

Marcelo Muller de Arruda

**EVOLUÇÃO ANTROPOMÉTRICA, ANTECIPAÇÃO PUBERAL E RISCO PARA  
SÍNDROME METABÓLICA EM PACIENTES NASCIDOS PRÉ-TERMO (PT)**

Dissertação apresentada ao Curso de Pós-graduação da Faculdade de Ciências Médicas da Santa Casa de Misericórdia de São Paulo, para obtenção de título de Mestre em Medicina.

SÃO PAULO

2013

Marcelo Muller de Arruda

**EVOLUÇÃO ANTROPOMÉTRICA, ANTECIPAÇÃO PUBERAL E RISCO PARA  
SÍNDROME METABÓLICA EM PACIENTES NASCIDOS PRÉ-TERMO (PT)**

Dissertação apresentada ao Curso de Pós-graduação da Faculdade de Ciências Médicas da Santa Casa de Misericórdia de São Paulo, para obtenção de título de Mestre em Medicina.

Área de concentração- Ciências da Saúde

Orientador- Prof. Dr. Carlos Alberto Longui

SÃO PAULO

2013

## **FICHA CATALOGRÁFICA**

**Preparada pela Biblioteca Central da  
Faculdade de Ciências Médicas da Santa Casa de São Paulo**

Arruda, Marcelo Muller de

Evolução antropométrica, antecipação puberal e risco para síndrome metabólica em pacientes nascidos pré-termo (PT)./ Marcelo Muller de Arruda. São Paulo, 2013.

Dissertação de Mestrado. Faculdade de Ciências Médicas da Santa Casa de São Paulo – Curso de Pós-Graduação em Ciências da Saúde.

Área de Concentração: Ciências da Saúde

Orientador: Carlos Alberto Longui

1. Prematuro 2. Puberdade 3. Antropometria 4. Síndrome X metabólica

BC-FCMSCSP/39-13

## DEDICATÓRIA

Ao meu pai, Antonio e à minha mãe, Ana, que durante toda minha vida me incentivaram nas conquistas profissionais, sempre me ensinando o caminho da honestidade, integridade e da verdade. São certamente os grandes responsáveis pelas minhas vitórias.

## **AGRADECIMENTOS**

Ao meu orientador, Prof. Dr. Carlos Alberto Longui, pela oportunidade de realização deste sonho e por me fazer acreditar que com trabalho e dedicação podemos atingir nossos objetivos. Agradeço também pelo apoio, amizade, e principalmente pelo incentivo em persistir sempre em busca de um ideal.

À Prof. Dra. Cristiane Kochi, Profa. Adjunto da Unidade de Endocrinologia Pediátrica do Departamento de Pediatria e Puericultura da Irmandade da Santa Casa de São Paulo, pela amizade, apoio e que tanto me ajudou com suas idéias, sugestões e esclarecimentos, mesmo antes do início da realização deste trabalho.

Ao Prof. Dr. Paulo Roberto Pachi, Prof. Responsável pelo Ambulatório de Seguimento de Prematuros do Departamento de Pediatria e Puericultura da Irmandade da Santa Casa de São Paulo, pela disponibilidade em aceitar minha participação na seleção de seus pacientes para inclusão no projeto.

Aos componentes da Banca de Qualificação, Prof. Dra. Angela Spínola, Prof. Dra. Cristiane Kochi e Prof. Dr. Vinicius Nahime Brito, pelas excelentes sugestões e opiniões.

Às equipes da Pós Graduação pelos esclarecimentos de dúvidas e orientações.

À Faculdade de Ciências Médicas da Santa Casa de São Paulo e a Irmandade da Santa Casa de São Paulo, pela oportunidade de realizar este trabalho.

E meus agradecimentos a amigos e colegas de profissão que, de alguma maneira, contribuíram para realização deste trabalho.

## LISTA DE FIGURAS

FIGURA 1: Avaliação evolutiva do Escore Z de estatura de meninas nascidas PT-PIG ou AIG.....	17
FIGURA 2: Avaliação evolutiva do Escore Z de IMC de meninas nascidas PT-PIG ou AIG.....	18
FIGURA 3: Avaliação evolutiva do Escore Z de estatura de meninos nascidos PT-PIG ou AIG.....	22
FIGURA 4: Avaliação evolutiva do Escore Z de IMC de meninos nascidos PT-PIG ou AIG.....	23
FIGURA 5: Diferença de tempo (em anos) entre o início das características puberais observados nas crianças nascidas pré-termo e a idade mediana esperada para o início de tais características puberais de acordo com Marshall Tanner e com Anita Coli.....	31
FIGURA 6: Comparação nos níveis de DHEA-S entre crianças nascidas pré-termo (estudo em questão) e população normal .....	33
FIGURA 7: Comparação quanto ao ZIMC entre crianças nascidas pré-termo com e sem antecipação puberal.....	35
FIGURA 8: Comparação quanto a porcentagem de gordura corporal entre crianças nascidas pré-termo com e sem antecipação puberal.....	36
FIGURA 9: Comparação quanto a relação CA/Est entre crianças nascidas pré-termo com e sem antecipação puberal.....	37

FIGURA 10: Comparação quanto ao Índice de Homa entre crianças nascidas pré-termo com e sem antecipação puberal.....38

## LISTA DE TABELAS

TABELA 1 - Variáveis obtidas no período neonatal: peso de nascimento (g), comprimento de nascimento (cm), Z do comprimento de nascimento, boletim de Apgar, perímetro cefálico e idade gestacional de MENINAS nascidas PT-PIG ou AIG. ....	15
TABELA 2 - Estatura (cm) e Peso (kg) de MENINAS nascidas PT-PIG ou AIG em sua última avaliação e Estatura dos correspondentes pais.....	16
TABELA 3 - Evolução da média (DP) do escore Z de estatura de MENINAS PT-PIG ou AIG durante a infância.....	17
TABELA 4 - Evolução da média (DP) do escore Z de IMC de MENINAS PT-PIG ou AIG durante a infância .....	18
TABELA 5 - Pressão arterial sistólica e diastólica, estatura sentada, concentrações séricas de glicemia, insulina, PCR , perfil lipídico e porcentagem de gordura pela composição corporal no momento da avaliação clínica de MENINAS PT-PIG e AIG.....	19
TABELA 6 - Estádio puberal, concentrações de LH, FSH, Estradiol, DHEAS, idade óssea e idade da menarca no momento da avaliação clínica de MENINAS PT-PIG e AIG.....	19
TABELA 7 - Variáveis obtidas no período neonatal: peso de nascimento (g), comprimento de nascimento (cm), Z do comprimento de nascimento, boletim de Apgar, perímetro cefálico e idade gestacional de MENINOS nascidos PT-PIG ou AIG. ....	20



TABELA 8 - Estatura (cm) e Peso (kg) de MENINOS nascidos PT-PIG ou AIG em sua última avaliação e Estatura dos correspondentes pais.....	20
TABELA 9 - Evolução da média (DP) do escore Z de estatura de MENINOS PT-PIG ou AIG durante a infância .....	21
TABELA 10 - Evolução da média (DP) do escore Z de IMC de MENINOS PT-PIG ou AIG durante a infância .....	22
TABELA 11 - Pressão arterial sistólica e diastólica, estatura sentada, concentrações séricas de glicemia, insulina, PCR , perfil lipídico e porcentagem de gordura pela composição corporal no momento da avaliação clínica de MENINOS PT-PIG e AIG.....	24
TABELA 12 - Estádio puberal, concentrações de LH, FSH, Testosterona, DHEAS e idade óssea no momento da avaliação clínica de MENINOS PT-PIG e AIG.....	24
TABELA 13 - Prevalência de dislipidemia em meninos e meninas nascidos PT-PIG e AIG.....	28
TABELA 14 - Antecipação Puberal em relação à mediana .....	32

