

Growth hormone/insulin-like growth factor-1 axis: a possible non-nutritional factor for growth retardation in children with cerebral palsy

*Eixo hormônio de crescimento/fator de crescimento semelhante à insulina-1:
um possível fator não nutricional para o retardo de crescimento
em crianças com paralisia cerebral*

Moustafa A. Hegazi¹, Othman E. Soliman¹, Bothina M. Hasaneen¹,
Mohammed El-Arman², Nawal Abd El-Galel², Basem S. El-Deek³

Resumo

Objetivo: Avaliar o eixo hormônio de crescimento (GH)/fator de crescimento semelhante à insulina 1 (IGF-1) como possível fator não nutricional para o retardo de crescimento em crianças com paralisia cerebral (PC).

Métodos: Um estudo caso-controle foi realizado em um hospital universitário terciário. Trinta crianças com PC [sete crianças com crescimento normal (PC-N) e 23 com retardo de crescimento (PC-R)], 30 crianças com desnutrição proteico-energética (DPE), e 30 crianças saudias (grupo REF) tiveram avaliados seus parâmetros de crescimento, IGF-1 sérico, GH basal, e pico de GH após estímulo com insulina.

Resultados: Os pacientes com DPE apresentaram níveis basais mais elevados de GH do que os grupos PC-N, PC-R e REF ($p = 0,026$, $p < 0,001$ e $p = 0,001$, respectivamente). Após estímulo com insulina, os grupos PC-N, PC-R e DPE apresentaram níveis menores de GH se comparados ao grupo REF ($p = 0,04$, $p = 0,007$, $p = 0,036$, respectivamente). O nível de IGF-1 foi menor no grupo PC-R se comparado aos grupos PC-N e REF ($p = 0,037$ e $p < 0,001$, respectivamente), e no grupo DPE se comparado aos grupos PC-N e REF ($p < 0,001$ e $p < 0,001$, respectivamente).

Conclusões: Os pacientes com PC-R não demonstraram a mesma resposta basal elevada do GH apresentada pelos pacientes com DPE, e responderam de forma inadequada ao estímulo com insulina, mas apresentaram níveis de IGF-1 comparáveis aos dos pacientes com DPE. Por outro lado, os pacientes com PC-N tiveram comportamento semelhante ao dos controles com relação aos níveis basais de GH e IGF-1, mas não responderam adequadamente ao estímulo com insulina. O grupo DPE apresentou GH basal elevado e IGF-1 baixo. Esses achados sugerem que fatores não nutricionais contribuem para o retardo de crescimento em crianças com PC.

J Pediatr (Rio J). 2012;88(3):267-74: GH, IGF-1, paralisia cerebral, crianças.

Abstract

Objective: To assess growth hormone (GH)/insulin like growth factor-1 (IGF-1) axis as a possible non-nutritional factor for growth retardation in children with cerebral palsy (CP).

Methods: A case-control study was conducted at a tertiary university hospital. Thirty children with CP (seven children with normal growth [CP-N] and 23 with retarded growth [CP-R]), 30 children with protein energy malnutrition (PEM), and 30 healthy children (REF group) underwent an assessment of growth parameters, serum IGF-1, basal GH, and peak GH after stimulation with insulin.

Results: PEM patients had higher basal GH levels than CP-N, CP-R and REF groups ($p = 0.026$, $p < 0.001$, and $p < 0.001$ respectively). After insulin stimulation, CP-N, CP-R, and PEM patients had lower GH levels compared to the REF group ($p = 0.04$, $p = 0.007$, and $p = 0.036$ respectively). IGF-1 levels were lower in CP-R group compared to CP-N and REF groups ($p = 0.037$ and $p < 0.001$ respectively), and in PEM group compared to CP-N and REF groups ($p < 0.001$ and $p < 0.001$ respectively).

Conclusions: CP-R patients failed to demonstrate the same high basal GH response as PEM patients, and responded inadequately to the insulin stimulation test, but they had IGF-1 levels comparable to those of PEM patients. On the other hand, CP-N patients behaved as controls regarding their basal GH and IGF-1 levels, but failed to respond adequately to the insulin stimulation test. The PEM group presented high basal GH and low IGF-1 levels. These findings suggest that non-nutritional factors contribute to growth retardation in CP children.

J Pediatr (Rio J). 2012;88(3):267-74: GH, IGF-1, cerebral palsy, children.

1. MD. Department of Pediatrics, Mansoura University Children's Hospital, Mansoura University, Mansoura, Egito.
2. MD. Department of Clinical Pathology, Faculty of Medicine, Mansoura University, Mansoura, Egito.
3. MD. Department of Public Health, Faculty of Medicine, Mansoura University, Mansoura, Egypt. King Abdulaziz University, Faculty of Medicine, Jeddah, Arábia Saudita.

Não foram declarados conflitos de interesse associados à publicação deste artigo.

Como citar este artigo: Hegazi MA, Soliman OE, Hasaneen BM, El-Arman M, El-Galel NA, El-Deek BS. Growth hormone/insulin-like growth factor-1 axis: a possible non-nutritional factor for growth retardation in children with cerebral palsy. *J Pediatr (Rio J)*. 2012;88(3):267-74.

Artigo submetido em 27.11.11, aceito em 14.03.12.

