

Aspectos Endocrinológicos das Crianças e Adultos Nascidos Pequenos para a Idade Gestacional

atualização

RESUMO

Crianças nascidas pequenas para a idade gestacional (PIG) apresentam maior risco de permanecerem com baixa estatura na vida adulta. Além disso, estudos recentes têm demonstrado maior risco de doenças cardiovasculares e doenças metabólicas como o diabetes mellitus tipo 2 (DM2) e síndrome X em adultos que nasceram com baixo peso. Neste artigo, a definição e conseqüências do nascimento PIG são revisados, com enfoque sobre as alterações hormonais já descritas em crianças e adultos nascidos PIG. (**Arq Bras Endocrinol Metab 2001;45/1:15-23**)

Unitermos: Baixo peso; Baixa estatura; PIG; Diabetes mellitus; Síndrome X.

ABSTRACT

Children born small for gestational age (SGA) have a higher risk of short stature than children born at normal size do. Furthermore, reduced birth weight is associated with an increased prevalence of cardiovascular disease, essential hypertension and metabolic disease, particularly type 2 diabetes mellitus. In the present article, the definition and consequences of being born small are reviewed, with focus on the endocrine axes in children and adults born SGA. (**Arq Bras Endocrinol Metab 2001;45/1:15-23**)

Keywords: Small for gestational age; Short stature; SGA; Diabetes mellitus; Syndrome X.

AS CONSEQÜÊNCIAS BIOLÓGICAS de ter nascido pequeno podem ser observadas na infância, com a não recuperação do crescimento 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 retardo de crescimento intrauterino (RCIU) (1).

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

DEFINIÇÃO

Bebês com peso e/ou estatura ao nascimento abaixo de um determinado percentil para a idade gestacional são definidos como PIG (2). Como um grupo, essas crianças apresentam maior morbidade e mortalidade perinatal do que crianças nascidas com peso e tamanho adequados (3). Entretanto,

**Marise V.B. Pescador
Ana Alzira F. Streher
Jean Marcelo F. da Silva
Guilherme C.C. Valente
Mariko Nakagiri
Margaret C.S. Boguszewski**

*Unidade de Endocrinologia
Pediátrica, Departamento de
Pediatria, Universidade Federal do
Paraná, Curitiba, Paraná.*

*Recebido em 20/10/00
Aceito em 10/01/01*

a definição de PIG não é precisa e este termo tem sido usado, erroneamente, como sinônimo de RCIU.

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 (3,4). O termo PIG não se refere ao crescimento fetal, mas ao tamanho corporal do recém-nascido (baixo peso e/ou estatura para uma idade gestacional conhecida). A condição de nascer PIG é com frequência - mas não necessariamente - uma consequência do RCIU.

Outra dificuldade na definição de crianças nascidas PIG é a utilização de diferentes critérios ao nascimento. Na maioria dos estudos apenas o peso ao nascimento é valorizado, utilizando-se diferentes valores de corte, tais como peso de nascimento abaixo do 10^o ou 5^o percentil para a idade gestacional, mais que 2 desvios padrões (DP) abaixo do valor médio para idade gestacional, ou peso abaixo de 2500g para idade gestacional maior ou igual a 37 semanas (5-8). O talhe ao nascimento abaixo do 2^o DP da média para idade gestacional tem sido usado com menor frequência para definição de PIG (7,9).

O impacto do critério de seleção no diagnóstico de PIG sobre o crescimento pós-natal foi avaliado por Karlberg e cols. (10). Como esperado, o uso de diferentes critérios ao nascimento resultou em diferentes porcentagens e riscos relativos de baixa estatura na idade adulta.

O RCIU pode ser definido de acordo com a proporção corporal ao nascimento (utilizando-se o índice ponderal - IP: peso em gramas/ talhe em cm³x100) em simétrico ou tipo I e assimétrico ou tipo II. No RCIU simétrico o recém-nascido é proporcionalmente pequeno (peso e talhe) e 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 é menos afetado 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 (8,11).

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 nestes pacientes. No RCIU simétrico a recuperação do crescimento parece ser rara (8). A associação entre as proporções corporais ao nascimento e o momento que ocorre o RCIU tem sido questionada por alguns investigadores, que acre-

ditam que as proporções corporais são determinadas principalmente pela severidade do retardo de crescimento, e que o cérebro seja poupado em algum grau em quase todos os bebês nascidos PIG (12).

CRESCIMENTO PÓS-NATAL

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 e cols. (13), usando peso de nascimento 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 demonstrado que a recuperação do crescimento tem início precoce, ao redor das 12 semanas de vida, e está completo 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 (7,14).