## **LISTA DE ABREVIATURAS**

PIG - Pequeno para a idade gestacional

DP - Desvio-Padrão

PT - Pré-termo

IGF - Fator de Crescimento Insulina Símile

GH - Hormônio do Crescimento

DHEA - Dehidropiandrosterona

DHEAS - Dehidropiandrosterona sulfato

RCIU - Retardo de crescimento intra-uterino

ALSPAC - Avon Longitudinal Study of Parents and Children

FSH - Hormônio Folículo estimulante

LH - Hormônio Luteinizante

AIG - Adequado para a idade gestacional

CA - Circunferência abdominal

IMC - Índice de Massa Corpórea

## SUMÁRIO

LISTA DE FIGURAS.....	
LISTA DE TABELAS.....	
LISTA ABREVIATURAS.....	
1- INTRODUÇÃO.....	1
2- CASUÍSTICA E MÉTODOS.....	9
2.1 - Casuística .....	9
2.2 - Avaliação Clínica .....	10
2.3 - Avaliação por imagem .....	12
2.4 - Avaliação laboratorial .....	12
2.5 - Análise Estatística .....	14
3- RESULTADOS .....	15
4- DISCUSSÃO .....	39
5- CONCLUSÃO .....	45
6- ANEXOS.....	46
7- REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS .....	68
FONTES CONSULTADAS.....	77
RESUMO.....	78
ABSTRACT.....	79

## 1- INTRODUÇÃO

Entre 3% e 10% dos nascidos vivos a cada ano são descritos como "pequenos para a idade gestacional" (PIG). Há muitas definições de pequenos para idade gestacional, mas geralmente, o nascer PIG descreve uma criança cujo peso e / ou comprimento ao nascer tenha sido inferior ao mínimo aceito como normal para a idade gestacional e sexo. Esse ponto mínimo às vezes é descrito como o percentil 10, às vezes como o percentil 3 e às vezes como 2 desvios-padrão (DP) abaixo da média <sup>(1)</sup> .

Independente do tamanho ao nascimento, quando em um determinado período de tempo da gestação há evidência ultrasonográfica de crescimento fetal reduzido, o diagnóstico de retardo de crescimento intra-uterino (RCIU) é estabelecido. Estas definições representam termos descritivos e não representam diagnósticos específicos <sup>(2)</sup> .

Os fatores que determinam o nascimento de uma criança PIG incluem causas placentárias, fetais (como síndromes genéticas), maternas (como doenças crônicas) e demográficas (como idade materna, nível de renda e raça) <sup>(3)</sup> .

De forma independente ou associada ao nascer PIG, existem crianças que nascem prematuras ou pré-termo (PT), ou seja, com idade gestacional inferior a 37 semanas. Estas crianças também devem ser acompanhadas em longo prazo, pois apresentam potenciais complicações evolutivas na infância, adolescência e na vida adulta similares às observadas em nascidos PIG <sup>(4-5)</sup> .

O Brasil está entre os dez países com o maior número de partos pré-termo, com 279 mil partos prematuros por ano, cuja taxa corresponde a 9,2%, segundo dados atuais do Ministério da Saúde <sup>(58)</sup> .

Crianças nascidas pré-termo não são apenas de risco para baixa estatura na vida adulta por ausência de recuperação pós-natal do crescimento, mas podem também desenvolver diversos distúrbios metabólicos que determinam significativo impacto sobre sua saúde futura <sup>(6)</sup> . A puberdade é um dos marcos evolutivos do desenvolvimento humano. Não representa apenas o passo em direção à maturidade, mas envolve importantes alterações corporais e comportamentais. Em meninas, estudos anteriores identificaram associação entre retardo do crescimento intra-uterino e desenvolvimento antecipado da puberdade <sup>(7-9)</sup> .

Portanto, o profissional que acompanha crianças nascidas PT deve estar atento aos dados clínicos e laboratoriais que indiquem maior risco de evolução para a síndrome metabólica ou antecipação do desenvolvimento puberal, ocorrendo entre o limite inferior normal de idade (8 anos em meninas e 10 anos em meninos) e a mediana de ocorrência de início puberal para a população geral (10 anos em meninas e 12 anos em meninos) <sup>(10-15)</sup> .

Existem características frequentemente presentes em crianças nascidas PIG, como antecipação da adrenarca e de suas manifestações clínicas principais como o suor axilar com odor e a presença de pelos pubianos. Estes eventos podem vir associados à gonadarca, com antecipação puberal ou mais raramente puberdade precoce <sup>(16)</sup> . Além disso, estudos em curto e longo prazo identificaram entre adultos que nasceram PIG e/ou prematuros alterações associadas como resistência à insulina, doenças cardiovasculares, hipertensão, obesidade, e diabetes tipo 2 <sup>(51-53)</sup> . Outros autores sugerem ainda evolução para ovários policísticos e doença pulmonar obstrutiva <sup>(17-19)</sup> .

A adaptação do feto às condições de subnutrição intra-útero envolve a interação gene-ambiente denominada programação fetal (Barker e Hales 1992). Visando a manutenção de órgãos nobres como cérebro, coração e supra-renais, alguns músculos e vísceras abdominais apresentam hipoperfusão sanguínea com restrição de nutrientes e oxigênio, tendo como resultado final mudanças no metabolismo celular, ação enzimática e expressão de receptores hormonais. Um aspecto interessante na programação fetal é que o ambiente intra-uterino pode modificar a expressão gênica de forma permanente. A adaptação do feto às condições de subnutrição intra-útero envolve alterações endócrinas da insulina, fator de crescimento semelhante à insulina (IGF), hormônio do crescimento (GH), do eixo hipotálamo-hipófise-adrenal e, possivelmente do eixo hipófise-gonadal. A restrição do crescimento pré-natal pode então ser seguida de redefinição permanente dos eixos endócrinos envolvidos no desenvolvimento da puberdade. No entanto, estudos sobre a idade de início, duração e progressão da puberdade em crianças que nasceram PIG são escassos, e os resultados pouco comparáveis, pois foram utilizados diferentes métodos de determinação hormonal e diferentes definições de precocidade, critérios de inclusão ou mesmo tempo de seguimento clínico <sup>(14-18)</sup>.

Foram ainda observados aumento de apetite e da atividade adipocitária, predispondo ao ganho excessivo de peso, redução do número de glomérulos renais e da complacência vascular, associados à hipertensão arterial <sup>(28,41-42)</sup>. Nos nascidos PIG, a redução nas células beta e/ou menor sensibilidade à insulina são fatores predisponentes adicionais ao Diabetes Mellitus. Estudos em animais demonstraram correlação entre retardo do crescimento intra-uterino (RCIU) e mudanças na puberdade. Estudos em humanos identificaram uma tendência secular na época de início da puberdade, culminando com discreta antecipação da menarca. Tais

achados parecem estar associados às mudanças ambientais, melhoria de padrões sócio-econômicos e correção de falta ou ainda excesso de oferta de nutrientes <sup>(54-56)</sup>.

De forma semelhante ao observado na puberdade, as crianças nascidas PIG podem apresentar quadro de adrenarca precoce, definida como a maturação precoce da zona reticular da adrenal, com conseqüente aumento da secreção de esteróides sexuais tais como a dehidroepiandrosterona (DHEA) e seu sulfato (DHEAS). Clinicamente ocorre o aparecimento de suor e odor axilar, com ou sem pelos axilares, seguidos do início de aparecimento dos pelos pubianos (pubarca) <sup>(57)</sup>.

