



## ARTIGO DE REVISÃO

# Postnatal management of growth failure in children born small for gestational age<sup>☆</sup>



Adriane A. Cardoso-Demartini <sup>a,\*</sup>, Margaret C.S. Boguszewski <sup>a</sup>  
e Cresio A.D. Alves <sup>b</sup>

<sup>a</sup> Universidade Federal do Paraná, Departamento de Pediatria, Curitiba, PR, Brasil

<sup>b</sup> Universidade Federal da Bahia, Faculdade de Medicina, Departamento de Pediatria, Salvador, BA, Brasil

Recebido em 4 de outubro de 2018; aceito em 5 de outubro de 2018

### KEYWORDS

Small for gestational age;  
Catch-up;  
Growth hormone;  
Short stature;  
Adult height

### Abstract

**Objectives:** To discuss the etiology and growth consequences of small size at birth and the indications, effects, and safety of biosynthetic growth hormone therapy in children born small for gestational age.

**Source of data:** A comprehensive and non-systematic search was carried out in the PubMed, LILACS, and SciELO databases from 1980 to the present day, using the terms “small for gestational age,” “intrauterine growth restriction,” and “growth hormone”. The publications were critically selected by the authors.

**Data synthesis:** Although the majority of children born small for gestational age show spontaneous catch-up growth during the first two years of life, some of them remain with short stature during childhood, with high risk of short stature in adult life. Treatment with growth hormone might be indicated, preferably after 2–4 years of age, in those small for gestational age children who remain short, without catch-up growth. Treatment aims to increase growth velocity and to reach a normal height during childhood and an adult height within target height. Response to growth hormone treatment is variable, with better growth response during the pre-pubertal period.

**Conclusions:** Treatment with growth hormone in short children born small for gestational age is safe and effective to improve adult height. Efforts should be done to identify the etiology of small size at birth before treatment.

© 2018 Sociedade Brasileira de Pediatria. Published by Elsevier Editora Ltda. This is an open access article under the CC BY-NC-ND license (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

DOI se refere ao artigo:

<https://doi.org/10.1016/j.jpmed.2018.10.015>

<sup>☆</sup> Cardoso-Demartini AA, Boguszewski MC, Alves CA. Postnatal management of growth failure in children born small for gestational age. J Pediatr (Rio J). 2019;95:S23–S29.

\* Autor para correspondência.

E-mail: [dra.adriane@yahoo.com.br](mailto:dra.adriane@yahoo.com.br) (A.A. Cardoso-Demartini).

**PALAVRAS-CHAVE**

Pequeno para a idade gestacional;  
*Catch-up*;  
 Hormônio de crescimento;  
 Baixa estatura;  
 Estatura adulta

## Manejo pós-natal da falha de crescimento em crianças nascidas pequenas para a idade gestacional

**Resumo**

**Objetivos:** Discutir a etiologia e as consequências para o crescimento e as indicações, os efeitos e a segurança da terapia com hormônio de crescimento biossintético em crianças pequenas para idade gestacional.

**Fonte dos dados:** Uma busca abrangente e não sistemática foi feita nas bases de dados PubMed, LILACS e SciELO de 1980 até a presente data, com os termos “*small for gestational age*” (pequeno para a idade gestacional), “*intrauterine growth restriction*” (restrição de crescimento intrauterino) e “*growth hormone*” (hormônio do crescimento). As publicações foram selecionadas criticamente pelos autores.

**Síntese dos dados:** Embora a maioria das crianças nascidas pequenas para idade gestacional apresente recuperação espontânea do crescimento durante os dois primeiros anos de vida, algumas delas permanecem com baixa estatura durante a infância, com alto risco de baixa estatura na vida adulta. O tratamento com hormônio de crescimento pode ser indicado, preferencialmente após os dois aos quatro anos, naquelas crianças sem recuperação espontânea do crescimento e com baixa estatura. Seus objetivos são aumentar a velocidade de crescimento e atingir uma altura normal durante a infância e uma altura adulta dentro da altura-alvo. A resposta ao tratamento com hormônio de crescimento é variável, com melhor resultado se iniciado durante o período pré-puberal.

**Conclusões:** O tratamento com hormônio de crescimento em crianças baixas nascidas pequenas para idade gestacional é seguro e eficaz para melhorar a estatura adulta. Esforços devem ser feitos para identificar a etiologia do nascimento pequenas para idade gestacional antes do tratamento.

© 2018 Sociedade Brasileira de Pediatria. Publicado por Elsevier Editora Ltda. Este é um artigo Open Access sob uma licença CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

**Introdução**

Cerca de 20 milhões de crianças nascem no mundo todo com baixo peso (< 2.500 g) a cada ano, mas essa definição abrange crianças nascidas prematuramente (< 37 semanas de gestação) e crianças nascidas pequenas para a idade gestacional (PIG).<sup>1</sup> A prevalência estimada de crianças nascidas a termo e PIG difere entre países e regiões, varia de 2,3% nos Estados Unidos,<sup>2</sup> 5,5% na Suécia,<sup>3</sup> 3,4% no Japão<sup>4</sup> e 12,5% na América Latina<sup>5</sup> a 44,5% no Sul da Ásia.<sup>5</sup> Entre as crianças nascidas pré-termo, especialmente abaixo de 34 semanas, a prevalência de PIG é maior.<sup>4-6</sup>

