



DOCUMENTO CIENTÍFICO

SOCIEDADE DE PEDIATRIA DE SÃO PAULO

DOCUMENTO CIENTÍFICO

DEPARTAMENTO CIENTÍFICO DE ENDOCRINOLOGIA SOCIEDADE DE PEDIATRIA DE SÃO PAULO

TRATAMENTO COM HORMÔNIO DE CRESCIMENTO NA CRIANÇA NASCIDA PEQUENA PARA IDADE GESTACIONAL (PIG)

Texto divulgado em 28/04/2021

Relatores*

Jesselina Francisco dos Santos Haber

Louise Cominato

Thiago Santos Hirose

Departamento Científico de Endocrinologia da SPSP

Introdução

Vários termos têm sido usados para descrever bebês com baixo peso ao nascer para a idade gestacional. Estes incluem “pequeno para a idade gestacional” (PIG) e “restrição de crescimento fetal (intrauterino)” (RCIU). Os termos RCIU e PIG não são sinônimos.

Um recém-nascido pode sofrer restrição do crescimento intrauterino e nascer PIG ou, dependendo do tempo de restrição, nascer adequado para idade gestacional (AIG).

Segundo o consenso das Sociedades Internacionais de Endocrinologia Pediátrica e da Sociedade de Pesquisa em Hormônio do Crescimento, de 2007, considera-se criança nascida PIG a que apresenta peso ou comprimento de nascimento abaixo do escore Z-2.¹

A incidência de crianças nascidas PIG vem aumentando nos últimos anos, merecendo atenção pediátrica diferenciada.² São fatores de risco: baixo ganho de peso materno, tabagismo, gestação em jovem, hipertensão e problemas placentários. Apesar das complicações fetais e maternas conhecidas, mais da metade dos bebês PIG não são identificados antes do parto.²

A criança nascida PIG tem risco aumentado de complicações em curto e longo prazo, incluindo hipóxia perinatal, neurodesenvolvimento prejudicado, baixa estatura, síndrome metabólica, diabetes e hipertensão. Problemas de crescimento e falta de recuperação da estatura ocorrem em 10 a 15% das crianças nascidas PIG.



O tratamento precoce com hormônio do crescimento recombinante (rhGH) está associado a melhores resultados na recuperação estatural, mantendo um perfil metabólico adequado com preservação da massa magra.³ Os pediatras devem estar bem informados sobre a importância, a segurança e a efetividade do uso de rhGH em crianças com baixa estatura nascidas PIG, assim como os critérios de indicação, para o encaminhamento oportuno ao endocrinologista pediátrico, em tempo de garantir sucesso terapêutico.

Evolução da criança nascida PIG

A privação nutricional ou estresse intrauterino sofrido pelo feto faz com que haja uma redução do seu crescimento e do seu ganho de peso. Para adaptação frente ao estresse sofrido intraútero, o feto desenvolve mecanismos de programação metabólica para garantir sua sobrevivência, porém essas modificações metabólicas aumentam o risco de aparecimento de doenças crônicas futuras (Teoria de Barker).⁴ Problemas de crescimento, alterações metabólicas advindas do ambiente intrauterino adverso, somados ao rápido ganho de peso pós-natal, contribuem para um futuro com doenças crônicas, como hipertensão arterial sistêmica (HAS), resistência insulínica e diabetes mellitus tipo 2 (DM2), doenças cardiovasculares, obesidade, diminuição da massa corporal magra (em especial da massa mineral óssea), quando comparadas a indivíduos nascidos adequados para idade gestacional.^{1,5-7}

A diminuição do crescimento está associada a uma resistência à ação do hormônio de crescimento, gerada juntamente com a programação metabólica fetal, sendo rara a ocorrência de deficiência de hormônio de crescimento (GH) nessas crianças. No entanto, o padrão de secreção diurna de GH parece ser modificado e os níveis médios de IGF-1 e IGFBP-3 nesta população costumam ser menores, indicando uma possível insensibilidade parcial pós-natal à ação do GH.¹

Entre as crianças nascidas PIG, 85 a 90% conseguem recuperar peso e altura já com 2 anos de idade ou, mais tarde, em torno dos 4 anos. As crianças que recuperam peso rapidamente apresentam maior risco de alterações metabólicas, dislipidemia, resistência insulínica e obesidade.^{1,5-7}

Em 10 a 15% das crianças nascidas PIG não haverá esta recuperação de estatura (*catch-up*), sendo estas, portanto, potenciais candidatas ao tratamento com rhGH. Este tratamento, além da recuperação do potencial de crescimento em relação ao canal familiar de seus pais, objetiva obter melhora no perfil metabólico com redução de massa gorda, aumento de massa magra, podendo reduzir riscos cardiovasculares futuros. Além disso, o uso de GH nestes pacientes associa-se a ganho de massa óssea e aumento de massa muscular, com menor risco de fraturas na vida adulta.⁸⁻¹¹