Nas meninas nascidas PIG, pode ocorrer o desenvolvimento isolado da pubarca precoce por antecipação da secreção adrenal de andrógenos, mesmo sem o início da produção dos esteróides gonadais (gonadarca). Ong et al. observaram correlação inversa entre peso ao nascer e as concentrações de DHEAS em diferentes idades pré-puberais. Adicionalmente, crianças nascidas PIG que ganharam peso rapidamente durante a primeira infância tiveram as mais altas concentrações de andrógenos adrenais aos 8 anos de idade <sup>(20-21)</sup>.

Em estudo retrospectivo australiano que incluiu 89 crianças (79 meninas) com pubarca precoce, 65% estavam com sobrepeso ou obesidade no momento do diagnóstico, 35% tinham história de nascimento PIG e 24% de prematuridade. Nesse estudo, tanto prematuridade quanto nascer PIG foram associados com pubarca precoce, sendo a pubarca associada ao sobrepeso ou obesidade, independente da idade gestacional ou tamanho ao nascer. Desta forma, o ganho excessivo de peso na infância pode predispor à pubarca precoce em indivíduos susceptíveis <sup>(22-23)</sup>.

Ong *et al.* relataram o risco em longo prazo para o desenvolvimento de obesidade central e resistência à insulina em recém-nascidos de baixo peso que apresentaram rápido ganho nos primeiros dois anos de vida. Nestas crianças observou-se significativa transição para a adiposidade central e resistência à insulina entre as idades de 2 e 4 anos <sup>(24)</sup>.

Sabe-se que a resistência à insulina pode aumentar a secreção de andrógenos adrenais bem como de IGF-I livre, que por sua vez também aumenta a secreção adrenal <sup>(25)</sup>. Oberfield *et al* avaliaram a relação entre adrenarca precoce, sensibilidade à insulina e risco metabólico em meninas e meninos. Em ambos os grupos houve um aumento de IGF1 livre e maiores níveis de triglicérides, especialmente em crianças obesas com adrenarca prematura, sugerindo que crianças obesas com adrenarca precoce pode ser um grupo de maior risco. Esses autores sugerem que meninos e meninas com adrenarca precoce devem ser acompanhados com o objetivo de identificar o desenvolvimento da resistência à insulina e de suas complicações <sup>(26)</sup>. Ibáñez *et al.* sugeriram que em meninas com história de pubarca precoce e baixo peso ao nascer, a manutenção de peso normal pode impedir o desenvolvimento de alterações metabólicas futuras, bem como do hiperandrogenismo ovariano. Outros autores acreditam que a pubarca precoce possa estar relacionada a variantes genéticas da insulina, diferente sensibilidade androgênica entre as pacientes e ganho excessivo de peso durante a infância, sendo a prematuridade ou restrição intra-uterina do crescimento um fator adjuvante no desenvolvimento de tais complicações metabólicas <sup>(27)</sup>.

A presença de antecipação da idade da menarca também foi observada em prematuros e/ou PIG (Ghirri *et al*, Ibáñez *et al*, Lazar *et al.*) <sup>(27)</sup>. Em avaliação longitudinal na Catalunha de meninas com baixo peso ao nascer, que iniciaram o



desenvolvimento de mamas entre 8 e 9 anos, a menarca ocorreu em média 1,6 anos antes da média de idade esperada, sendo que neste grupo de meninas a estatura final foi 5 cm menor que a observada em meninas cujo peso ao nascer foi adequado. Os trabalhos demonstraram que o menor peso ao nascer, seguido de ganho de peso excessivo na infância, estão associados à antecipação da idade da menarca<sup>(28)</sup>.

Na coorte ALSPAC (Avon Longitudinal Study of Parents And Children) a presença de menarca materna em idades mais precoces foi capaz de prever o crescimento infantil rápido e o aparecimento de obesidade durante a infância. Assim, a menarca pode ser um marcador trans-geracional de um tempo mais rápido de crescimento e desenvolvimento, caracterizado por rápido ganho de peso e estatura, particularmente durante a infância, determinando maior estatura na fase pré-puberal, maturação puberal antecipada e menor estatura final. Este padrão de crescimento está associado ao aumento da massa gorda já na infância e que se prolonga na vida adulta. ALSPAC, também conhecido como "Children of the 90s", tem como objetivo identificar as formas em que a saúde e o desenvolvimento das crianças podem ser melhoradas e realizadas da melhor maneira possível. O projeto é executado pela equipe do estudo ALSPAC da Universidade de Bristol e está seguindo 14.000 crianças que nasceram na área Avon em 1991 e 1992. Os dados foram coletados a partir de mães das crianças durante a gravidez e depois de seus filhos em intervalos regulares durante a sua infância<sup>(28)</sup>.

Esta coorte estuda contribuição dos genes e da dieta no precoce ganho de peso na infância, evolução para obesidade e início precoce da puberdade<sup>(28)</sup>.

Quanto ao perfil hormonal, o crescimento pré-natal restrito tem sido associado ao aumento da secreção de FSH, representando para autores como Ibáñez et al.,

um sinal de resistência gonadal às gonadotrofinas resultante das alterações do processo de programação fetal <sup>(29)</sup> .

Estes resultados sugerem que as meninas com baixo peso possam apresentar menor relação LH / FSH, e maiores valores de estradiol e 17OH-progesterona quando comparadas às meninas nascidas adequadas para idade gestacional. Estas diferenças podem induzir o início mais rápido da puberdade <sup>(29)</sup> .

Meninas com peso normal possuem um padrão estabelecido de progressão através da puberdade, com um tempo médio definido entre a telarca e a menarca, o que define um crescimento puberal total bastante reprodutível, entre 25 e 27 cm. Em contraste, meninas com baixo peso ao nascer tendem a antecipar levemente o início da telarca e progredir de forma relativamente rápida desde a telarca até a menarca, determinando discreta antecipação da menarca e estatura final reduzida <sup>(30-31)</sup> .

Em termos metabólicos, as hipóteses da "origem fetal das doenças do adulto" propõe que as alterações no metabolismo pré ou pós-natal imediato exijam adaptações metabólicas que se mantem de forma permanente, resultando em uma predisposição para a doença metabólica e endócrina na idade adulta (Barker 1990, Lucas 1991, Barker *et al.* 1993) <sup>(17-21)</sup> . Em seres humanos e animais, estas alterações na programação metabólica perinatal podem contribuir para a doença do adulto por alterar a sensibilidade à insulina, e o metabolismo da glicose e dos lípidos <sup>(16,48-50)</sup> . Estudos populacionais demonstraram que indivíduos nascidos PIG tem maior prevalência de doença coronariana aguda (15%) quando comparados aos que nasceram com peso adequado (4%) <sup>(32-33)</sup> .

Tanto o baixo peso ao nascer quanto IMC elevado na idade de 8 anos são preditivos da idade da menarca mais precoce em meninas. A combinação de baixo

peso ao nascer com crescimento pós-natal acelerado é conhecida por estar associada a um risco aumentado de algumas doenças, como diabetes, hipertensão arterial e doença cardiovascular. Além disso, o baixo peso ao nascer e a menarca precoce tem sido demonstrados como fatores de risco para subsequente intolerância à glicose em mulheres com síndrome dos ovários policísticos <sup>(34-40)</sup> .

Recentemente, Ibanez *et al* têm demonstrado que entre as idades de 2-4 anos, as crianças nascidas pequenas para gestacional ganharam mais gordura abdominal e adiposidade corporal e menos massa muscular magra do que as crianças nascidas de tamanho adequado para a idade gestacional. Neste estudo, crianças PIG desenvolveram resistência à insulina com a idade de 4 anos, sugerindo que a regulação da sensibilidade à insulina é alterada em lactentes com restrição de crescimento intra-útero <sup>(29)</sup> .