Múltiplos critérios foram usados para definir crianças nascidas PIG. Em 1995, a Organização Mundial de Saúde (OMS) recomendou a definição de PIG como o peso ao nascer menor do que o percentil 10 para a idade gestacional, devido ao aumento dos riscos perinatais e neonatais dessas crianças em comparação com os recém-nascidos com tamanho adequado.<sup>7,8</sup> O consenso das Sociedades de Endocrinologia Pediátrica<sup>9,10</sup> recomendou que um recém-nascido PIG seja definido como aquele com peso ao nascer e/ou comprimento no nascimento igual ou menor do que  $-2,0$  DP para o sexo e a idade gestacional, a fim de incluir principalmente aqueles com risco aumentado de distúrbios de crescimento e metabólicos.<sup>9</sup>

Além desses critérios, a datação gestacional precisa e as medidas ao nascimento são necessárias para a definição de PIG, além do padrão internacional de crescimento escolhido. A influência do padrão selecionado para a definição de PIG é crítica. Recentemente, os padrões Intergrowth-21st para tamanho no nascimento foram

validados com a possibilidade de uso para crianças nascidas entre 33 e 42 semanas pós-concepção.<sup>11</sup> Aproximadamente 24% dos recém-nascidos considerados PIG, de acordo com os padrões do Intergrowth-21st, foram considerados adequados para a idade gestacional (AIG), de acordo com os gráficos de crescimento pré-termo de Fenton.<sup>12</sup> Entretanto, o Intergrowth-21st não é recomendado para idade gestacional menor do que 33 semanas. Nesse caso, a recomendação atual da Sociedade Brasileira de Pediatria para o monitoramento do crescimento pré-termo é considerar o canal de crescimento alcançado após a estabilização da perda de peso neonatal, mas ela não recomenda qualquer referência específica para definição do tamanho ao nascimento.<sup>13</sup> Os gráficos de crescimento intrauterino (fetal) não têm sido considerados uma boa opção para avaliar o tamanho no nascimento,<sup>14</sup> embora os gráficos de crescimento de Fenton & Kim<sup>15</sup> ainda sejam usados para esse fim em recém-nascidos muito ou extremamente prematuros.

A maioria das crianças nascidas PIG mostra um *catch-up* (recuperação espontânea do crescimento) para peso e altura acima de  $-2,0$  EDP (escore de desvio-padrão) durante os primeiros dois anos de vida,<sup>16,17</sup> e atingirá uma estatura adulta (EA) na faixa normal para a população e/ou sua altura alvo. Cerca de 10% das crianças nascidas PIG não apresentam *catch-up* do crescimento e constituirão aproximadamente 20% de todos os casos de baixa estatura durante a vida adulta.<sup>18</sup> Algumas dessas crianças podem se beneficiar do tratamento com hormônio de crescimento (GH).

Nesta revisão, discutimos a etiologia, as consequências, os efeitos e a segurança da terapia com GH nas crianças nascidas PIG que não apresentaram *catch-up* do crescimento.

**Tabela 1** Etiologia do nascimento pequeno para a idade gestacional

Fatores	Exemplos	
Maternos	Altura da mãe Filhos PIG anteriores Ter nascido PIG Gravidez múltipla Intervalos curtos ou longos entre gestações Desnutrição crônica Hipertensão arterial, pré-eclâmpsia Doenças vasculares, renais, hematológicas e outras doenças somáticas Uso e abuso de drogas (álcool, cannabis, cocaína) Tabagismo	~50%
Fetais	Infecções (HIV, Zika vírus, toxoplasmose, rubéola) Anomalias congênitas Anomalias cromossômicas Síndromes (ex. Silver-Russel, Bloom, Temple, Noonan, Down, Costello) Alterações na placa de crescimento (alguma displasia esquelética) Infecções	~5%
Placentários	Anormalidades hormonais (insulina, leptina, GH e IGF-1 e -2) Pré-eclâmpsia Insuficiência placentária Infarto placentário Descolamento da placenta e anormalidades vasculares	< 5%
Ambientais	Alta altitude Poluição	Não definido
Não identificados		40%

GH, hormônio do crescimento; HIV, vírus da imunodeficiência humana; IGF, fator de crescimento semelhante à insulina; PIG, pequeno para a idade gestacional.

## Etiologia e classificação

As crianças nascidas PIG têm uma etiologia multifatorial, inclusive fatores fetais, placentários, maternos e ambientais. Em cerca de 40% dos casos o motivo do tamanho pequeno no nascimento não é identificado (tabela 1). Muitas dessas situações podem induzir um crescimento fetal deficiente com restrição do crescimento intrauterino (RCIU). No entanto, a RCIU não deve ser usada como sinônimo de PIG: PIG refere-se ao tamanho corporal ao nascer e a RCIU refere-se à redução da velocidade de crescimento documentada por pelo menos duas medidas fetais.<sup>9</sup>