<http://dx.doi.org/10.2223/JPED.2197>

Introdução

A paralisia cerebral (PC) é uma doença catastrófica adquirida que ocorre durante o desenvolvimento do cérebro do feto ou do recém-nascido. Tal condição afeta principalmente os centros do cérebro em desenvolvimento que controlam a função motora, mas também pode afetar a função cognitiva, e costuma ser acompanhada de um conjunto de sintomas como incomunicabilidade, epilepsia e alterações de comportamento, entre outros¹.

As crianças portadoras de PC geralmente apresentam desnutrição e retardo de crescimento se comparadas às crianças normais, e os padrões de crescimento dessas crianças estiveram associados ao seu estado geral de saúde e à sua participação em atividades sociais. As crianças com PC que apresentam melhor crescimento utilizaram serviços de saúde por menos dias e perderam menos dias de atividades sociais².

O baixo crescimento não é decorrente apenas do estado nutricional precário, mas também de fatores não nutricionais como imobilidade, anomalias endócrinas e espasticidade com alta demanda energética³.

A medição do eixo hormônio de crescimento (GH)/fator de crescimento semelhante à insulina-1 (IGF-1) é frequentemente solicitada em crianças com retardo de crescimento, e o IGF-1 é utilizado para avaliar se uma criança apresenta deficiência de GH e monitorar a eficácia da terapia de reposição de GH⁴. O eixo GH não foi sistematicamente analisado em crianças com PC, e o número de estudos relatando se a PC compromete ou não a secreção de GH é bastante limitado^{5,6}. No entanto, foram relatadas alterações na secreção de GH nessas crianças⁷.

Portanto, este estudo busca avaliar o eixo GH-IGF-1 como um possível fator não nutricional para o retardo de crescimento em crianças com PC.

Métodos

Seleção dos pacientes

Este estudo foi realizado no Mansoura University Children's Hospital, da cidade de Mansoura, Egito. Nosso estudo incluiu 30 crianças (13 meninos e 17 meninas) com PC espástica de gravidade moderada [nível III do sistema de classificação da função motora grossa (*gross motor function classification system*)]⁸. Essas crianças foram submetidas a análise minuciosa, com anamnese completa, avaliação detalhada, e todos os exames laboratoriais e por imagem necessários para a confirmação do diagnóstico de PC idiopática em cada caso individual, pois os pacientes foram selecionados entre crianças portadoras de PC com tempo suficiente de acompanhamento em nosso ambulatório de neurologia pediátrica e não apenas entre os casos recém diagnosticados. A seguir, as crianças foram divididas de acordo com o seu nível de crescimento em crianças com parâmetros normais de crescimento (grupo PC-N, sete crianças: três meninos e quatro meninas, com idade média de 1,89±0,57 anos) e crianças com retardo

de crescimento (grupo PC-R, 23 crianças: 10 meninos e 13 meninas, com idade média de 1,86±0,48 anos). As crianças com PC e retardo de crescimento apresentam tanto retardo apenas no crescimento estatural (somente três crianças) como retardo em termos de estatura e ganho de peso (20 crianças). Baixo peso e baixa estatura foram definidos de acordo com os critérios da Organização Mundial de Saúde (isto é, escore z com mais de dois desvios padrão abaixo da mediana do peso e da estatura tanto para a idade como para o gênero)⁹.

Nenhum dos pacientes com PC mamava no peito, e todos foram selecionados apenas se apresentassem ingestão oral adequada, segundo um recordatório alimentar de 3 dias fornecido por um adulto que passasse a maior parte do tempo com a criança (geralmente a mãe). O responsável pelo paciente recebeu orientações sobre o tamanho das porções, pratos, colheres e mamadeira, a fim de minimizar o viés de informação. Os registros alimentares referentes à ingestão energética e proteica foram analisados utilizando-se uma base de dados elaborada no Egito que detalha a composição nutricional dos alimentos, informando sobre o teor de 23 nutrientes em 430 alimentos e 13 grupos alimentares¹⁰.

Para um paciente com PC ser incluído no estudo, seus valores estimados de ingestão energética e proteica deveriam ser superiores a 1.074 kcal/24 h (ou 4.494 kJ/24 h) e 21 g/24 h, respectivamente, em uma tentativa de excluir o fator nutricional, que poderia ser o responsável pelo retardo de crescimento. Esses valores de ingestão energética e proteica eram as ingestões diárias recomendadas de energia e proteína para crianças com idade entre 1 e 3 anos, de acordo com as recomendações mais recentes do Conselho de Alimentos e Nutrição da Academia Nacional de Ciências dos EUA (Food and Nutrition Board of the National Academy of Sciences)¹¹.

Também foi incluído um grupo de bebês não amamentados que apresentavam desnutrição proteico-energética (DPE) e retardo de crescimento, pareados por idade e sexo, com o objetivo de realizar uma comparação entre o padrão de GH e IGF-1 nesses pacientes com deficiência nutricional e o das crianças portadoras de PC. Para o paciente com DPE ser incluído no estudo, seus valores estimados de ingestão energética e proteica deveriam ser inferiores a 1.074 kcal/24 h (ou 4.494 kJ /24 h) e 21 g/24 h, respectivamente¹¹. O grupo DPE consistiu em 30 crianças com idade média de 1,73±0,39 anos (11 meninos e 19 meninas), recrutadas no ambulatório de desnutrição infantil.

Além disso, 30 crianças aparentemente saudáveis, pareadas por idade e sexo, com idade média de 1,9±0,49 anos (16 meninos e 14 meninas) e parâmetros normais de crescimento que estavam no Mansoura University Children's Hospital para um *check-up* médico de rotina foram incluídas como um grupo controle normal (grupo REF).