Chaussain e cols. (9) avaliaram a estatura final em um grupo de crianças nascidas com RCIU (talhe ao nascimento abaixo do -2 DP da média para idade gestacional), excluindo as que apresentaram recuperação do crescimento até os 4 anos de idade. Estes autores demonstraram que a estatura final destas crianças ficou significativamente menor que a estatura alvo familiar (7,5cm menor no sexo masculino e 9,6cm 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.

O risco relativo de baixa estatura aos 18 anos de idade em jovens nascidos PIG comparado com jovens nascidos adequados para a idade gestacional (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 (7).

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 nestas crianças, levando em consideração a idade relativamente mais precoce em que ele ocorre (14,15).

REGULAÇÃO DO CRESCIMENTO FETAL

A regulação do crescimento difere durante o período 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 à ação autócrina-parácrina dos fatores de crescimento, além da participação de fatores de crescimento placentários, do genoma e da restrição materna ao crescimento no final da gestação. O período pós-natal é controlado principalmente pelo eixo hipotálamo-hipófise-glândula periférica, pela genética e pelos nutrientes (16,17).

O crescimento pré-natal segue uma curva exponencial, com um aumento máximo do peso entre a 20ª e 40ª 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 (17).

No início da gestação, o feto pode crescer dentro do seu potencial genético, porém no final desta, o ambiente materno limitará a habilidade de crescimento fetal (16,18). A constrição materna ao crescimento fetal tem sido demonstrada através de experimentos animais envolvendo cruzamento de raças de diferentes tamanhos, demonstrado que animais de linhagens menores cresciam mais em extensão quando os fetos eram colocados em ambiente uterino menos restrito, sendo o oposto também verdadeiro (19).

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 que, possivelmente, previne um super-crescimento fetal devido a fatores genéticos que poderiam causar distócias ao nascimento (16,20).

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 (21).

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 (18,22).

REGULAÇÃO DO CRESCIMENTO PÓS-NATAL

Devido ao fato do GH ser o principal regulador do crescimento pós-natal, anormalidades na secreção deste hormônio poderiam explicar a não recuperação do crescimento em algumas crianças nascidas PIG. A avaliação da secreção de GH durante 24 horas em crianças nascidas PIG comparada com a secreção encontrada em crianças nascidas com tamanho adequado demonstrou uma menor secreção de GH em 24 horas nas crianças nascidas PIG. Além disso, um padrão anormal de secreção de GH foi observado caracterizado por um aumento no número de picos, porém com picos de baixa amplitude combinados com níveis basais elevados. Outro fato demonstrado foi a não correlação entre a secreção total de GH nas 24 horas e o pico máximo de GH obtido durante o teste provocativo com arginina e insulina (23,24). Estes estudos demonstram os resultados obtidos na avaliação das crianças nascidas PIG como um grupo. A avaliação individual demonstrou casos de secreção normal de GH nas 24 horas até deficiência total de GH. Estes resultados confirmam estudos anteriores que demonstraram diferentes alterações na secreção de GH em crianças nascidas PIG (25-27).

Os níveis basais elevados de GH encontrados em crianças nascidas PIG sugerem que estas crianças possam apresentar diferentes proporções das isoformas deste hormônio. Boguszewski e cols. (28) demonstraram uma proporção de isoformas não-22KD do GH aumentada em crianças nascidas PIG. Uma correlação negativa foi demonstrada entre a proporção de isoformas não-22KD do GH e o escore Z da estatura no momento da avaliação, ou seja, quanto maior a proporção destas isoformas, menor o escore Z da estatura.

Estudos recentes sugerem que anormalidades nos receptores de GH e na sua proteína ligadora (GHP) podem ser uma das causas da baixa estatura em crianças com diagnóstico de baixa estatura

idiopática (29,30). Além disso, Martha e cols. (31) sugeriram que os níveis plasmáticos de GHBP são relativamente estáveis para um dado indivíduo e que a taxa de secreção de GH deve ser ajustada de acordo com a relação GH-GHBP, 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 uma alteração da relação GH-GHBP e ser uma das causas de baixa estatura em algumas crianças nascidas PIG (24,32).

Quanto aos níveis séricos de IGF1 e da sua proteína ligadora IGFBP-3, níveis diminuídos foram encontrados nas crianças com baixa estatura nascidas PIG comparados com níveis observados em crianças nascidas com tamanho adequado para a idade gestacional e sem baixa estatura no momento da avaliação. Uma correlação direta entre a secreção de GH nas 24 horas, os níveis de IGF1 e o escore Z da estatura no momento da investigação foi observada, sugerindo que um defeito persistente no eixo GH-IGF1 pode ocorrer nestas crianças (24).