As crianças nascidas PIG podem ser subclassificadas em PIG devido ao peso (PIG-p), ao comprimento (PIG-c) ou a ambos (PIG-p/c), todas com prognóstico de crescimento diferentes.<sup>9</sup> Por exemplo, o risco relativo de baixa estatura durante a vida adulta é 7,1 vezes maior para aqueles nascidos PIG-c e 5,2 para aqueles nascidos PIG-p, em comparação com crianças nascidas AIG.<sup>19</sup> De acordo com o período de gravidez em que ocorreu o comprometimento do crescimento fetal, as crianças PIG também podem ser subdivididas em simétricas, quando ele ocorreu no início da gestação, e assimétricas, quando ocorreu principalmente durante o terceiro trimestre. Crianças PIG simétricas têm proporcionalmente diminuição de peso, comprimento e perímetro cefálico e PIG assimétricas têm baixo peso, mas comprimento e perímetro cefálico normais ou quase normais.<sup>9</sup>

Entre as anormalidades que resultam em tamanho pequeno no nascimento citadas na tabela 1, algumas merecem mais atenção quando se discute o tratamento

com GH. A síndrome de Silver-Russell (SRS) e a síndrome de Temple são distúrbios de *imprinting* que estão associados ao retardo do crescimento fetal e pós-natal. A SRS tem uma incidência global de 1:30.000 a 1:100.000 nascimentos e é caracterizada pela cabeça em formato triangular com protuberância frontal, clinodactilia, assimetria de face e/ou corpo, retardo de crescimento fetal e pós-natal e dificuldades de alimentação.<sup>20</sup> Quase todos os bebês nascem PIG, permanecem pequenos durante a infância e atingem uma altura adulta média em torno de -4.0 EDP. Crianças com síndrome de Temple apresentam obesidade, hipotonia, puberdade precoce e baixa estatura.<sup>21</sup> A dissomia uniparental materna (DUM) do cromossomo 20 causa uma síndrome caracterizada por retardo de crescimento fetal e pós-natal e dificuldades de alimentação, difere da SRS porque não há assimetria e relativa macrocefalia.<sup>22</sup> A síndrome de Bloom é uma síndrome de quebra cromossômica com retardo de crescimento fetal e pós-natal grave, erupção cutânea eritematosa após exposição ao sol, microcefalia e hipoplasia malar, imunodeficiência e aumento do risco de câncer em idade precoce.<sup>23</sup> A anemia de Fanconi, neurofibromatose tipo 1 e ataxia-telangiectasia também são condições de baixa estatura e aumento do risco de malignidades.<sup>23</sup> Além disso, alguns defeitos genéticos que afetam a placa de crescimento podem estar associados ao tamanho pequeno no nascimento e à baixa estatura, principalmente naqueles nascidos como PIG-c, por exemplo mutações heterozigóticas dos genes *ACAN* (codificador de Aggrecan) e *IHH* (*Indian Hedgehog*), resultam em displasia esquelética. No entanto, ser PIG é incomum na acondroplasia.<sup>22</sup> Em resumo, os procedimentos diagnósticos extensos e a identificação da

causa do tamanho pequeno no nascimento são obrigatórios antes da decisão do tratamento com GH em crianças baixas nascidas PIG, a fim de aumentar a eficácia e garantir a segurança do tratamento.

## Crescimento pós-natal

A recuperação espontânea do crescimento (*catch-up*) é definida como uma taxa de crescimento maior do que a mediana para a idade cronológica e sexo para alcançar uma altura acima de  $-2,0$  DP ou 3º percentil, mas a altura alvo também deve ser considerada.<sup>24</sup> A maioria das crianças nascidas PIG mostra *catch-up* do crescimento espontâneo para peso e altura acima de  $-2,0$  DP durante os primeiros dois anos de vida,<sup>16,17</sup> a maioria durante os primeiros dois a três meses,<sup>19,25</sup> chega a 86% até os nove a 12 meses de vida para PIG com peso no nascimento  $< -2$  DP e 79% quando o 5º percentil era usado.<sup>26</sup> Quando crianças nascidas PIG e as pré-termo foram avaliadas, 82,5% apresentaram *catch-up* do crescimento até os dois anos, com *catch-up* do crescimento mais tardio para aquelas que nasceram com menor EDP de comprimento ao nascer. O comprimento e o peso no nascimento apresentaram uma associação positiva significativa com o *catch-up* do crescimento aos dois anos em crianças nascidas a termo e pré-termo PIG, sem associação com a idade gestacional naquelas nascidas prematuramente.<sup>16</sup>

Cerca de 10-15% das crianças nascidas PIG permanecem baixas e a razão para o *catch-up* do crescimento insuficiente pode estar relacionada a anormalidades genéticas e/ou distúrbios da secreção de GH e/ou níveis reduzidos de fator de crescimento semelhante à insulina tipo 1 (IGF-1),<sup>17,27</sup> embora a maioria das crianças PIG não tenha deficiência de GH. A falta de recuperação espontânea do comprimento nos primeiros quatro meses de vida pode ser usada para identificar precocemente as crianças que nasceram pequenas para a idade gestacional com maior risco de baixa estatura aos cinco anos.<sup>28</sup>