Este estudo foi aprovado pelo comitê local de ética da Faculdade de Medicina de Mansoura, e um termo de consentimento informado foi assinado pelos pais de todos os participantes.

Critérios de exclusão

Foram excluídas do estudo crianças com síndromes genéticas, anomalias cromossômicas, doenças neurodegenerativas, erros inatos do metabolismo, qualquer anomalia endócrina que não a deficiência de GH, outras condições médicas que comprovadamente influenciam no crescimento ou que causam déficit de crescimento de origem orgânica, e crianças portadoras de PC que estivessem enfrentando situações de natureza crítica e aguda (internação de emergência), apresentando convulsões resistentes que afetassem o nível de consciência ou infecções graves. Além disso, também foram excluídos do estudo pacientes com PC associada a condições que confundissem a avaliação acurada do crescimento linear (por exemplo, contraturas, escoliose, espasticidade acentuada), e pacientes com ingestão alimentar oral ou retenção precárias devido a qualquer motivo (por exemplo, problemas alimentares, disfunção motora oral, alimentação por sonda nasogástrica ou de gastrostomia, doença do refluxo gastroesofágico, e vômito ou diarreia persistente). Qualquer caso de PC ou DPE com história de prematuridade, baixo peso ao nascer ou retardo de crescimento intrauterino foi excluído do estudo. Não puderam participar do estudo os casos de DPE causados por ou associados a qualquer doença orgânica e não relacionados à deficiência nutricional isolada ou pura.

Medições antropométricas

Todas as crianças foram submetidas a medições antropométricas, incluindo as relações peso-idade, estatura-idade, perímetro cefálico-idade e peso-estatura, além do perímetro braquial. Para a medição da estatura (posição ortostática) e sem sapatos, foi utilizado um estadiômetro Harpenden (Holtain Ltd). O comprimento (posição deitada) das crianças pequenas e das portadoras de PC incapazes de permanecer em pé na balança foi registrado por meio de uma mesa de medição digital. Apenas três crianças com PC, 10 crianças com DPE e 17 crianças normais do grupo REF tiveram suas estaturas medidas em posição ortostática com ambos os pés no chão. As demais crianças de cada grupo tiveram o seu comprimento medido quando estavam deitadas na posição supina. As medições de peso ($\pm 0,1$ kg) foram realizadas em uma balança comum, com as crianças vestindo pouca roupa.

Coleta das amostras

Foi obtido um bom acesso venoso, um enfermeiro e um médico estiveram presentes durante todo o procedimento, e foram disponibilizados equipamentos para ressuscitação. Foi coletada amostra de sangue venoso de todas as crianças 30 minutos antes do estímulo com insulina. O soro separado foi armazenado a -70 °C para a determinação dos níveis basais de GH e IGF-1. A resposta do GH ao estímulo foi avaliada por meio do teste de hipoglicemia insulínica ($0,1$ UI/kg), após hospitalização de nossos pacientes e controles como forma de garantir que o teste

fosse realizado em condições rigorosas de vigilância e utilizando-se precauções de segurança. Quando o estímulo hipoglicêmico atingiu níveis adequados (isto é, a glicemia caiu para < 40 mg/dL após uma série de verificações do nível de glicose no sangue com um monitor de glicemia fabricado pela Abbott Diabetes Care Inc., Alameda, EUA), foram colhidas três amostras de sangue para medição da resposta do GH ao teste de provocação (em intervalos de 30 minutos durante uma hora e meia), e o soro separado foi mantido a -70 °C para determinação do maior nível de GH, ou pico de GH. Um nível de GH inferior a 10 ng/mL após teste de estímulo do GH com insulina foi definido como secreção subnormal de GH¹².

Determinação dos níveis séricos de GH

Tanto o nível basal de GH como o seu nível após estímulo, expressos em ng/mL, foram determinados em pacientes e controles por ensaio imunométrico quimioluminescente em fase sólida utilizando-se o autoanalisador Immulite fornecido pela Siemens (EUA).

Ensaio de IGF-1 sérico

O IGF-1 sérico, expresso em ng/mL, foi determinado na mesma amostra coletada para a realização do teste de GH basal, pelo método ELISA (*enzyme linked immunosorbent assay*). Os materiais foram fornecidos pela empresa Diagnostic Systems Laboratories, Inc., Webster, EUA.

Tamanho da amostra, poder do estudo e análise estatística

O tamanho da amostra foi calculado pelo programa Epi-Info. A média e o desvio padrão hipotéticos do GH foram de $3,0$ e $1,5$, respectivamente. A média da hipótese nula foi de $2,0$. O intervalo de confiança e o erro alfa foram estabelecidos em 95% e $0,05$, respectivamente. O erro beta foi estabelecido em $0,20$, então o poder do estudo foi de 80% . O tamanho estimado da amostra foi de 25 bebês em cada grupo, mas aumentamos a amostra para 30 a fim de prevenir possíveis desistências e abandonos.