Além dos estudos demonstrando uma diminuição da secreção de GH nas crianças nascidas PIG, alguns autores têm sugerido que possa ocorrer uma resistência ao IGF1 nestas crianças. Esta hipótese baseia-se principalmente em estudos demonstrando concentrações elevadas de GH durante os primeiros dias de vida em crianças nascidas PIG e em estudos demonstrando que altas doses de GH recombinante são necessárias para o tratamento da baixa estatura em crianças nascidas PIG comparadas com a dose utilizada em crianças deficientes de GH (4).

“PROGRAMMING”

Doenças cardiovasculares, obesidade e diabetes são tradicionalmente relacionadas a fatores genéticos e ao meio ambiente. Nas duas últimas décadas, vários estudos têm demonstrado um novo fator causal: o ambiente fetal. Em adultos, o baixo peso ao nascimento tem sido associado ao aumento da prevalência de doenças cardiovasculares (34), hipertensão arterial (35) e doenças metabólicas, particularmente diabetes mellitus do tipo 2 (DM2) (36,37). Foi sugerido que esta associação reflete o fenômeno conhecido como *programming*, onde um estímulo ou um insulto durante um período crítico da vida intrauterina resultaria em alterações na fisiologia e metabolismo também durante a vida adulta (35).

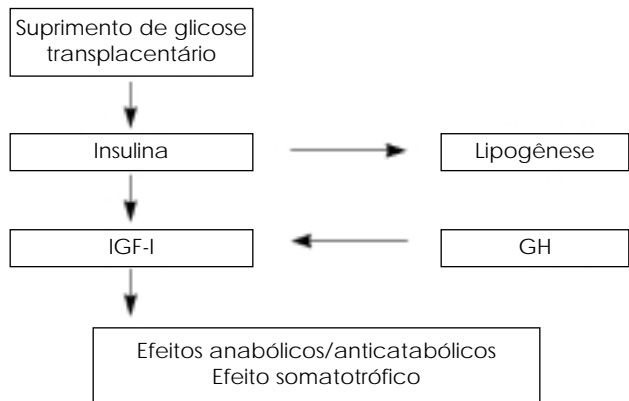


Figura 1. Este diagrama esquemático ilustra os fatores envolvidos no controle do crescimento e desenvolvimento fetal.

Os mecanismos responsáveis pelo *programming* ainda não são totalmente conhecidos. As mudanças que ocorreriam na estrutura e funções dos órgãos fetais possivelmente incluem redução no número de células, mudanças na distribuição dos tipos celulares e estrutura dos órgãos e reprogramação da retroalimentação hormonal (38).

Doenças cardiovasculares

A relação do peso de nascimento e doenças cardiovasculares foi levantada pela primeira vez em um estudo populacional, retrospectivo, realizado no Reino Unido na década de 80. Este estudo encontrou um aumento da taxa de mortalidade por doença cardiovascular associado com a diminuição do peso ao nascimento. A relação se manteve com o peso aos 12 meses de idade. Aqueles com peso inferior a 8.165g aos 12 meses tinham taxas de óbito por doença coronariana quase 3 vezes maior que os com peso superior a 12.247g (39).

Outros estudos têm encontrado um aumento da mortalidade por doença cardiovascular naqueles com menor peso ao nascimento e também com o perímetro cefálico diminuído. Esta relação foi significativa principalmente para adultos com idade inferior a 65 anos. Um aumento na taxa de mortalidade cardiovascular também foi relacionado com o aumento da relação do peso da placenta para o peso de nascimento. Estes estudos sugerem que o baixo peso ao nascimento e a recuperação lenta durante a primeira infância podem refletir um padrão de crescimento fetal alterado com mudanças em certos tecidos, incluindo vasos sanguíneos e pâncreas endócrino (40).

Resistência à Insulina e Diabetes Mellitus

Ainda não está claro se a associação entre o crescimento fetal e diabetes é mediada por alterações na sensibilidade à insulina, defeitos na secreção ou uma associação dos dois fatores. A relação entre a resistência à insulina e o crescimento fetal tem sido sugerida pela associação entre o baixo peso ao nascimento e o desenvolvimento da síndrome X, coexistência de intolerância à glicose ou DM2, hipertensão arterial sistêmica e hipertrigliceridemia com baixa concentração de lipoproteína de alta densidade (HDL). Barker e cols. (40) demonstraram um aumento progressivo da incidência de intolerância à glicose e de DM2 com a diminuição do peso ao nascimento. Um risco 10 vezes maior de síndrome X foi observado nos pacientes com peso de nascimento menor ou igual a 2.500g. O peso ao nascimento, o perímetro cefálico e o índice ponderal estavam diminuídos nos portadores da síndrome X, sugerindo retardo de crescimento de início precoce durante a gestação.