Além das complicações metabólicas e de crescimento, a criança que nasce PIG tem maior predisposição ao desenvolvimento de pubarca precoce, puberdade adiantada ou rapidamente progressiva (principalmente em meninas), além de avanço da idade óssea, podendo impactar ainda mais na altura final.¹² A concentração de sulfato de dehidroepiandrosterona (DHEA-S), hormônio considerado o



marcador da adrenarca, costuma estar mais elevada nessas crianças.¹³ Na puberdade é comum uma rápida maturação óssea, levando ao avanço da idade óssea, além de um estirão puberal com menor velocidade de crescimento num período mais curto. Essas peculiaridades levam a uma fusão mais precoce das placas de crescimento, corroborando para prejuízo na altura final. A idade óssea não deve ser usada como parâmetro para cálculo da altura final em pacientes nascidos PIG por não ser considerada uma medida confiável, levando muitas vezes a superestimação da altura final. Frente a essa rápida evolução da puberdade e avanço da idade óssea, é muito importante o início precoce do tratamento com rhGH em pacientes que não fizeram *catch-up* até os 4 anos de idade.^{12,14}

Diagnóstico diferencial

Principais diagnósticos diferenciais:

- Pacientes portadores de síndromes genéticas como síndrome de Turner, síndrome de Noonan, síndrome de Silver-Russell (SRS);⁴
- Doenças infecciosas congênitas e
- Deficiência de hormônio de crescimento.

Seguimento e tratamento

Durante o acompanhamento de crianças nascidas PIG, além do déficit de crescimento, o pediatra deve estar atento ao surgimento de possíveis comorbidades associadas, como dislipidemia, obesidade, resistência insulínica, DM2, pubarca precoce e avanço puberal.

Em crianças que não fizeram *catch-up*, o uso de hormônio de crescimento é indicado. No Brasil, o uso de rhGH é recomendado e aprovado pela ANVISA em crianças com baixa estatura nascidas PIG, devendo o início do seu uso ser precoce para evitar perda estatural e complicações osteo-metabólicas. Nos Estados Unidos, o rhGH é aprovado para uso em crianças pequenas nascidas PIG a partir dos 2 anos. Na Europa, a indicação aprovada é para crianças pequenas nascidas PIG a partir dos quatro anos de idade.^{1,15}

Dosagem e administração

A dose recomendada: 0,05mg/Kg/dia, subcutâneo, uma vez ao dia, à noite, próximo ao horário de dormir (0,05mg de rhGH corresponde a 0,15UI de rhGH).



É considerada boa resposta se houver aumento de, pelo menos, 0,5 do desvio padrão de altura no primeiro ano de tratamento. Se houver uma resposta inadequada, reavaliar adesão, dose e rodízio de aplicação.¹

Em crianças com uma boa resposta ao rhGH, a indicação é manter o GH até o final do estirão puberal. O paciente deve ser monitorado em termos de crescimento e efeitos colaterais. A suspensão do tratamento ocorrerá caso o paciente tenha um crescimento menor que 2 cm/ano, ou idade óssea, no sexo feminino, acima de 14 anos e, no sexo masculino, acima de 16 anos, significando o fechamento das cartilagens epifisárias.¹⁶

Entre os fatores que parecem levar à melhor resposta ao rhGH estão: idade de início (quanto mais precoce melhor resposta), dose da medicação e atraso na idade óssea.¹⁷

A dose do rhGH deve ser ajustada conforme o peso da criança. A monitorização do tratamento também deve ser feita através da dosagem da concentração de fator de crescimento semelhante à insulina 1 (IGF-1) sérico. A dosagem da proteína ligadora de IGF-1 tipo 3 (IGFBP-3) e sua proporção com o IGF-1 também podem ser úteis, pois aproximadamente 80% do IGF-I está ligado à IGFBP-3 formando um complexo que constitui um reservatório na circulação, regulando sua meia vida e sua ação biológica. Tanto os níveis de IGF-I quanto os de IGFBP-3 são dependentes de GH. Sendo assim, a determinação dos níveis plasmáticos de IGF-I e IGFBP-3 pode dar uma ideia da ação do rhGH. A primeira dosagem deve ser realizada 4 a 8 semanas após a introdução ou mudança terapêutica de dose.^{16,18,19}

Resumo e considerações finais

- A maior parte das crianças nascidas PIG realizam o *catch-up* no primeiro ano de vida.
- As crianças com importante RCIU têm maior risco de doenças cardiovasculares e metabólicas.
- Há maior risco de doenças cardiovasculares e metabólicas nas crianças nascidas PIG que não fazem a recuperação da estatura, especialmente nas que recuperam peso aceleradamente.
- A reposição de rhGH é um importante instrumento de recuperação de altura no PIG que não realiza o *catch-up*, com melhora na altura final.
- O tratamento com rhGH, neste perfil de paciente, melhora a composição corporal e diminui complicações metabólicas.

A Sociedade de Pediatria de São Paulo destaca que diagnósticos e terapêuticas publicados neste documento científico são exclusivamente para ensino e utilização por médicos.