A análise estatística foi realizada por meio do programa SPSS versão 10 . Os dados qualitativos foram expressos como números e porcentagens. O teste qui-quadrado com correção de Yates foi utilizado para testar a significância dos dados qualitativos. O teste de Kolmogorov-Smirnov foi utilizado para determinar a distribuição dos dados. Quando os dados eram paramétricos, foi utilizado o teste F (*one-way ANOVA*) para a comparação entre mais de dois grupos, e o teste *t* para a comparação entre dois grupos. O teste de Kruskal-Wallis H e o teste de Mann-Whitney U foram utilizados para comparar dados não paramétricos de mais de dois grupos e de dois grupos, respectivamente. O teste de correlação de postos de Spearman foi realizado para analisar a relação entre variáveis. O teste de Bonferroni foi

utilizado para correção dos valores de p. Foi considerado significativo um valor de p igual ou inferior a 0,05.

Resultados

Os dados demográficos e os parâmetros de crescimento dos indivíduos analisados encontram-se resumidos na Tabela 1.

Foram encontradas diferenças significativas nas medidas antropométricas entre os grupos analisados pelo teste de Kruskal-Wallis H ($p < 0,001$). Uma análise estatística mais detalhada com teste de Mann-Whitney U, que comparou pares de grupos, e correção de Bonferroni (p c) demonstrou que o grupo REF apresentou parâmetros de crescimento significativamente melhores, refletidos em índices menores de desvio negativo dos escores z peso/idade, estatura/idade e peso/estatura, se comparado tanto ao grupo DPE quanto ao grupo PC-R ($p < 0,001$). O grupo PC-N apresentou índices significativamente menores de desvio negativo dos escores z peso/idade, estatura/idade e peso/estatura se comparado tanto ao grupo DPE como ao grupo PC-R ($p < 0,001$ para o escore z peso/idade, $p < 0,036$ e $p < 0,001$ para o escore z estatura/idade, e $p < 0,001$ para o escore z peso/estatura). O grupo REF apresentou índices significativamente menores de desvio negativo dos escores z estatura/idade e peso/estatura do que o grupo PC-N ($p < 0,001$), e não foi encontrada diferença significativa no escore z peso/idade ($p < 0,99$), escore z estatura/idade ($p < 0,42$), e escore z peso/estatura ($p < 0,54$) entre os grupos PC-R e DPE.

Quanto à ingestão energética e proteica/24 h, obtidas a partir de recordatório alimentar de 3 dias, o grupo REF apresentou níveis significativamente maiores de ingestão energética e proteica do que os grupos DPE, PC-N e PC-R ($p < 0,001$). Os grupos PC-N e PC-R tiveram níveis significativamente maiores de ingestão energética e proteica do que o grupo DPE ($p < 0,001$), e não foi encontrada diferença significativa na ingestão energética e proteica ($p < 0,99$) entre os grupos PC-N e PC-R (Tabela 2).

O grupo dos pacientes com DPE apresentou níveis basais mais elevados de GH se comparado aos grupos PC-N, PC-R e REF ($p < 0,15$, $p < 0,001$ e $p < 0,001$, respectivamente). Tanto o grupo PC-N como o grupo PC-R apresentaram diferenças não significativas nos níveis basais de GH se comparados ao grupo REF ($p < 0,99$) (Tabela 3).

Após o teste de estímulo com insulina, o grupo PC-R apresentou valores de GH significativamente menores se comparado ao grupo REF ($p < 0,04$), e observou-se um menor pico de GH nos grupos PC-N e DPE se comparados ao grupo REF ($p < 0,24$ e $p < 0,21$, respectivamente). Foi encontrada uma diferença não significativa com relação ao pico de GH entre os grupos PC-N e PC-R se comparados ao grupo DPE ($p < 0,99$). Houve diferença não significativa nos níveis de GH no início do estudo e após estímulo com insulina entre os grupos PC-N e PC-R ($p < 0,99$) (Tabela 3).

O grupo dos pacientes com PC-R apresentou valores de IGF-1 significativamente menores se comparado ao grupo REF ($p < 0,001$), enquanto que o grupo PC-N apresentou diferença não significativa nos níveis de IGF-1 se comparado

Tabela 1 - Dados demográficos e medidas antropométricas dos grupos analisados

	PC-N (n = 7)	PC-R (n = 23)	DPE (n = 30)	REF (n = 30)	p
Idade* (Média ± DP) (anos)	1,89±0,57	1,86±0,48	1,73±0,39	1,9±0,49	0,43
Gênero† Masculino/feminino	3/4	10/13	11/19	16/14	0,13
Perímetro cefálico‡ (Média ± DP) (cm)	47,14±1,95	45,6±2,48	38,5±3,45	47,2±3,91	< 0,001
Perímetro braquial (Média ± DP) (cm)	16,57±0,97	15,54±1,31	12,37±3,54	15,06±1,08	< 0,001
Escore z peso/idade‡ (Média ± DP)	-0,36±0,59	- 2,72±2,06	-3,11±1,19	0,21±0,96	< 0,001
Escore z estatura/idade‡ (Média ± DP)	0,35±0,82	-1,7±1,15	-3,48±2,05	-0,17±0,61	< 0,001
Escore z peso/estatura‡ (Média ± DP)	-1,95±0,75	-4,21±1,2	-3,1±0,82	-1,1±0,33	< 0,001

DP = desvio padrão; DPE = grupo dos pacientes com desnutrição proteico-energética; PC-N = grupo com paralisia cerebral e crescimento normal; PC-R = grupo com paralisia cerebral e retardo de crescimento; REF = grupo controle normal.

* Teste F (one-way ANOVA).

† Teste qui-quadrado para dados qualitativos.