Portanto, considerando o potencial impacto do nascimento pré-termo sobre o crescimento e desenvolvimento, os objetivos deste estudo são:

- 1) Avaliar de forma prospectiva aspectos antropométricos ( peso, estatura e Índice de Massa Corpórea) de crianças nascidas pré-termo PIG ou AIG.
- 2) Realizar a avaliação clínica e laboratorial de crianças pré-termo tanto PIG quanto AIG, visando avaliar o desenvolvimento puberal neste grupo de pacientes.
- 3) Identificar em crianças pré-termo PIG ou AIG possíveis fatores de risco evolutivo para a síndrome metabólica.

## 2- CASUÍSTICA E MÉTODOS

### 2.1- Casuística

Trata-se de estudo clínico, longitudinal retrospectivo, cuja casuística foi constituída por crianças pré-termo nascidas PIG ou AIG, acompanhadas no Ambulatório de Seguimento de Prematuros do Departamento de Pediatria e Puericultura da Irmandade da Santa Casa de Misericórdia de São Paulo, não tratadas para estatura ou puberdade, sob coordenação do Dr. Paulo Roberto Pachi, iniciado em 1989. Optamos por incluir todos os pacientes num grupo de prematuros, já que a diferença entre PIG e AIG entre os grupos masculino e feminino era pequena. Presencialmente, há fisioterapeutas, acadêmicos, residentes de Pediatria e Neonatologia, além dos professores. No momento, estão em acompanhamento ativo 470 crianças, sendo 199 meninos e 271 meninas. Neste estudo, as crianças foram observadas por período de 6 meses, durante o qual foi realizada anamnese detalhada, exame físico, bem como exames laboratoriais e radiográficos.

Responsáveis e pacientes foram devidamente informados da pesquisa e aceitaram participar após convocação para avaliação clínica e laboratorial, tendo os mesmos assinado o termo de consentimento livre e esclarecido.

Foram considerados prematuros os pacientes nascidos com idade gestacional (IG) inferior a 37 semanas (variando entre 25 e 36 semanas) pelos critérios de avaliação somático-neurológico de Ballard *et al*<sup>(43)</sup>. Foram considerados PIG aqueles com peso e/ou comprimento de nascimento  $\leq -2$  desvios-padrão para a idade gestacional, utilizando os dados de referência de Freeman *et al*<sup>(44)</sup>.

A casuística constou de 41 crianças (22 meninas e 19 meninos), cujo critério de seleção foi a idade no momento da entrevista (entre 8 e 14 anos), já que a

puberdade fisiológica ocorre normalmente neste intervalo de idade, tendo as meninas IC média (DP) = 9,8 (1,2) anos e os meninos IC média (DP) = 11,3 (1,4) anos. Foram convocados para o estudo todos os pacientes que se encontravam nesta faixa de idade e que apresentavam registros de consultas recentes, com dados de endereço e telefone. Não foram incluídos os pacientes sem estas informações ou os que estavam há mais de 5 anos sem seguimento ambulatorial. Todos os demais aceitaram prontamente a participação.

Quanto à idade gestacional, em meninos foram observados valores de idade gestacional média (DP) = 32,6 (3,1) semanas e mediana (p25-p75) = 33,0 (30,2-35,0) semanas. A idade gestacional em meninas foi em média (DP) = 33,0 (2,4) semanas e mediana (p25-p75) = 33,0 (31,0-35,0) semanas.

Quanto ao peso de nascimento foram observados valores médios (DP): 1407,8 g (306,4) e mediana (p25-p75) = 1385,0 (1165-1612g) para meninos e de 1505,6 g (405,3) e mediana (p25-p75) = 1402,5 (1255-1895g) para meninas.

Em relação ao comprimento de nascimento observou-se valores médios (DP) = 39,3 cm (3,3) e mediana (p25-p75) = 38,0 (37,0-42,1) para meninos. Os valores médios (DP) = 40,2 cm (3,5) e mediana (p25-p75) = 40,0 (39,0-42,0) foram observados em meninas.

## 2.2 - Avaliação Clínica

A presença dos seguintes dados foi descrita: gemelaridade, condições clínicas potencialmente associadas à baixa estatura, pubarca precoce, encefalopatia, peso, estatura, perímetro cefálico ao nascimento, Apgar e idade gestacional, presença de intercorrências neonatais, estatura dos pais e antecedentes dos pais em relação a terem sido FIG.

Os valores evolutivos de peso e estatura foram obtidos por dados disponíveis nos prontuários. As aferições de estatura dos pacientes e de seus pais foram realizadas durante as consultas no Ambulatório de Endocrinologia Pediátrica, com a criança em pé, utilizando-se estadiômetro vertical fixo à parede, tipo Harpenden. As aferições de peso foram também realizadas pelo próprio investigador em balança mecânica da marca Fillizola <sup>(47)</sup>.

A pressão arterial foi aferida seguindo as normas preconizadas para crianças, baseado no National High Blood Pressure, 2004 <sup>(57)</sup>, através de medida feita no braço e com manguito adequado. Foram feitas duas medidas em cada braço, após no mínimo 10 minutos com as crianças calmas e sentadas, sendo então considerado o valor médio das duas medidas. Foi também avaliada a medida da circunferência abdominal (CA) determinada no ponto médio entre a última costela e a crista ilíaca antero-superior, entre a inspiração e expiração.

Outros dados determinados durante este estudo foram o índice de massa corpórea (IMC) e a estatura sentada. Foram considerados obesos pacientes cujo escore Z do IMC tenha sido  $>2DP$  e sobrepesos os pacientes cujo escore Z do IMC tenha sido  $>1DP$  <sup>(62)</sup>. Foi considerado aumento de cintura abdominal valor de CA corrigido para a estatura  $CA/estatura >0,5$  <sup>(61)</sup>.

O próprio pesquisador também avaliou o estágio puberal pelo método de Tanner <sup>(60)</sup>, sendo definida como antecipação puberal a presença de caracteres puberais manifestos antes da idade mediana esperada para cada característica, tendo como base os dados de referência de Tanner. Também foi realizada comparação com as idades medianas para os distintos estádios puberais descritas por Coli et al <sup>(63)</sup>.

### 2.3 - Avaliação por Imagem

A idade óssea foi determinada pelo próprio investigador, utilizando o método de Greulich e Pyle <sup>(45)</sup>. A avaliação de composição corporal foi realizada e considerada alterada quando comparada a distribuição em percentis do percentual de gordura corporal por idade e sexo, segundo MacCarthy, 2006. Os percentis 5, 85 e 95 definem os pontos de corte para redução de gordura corporal, excesso de gordura corporal e obesidade, respectivamente <sup>(59)</sup>. O método utilizado foi a densitometria duo-energética-DXA, com equipamento Lunar Prodigy Advance <sup>(46)</sup>.

### 2.4 - Avaliação Laboratorial

Amostras basais em jejum foram obtidas pela manhã logo após a primeira avaliação clínica para determinação de:

- Glicemia de jejum: Método (colorimétrico / enzimático). Valores normais entre 60 e 99 mg/dL.

- Insulina Basal de jejum: Método (quimioluminescência). Valores normais para idade até 10 anos <15 mUI/L e para adolescentes valores <20 mUI/L. Em nosso estudo utilizamos também os critérios de HOMA, considerado como resistência insulínica HOMA>3.

- Proteína C Reativa: Método (imunoturbidimetria intensificada por látex) - Valor normal <0,3 mg/dL. No dia da coleta, as crianças estavam assintomáticas, sem sinais de doenças infecciosas.