Em crianças nascidas com RCIU, os níveis de glicemia durante teste endovenoso de tolerância à glicose foram semelhantes aos níveis encontrados nas crianças nascidas com peso adequado. Entretanto, os níveis de insulina durante o teste foram significativamente maiores nas crianças nascidas PIG. Estes achados demonstram anormalidades na sensibilidade insulínica mesmo em crianças assintomáticas (37).

Recentemente, uma variante comum no DNA mitocondrial, a variante 16189, foi associada com menor índice ponderal, baixo peso ao nascimento e com um aumento de 5 vezes na incidência de intolerância à glicose/DM2 em adultos. Os autores sugeriram que polimorfismos comuns no DNA mitocondrial poderiam aumentar a restrição materna ao crescimento fetal e, assim, exacerbar o risco subsequente de resistência à insulina e DM2 (41).

Distúrbios no metabolismo do colesterol e na coagulação

A restrição de suprimentos para o feto pode levar a uma resposta adaptativa de diferentes órgãos com benefício de alguns em detrimento de outros. O crescimento hepático pode ser afetado com prejuízo das funções de regulação da síntese de colesterol e também da coagulação (38).

O colesterol está diretamente ligado à patogênese do ateroma e ao risco de doença arterial coronariana. Estudos em animais indicam que a atividade de enzimas que participam da síntese do colesterol pode ser programada pela nutrição durante o período fetal. Um estudo populacional inglês encontrou uma relação entre a circunferência abdominal e as concentrações

séricas de colesterol total e lipoproteína de baixa densidade (LDL). A circunferência abdominal reflete o tamanho hepático, portanto, a falha no crescimento deste órgão, secundária ao RCIU, levaria a mudanças permanentes no metabolismo lipídico (40).

Distúrbios na atividade adrenal e gonadal

Estudos recentes têm demonstrado que meninas nascidas PIG apresentam maior risco de apresentar pubarca precoce conseqüente à adrenarca precoce, particularmente aquelas que apresentaram recuperação espontânea do crescimento (42-44). Entretanto, a relação entre o crescimento fetal e o eixo hipotálamo-hipófise-adrenal (HHA) ainda não está totalmente esclarecida. Clark e cols. (42) encontraram uma associação inversa entre o peso de nascimento e a excreção total de metabólitos urinários de glicocorticóides, ou seja, quanto menor o peso ao nascimento maior a excreção dos metabólitos urinários. Entretanto, poucas crianças avaliadas neste estudo haviam nascido PIG. Dahlgren e cols. (45) investigaram os níveis séricos e o ritmo circadiano de cortisol em crianças nascidas PIG e compararam com resultados obtidos em crianças nascidas AIG. Os autores não encontraram diferenças significativas entre os dois grupos. Além disso, não houve correlação entre os níveis séricos de cortisol e o tamanho ao nascimento em nenhum dos dois grupos. Este mesmo estudo avaliou os níveis de DHEA-S nas crianças nascidas PIG e AIG. Apesar de não haver diferença nos níveis séricos entre os dois grupos, foi observada uma correlação positiva entre o tamanho ao nascimento e os níveis de DHEA-S. Este resultado reforça a relação entre adrenarca precoce e nascimento PIG.

Uma fisiopatologia sugerida para o desenvolvimento da adrenarca precoce nas meninas nascidas PIG estaria relacionada ao hormônio liberador do ACTH (CRH). O CRH está presente em concentrações elevadas na circulação de fetos que sofreram RCIU e parece ser capaz de agir como secretagogo de andrógenos adrenais em humanos, tanto no período pré como no período pós-natal (46-49).

Outra explicação para a adrenarca precoce estaria relacionada à fosforilação de resíduos de serina por uma quinase AMP-cíclico dependente no citocromo adrenal P450c17a. O aumento da fosforilação da serina levaria a um aumento na atividade 17,20-liase e conseqüente hiperandrogenismo. O mesmo mecanismo também pode ocorrer no receptor de insulina levando à diminuição ou bloqueio na autofosforilação de tirosina induzida pela insulina. Este mecanismo leva à diminuição da transdução do sinal com conseqüente resistência à insulina (50).

Dando continuidade a este mesmo raciocínio, outro estudo demonstrou níveis séricos elevados de insulina em meninas com pubarca precoce comparados com os níveis encontrados no grupo controle. A amplificação da adrenarca foi seguida pelo hiperandrogenismo ovariano funcional e por um aumento da responsividade insulínica, sugerindo que a insulino resistência pode representar uma seqüência na modulação endócrina que está associada com a severidade do RCIU (44).