‡ O teste de Kruskal-Wallis H foi utilizado para todos os outros dados quantitativos.

ao grupo REF ($p = 0,99$) e valores mais elevados de IGF-1 se comparado ao grupo PC-R ($p = 0,2$). O grupo dos pacientes com PC-N apresentou níveis significativamente mais elevados de IGF-1 se comparado ao grupo com DPE ($p < 0,001$), enquanto que o grupo PC-R apresentou

diferença não significativa nos níveis de IGF-1 se comparado ao grupo DPE ($p = 0,99$) (Tabela 3).

O grupo dos pacientes com DPE apresentou níveis mais baixos de GH após teste de estímulo do GH com insulina do que os observados no grupo REF ($p = 0,2$). Os valores de

Tabela 2 - Comparação entre os grupos analisados em termos de ingestão energética e proteica/24 h, obtidas a partir de recordatório alimentar de 3 dias

Variáveis	PC-N (n = 7)	PC-R (n = 23)	DPE (n = 30)	REF (n = 30)	Valores de p					
					PC-N versus PC-R	PC-N versus DPE	PC-N versus REF	PC-R versus DPE	PC-R versus REF	DPE versus REF
Ingestão energética (Kcal/24 h)										
(Média ± DP)	1.244±289	1.178±354	511±128	1.694±530	p = 0,65 pc = 0,99	p < 0,001* pc < 0,001*	p < 0,001* pc < 0,001*	p < 0,001* pc < 0,001*	p < 0,001* pc < 0,001*	p < 0,001* pc < 0,001*
Ingestão proteica (g/24 h)										
(Média ± DP)	25±8	23±6	15±4	26±7	p = 0,48 pc = 0,99	p < 0,001* pc < 0,001*	p < 0,001* pc < 0,001*	p < 0,001* pc < 0,001*	p < 0,001* pc < 0,001*	p < 0,001* pc < 0,001*

DP = desvio padrão; DPE = grupo dos pacientes com desnutrição proteico-energética; p = correção de Bonferroni; PC-N = grupo com paralisia cerebral e crescimento normal; PC-R = grupo com paralisia cerebral e retardo de crescimento; REF = grupo controle normal.

* Teste F (teste *one-way* ANOVA), seguido por correção menos significativa (p) e correção de Bonferroni (pc).

Tabela 3 - Comparação entre os grupos analisados com relação aos níveis de GH basal, de pico de GH após estímulo com insulina e de IGF-1

Variáveis	PC-N (n = 7)	PC-R (n = 23)	DPE (n = 30)	REF (n = 30)	Valores de p					
					PC-N versus PC-R	PC-N versus DPE	PC-N versus REF	PC-R versus DPE	PC-R versus REF	DPE versus REF
* GH basal (ng/mL)										
Mediana (IQ)	1,1 (0,46-4,3)	1,2 (0,87-1,7)	4,3 (2,2-5,8)	1,5 (1-2,4)	p = 0,84 pc = 0,99	p = 0,026 [†] pc = 0,156	p = 0,8 pc = 0,99	p < 0,001 [†] pc < 0,001 [†]	p = 0,59 pc = 0,99	p < 0,001 [†] pc < 0,001 [†]
* Pico de GH (ng/mL)										
Mediana (IQ)	3,6 (1-9)	4,1 (2,2-9,5)	4,5 (3-11,25)	12 (9-14)	p = 0,41 pc = 0,99	p = 0,53 pc = 0,99	p = 0,04 [†] pc = 0,24	p = 0,49 pc = 0,99	p = 0,007 [†] pc = 0,042 [†]	p = 0,036 [†] pc = 0,21
* IGF-1 (ng/mL)										
Mediana (IQ)	217 (155-264)	129 (110-213)	123 (113,5-146)	214 (147-284)	p = 0,037 [†] pc = 0,21	p < 0,001 [†] pc < 0,001 [†]	p = 0,73 pc = 0,99	p = 0,28 pc = 0,99	p < 0,001 [†] pc < 0,001 [†]	p < 0,001 [†] pc < 0,001 [†]

DPE = grupo de pacientes com desnutrição proteico-energética; GH = hormônio de crescimento; IQ = intervalo interquartil; pc = correção de Bonferroni; PC-N = grupo com paralisia cerebral e crescimento normal; PC-R = grupo com paralisia cerebral e retardo de crescimento; REF = grupo controle normal.

* A diferença significativa foi encontrada entre os grupos analisados ($p < 0,001$) por meio do teste de Kruskal-Wallis H, seguido pela comparação entre cada par de grupos utilizando o teste de Mann-Whitney U.

[†] $p \leq 0,05$ é considerado significativo.

IGF-1 do grupo DPE foram significativamente menores do que os encontrados no grupo REF ($p < 0,001$) (Tabela 3).

A porcentagem de casos que apresentaram aumento de GH ≥ 10 ng/mL após estímulo com insulina foi menor nos grupos PC-N, PC-R e DPE se comparada à do grupo REF ($p < 0,06$, $p < 0,001$ e $p < 0,02$, respectivamente) (Tabela 4).

Estudos de correlação não revelaram dados significativos, a não ser uma correlação significativamente positiva entre os níveis de IGF-1 e o escore z estatura/idade ($r = 0,92$, $p < 0,001$) em ambos os grupo com PC e uma correlação significativamente negativa entre o sistema de classificação da função motora grossa e escore z peso/idade ($r = -0,51$, $p = 0,01$) em ambos os grupos com PC.