- Perfil lipídico Completo: utilizando-se a I Diretriz Brasileira sobre Prevenção de Aterosclerose em Crianças e Adolescentes, 2005, e após 12 horas de jejum, os valores desejáveis são de colesterol total ( método enzimático) <150 mg/dL , HDL (método precipitação de consumo de tempo)  $\geq$ 45 mg/dL, LDL <100 mg/dL e triglicerídeos (método GPO, Trinder sem branco do soro) <100 mg/dl. Foram considerados alterados valores de colesterol total >170 mg/dL , HDL<45 mg/dL , e triglicerídeos e LDL>130 mg/dL <sup>(59)</sup>. Os valores de LDL e VLDL são obtidos através de cálculos matemáticos a partir de valores de colesterol total e HDL.

- Determinações Hormonais: foram quantificados LH, FSH, estradiol e testosterona total pelo método quimioluminescência. Considerou-se início de puberdade em meninos, valores de testosterona total superiores ao limite mínimo de detecção (>20 ng/dL), habitualmente associado a volume testicular  $\geq$  4ml <sup>(65)</sup>. Para as meninas, visto a baixa sensibilidade do estradiol em diferenciar indivíduos pré-púberes de indivíduos púberes considerou-se como critério de início puberal a presença de mamas com característica evolutiva, associada à velocidade de crescimento aumentada.

- Sulfato de Dehidroepiandrosterona (DHEAS): Método quimioluminescência. Limite mínimo de detecção = 150 ng/mL. Considerou-se valores >150 ng/mL para definir a ativação da esteroidogênese adrenal (adrenarca) <sup>(66)</sup>.



## 2.5 - Análise Estatística

As variáveis foram descritas em sua unidade padrão e, quando possível, representadas em escore Z em relação à população de referência (CDC 2000). Para o cálculo do escore Z utilizou-se o programa Growth Analyser 3.0 (<https://www.growthanalyser.org>).

Para a análise estatística dos resultados foi utilizado o programa SigmaStat for Windows v 3.5 SPSS. Quando a mesma variável foi avaliada em um mesmo indivíduo, utilizaram-se testes pareados: paired t-test (2 pontos) ou ANOVA for repeated measures (3 ou mais pontos). A análise comparativa entre dois grupos foi feita com teste t -Student e entre mais de dois grupos com o teste One-Way ANOVA. Nos casos em que a distribuição dos resultados não foi normal, testes correspondentes não-paramétricos foram aplicados.

### 3- RESULTADOS

Apresentamos separadamente os dados gerais de meninas e meninos em uma análise descritiva, de média (DP) e de mediana (percentis 25/75), bem como valores mínimos e máximos. Os dados individuais dos pacientes durante toda a evolução encontram-se descritos nos Anexos 6.4 a 6.22.

#### Resultados em Meninas

Os resultados de variáveis correspondentes ao período neonatal são descritos na Tabela 1.

TABELA 1 - Variáveis obtidas no período neonatal: peso de nascimento (g), comprimento de nascimento (cm), Z do comprimento de nascimento, boletim de Apgar, perímetro cefálico e idade gestacional de MENINAS nascidas PT-PIG ou AIG.

N=22	Média(DP)	Mediana(p25/75)	Mínimo	Máximo
Peso Nascimento	1505,6(405,3)	1402,5(1255,0/1895,0)	840	2540
Comp.Nascimento	40,2(3,5)	40,0(39,0/42,0)	31,5	47
Z comp.Nascimento	-4,8(2,4)	-4,7(-5,5/-3,5)	-12,1	-1
Apgar 1min	6,1(2,3)	6,5(5,0/8,0)	1	9
Apgar 5 min	8,4(1,0)	9,0(8,0/9,0)	6	10
Perímetro Cefálico	28,3(2,4)	28,2(27,0/30,5)	22	33
Idade Gestacional	33,0(2,4)	33(31,0/35,0)	28	38

DP – Desvio Padrão; Z – escore Z da estatura

Os resultados referentes às estaturas e pesos das MENINAS nascidas PT-PIG ou AIG, bem como de seus pais estão descritos na Tabela 2:

TABELA 2 - Estatura (cm) e peso (kg) de MENINAS nascidas PT-PIG ou AIG em sua última avaliação e estatura dos correspondentes pais.

N=22	Média(DP)	Mediana(p25/75)	Mínimo	Máximo
Estatura	137,5(9,8)	134,2(131,0/143,5)	124	158,6
Z est	0,0(1,0)	0,0(-0,9/0,7)	-2	2,1
Peso	34,5(8,8)	31,9(28,8/41,6)	22,3	56
Estatura pai	170,0(8,3)	169,0(164,0/175,0)	156	190
Zest pai	-0,9(1,1)	-1,0(-1,8/-0,3)	-2,9	1,8
Estatura mãe	155,7(7,1)	155,0(152,0/157,5)	145	178
Zest mãe	-1,1(1,0)	-1,2(-1,7/-0,9)	-2,8	2,3
TH	156,3(5,8)	155,5(152,0-159,5)	147,5	171,5
Zth	-1,0(0,8)	-1,1(-1,2/-1,6)	-2,3	1,2

Z est – escore Z de estatura; TH – alvo familiar; DP- desvio-padrão;  
Zth – escore Z da estatura alvo.

Os resultados EVOLUTIVOS de estatura e IMC das meninas são descritos nas tabelas 3 e 4 e nas figuras 1 e 2.

A estatura corrigida para o escore Z foi comparada de forma evolutiva em diferentes idades: 12 meses (ZE12 M), 2 anos (ZE 2A) , entre 2-5 anos (ZE 5A) , entre 5-10 anos (ZE10A) e no momento da última avaliação clínica (ZUest). Este último momento de avaliação foi comparado ao alvo familiar representado pelo escore ZTH (TABELA 3 e FIGURA1).

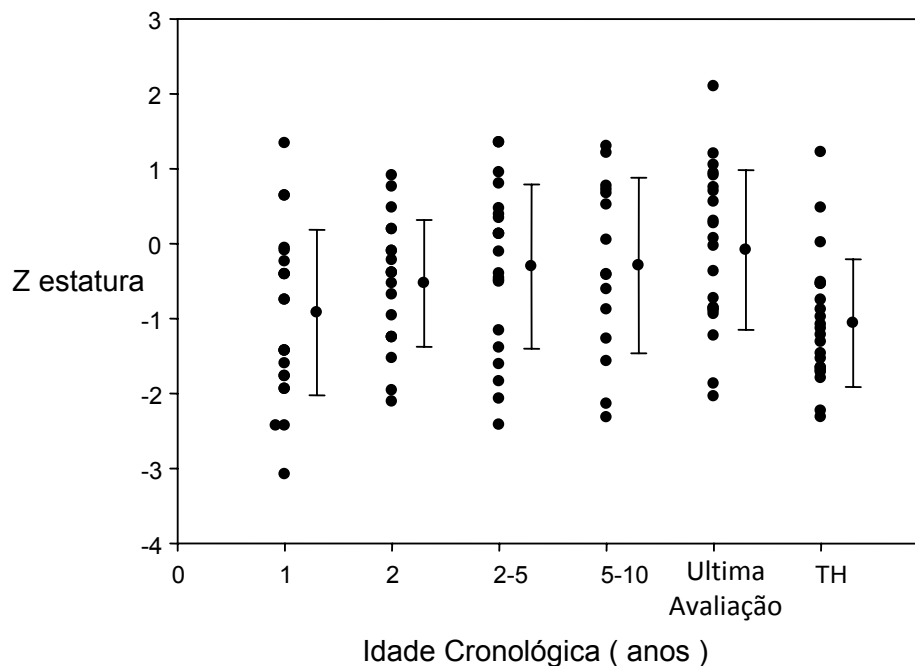
Quanto ao Índice de Massa Corporal, os grupos foram assim distribuídos- Z IMC aos 2 anos (ZIMC 2A), Z IMC 2- 5 anos (ZIMC 5A), Z IMC 5-10 anos (ZIMC 10A) e Z IMC no momento da última avaliação (U ZIMC). Não foi realizado Z IMC antes dos 2 anos de idade.