Além das alterações relacionadas à adrenal, Ibáñez e cols. (51) demonstraram uma relação entre a restrição do crescimento pré-natal e a resposta ovariana ao FSH na adolescência. As inibinas são glicoproteínas de origem ovariana responsáveis pelo *feedback* negativo na síntese hipofisária do FSH. Juntamente com o hormônio estradiol, estas glicoproteínas são consideradas índices de atividade das células da granulosa e dos folículos ovarianos. Neste estudo, garotas adolescentes pós-púberes nascidas PIG apresentaram níveis de FSH sérico aumentados, níveis de Inibina B semelhantes e níveis de estradiol diminuídos quando comparados com adolescentes nascidas AIG. Os autores sugeriram que existe um certo grau de hiporesponsividade das células da granulosa ao FSH em adolescentes nascidas PIG, pois mesmo com níveis elevados de FSH, os níveis de estradiol sérico não se elevaram. Uma hipótese para explicar esta alteração seria uma diminuição da fração de células da granulosa. Esta hipótese vai de acordo com os achados de Bruin e cols. (52) que demonstraram que a quantidade de folículos primordiais está diminuída em fetos com crescimento pré-natal reduzido. Os mesmos autores observaram que o tamanho uterino e ovariano tende a ser menor em adolescentes nascidas PIG.

Além destes efeitos, alguns autores têm descrito uma associação entre o RCIU e a subfertilidade no sexo masculino. Homens que apresentavam subfertilidade de origem inexplicada apresentavam peso de nascimento menor do que o grupo com espermograma normal. A redução de crescimento fetal parece ser acompanhada por diminuição precoce no número e/ou função das células de Sertoli (53).

Perspectivas terapêuticas

Um dos enfoques mais importantes relacionados ao nascimento de crianças com baixo peso é a prevenção. Muitas das causas de RCIU ou de nascimento PIG são preveníveis. No nosso meio, a desnutrição materna, o tabagismo, a drogadição e as doenças infecciosas são as causas principais de comprometimento do crescimento fetal e podem ser evitadas.

Tratamento da baixa estatura

Sendo a baixa estatura uma das complicações mais comuns em crianças nascidas PIG, muitos estudos foram desenvolvidos na tentativa de aumentar a estatura adulta 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 da baixa estatura em crianças nascidas PIG data de 1970, quando 18 crianças foram incluídas em um ensaio clínico para uso terapêutico de extrato hipofisário de GH. A resposta ao tratamento neste grupo foi variada em consequência das diferentes doses de GH empregadas, da frequência das aplicações e da faixa etária elevada das crianças no início do tratamento. Das 18 crianças tratadas, cinco eram pré-púberes e apresentaram boa velocidade de crescimento (54).

Estudos iniciados após a produção do rhGH em grande escala demonstraram resultados variáveis, com melhores respostas ao tratamento nos regimes que utilizaram maiores doses de rhGH em aplicações diárias (55-61). O efeito dose-dependente da medicação foi confirmado em alguns estudos com melhora da estatura e do peso durante o tratamento. Outro fator importante na determinação da resposta ao tratamento foi a idade dos pacientes, ou seja, crianças mais novas apresentaram melhor resposta à medicação (57,61).

A maioria dos estudos acima demonstrou que não houve diferença significativa no incremento da idade óssea durante o tratamento com diferentes doses de rhGH. Entretanto, os estudos divergem quanto à previsão de estatura final durante o tratamento com rhGH. Alguns demonstraram que não houve ganho na estatura final com o tratamento (59,62) enquanto outros demonstraram uma melhora na previsão de estatura apesar do aumento da idade óssea (60).

Apesar de vários estudos mostrando a eficácia do tratamento com rhGH em crianças nascidas PIG, existem poucos relatos sobre a estatura final nestes pacientes. Coutant e cols. (63) não encontraram melhora na estatura final em crianças com baixa estatura secundária à RCIU comparado com sujeitos sem tratamento. Porém, os pacientes receberam baixas doses de rhGH (0,6UI/Kg/semana) e iniciaram o tratamento com idade cronológica avançada. Ranke MB e Lindberg A (64) encontraram um aumento médio de 1 DP na estatura final em 16 crianças nascidas PIG, porém este estudo não foi controlado. Maiores relatos sobre a estatura final neste grupo de crianças em uso de rhGH são necessários.

Recentemente, de Zegher e cols. (61) demonstraram bons resultados no tratamento com rhGH em

regime descontínuo, utilizando altas doses de GH em crianças pré púberes. Esta modalidade de tratamento poderia ser uma opção quando o objetivo primário é a rápida normalização da estatura e peso no início da infância, com uso de menor número de injeções e menor quantidade absoluta de hormônio de crescimento.