Discussão

Durante muitos anos, o tamanho pequeno e o baixo peso foram aceitos pelos clínicos como parte da deficiência da criança com PC. No entanto, todos os esforços devem ser feitos para superar o problema da má alimentação e do retardo de crescimento em portadores de PC¹³. O crescimento pode ser subótimo em crianças com PC, apesar de um manejo alimentar adequado. Possíveis mecanismos podem incluir anomalias no eixo hipotálamo-hipófise, carência psicossocial, e uma interação entre estado nutricional subótimo e anormalidades no sistema nervoso central⁷. Portanto, buscamos com este trabalho analisar o eixo GH-IGF-1 como possível fator não nutricional para o retardo de crescimento em crianças com PC.

Neste estudo, o grupo DPE apresentou valores basais significativamente mais elevados de GH se comparado aos grupos PC-R e REF ($p < 0,001$), tendência semelhante à observada no grupo DPE, que apresentou níveis mais elevados de GH do que o grupo PC-N ($p < 0,15$), mas foi observada uma diferença não significativa entre os grupos PC-N e PC-R

e os controles normais. Isso ficou evidente em outros estudos nos quais o nível basal de GH era significativamente mais elevado em pacientes desnutridos do que em controles^{14,15}. Além disso, tal fato assinala que os pacientes com PC que selecionamos, seja no grupo PC-N ou no PC-R, não devem sofrer de deficiência nutricional visível ou grave como os pacientes desnutridos, pois, se sofressem, apresentariam níveis basais de GH tão elevados quanto os dos pacientes com DPE, ou pode haver um elemento na resposta hipofisária subnormal à deficiência nutricional em crianças com PC que faz com que elas se comportem de forma mais parecida com os controles normais a esse respeito.

Após o teste de estímulo com insulina, o grupo PC-R apresentou valores de GH significativamente menores se comparado ao grupo REF ($p < 0,04$), e observou-se uma tendência semelhante com relação ao pico de GH, que apresentou valores mais baixos nos grupos PC-N e DPE se comparados ao grupo REF ($p < 0,24$ e $p < 0,21$, respectivamente). Foi encontrada uma diferença não significativa entre os grupos PC-N e PC-R e o grupo DPE. No entanto, o aumento na resposta observado nos grupos PC-N e PC-R, que pode ser comparável entre os dois grupos, foi melhor do que o observado no grupo DPE, apesar de a resposta não ter sido tão elevada quanto a dos controles normais e ainda ser considerada como secreção subnormal de GH. Esses achados podem indicar que os pacientes com DPE não foram capazes de obter uma resposta adequada do GH ao estímulo com hipoglicemia insulínica, conforme também observou Günöz et al.¹⁶. Nos portadores de PC, a doença pode estar relacionada a uma resposta hipofisária subnormal, o que é evidenciado pelo nível significativamente menor de GH basal em nossos pacientes com PC se comparados aos pacientes com DPE, especialmente se considerarmos a possibilidade de uma deficiência nutricional não identificada no grupo PC-R. Além disso, os valores de GH após estímulo foram significativamente menores no grupo PC-R se comparados aos do grupo

Tabela 4 - Comparação entre os grupos analisados com relação à porcentagem de casos que apresentaram aumento do hormônio de crescimento ≥ 10 ng/mL após estímulo com insulina

Variáveis	PC-N (n = 7)	PC-R (n = 23)	DPE (n = 30)	REF (n = 30)	Valores de p [†]					
					PC-N versus PC-R	PC-N versus DPE	PC-N versus REF	PC-R versus DPE	PC-R versus REF	DPE versus REF
					<10 ng/mL n (%)	6 (85,7)	21 (91,3)	21 (70)	9 (30)	p = 0,66
≥ 10 ng/mL n (%)	1 (14,3)	2 (8,7)	9 (30)	21 (70)	pc = 0,99	pc = 0,99	pc = 0,06	pc = 0,48	pc < 0,001*	pc = 0,024*

DPE = grupo de pacientes com deficiência proteico-energética; p c = correlação de Bonferroni; PC-N = grupo com paralisia cerebral e crescimento normal; PC-R = grupo com paralisia cerebral e retardo de crescimento; REF = grupo controle normal.

* $p \leq 0,05$ é considerado significativo.

† Teste qui-quadrado.

REF ($p < 0,04$), e até mesmo as crianças com PC-N não foram capazes de aumentar significativamente os níveis de GH (≥ 10 ng/mL) e apresentaram pico de GH mais baixo do que o dos controles normais. Além disso, a porcentagem de casos que atingiram nível de GH ≥ 10 ng/mL após estímulo com insulina foi menor nos grupos PC-N e PC-R se comparada à porcentagem observada no grupo REF ($p < 0,06$ e $p < 0,001$ respectivamente). Essa secreção subnormal de GH parece ser lógica, visto que lesões cerebrais graves em portadores de PC podem afetar vários neurotransmissores envolvidos no controle do GH¹.

Quanto aos valores de IGF-1, encontramos níveis significativamente menores de IGF-1 em crianças portadoras de PC-R se comparadas aos controles normais, o que também foi observado em outros estudos^{1,17-19} nos quais a PC em crianças esteve associada a níveis menores de IGF-1. Além disso, assim como em outros estudos²⁰, foram observados níveis significativamente menores de IGF-1 no grupo DPE se comparado aos controles. A diminuição na ingestão energética e proteica, no tecido adiposo e nos níveis séricos de IGF-1 em crianças com DPE pode resultar em redução na secreção de leptina, o que possivelmente leva ao início da ingestão de alimentos ao aumentar o apetite e estimular a secreção de cortisol e GH, com aumento significativo nos níveis basais de GH¹⁵.