TABELA 3 - Evolução da média (DP) do escore Z de estatura de MENINAS PT-PIG ou AIG durante a infância.

N=22	Média(DP)	Mediana(p25/75)	Mínimo	Máximo
Z est nasci	-4,8(2,4) * # & + % \$	-4,7(-5,4/-3,5)	-12,1	-0,9
ZE 12M	-0,9(1,1) %	-0,7(-1,7/-0,2)	-3	1,3
ZE 2A	-0,5(0,8) +	-0,3(-1,2/0,0)	-2,1	0,9
ZE 2-5A	-0,3(1,0) &	-0,1(-1,2/0,4)	-2,4	1,3
ZE 5-10A	-0,2(1,1) #	-0,4(-1,1/0,7)	-2,3	1,3
ZU est	0,0(1,0) *	0,0(-0,8/-0,7)	-2	2,1
Z TH	-1,0(0,8) \$	-1,1(-1,6/-0,5)	-2,3	1,2

ZE: escore Z da estatura; TH: target height (estatura alvo); DP: desvio padrão. ZU: última avaliação. ANOVA for repeated measures;  $p < 0,001$ ; \* Z est nasci X ZU est=  $p < 0,01$ ; # Z est nasci X ZE10A=  $p < 0,01$ ; & Z est nasci X ZE 5A=  $p < 0,01$ ; + Z est nasci X ZE 2A=  $p < 0,01$ ; % Z est nasci X ZE 12M=  $p < 0,01$ ; \$ Z est nasci X ZTH=  $p < 0,01$

FIGURA 1: Avaliação longitudinal do Escore Z de estatura de meninas nascidas PT-PIG ou AIG



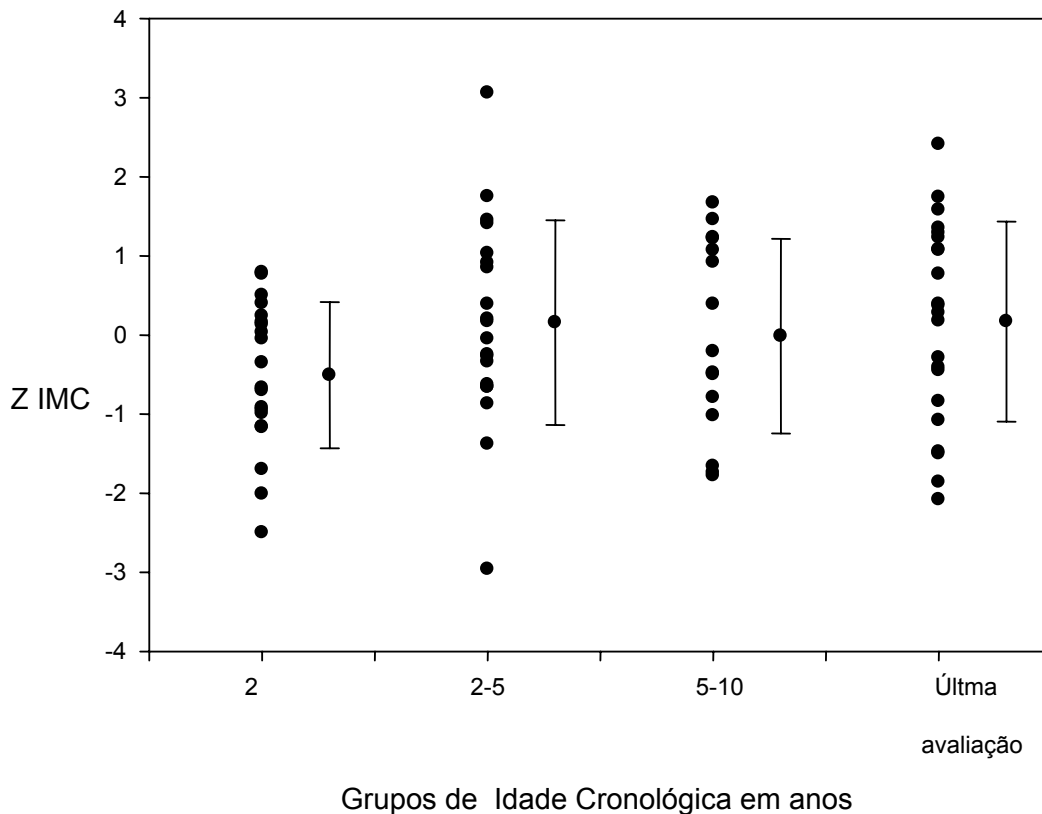
- Pacientes avaliados na respectiva Idade Cronológica,  $n=22$

TABELA 4 - Evolução da média (DP) do escore Z de IMC de MENINAS PT-PIG ou AIG durante a infância.

N=22	Média(DP)	Mediana(p25/75)	Mínimo	Máximo
Z IMC 2A	-0,5(0,9) * # & + % \$	-0,5(-1,0/0,2)	-2,5	0,7
Z IMC 5A	0,1(1,2) %	0,0(-0,6/0,9)	-2,9	3
Z IMC 10A	0,0(1,2) +	-0,2(-0,9/1,1)	-1,7	1,6
U ZIMC	-0,1(1,2) &	0,3(-0,8/1,2)	-2	2,4

ZIMC : escore Z de Índice de Massa Corpórea; DP Cdesvio-padrão. U: última avaliação.  
ANOVA for repeated measures;  $p = <0,001$  ; \*ZIMC 2A X ZIMC 5A =  $p = 0,001$  ; # ZIMC 2A X ZIMC 10A =  $p = 0,001$  ; @ ZIMC 2A X F ZIMC =  $p = 0,001$

FIGURA 2: Avaliação evolutiva do Escore Z de IMC de meninas nascidas PT-PIG ou AIG



- Grupos avaliados na respectiva Idade Cronológica,  $n=22$

As próximas tabelas estão relacionadas a informações adicionais das variáveis clínicas, laboratoriais e radiológicas avaliadas nas meninas.

TABELA 5 - Pressão arterial sistólica e diastólica, estatura sentada, concentrações séricas de glicemia, insulina, PCR , perfil lipídico e porcentagem de gordura pela composição no momento da avaliação clínica de MENINAS PT-PIG e AIG.