Embora aproximadamente 10% dos adultos nascidos PIG permaneçam com baixa estatura, em apenas 3,7% a estatura está abaixo de  $-2,5$  DP.<sup>29</sup> Para aqueles com *catch-up* do crescimento espontâneo, uma média de altura adulta de  $-0,7$  DP tem sido relatada, enquanto que para aqueles que permanecem baixos durante toda a infância a altura final relatada foi de  $-1,7$  DP, 7,5 cm menos do que a altura-alvo em homens e 9,6 menos em mulheres.<sup>3</sup> Leger et al. encontraram déficit na estatura adulta ajustado para altura-alvo de 0,8 DP ( $-3,9$  cm) em meninos e 0,9 DP ( $-3,64$  cm) em meninas nascidos PIG em comparação com indivíduos nascidos AIG ( $p < 0,0001$ ).<sup>30</sup> O *catch-up* do crescimento na primeira infância e a estatura dos adultos estavam associados ao comprimento no nascimento e à altura dos pais.<sup>18,29,31</sup> O risco de baixa estatura durante a vida adulta foi 3,2 vezes maior para cada redução de 1 DP na altura da mãe, 2,2 vezes maior para cada redução de 1 DP na altura do pai e 1,3 vez maior para cada redução de 1 cm de comprimento no nascimento.<sup>29</sup>

A puberdade precoce ou rápida tem sido associada à perda do potencial de altura.<sup>32</sup> Adrenarca e pubarca precoces, início precoce do desenvolvimento puberal e do pico de velocidade de crescimento foram relatados em crianças nascidas PIG,<sup>20,33-35</sup> embora nenhuma diferença tenha sido relatada a respeito da idade do início puberal e do estirão

do crescimento em comparação com crianças nascidas AIG. Faixa etária normal, mais precoce e nenhuma diferença na idade da menarca<sup>30,33-35</sup> entre meninas nascidas PIG e aquelas nascidas AIG<sup>36,37</sup> foram relatadas. A estatura no início da puberdade foi relatada como menor do que a esperada em alguns estudos,<sup>30,38</sup> bem como uma fusão epifisária acelerada.<sup>39-41</sup> Uma progressão puberal mais rápida foi descrita em meninas com redução do crescimento puberal e déficit na altura de aproximadamente 4 cm.<sup>42</sup>

## Intervenção pós-natal

### Manejo nutricional em lactentes nascidos PIG

A velocidade de crescimento pós-natal e o ganho de peso ideais em crianças nascidas PIG ou em prematuros ainda não estão totalmente estabelecidos. O *catch-up* do crescimento esperado deve ser gradual, não tão rápido e nem demasiado. É benéfico para o neurodesenvolvimento e as funções cognitivas, mas também pode ser prejudicial ao metabolismo.<sup>43</sup> Os recém-nascidos PIG frequentemente recebem necessidades nutricionais semelhantes às aquelas oferecidas aos prematuros.<sup>44</sup> A despeito da idade gestacional ou tamanho ao nascer, o leite materno é o melhor nutriente para os recém-nascidos e a amamentação exclusiva é recomendada nos primeiros seis meses de vida.<sup>45</sup> O aleitamento materno deve ser promovido para mães de filhos PIG<sup>46,47</sup> e é uma forma de prevenir doenças crônicas e obesidade mais tarde na vida do indivíduo.<sup>47</sup>

O uso de fórmula com alto teor de energia para bebês PIG foi previamente sugerido porque melhoraria o ganho de peso e o incremento no perímetro cefálico, sem efeito deletério no crescimento linear.<sup>48</sup> Entretanto, o rápido ganho de peso durante os dois primeiros anos de vida tem sido associado com obesidade e composição corporal anormal no decorrer da vida, com mais gordura visceral e abdominal e menor massa corporal magra em crianças e adultos nascidos PIG em comparação aos indivíduos AIG.<sup>49,50</sup>

### Tratamento com hormônio de crescimento em crianças baixas nascidas PIG

O tratamento com GH tem sido indicado para crianças nascidas PIG que não apresentaram *catch-up* do crescimento espontâneo até os dois a quatro anos. O objetivo do tratamento com GH é aumentar a velocidade de crescimento e atingir uma altura normal durante a infância e uma estatura adulta dentro da altura alvo. Devem ser feitos esforços para identificar, sempre que possível, a causa do tamanho pequeno no nascimento. A avaliação pediátrica de rotina é necessária e a necessidade de um cariótipo e de testes genéticos deve ser considerada. Os testes de estimulação de GH não são necessários antes do início do tratamento, exceto se houver suspeita de deficiência de GH (GHD). A secreção de GH durante esses testes não prediz com precisão a resposta ao tratamento com GH.<sup>9</sup> No entanto, as crianças com GHD nascidas PIG apresentaram menor velocidade de crescimento durante o primeiro ano de tratamento com GH, em comparação com as crianças com GHD nascidas AIG.<sup>51</sup>

A decisão do tratamento baseado na idade óssea e na previsão da estatura adulta deve ser tomada com cautela em crianças nascidas PIG. A idade óssea frequentemente é menor do que a idade cronológica durante

os anos pré-púberes, porém um ritmo acelerado de maturação da idade óssea geralmente ocorre dos seis aos oito anos de vida,<sup>9,20</sup> com perda do potencial de altura. Consequentemente, a previsão da estatura adulta tem sido superestimada com frequência durante os anos pré-púberes em crianças baixas nascidas PIG.<sup>9</sup>