Referências

01. Rotem R, Rottenstreich M, Prado E, Baumfeld Y, Yohay D, Pariente G, et al. Trends of change in the individual contribution of risk 6 factors for small for gestational age over more than 2 decades. *Arch Gynecol Obstet.* 2020;302:1159-66.
02. Dunger U, Darendeliler F, Kandemir N, Harris M, Rabbani A, Kappelgaard AM, et al. What is the evidence for beneficial effects of growth hormone treatment beyond height in short children born small for gestational age? A review of published literature. *J Pediatr Endocrinol Metab.* 2020;33:53-70.
03. Hokken-Koelega AC, van Pareren Y, Sas T, Arends N. Final height data, body composition and glucose metabolism in growth hormone-treated short children born small for gestational age. *Horm Res.* 2003;60(Suppl 3):113-4.
04. Clayton PE, Cianfarani S, Czernichow P, Johannsson G, Rapaport R, Rogol A, et al. 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;92:804-10.
05. Zanelli SA, Rogol AD. Short children born small for gestational age outcomes in the era of growth hormone therapy. *Growth Horm IGF Res.* 2018;38:8-13.
06. Buttazzoni C, Rosengren B, Tveit M, Landin L, Nilsson JA, Karisson M. Preterm Children born small for gestational age are at risk for low adult bone mass. *Calcif Tissue Int.* 2016; 98:105-13.
07. De Andre Cardoso-Demartini A, Malaquias AC, Da Silva Boguszewski MC. Growth hormone treatment for short children born small for gestational age. *Pediatr Endocrinol Rev.* 2018;16(Suppl 1):105-12.
08. Lem AJ, Kaay DC, Ridder MA, Waarde WM, Hulst FJ, Mulder JC. Adult height in short children born SGA treated with growth hormone and gonadotropin releasing hormone analog: results of a randomized, dose-response GH trial. *J Clin Endocrinol Metab.* 2012;97:4096-105.
09. Pepe G, Calafiore M, Valenzise M, Corica D, Morabito L, Pajno Aversa T, et al. Bone maturation as a predictive factor of catch-up growth during the first year of life in born small for gestational age infants: a prospective study. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2020;11:147.
10. Labarta JI, Arriba A, Ferrer M, Loranca M, Martos JM, Rodríguez a, et al. Growth and metabolic effects of long-term recombinant human growth hormone (rhGH) treatment in short children born small for gestational age: GH-RAST study. *J Pediatr Endocrinol Metab.* 2020;33:923-32.
11. Verkauskiene R, Petraitiene I, Albertsson WK. Puberty in children born small for gestational age. *Horm Res Paediatr.* 2013;80:69-77.

12. Nordman H, Voutilainen R, Antikainen L, Jääskeläinen J. Prepubertal children born large for gestational age have lower serum DHEAS concentrations than those with a lower birth weight. *Pediatr Res.* 2017;82:285-9.
13. Deng X, Li W, Luo Y, Liu S, Wen Y, Liu Q. Association between small fetuses and puberty timing: a systematic review and meta-analysis. *Int J Environ Res Public Health.* 2017;14:1377.
14. Wakeling EL, Brioude F, Lokulo-Sodipe O, O'Connell SM, Salem J, Bliek J, et al. Diagnosis and management of Silver-Russell syndrome: first international consensus statement. *Nat Rev Endocrinol.* 2017;13:105-24.
15. Karlberg JP, Albertsson-Wikland K, Kwan EY, Lam BC, Low LC. The timing of early postnatal catch-up growth in normal, full-term infants born short for gestational age. *Horm Res.* 1997;48: (Suppl 1):17-24.
16. Moon JE, Ko CW. Delayed bone age might accelerate the response to human growth hormone treatment in small for gestational age children with short stature. *Int J Endocrinol.* 2019;2019:8454303.
17. Grimberg A, DiVall SA, Polychronakos C, Allen DB, Cohen LE, Quintos JB, et al. Guidelines for growth hormone and insulin-like growth factor-I treatment in children and adolescents: growth hormone 8 deficiency, idiopathic short stature, and primary insulin-like growth factor-I deficiency. *Horm Res Paediatr.* 2016;86:361-97.
18. Ranke MB, Traunecker R, Martin DD, Schweizer R, Schwarze CP, Wollmann HA, et al. IGF-I and IGF binding protein-3 levels during initial GH dosage step-up are indicators of GH sensitivity in GH-deficient children and short children born small for gestational age. *Horm Res.* 2005;64:68-76.
19. Gaddas M, Périn L, Le BY. Evaluation of IGF1/IGFBP3 molar ratio as an effective tool for assessing the safety of growth hormone therapy in small-for-gestational-age, growth hormone-deficient and Prader-Willi children. *J Clin Res Pediatr Endocrinol.* 2019;11:253-61.

***Relatores:**

Jesselina Francisco dos Santos Haber

Membro do Departamento de Endocrinologia da SPSP; Docente coordenadora do Departamento de Pediatria da Faculdade de Medicina da Universidade de Marília (UNIMAR).

Louise Cominato

Presidente do Departamento de Endocrinologia da SPSP. Médica assistente da Unidade de Endocrinologia do Instituto da Criança- HC- FMUSP.

Thiago Santos Hirose

Membro do Departamento de Endocrinologia da SPSP. Docente de Endocrinologia Pediátrica da Universidade Estácio – SP.