N=22	Média(DP)	Mediana(p25/75)	Mínimo	Máximo
PAS	99,0(14,7)	100,0(90,0/110,0)	80,0	130,0
PAD	63,1(10,9)	60,0(50,0/70,0)	50,0	80,0
CA/Est	68,3(10,1)	69,5(61/73,5)	52,5	92,5
Est Sentada	72,3(4,3)	71,2(69,0/74,50)	67,0	82,5
Glicemia	85,7(7,1)	86,5(80,0/92,0)	71,0	97,0
Insulina	8,6(4,5)	7,5(5,0/12,0)	2,0	19,0
PCR	0,55( 0,5)	0,4(0,4/0,4)	0,4	2,8
Col total	147,5(33,4)	145,0(116,7/174,5)	105,0	217,0
HDL	43,9(8,1)	44,0(38,7/49,2)	25,0	61,0
LDL	84,6(25,9)	77,0(63,5/104,7)	54,0	140,0
Trigli	87,4(49,1)	75,0(57,2/102,5)	39,0	247,0
VLDL	18,1(10,5 )	15,0(11/21)	8,0	49,0
% Gor Corp	30,1(9,8)	28,6(22,3/39,3)	13,9	49,8

DP- desvio-padrão; PAS – pressão arterial sistólica; PAD – pressão arterial diastólica; CA – circunferência abdominal; PCR – Proteína C reativa; % Gor Corp= porcentagem de gordura corporal

TABELA 6 - Estádio puberal, concentrações de LH, FSH, Estradiol, DHEAS, idade óssea e idade da menarca no momento da avaliação clínica de MENINAS PT

N=22	Média(DP)	Mediana(p25/75)	Mínimo	Máximo
Tanner M	2,3(1,2)	2,0(1,0/3,0)	1,0	5,0
Tanner P	2,8(1,5)	3,0(1,0/4,0)	1,0	5,0
LH	1,4(2,2)	0,3(0,1/2,1)	0,1	8,3
FSH	3,2(1,9)	2,6(1,9/4,5)	0,3	8,0
Estradiol	55,4(35,7)	49,0(36,0/62,0)	22,0	86,0
DHEAS	536,9(349,0)	498,0(262,0/772,0)	96,8	1550,0
IC	9,8(1,2)	10,0(8,8/10,8)	8,0	12,1
IO	10,9(1,7)	11,6(9,1/12,0)	6,9	13,6
Idade Menarca	10,8(0,2)	10,8(10,6/10,9)	10,5	11,0

DP- desvio-padrão; Tanner M= avaliação puberal de mamas; Tanner P – avaliação puberal de pelos; DHEAS – sulfato de dehidroepiandrosterona; LH- hormônio luteinizante; FSH- hormônio foliculo estimulante; IC- idade cronológica; IO- idade óssea

## Resultados em meninos

Os resultados de variáveis correspondentes ao período neonatal são descritos na Tabela 7.

TABELA 7 - Variáveis obtidas no período neonatal: peso de nascimento(g), comprimento de nascimento (cm), Z do comprimento de nascimento, boletim de Apgar, perímetro cefálico e idade gestacional de MENINOS nascidos PT-PIG ou AIG.

N=19	Média(DP)	Mediana(p25/75)	Mínimo	Máximo
Peso Nascimento	1407,8(306,4)	1385,0(1165,0/1612,5)	950	1950
Comp.Nascimento	39,3(3,3)	38,0(37,0/42,1)	34	46
Zcomp.Nascimento	-3,8(1,1)	-4,3(-4,7/-2,8)	-5,7	-1,4
Apgar 1min	5,1(2,1)	5,0(3,2/7,0)	2	8
Apgar 5 min	7,8 (1,6)	8,0(6,5/9,0)	4	10
Perímetro Cefálico	28,3(2,9)	28,0(27,1/30,0)	22,5	34
Idade Gestacional	32,6(3,1)	33,0(30,2/35,0)	25	37

DP – Desvio Padrão; Z – escore Z da estatura

Os resultados referentes às estaturas dos MENINOS nascidos PT-PIG ou AIG bem como de seus pais estão descritos na Tabela 8:

TABELA 8 - Estatura (cm) e Peso (kg) de MENINOS nascidos PT-PIG ou AIG em sua última avaliação e Estatura dos correspondentes pais.

N=19	Média(DP)	Mediana(p25/75)	Mínimo	Máximo
Estatura	140(9,8)	140,0(132,6/146,5)	118,5	174
Z est	-0,6(1,0)	-0,4(-1,2/-0,2)	-3,1	0,9
Peso	31,4(8,8)	31,4(23,4/37,5)	17,5	77,2
Estatura pai	170,0(7,1)	170,0(165,0/175,5)	160	182
Zest pai	-0,9(0,9)	-0,9(-1,6/-0,1)	-2,3	0,7
Estatura mãe	157(6,4)	157,0(153,2/161,7)	145	167
Zest mãe	-0,9(0,9)	-0,9(-1,5/-0,2)	-2,8	0,5
TH	171,5(4,9)	171,5(166,6/175,8)	161,5	176,5
Zth	-0,7(0,7)	-0,7(-1,4/-0,1)	-2,7	0

Z est – escore Z de estatura; TH – alvo familiar; DP- desvio-padrão; Zth – escore Z da estatura alvo.

Os resultados evolutivos de estatura e IMC dos meninos são descritos nas tabelas 9 e 10 e nas figuras 3 e 4.

A estatura corrigida para o escore Z foi comparada de forma evolutiva em diferentes idades: 12 meses (ZE12 M), 2 anos (ZE 2A) , entre 2-5 anos (ZE 5A) , entre 5-10 anos (ZE10A) e no momento da última avaliação clínica (ZUest). Este último momento de avaliação foi comparado ao alvo familiar representado pelo escore ZTH (TABELA 9 e FIGURA 3).

Quanto ao Índice de Massa Corporal, os grupos foram assim distribuídos- Z IMC aos 2 anos (ZIMC 2A), Z IMC 2- 5 anos (ZIMC 5A), Z IMC 5-10 anos (ZIMC 10A) e Z IMC final (F ZIMC) também realizado no momento da avaliação clínica. Não foi realizado Z IMC antes dos 2 anos de idade.

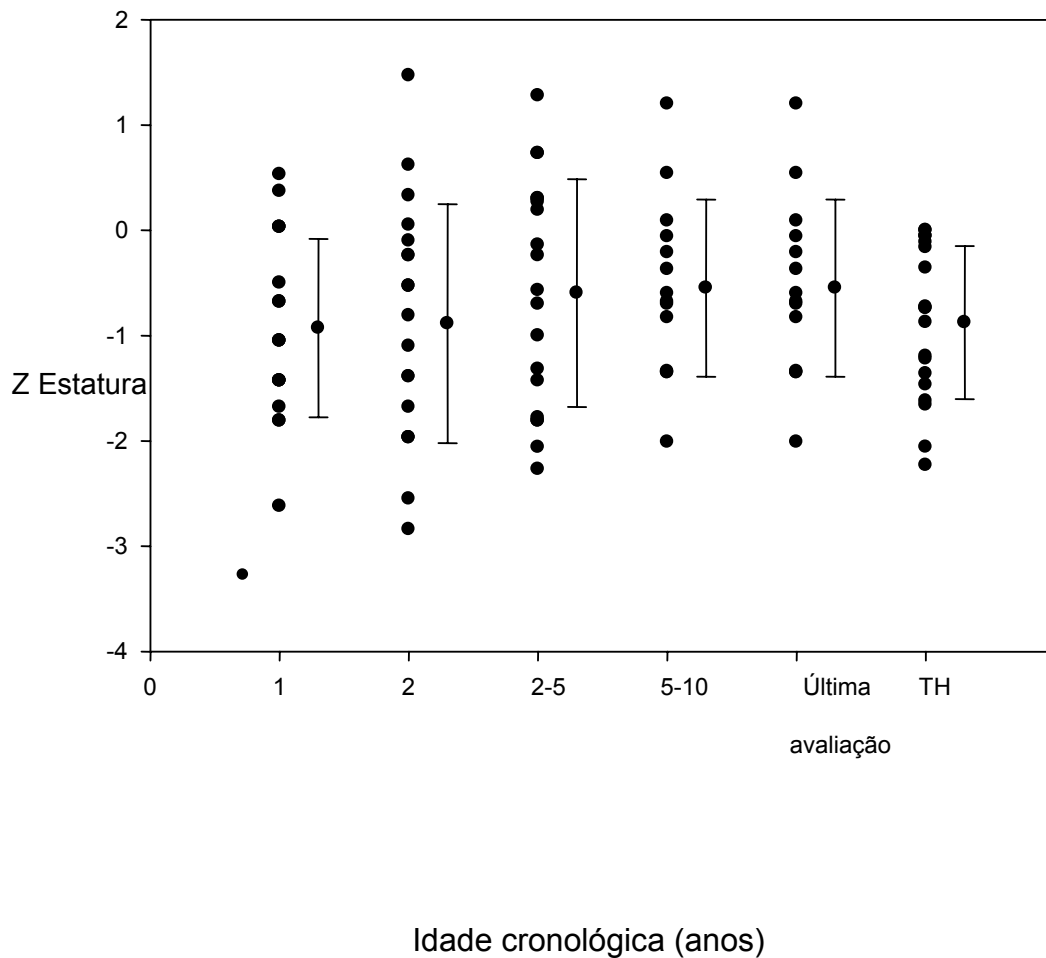
TABELA 9 - Evolução da média (DP) do escore Z de estatura de MENINOS PT-PIG ou AIG durante a infância.