AGRADECIMENTOS

Os autores agradecem ao Programa Institucional de Bolsas de Iniciação Científica – CNPq (JMFS) e CAPES (MVBP e AAFS) pelo suporte financeiro.

REFERÊNCIAS

1. Hales CN, Barker DJP. Type 2 (non-insulin-dependent) diabetes mellitus: the thrifty phenotype hypothesis. *Diabetologia* 1992;35:595-601.
2. Garagorri JM. Retardo de crecimiento intrauterino. In: ARIAS MP. *Tratado de Endocrinología Pediátrica*. Ed. Madrid: Díaz de Santos, 1997;310-29.
3. Williams AF. Causes of intrauterine growth retardation. *Highlights* 1995;3(1):3-5.
4. De Zegher F, François I, van Helvoirt M, Van den Berghe G. Small as fetus and short as child: from endogenous to exogenous growth hormone. *J Clin Endocrinol Metab* 1997;82(7):2021-6.
5. Warshaw JB. Intrauterine growth retardation. *Pediatric Rounds* 1994;3(4):1-4.
6. Hokken-Koelega AC, De Ridder MA, Lemmen RJ, Den Hartog H, De Muinck Keizer-Schrama SM, Drop SL. Children born small for gestational age; do they catch up? *Pediatr Res* 1995;38:267-71.
7. Karlberg J, Albertsson-Wikland K. Growth in full-term small-for-gestational-age infants: from birth to final height. *Pediatr Res* 1995;38:733-9.
8. Wollmann HA. Intrauterine growth restriction: definition and etiology. *Horm Res* 1998;49(suppl 2):1-6.
9. Chaussain JL, Colle M, Ducret JP. Adult height in children with prepubertal short stature secondary to intrauterine growth retardation. *Acta Paediatr Suppl* 1994; 399:72-3.
10. Karlberg J, Albertsson-Wikland K, Baber FM, Low LC, Yeung CY. Born small for gestational age: consequences for growth. *Acta Paediatr Suppl* 1996;417:8-13.
11. Villar J, Belizan JM. The timing factor in the pathophysiology of the intrauterine growth retardation syndrome. *Obstet Gynecol Surv* 1982;37(8):499-506.
12. Todros T, Plazzotta C, Pastorin L. Body proportionality of small-for-date fetus: is related to aetiological factors? *Early Hum Dev* 1996;45:1-9.
13. Tenovuo A, Kero P, Piekkala P, Korvenranta H, Sillanpää M, Erkkola R. Growth of 519 small for gestational age infants during the first two years of life. *Acta Paediatr Scand* 1987;76:636-46.
14. Albertsson-Wikland K, Karlberg J. Natural growth in children born small for gestational age with and without catch-up growth. *Acta Paediatr Suppl* 1994;399:64-70.
15. Preece MA. Prepubertal and pubertal endocrinology. In: *Human Growth. A comprehensive treatise*. Falkner F, Tanner JM, eds. Plenum Press, New York 2, 1986:211-24.
16. Gluckman PD, Breier BH, Oliver M, Harding J, Bassett N. Fetal growth in late gestation - a constrained pattern of growth. *Acta Paediatr Scand (Suppl)* 1990;367:105-10.
17. Beas F. Regulation del crecimiento prenatal. In: ARIAS MP. *Tratado de Endocrinología Pediátrica*. Ed. Madrid: Díaz de Santos, 1997;191-9.
18. Gluckman PD. Fetal growth: an endocrine perspective. *Acta Paediatr Scand (Suppl)*, 1989;349:21-5.
19. Walton A, Hammond J. The maternal effects on growth and conformation in Shire horse-Shetland pony crosses. *Proc R Soc Lond B Biol Sci* 1938;125:311-35.
20. Gluckman PD, Harding JE. Nutritional and hormonal regulation of fetal growth-evolving concepts. *Acta Paediatr Suppl* 1994;399:60-3.
21. Yates JRW. The genetics of fetal and postnatal growth. In: COCKBURN F. *Fetal and Neonatal Growth. Perinatal Practice*. ed. Wiley, Chichester 5, 1988;1-10.
22. Fowden AL. Endocrine regulation of fetal growth. *Reprod Fertil Dev* 1995;7:351-63.
23. Boguszewski MCS, Rosberg S, Albertsson-Wikland K. Spontaneous 24-hour growth hormone profiles in prepubertal small for gestational age children. *J Clin Endocrinol Metab* 1995;80:2599.
24. Boguszewski MCS, Bjarnason R, Jansson C, Rosberg S, Albertsson-Wikland K. Hormonal status of children born small for gestational age. *Acta Paediatr Suppl* 1997;423:189-92.
25. Ackland FM, Stanhope R, Eyre C, Hamill G, Jones J, Preece MA. Physiological growth hormone secretion in children with short stature and intra-uterine growth retardation. *Horm Res* 1988;30:241-5.
26. Albertsson-Wikland K. Growth hormone secretion and growth treatment in children with intrauterine growth retardation. *Acta Paediatr Scand Suppl* 1989;349:35-41.
27. de Waal WJ, Hokken-koelega ACS, Stijnen T, de Muinck Keizer-Schrama SMPF, Drop SLS. Endogenous and stimulated GH secretion, urinary GH excretion, and plasma IGF1 and IGF11 levels in prepubertal children with short stature after intrauterine growth retardation. *Clin Endocrinol* 1994;41:621-30.
28. Boguszewski CL, Jansson C, Boguszewski MCS, Rosberg S, Albertsson-Wikland K, Carlsson B, 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* 1997;82:2944-9.
29. Merimee TJ, Baumann G, Daughaday W. Growth hormone-binding protein: II. studies in pygmies and normal statured subjects. *J Clin Endocrinol Metab* 1990; 71:1183-8.
30. Carlsson LMS, Attie KM, Compton PG, Vitangcol RV, Merimee TJ. Reduced concentration of serum growth