Além disso, nossos achados foram reforçados pelos de Hayashi et al.²¹, os quais relataram que os pacientes com PC do tipo espástica apresentaram respostas subnormais ao hormônio liberador do GH, embora seus níveis de somatomedina C estivessem normais, e concluíram que a PC do tipo espástica esteve associada a uma redução na reserva hipofisária de GH. Mais ainda, a terapia de GH levou a um aumento no crescimento de uma menina de baixa estatura com PC, mesmo sem deficiência documentada de GH; sendo assim, o tratamento com GH pode ser benéfico para crianças portadoras de PC⁶.

Este estudo demonstrou uma certa discrepância entre os níveis de GH e IGF-1. O grupo de pacientes com DPE apresentou um nível basal mais elevado de GH, apesar de ter níveis de IGF-1 significativamente menores se comparados aos dos grupos PC-N e REF. Da mesma forma, o grupo PC-R apresentou níveis de IGF-1 inferiores aos do grupo PC-N, sem diferença significativa entre ambos os grupos com relação aos níveis de GH no início do estudo ou após estímulo com insulina. Essa discrepância pode ser explicada se considerarmos os diferentes fatores que regulam o IGF-1, incluindo a influência hormonal (GH)²², hiperresponsividade ao GH²³, e fatores nutricionais²⁴. A resistência periférica ao GH causada pela desnutrição pode ser responsável, pelo menos em parte, pela redução nos níveis de IGF-1 nos pacientes com DPE. Além disso, o estado nutricional é um fator essencial na modulação da hiperresponsividade, especialmente do fígado, ao GH e a produção de IGF-1 resultante²⁵. Portanto, os níveis de IGF-1 do grupo PC-N e dos controles normais foram praticamente semelhantes, o que pode estar relacionado a um melhor estado nutricional e ao consumo alimentar mais adequado no grupo PC-N se comparado ao grupo PC-R, ao mesmo tempo em que os níveis dos grupos PC-R e DPE

também foram semelhantes, muito provavelmente devido à coexistência, no grupo PC-R, de uma deficiência nutricional significativa não identificada subjacente à PC e semelhante à deficiência nutricional pura observada nos pacientes com DPE. Embora tivéssemos tentado incluir portadores de PC com ingestão energética e proteica com valores estimados acima da ingestão diária de energia e proteína para crianças com idade entre 1 e 3 anos, a fim de excluir o fator nutricional do retardo de crescimento, pareceu que os pacientes com PC-R apresentaram deficiência nutricional coexistente, o que pode ser explicado por uma possível superestimativa do consumo alimentar por parte dos pais, pois nos baseamos em um recordatório alimentar de 3 dias para estimar a ingestão energética e proteica. Isso também foi observado em outros estudos, os quais demonstraram que a percepção dos pais sobre a alimentação das crianças com PCP não era tão acurada quanto eles pensavam²⁶.

Por fim, vale a pena mencionar que nosso estudo é único no que diz respeito à avaliação do eixo GH/IGF-1 como um possível fator não nutricional para o retardo de crescimento em crianças pequenas menores de 2 anos portadoras de PC comparadas a crianças com DPE que apresentavam um modelo de retardo de crescimento relacionado à deficiência nutricional como um fator isolado. Isso nos permitiu perceber a diferença intergrupos em relação ao eixo GH/IGF-1 de forma mais clara e precisa do que se a comparação do eixo tivesse sido realizada apenas entre crianças portadoras de PC e controles saudáveis. Então, se o retardo de crescimento na PC estivesse relacionado apenas a fatores nutricionais, as alterações no eixo GH/IGF-1 teriam sido exatamente iguais às verificadas no grupo DPE, mas as diferenças observadas entre as crianças com PC e com DPE apontaram para anomalias nesse eixo.

Conclusões

Os pacientes com PC-R não demonstraram a mesma resposta basal elevada do GH apresentada pelos pacientes com DPE, e responderam de forma inadequada ao teste de estímulo com insulina, mas apresentaram níveis de IGF-1 comparáveis aos dos pacientes com DPE. Por outro lado, os pacientes com PC-N tiveram comportamento semelhante aos dos controles normais com relação aos níveis de GH basal e IGF-1, mas não responderam adequadamente ao teste de estímulo com insulina como os controles normais. O grupo DPE apresentou GH basal elevado e IGF-1 baixo. Esses achados sugerem que fatores não nutricionais contribuem para o retardo de crescimento em crianças com PC. Tais achados também podem promover estudos multicêntricos mais amplos que utilizem GH ou IGF-1 para auxiliar no manejo do retardo de crescimento em crianças com PC, o que certamente melhorará o seu estado geral de saúde.

Referências

1. Devesa J, Casteleiro N, Rodicio C, López N, Reimunde P. *Growth hormone deficiency and cerebral palsy*. Ther Clin Risk Manag. 2010;6:413-8.

2. Stevenson RD, Conaway M, Chumlea WC, Rosenbaum P, Fung EB, Henderson RC, et al. [Growth and health in children with moderate-to-severe cerebral palsy](#). *Pediatrics*. 2006;118:1010-8.
3. Stevenson RD, Roberts CD, Vogtle L. The effects of non-nutritional factors on growth in cerebral palsy. *Dev Med Child Neurol*. 1995;37:124-30.
4. Clayton PE, Hall CM. [Insulin-like growth factor I levels in healthy children](#). *Horm Res*. 2004;62:2-7.
5. Coniglio SJ, Stevenson RD. Growth hormone deficiency in two children with cerebral palsy. *Dev Med Child Neurol*. 1995;37:1013-5.
6. Shim ML, Moshang T Jr, Oppenheim WL, Cohen P. Is treatment with growth hormone effective in children with cerebral palsy? *Dev Med Child Neurol*. 2004;46:569-71.
7. Coniglio SJ, Stevenson RD, Rogol AD. Apparent growth hormone deficiency in children with cerebral palsy. *Dev Med Child Neurol*. 1996;38:797-804.
8. Palisano R, Rosenbaum P, Walter S, Russell D, Wood E, Galuppi B. Development and reliability of a system to classify gross motor function in children with cerebral palsy. *Dev Med Child Neurol*. 1997;39:214-23.
9. deOnis M, Habicht JP. [Anthropometric reference data for international use: recommendations from a World Health Organization Expert Committee](#). *Am J Clin Nutr*. 1996;64:650-8.
10. Nutrition Institute. *Food composition tables for Egypt*. Cairo: Cairo University; 1996.
11. Heird WC. Nutritional requirements. In: Kliegman RM, Stanton B, St. Geme J, Schor N, Behrman RE, eds. *Nelson textbook of pediatrics*. Philadelphia, PA: W. B. Saunders; 2010. p.153-7.
12. Parks JS. Hypopituitarism. In: Kliegman RM, Stanton B, St. Geme J, Schor N, Behrman RE, eds. *Nelson textbook of pediatrics*. Philadelphia, PA: W. B. Saunders; 2010. p. 1847-53.
13. Amundson JA, Sherbondy A, Van Dyke DC, Alexander R. Early identification and treatment necessary to prevent malnutrition in children and adolescents with severe disabilities. *J Am Diet Assoc*. 1994;94:880-3.
14. Gianotti L, Lanfranco F, Ramunni J, Destefanis S, Ghigo E, Arvat E. [GH/IGF-I axis in anorexia nervosa](#). *Eat Weight Disord*. 2002;7:94-105.
15. Kilic M, Taskin E, Ustundag B, Aygun AD. [The evaluation of serum leptin level and other hormonal parameters in children with severe malnutrition](#). *Clin Biochem*. 2004;37:382-7.
16. Günöz H, Neyzi O, Sencer E, Molvalilar S, Argun A. Growth hormone secretion in protein energy malnutrition. *Acta Paediatr Scand*. 1981;70:521-6.
17. Ali O, Shim M, Fowler E, Cohen P, Oppenheim W. [Spinal bone mineral density, IGF-1 and IGF1BP-3 in children with cerebral palsy](#). *Horm Res*. 2007;68:316-20.
18. Hamza RT, Ismail MA, Hamed AI. [Growth hormone deficiency in children and adolescents with cerebral palsy: relation to gross motor function and degree of spasticity](#). *Pak J Biol Sci*. 2011;14:433-40.
19. Kuperminc MN, Gurka MJ, Houlihan CM, Henderson RC, Roemmich JN, Rogol AD, et al. [Puberty, statural growth, and growth hormone release in children with cerebral palsy](#). *J Pediatr Rehabil Med*. 2009;2:131-41.
20. Haspolat K, Ece A, Gürkan F, Atamer Y, Tutanc M, Yolbaş I. [Relationships between leptin, insulin, IGF-1 and IGF1BP-3 in children with energy malnutrition](#). *Clin Biochem*. 2007;40:201-5.
21. Hayashi Y, Shiraishi T, Tani J, Araki K, Kurashige T. [Pituitary reserve of growth hormone in adolescent patients with cerebral palsy and mental retardation](#). *No To Hattatsu*. 1989;21:239-44.
22. Benbassat C, Shoba LN, Newman M, Adamo ML, Frank SJ, Lowe WL Jr. [Growth hormone-mediated regulation of insulin-like growth factor I promoter activity in C6 glioma cells](#). *Endocrinology*. 1999;140:3073-81.
23. Rabkin R. [Nutrient regulation of insulin-like growth factor-I](#). *Miner Electrolyte Metab*. 1997;23:157-60.
24. Stein K, Vasquez-Garibay E, Kratzsch J, Romero-Velarde E, Jahreis G. Influence of nutritional recovery on the leptin axis in severely malnourished children. *J Clin Endocrinol Metab*. 2006;91:1021-6.
25. Naranjo WM, Yakar S, Sanchez-Gomez M, Perez AU, Setser J, LeRoith D. [Protein calorie restriction affects nonhepatic IGF-I production and the lymphoid system: studies using the liver-specific IGF-I gene-deleted mouse model](#). *Endocrinology*. 2002;143:2233-41.
26. Fung EB, Samson-Fang L, Stallings VA, Conaway M, Liptak G, Henderson RC, et al. Feeding dysfunction is associated with poor growth and health status in children with cerebral palsy. *J Am Diet Assoc*. 2002;102:361-73.

Correspondência:
 Moustafa A Hegazi, assistant professor of Pediatrics
 Mansoura University Children's Hospital
 El-Gomhoria St.
 PO 35516 - Mansoura - Egipto
 Tel.: +20 (10) 102.0941
 Fax: +20 (50) 223.4092
 E-mail: mhegazi712003@yahoo.co.uk