N=19	Média(DP)	Mediana(p25/75)	Mínimo	Máximo
Z est nasci	-3,8(1,1) * # & + % \$	-4,3(-4,7/-2,8)	-5,7	-1,4
ZE 12M	-0,9(0,8) %	-1,0(-1,4/-0,1)	-2,6	0,5
ZE 2A	-0,8(1,1) +	-0,8(-1,8/-0,1)	-2,8	1,4
ZE 2-5A	-0,5(1,0) &	-0,5(-1,6/0,2)	-2,2	1,2
ZE 5-10A	-0,5(0,8) #	-0,6(-1,3/0,0)	-2	1,2
ZU est	-0,6(1,0) *	-0,4(-1,2/-0,2)	-3,1	0,9
Z TH	-0,8(0,7) \$	-0,7(-1,4/-0,1)	-2,2	0

ZE: escore Z da estatura; TH: target height (estatura alvo) ; DP: desvio padrão. ZU: última avaliação. ANOVA for repeated measures; p = <0,001; \* Z est nasci X ZU est= p<0,01; # Z est nasci X ZE10A= p<0,01; & Z est nasci X ZE 5A= p<0,01; + Z est nasci X ZE 2A= p<0,01; % Z est nasci X ZE 12M= p<0,01; \$ Z est nasci X ZTH= p<0,01



FIGURA 3: Avaliação evolutiva do Escore Z de estatura de meninos nascidos PT-PIG ou AIG



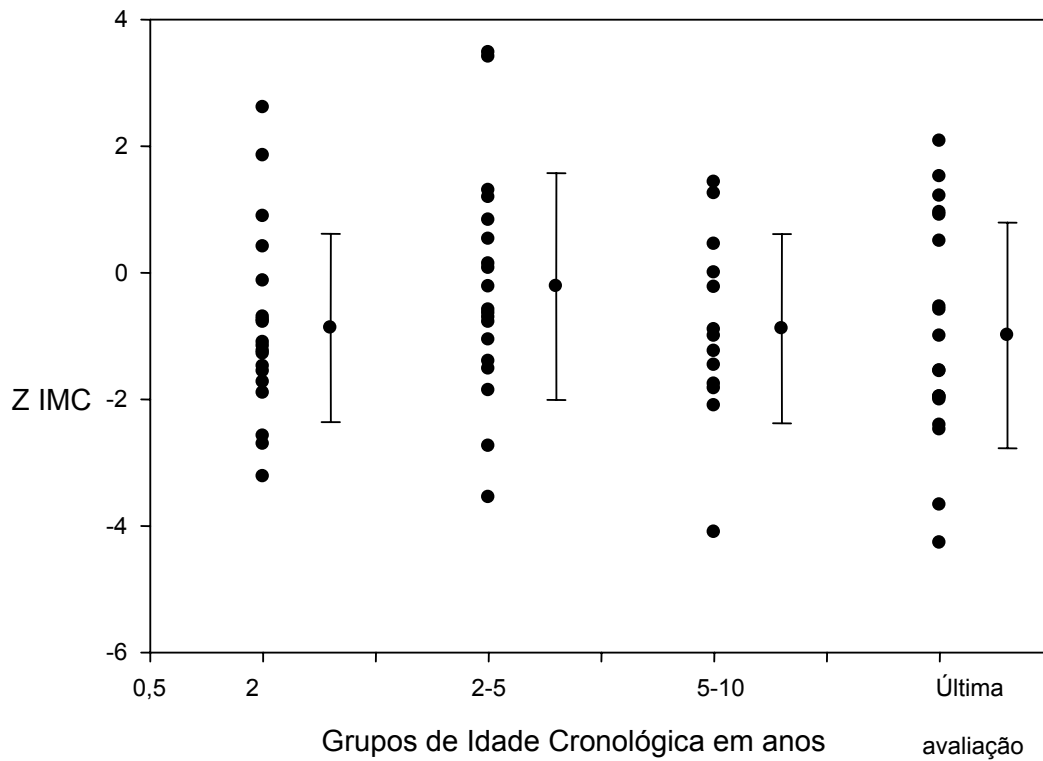
- Pacientes avaliados na respectiva Idade Cronológica, n=19

TABELA 10 - Evolução da média (DP) do escore Z de IMC de MENINOS PT-PIG ou AIG durante a infância.

N=19	Média(DP)	Mediana(p25/75)	Mínimo	Máximo
Z IMC 2A	-0,8(1,4) * # & + % \$	-1,1(-1,6/-0,2)	-3,2	2,6
Z IMC 5A	-0,2(1,7) %	-0,5(-1,3/0,7)	-3,5	3,4
Z IMC 10A	-0,8(1,4) +	-1,0(-1,7/0,1)	-4,1	1,4
U ZIMC	-0,9(1,7) &	-1,5(-2,0/0,8)	-4,2	2

ZIMC : escore Z de Índice de Massa Corpórea; DP : desvio-padrão. ZU: última avaliação. ANOVA for repeated measures; p = <0,054

FIGURA 4: Avaliação evolutiva do Escore Z de IMC de meninos nascidos PT-PIG ou AIG



- Grupos avaliados na respectiva Idade Cronológica,  $n=22$

As próximas tabelas estão relacionadas a algumas variáveis clínicas, laboratoriais e radiológicas avaliadas nos meninos.

TABELA 11 - Pressão arterial sistólica e diastólica, estatura sentada, concentrações séricas de glicemia, insulina, PCR, perfil lipídico e porcentagem de gordura pela composição corporal no momento da avaliação clínica de MENINOS PT-PIG e AIG.

N=19	Média(DP)	Mediana(p25/75)	Mínimo	Máximo
PAS	95,7(13,0)	90,0(90,0/107,5)	80,0	120,0
PAD	66,3(8,9)	60,0(60,0/70,0)	50,0	80,0
CA/Est	66,1(16,6)	61,0(54,0/72,1)	48,0	112,0
Est Sentada	72,8(5,6)	72,0(68,6/75,6)	65,5	87,0
Glicemia	83,8(4,1)	83,0(81,0/86,5)	77,0	92,0
Insulina	5,7(3,6)	5,0(2,2/9,5)	2,0	12,0
PCR	0,4( 0,0)	0,4(0,4/0,4)	0,4	0,8
Col total	149,1(27,7)	143,0(130,5/173,5)	97,0	197,0
HDL	46,7(10,6)	45,0(40,5/52,5)	26,0	66,0
LDL	83,6(20,2)	79,0(74,2/96,0)	47,0	129,0
Trigli	80,6(38,7)	68,0(49,5/112,2)	36,0	150,0
VLDL	17,3(8,2 )	15,0(10,0/24,7)	7,0	30,0
% