.