A indicação e dose de GH variam entre países e regiões (tabela 2). No Brasil, a Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa) aprovou tratamento com GH para crianças nascidas PIG sem *catch-up* do crescimento em 2007. Crianças com síndrome de Russel-Russel compreendem um grupo especial de crianças nascidas PIG e que podem se beneficiar da terapia. Em condições associadas à hipoglicemia grave, o tratamento pode ser iniciado antes dos dois anos.<sup>20</sup> Um incremento na velocidade da altura deve ser esperado no primeiro ano de terapia com uma leve diminuição da velocidade durante os anos seguintes. O tratamento é recomendado até que se esteja próximo da altura final, quando a velocidade de crescimento cai abaixo de 2 cm/ano e/ou a idade óssea é maior do que 14 anos em meninas ou 16 anos em meninos, corresponde ao fechamento da cartilagem epifisária de crescimento.<sup>9</sup> Quando a resposta de crescimento não é a esperada, é indicada uma reavaliação que inclua o diagnóstico, a dose de GH, a avaliação da adesão e o uso de medicamentos que interferem na resposta do crescimento, como o metilfenidato.<sup>52</sup>

Embora a recomendação seja iniciar o tratamento com GH entre dois e quatro anos, muitas crianças de baixa estatura nascidas PIG iniciam o tratamento perto ou no início da puberdade. Ainda controversa e considerada uma opção não rotineira para crianças baixas nascidas PIG,<sup>53</sup> a combinação de GH com análogos do hormônio liberador de gonadotrofina (GnRH<sub>a</sub>) pode atrasar a maturação epifisária e prolongar o tempo para o tratamento com GH, e a EA para crianças baixas, com tempo puberal normal, pode não ser melhorado.<sup>54-56</sup> Lem et al.<sup>57</sup> e van der Steen et al.<sup>58</sup> mostraram que a terapia combinada em crianças com estatura abaixo de 140 cm no início da puberdade e previsão de estatura adulta < -2,5 EDP resultou em uma estatura adulta semelhante a indivíduos cuja puberdade se iniciou com altura acima de 140 cm tratados somente com GH.<sup>57,58</sup> No estudo holandês, o ganho de altura durante a terapia com GnRH<sub>a</sub> + GH foi mais expressivo em meninos que receberam altas doses de GH (0,067 vs. 0,033 mg/kg/dia; 12,7 vs. 15,2 cm,  $p = 0,015$ ), embora o ganho de estatura após a interrupção do GnRH<sub>a</sub> para a estatura adulta tenha sido semelhante com ambas as doses.<sup>57</sup> Outro estudo mostrou que a estatura alcançada antes do início da puberdade apresentou maior associação com o ganho de altura puberal

do que a dose de GH, reforça a necessidade de iniciar o GH e normalizar a estatura antes da puberdade.<sup>59</sup>

A resposta ao tratamento com GH é variável. A resposta do crescimento durante o primeiro ano de terapia está principalmente associada à menor idade no início do tratamento e à dose de GH. Outros determinantes da resposta de crescimento são maior EDP de peso no início do tratamento e maior EDP de altura parental média. Para o segundo e terceiro anos, a velocidade de crescimento durante o primeiro ano, a menor idade, a maior dose de GH e o maior EDP de altura média dos pais mostraram uma correlação positiva com a resposta do crescimento.<sup>60-62</sup>

Em uma revisão sistemática, Maiorana e Cianfarani verificaram que a estatura final de adultos nascidos PIG tratados com GH foi significativamente maior do que a dos não tratados, excedendo em 0,9 EDP, com ganho médio de estatura de 1,5 EDP.<sup>63</sup> Resultados semelhantes foram mostrados por Ross et al.<sup>64</sup> e Tanaka et al.<sup>41</sup> Ganho menos intenso na estatura adulta tem sido relatado em indivíduos com SRS comparados com indivíduos não síndrômicos nascidos PIG (-2,17 vs. -1,65 EDP,  $p = 0,002$ )<sup>65</sup> e poucos relatos mostraram efeito benéfico do tratamento com GH na altura adulta.<sup>66</sup>

A terapia de longo prazo com GH para crianças nascidas PIG é segura e bem tolerada.<sup>41,43</sup> Ela não parece afetar o tempo de início e progressão puberal;<sup>40</sup> no entanto, uma menor altura no início da puberdade<sup>40,41</sup> e um ganho menos intenso de altura puberal em comparação com os pares nascidos AIG foram relatados.<sup>40,54</sup> A dose alta de GH mostrou induzir aceleração da idade óssea e início da puberdade em crianças com baixa estatura idiopática (BEI).<sup>67</sup> Em conjunto, o ritmo anormal da maturação óssea em crianças nascidas PIG e a possibilidade de aceleração óssea durante o tratamento com GH exigem um acompanhamento mais próximo do ganho de altura e progressão puberal. Embora o tratamento com GH não esteja associado ao risco aumentado de malignidade,<sup>68</sup> um estudo mostrou aumento significativo na incidência de câncer ósseo e de bexiga em pacientes tratados com GH sem malignidades prévias e não estava relacionado à dose cumulativa ou à duração do tratamento.<sup>69</sup> O tamanho pequeno no nascimento pode estar associado a síndromes com alto risco de malignidade, inclusive síndrome de Noonan, neurofibromatose tipo 1, anemia de Fanconi e síndrome de Bloom,<sup>23,43</sup> condições que exigem maior conscientização e pronta avaliação de possíveis sintomas de câncer.<sup>70</sup> Um diagnóstico extenso e cuidadoso é necessário para identificar essas condições antes da decisão do tratamento com GH.