- hormone-binding protein in children with idiopathic short stature. **J Clin Endocrinol Metab** 1994;78:1325-30.
31. Martha Jr PM, Reiter EO, Dávila N, Shaw MA, Holcombe JH, Baumann G. Serum growth hormone (GH)-binding protein/receptor: an important determinant of GH responsiveness. **J Clin Endocrinol Metab** 1992;75:1464-9.
32. Boguszewski MCS, Bjarnanson R, Rosberg S, Carlsson LMS, Albertsson-Wikland K. Growth hormone (GH)-binding protein in prepubertal short children born small for gestational age: effects of growth hormone treatment. **J Clin Endocrinol Metab** 1997;82:1014-9.
33. Boguszewski MCS, Jansson C, Rosberg S, Albertsson-Wikland K. Changes in serum insulin-like growth factor I (IGF1) and IGF-binding protein-3 levels during growth hormone treatment in prepubertal short children born small for gestational age. **J Clin Endocrinol Metab** 1996;81:3902-8.
34. Barker DJP, Hales CN, Fall CHD, Osmond C, Phipps K, Clark PMS. Type 2 (non-insulin-dependent) diabetes mellitus, hypertension and hyperlipidemia (syndrome X): relation to reduced fetal growth. **Diabetologia** 1993;36:62-7.
35. Reynolds RM, Phillips DIW. Long-term consequences of intrauterine growth retardation. **Horm Res** 1998;49(suppl 2):28-31.
36. Barker DJP. The intrauterine origins of cardiovascular disease. **Acta Paediatr Suppl** 1993;391:93-9.
37. Hofman PL, Cutfield WS, Robinson EM, Bergman RN, Menon RK, Sperling MA, et al. Insulin resistance in short children with intrauterine growth retardation. **J Clin Endocrinol Metab** 1997;82:402-6.
38. Barker DJP. Fetal undernutrition and adult disease. **Endocrinol Metab** 1997;4(suppl B):39-46.
39. Barker DJP, Osmond C. Weight in infancy and death from ischaemic heart disease. **Lancet** 1989;ii:577-80.
40. Barker DJ, Martyn CN, Osmond C, Hales CN, Fall CH. Growth in uterus and serum cholesterol concentrations in adult life. **BMJ** 1993;307:1524-7.
41. Casteels K, Ong K, Phillips D, Bendall H, Pembrey M. Mitochondrial 16189 variant, thinness at birth, and type-2 diabetes. **Lancet** 1999;353:1499-500.
42. Clark PM, Hindmarsh PC, Shiell AW, Law CM, Honour JW, Barker DJP. Size at birth and adrenocortical function in childhood. **Clin Endocrinol** 1996;45:721-6.
43. François I, de Zegher F. Adrenarche and Fetal Growth. **Pediatr Res** 1997;41:440-2.
44. Ibáñez L, Potau N, François I, de Zegher F. Precocious pubarche, hyperinsulinism, and ovarian hyperandrogenism in girls: relation to reduced fetal growth. **J Clin Endocrinol Metab** 1998;83:3558-62.
45. Dahlgren J, Boguszewski MCS, Rosberg S, Albertsson-Wikland K. Adrenal steroid hormones in short children born small for gestational age. **Clin Endocrinol** 1998;49:353-61.
46. Goland RS, Jozak S, Warren WB, Conwell IM, Stark RI, Tropper PJ. Elevated levels of umbilical cord plasma corticotropin-releasing hormone in growth-retarded fetuses. **J Clin Endocrinol Metab** 1993;77:1174-9.
47. Smith R, Mesiano S, Chan EC, Brown S, Jaffe RB. Corticotropin-releasing hormone directly and preferentially stimulates dehydroepiandrosterone sulfate secretion by human fetal adrenal cortical cells. **J Clin Endocrinol Metab** 1998;83:2916-20.
48. Ibáñez L, Potau N, Marcos MV, de Zegher F. Corticotropin-releasing hormone as adrenal androgen secretagogue. **Pediatr Res** 1999;46:351-3.
49. Ibáñez L, Potau N, Marcos MV, de Zegher F. Corticotropin-releasing hormone: a potent androgen secretagogue in girls with hyperandrogenism after precocious pubarche. **J Clin Endocrinol Metab** 1999;84:4602-6.
50. Auchus RJ. The regulation of human P450c17 activity: relationship to premature adrenarche, insulin resistance and the polycystic ovary syndrome. **TEM** 1998;9(2):47-50.
51. Ibáñez L, Potau N, de Zegher F. Ovarian hyporesponsiveness to follicle stimulating hormone in adolescent girls born small for gestational age. **J Clin Endocrinol Metab** 2000;85:2624-6.
52. de Bruin JP, Dorland M, Bruinse HW, Spliet W, Nikkels PG, Te Velde ER. Fetal growth retardation as a cause of impaired ovarian development. **Early Hum Dev** 1998;51(1):39-46.
53. François I, de Zegher F, Spiessens C, D'Hooghe T, Vanderschueren D. Low birth weight and subsequent male subfertility. **Pediatr Res** 1997;42:899-901.
54. Tanner JM, Whitehouse RH, Hughes PCR, Vince FP. Effect of human growth hormone treatment for 1 to 7 years on growth of 100 children, with growth hormone deficiency, low birthweight, inherited smallness, Turner's syndrome, and other complaints. **Arch Dis Child** 1971;46:745.
55. Stanhope R, Preece MA, Hamill G. Does growth hormone treatment improve final height attainment of children with intrauterine growth retardation? **Arch Dis Child** 1991;66:1180-3.
56. de Zegher F, Maes M, Gargoski SE, Heinrichs C, Du Caju MV, Thiry G, et al. High-dose growth hormone treatment of short children born small for gestational age. **J Clin Endocrinol Metab** 1996;81:1887-92.
57. Boguszewski MCS, Albertsson-Wikland K, Aronsson S, Gustafsson J, Hagenäs L, Westgren U, et al. Growth hormone treatment of short children born small-for-gestational-age: the Nordic Multicentre Trial. **Acta Paediatr** 1998;87:257-63.
58. Albanese A, Stanhope R. Growth and metabolic data following growth hormone treatment of children with intrauterine growth retardation. **Horm Res** 1993;39:8-12.
59. Chatelain P, Job JC, Blanchard J, Ducret JP, Oliver M, Sagnard L, et al. Dose-dependent catch-up growth after 2 years of growth hormone treatment in intrauterine growth-retarded children. **J Clin Endocrinol Metab** 1994;78:1454-60.
60. de Zegher F, Albertsson-Wikland K, Wilton P, Chatelain P, Jonsson B, Löfström A, et al. Growth hormone treatment of short children born small for gestational age:

metanalysis of four independent, randomized, controlled, multicenter studies. **Acta Paediatr Suppl** **1996**;417:27-31.

61. de Zegher F, Du Caju MV, Heinrichs C, Maes M, De Schepper J, Craen M, et al. Early, discontinuous, high dose growth hormone treatment to normalize height and weight of short children born small for gestational age: results after 6 years. **J Clin Endocrinol Metab** **1999**;84(5):1558-61.
62. Albanese A, Stanhope R. GH treatment induces sustained catch-up growth in children with intrauterine growth retardation: 7-year results. **Horm Res** **1997**;48:173-7.
63. Coutant R, Carel JC, Letrait M, Bouvattier C, Chatelain P, Coste J, et al. Short stature associated with intrauterine growth retardation: final height of untreated and

growth hormone-treated children. **J Clin Endocrinol Metab** **1998**;83:1070-4.

64. Ranke MB, Lindberg A. Growth hormone treatment of short children born small for gestational age or with Silver-Russell syndrome: results from KIGS (Kabi International Growth Study), including the first report on final height. **Acta Paediatr** **1996**;85 Suppl 417:18-26.

Endereço para correspondência:

Margaret CS Boguszewski
Unidade de Endocrinologia Pediátrica
Rua Padre Camargo 250
80.060-240 Curitiba, PR
Fax: (041) 262-3837