**Tabela 2** Indicações para o tratamento com GH em crianças baixas nascidas pequenas para a idade gestacional

	FDA - USA (2001)	Emea - Europa (2003)	Anvisa - Brasil (2007)	PMDA - Japão (2008)
Idade no início (anos)	2	4	2	3
EDP da altura antes da terapia	< -2,0	< -2,5	< -2,5	< -2,5
Referência à altura média dos pais (AMP)	Não declarada	> 1 EDP abaixo da AMP	> 1 EDP abaixo da AMP	Não declarada
Velocidade de crescimento antes da terapia	Sem <i>catch-up</i>	< 0 EDP	< 0 EDP	Sem <i>catch-up</i>
Dose (mg/kg/dia)	0,033-0,067	0,035	0,033-0,067	0,033-0,067

AMP, altura média dos pais; Anvisa, Agência Nacional de Vigilância Sanitária; EDP, escore do desvio-padrão; Emea, *European Agency for the Evaluation of Medical Products*; FDA, *Food and Drug Administration*; PMDA, *Pharmaceuticals and Medical Devices Agency*.

## Conclusão

O tratamento com GH em crianças baixas nascidas PIG é seguro e eficaz para melhorar a altura do adulto, especialmente se iniciado antes da puberdade. A terapia combinada com GnRHα pode ser considerada para aqueles já na puberdade e com baixa estatura. Esforços devem ser feitos para identificar a causa do tamanho pequeno no nascimento antes do tratamento.

## Conflitos de interesse

Boguszewski MCS recebeu pagamento de palestras pela Pfizer e Sandoz. Os outros autores declaram não haver conflitos de interesse.

## Referências

- Kramer MS. Born too small or too soon. *Lancet Glob Health*. 2013;1:e7–8.
- Hamilton BE, Martin JA, Ventura SJ, Sutton PD, Menacker F. Births: preliminary data for 2004. *Natl Vital Stat Rep*. 2005;54:1–17.
- 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, discussion 71.
- 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;58:372–6.
- Lee AC, Katz J, Blencowe H, Cousens S, Kozuki N, Vogel JP, et al. National and regional estimates of term and preterm babies born small for gestational age in 138 low-income and middle-income countries in 2010. *Lancet Glob Health*. 2013;1:e26–36.
- Pierrat V, Marchand-Martin L, Guemas I, Matis J, Burguet A, Picaud JC, et al. Height at 2 and 5 years of age in children born very preterm: the EPIPAGE study. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*. 2011;96:F348–54.
- Physical status: the use and interpretation of anthropometry. Report of a WHO Expert Committee. *World Health Organ Tech Rep Ser*. 1995;854:1–452.
- Battaglia FC, Lubchenco LO. A practical classification of newborn infants by weight and gestational age. *J Pediatr*. 1967;71:159–63.
- Clayton PE, Cianfarani S, Czernichow P, Johannsson 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;92:804–10.
- Boguszewski MC, 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.
- Villar J, Cheikh Ismail L, Victora CG, Ohuma EO, Bertino E, Altman DG, et al. International standards for newborn weight, length, and head circumference by gestational age and sex: the Newborn Cross-Sectional Study of the Intergrowth-21<sup>st</sup> Project. *Lancet*. 2014;384:857–68.
- Tuzun F, Yucesoy E, Baysal B, Kumral A, Duman N, Ozkan H. Comparison of Intergrowth-21 and Fenton growth standards to assess size at birth and extrauterine growth in very preterm infants. *J Matern Fetal Neonatal Med*. 2018;31:2252–7.
- Departamento Científico de Neonatologia, Sociedade Brasileira de Pediatria. Monitoramento do crescimento de RN pré-termos; 2017. Documento científico, Fev.
- Villar J, Giuliani F, Barros F, Roggero P, Coronado Zarco IA, Rego MA, et al. Monitoring the postnatal growth of preterm infants: a paradigm change. *Pediatrics*. 2018;141:e20172467.
- Fenton AC, Kim JH. A systematic review and meta-analysis to revise the Fenton growth chart for preterm infants. *BMC Pediatr*. 2013;13:1–13.
- 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.
- Albertsson-Wikland K, Boguszewski M, Karlberg J. Children born small-for-gestational age: postnatal growth and hormonal status. *Horm Res*. 1998;49:7–13.
- 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.
- Albertsson-Wikland K, Karlberg J. Postnatal growth of children born small for gestational age. *Acta Paediatr Suppl*. 1997;423:193–5.
- Wakeling EL, Brioude F, Lokulo-Sodipe O, O'Connell SM, Salem J, Blik J, et al. Diagnosis and management of Silver-Russell syndrome: first international consensus statement. *Nat Rev Endocrinol*. 2017;13:105–24.
- Geoffron S, Abi Habib W, Chantot-Bastaraud S, Dubern B, Steunou V, Azzi S, et al. Chromosome 14q32.2 imprinted region disruption as an alternative molecular diagnosis of Silver-Russell Syndrome. *J Clin Endocrinol Metab*. 2018;103:2436–46.
- Finken MJ, van der Steen M, Smeets CC, Walenkamp MJ, de Bruin C, Hokken-Koelega AC, et al. Children born small for gestational age: differential diagnosis, molecular-genetic evaluation and implications. *Endocr Rev*. 2018;39:851–94.
- Renes JS, Willemsen RH, Wagner A, Finken MJ, Hokken-Koelega AC. Bloom syndrome in short children born small for gestational age: a challenging diagnosis. *J Clin Endocrinol Metab*. 2013;98:3932–8.
- Saenger P, Czernichow P, Hughes I, Reiter EO. Small for gestational age: short stature and beyond. *Endocr Rev*. 2007;28:219–51.
- 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;48:17–24.
- Zeve D, Regelman MO, Holzman IR, Rapaport R. Small at birth, but how small? The definition of SGA revisited. *Horm Res Paediatr*. 2016;86:357–60.
- Boguszewski M, Rosberg S, Albertsson-Wikland K. Spontaneous 24-hour growth hormone profiles in prepubertal small for gestational age children. *J Clin Endocrinol Metab*. 1995;80: 2599–606.
- Beger C, Merker A, Mumm R, Gausche R. Growth prediction of small for gestational age infants within the first weeks after birth. *Anthropol Anz*. 2018;74:377–82.
- Jaquet D, Collin D, Levy-Marchal C, Czernichow P. Adult height distribution in subjects born small for gestational age. *Horm Res*. 2004;62:92–6.
- Leger J, Limoni C, Collin D, Czernichow P. Prediction factors in the determination of final height in subjects born small for gestational age. *Pediatr Res*. 1998;43:808–12.
- Luo ZC, Albertsson-Wikland K, Karlberg J. Length and body mass index at birth and target height influences on patterns of postnatal growth in children born small for gestational age. *Pediatrics*. 1998;102:E72.
- Kumar M, Mukhopadhyay S, Dutta D. Challenges and controversies in diagnosis and management of gonadotropin dependent precocious puberty: an Indian perspective. *Indian J Endocrinol Metab*. 2015;19:228–35.
- Sloboda DM, Hart R, Doherty DA, Pennell CE, Hickey M. Age at menarche: influences of prenatal and postnatal growth. *J Clin Endocrinol Metab*. 2007;92:46–50.
- Ibanez L, Jimenez R, de Zegher F. Early puberty-menarche after precocious pubarche: relation to prenatal growth. *Pediatrics*. 2006;117:117–21.
- 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;14:1377–91.

36. Sorensen K, Juul A, Christensen K, Skytthe A, Scheike T, Kold Jensen T. Birth size and age at menarche: a twin perspective. *Hum Reprod.* 2013;28:2865–71.
37. Shim YS, Park HK, Yang S, Hwang IT. Age at menarche and adult height in girls born small for gestational age. *Ann Pediatr Endocrinol Metab.* 2013;18:76–80.
38. Persson I, Ahlsson F, Ewald U, Tuvemo T, Qingyuan M, von Rosen D, et al. Influence of perinatal factors on the onset of puberty in boys and girls: implications for interpretation of link with risk of long term diseases. *Am J Epidemiol.* 1999;150: 747–55.
39. Verkauskienė R, Petraitiene I, Albertsson Wikland K. Puberty in children born small for gestational age. *Horm Res Paediatr.* 2013;80:69–77.
40. Boonstra V, van Pareren Y, Mulder P, Hokken-Koelega A. Puberty in growth hormone-treated children born small for gestational age (SGA). *J Clin Endocrinol Metab.* 2003;88:5753–8.
41. Tanaka T, Yokoya S, Seino Y, Tada H, Mishina J, Sato T, et al. Onset of puberty and near adult height in short children born small for gestational age and treated with GH: interim analysis of up to 10 years of treatment in Japan. *Clin Pediatr Endocrinol.* 2015;24:15–25.
42. Leger J, Levy-Marchal C, Bloch J, Pinet A, Chevenne D, Porquet D, et al. Reduced final height and indications for insulin resistance in 20 year olds born small for gestational age: regional cohort study and its potential implications to later growth outcomes. *J Paediatr Child Health.* 2017;54:370–6.
43. 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.
44. Lee LY, Muhardi L, Cheah FC, Supapannachart S, Teller IC, Bindels J, et al. Health-care professionals' approach in feeding term small-for-gestational age infants and its potential implications to later growth outcomes. *J Paediatr Child Health.* 2017;54:370–6.
45. The optimal duration of exclusive breastfeeding. *J Adv Nurs.* 2001;35:313–5.
46. Tudehope D, Vento M, Bhutta Z, Pachi P. Nutritional requirements and feeding recommendations for small for gestational age infants. *J Pediatr.* 2013;162:581–9.
47. Santiago AC, Cunha LP, Vieira NS, Moreira LM, Oliveira PR, Lyra PP, et al. Maternal breastfeeding in children born small for gestational age and future nutritional and metabolic outcomes: a systematic review. *J Pediatr (Rio J).* 2018;94, <http://dx.doi.org/10.1016/j.jped.2018.06.013> [Epub ahead of print].
48. Brooke OG, Kinsey JM. High energy feeding in small for gestation infants. *Arch Dis Child.* 1985;60:42–6.
49. Ibanez L, Ong K, Dunger DB, de Zegher F. Early development of adiposity and insulin resistance after catch-up weight gain in small-for-gestational-age children. *J Clin Endocrinol Metab.* 2006;91:2153–8.
50. Rolland-Cachera MF, Deheeger M, Bellisle F, Sempé M, Guillaud-Bataille M, Patois E. Adiposity rebound in children: a simple indicator for predicting obesity. *Am J Clin Nutr.* 1984;39:129–35.
51. Meazza C, Pagani S, Pietra B, Tinelli C, Calcaterra V, Bozzola E, et al. Different long-term response to growth hormone therapy in small- versus appropriate-for-gestational-age children with growth hormone deficiency. *Horm Res Paediatr.* 2013;79:214–9.
52. Renes JS, de Ridder MA, Breukhoven PE, Lem AJ, Hokken-Koelega AC. Methylphenidate and the response to growth hormone treatment in short children born small for gestational age. *PLoS One.* 2012;7:e53164.
53. van Gool SA, Kamp GA, Visser-van Balen H, Mul D, Waelkens JJ, Jansen M, et al. Final height outcome after three years of growth hormone and gonadotropin releasing hormone agonist treatment in short adolescents with relatively early puberty. *J Clin Endocrinol Metab.* 2007;92:1402–8.
54. Renes JS, Willemsen RH, Mulder JC, Bakker-van Waarde WM, 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 (Oxf).* 2015;82:854–61.
55. Lanes R, Gunczler P. Final height after combined growth hormone and gonadotrophin-releasing hormone analogue therapy in short healthy children entering into normally timed puberty. *Clin Endocrinol (Oxf).* 1998;49:197–202.
56. Carel JC. Management of short stature with GnRH agonist and co-treatment with growth hormone: a controversial issue. *Mol Cell Endocrinol.* 2006;254–255:226–33.
57. Lem AJ, van der Kaay DC, de Ridder MA, Bakker-van Waarde WM, van der Hulst FJ, Mulder JC, 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. *J Clin Endocrinol Metab.* 2012;97: 4096–105.
58. van der Steen M, Lem AJ, van der Kaay DC, Hokken-Koelega AC. Puberty and pubertal growth in GH-treated SGA children: effects of 2 years of GnRHa versus no GnRHa. *J Clin Endocrinol Metab.* 2016;101:2005–12.
59. Ranke MB, Lindberg A. Observed and predicted total pubertal growth during treatment with growth hormone in adolescents with idiopathic growth hormone deficiency, Turner syndrome, short stature, born small for gestational age and idiopathic short stature: KIGS analysis and review. *Horm Res Paediatr.* 2011;75:423–32.
60. Sas T, de Waal W, Mulder P, Houdijk M, Jansen M, Reeser M, et al. Growth hormone treatment in children with short stature born small for gestational age: 5-year results of a randomized, double-blind, dose-response trial. *J Clin Endocrinol Metab.* 1999;84:3064–70.
61. Ranke MB, Lindberg A, Cowell CT, Wikland KA, Reiter EO, Wilton P, et al. 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;88:125–31.
62. de Zegher F, Hokken-Koelega A. Growth hormone therapy for children born small for gestational age: height gain is less dose dependent over the long term than over the short term. *Pediatrics.* 2005;115:e458–62.
63. Maiorana A, Cianfarani S. Impact of growth hormone therapy on adult height of children born small for gestational age. *Pediatrics.* 2009;124:e519–31.
64. Ross JL, Lee PA, Gut R, Germak J. Attaining genetic height potential: analysis of height outcomes from the ANSWER Program in children treated with growth hormone over 5 years. *Growth Horm IGF Res.* 2015;25:286–93.
65. Smeets CC, Zandwijken GR, Renes JS, Hokken-Koelega AC. Long-term results of GH treatment in Silver-Russell Syndrome (SRS): do they benefit the same as non-SRS short-SGA? *J Clin Endocrinol Metab.* 2016;101:2105–12.
66. Sánchez Zahonero J, López García MJ. Study on growth hormone treatment in small for gestational age children. *An Pediatr (Barc).* 2017;86:87–93.
67. Kamp GA, Waelkens JJ, de Muinck Keizer-Schrama SM, Delemarre-Van de Waal HA, Verhoeven-Wind L, Zwinderman AH, et al. High dose growth hormone treatment induces acceleration of skeletal maturation and an earlier onset of puberty in children with idiopathic short stature. *Arch Dis Child.* 2002;87:215–20.
68. 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 deficiency, idiopathic short stature, and primary insulin-like growth factor-I deficiency. *Horm Res Paediatr.* 2016;86:361–97.
69. Swerdlow AJ, Cooke R, Beckers D, Borgstrom B, Butler G, Carel JC, et al. Cancer risks in patients treated with growth hormone in childhood: the SAGhE European Cohort Study. *J Clin Endocrinol Metab.* 2017;102:1661–72.
70. Villani A, Greer MC, Kalish JM, Nakagawara A, Nathanson KL, Pajtler KW, et al. Recommendations for cancer surveillance in individuals with RASopathies and other rare genetic conditions with increased cancer risk. *Clin Cancer Res.* 2017;23:e83–90.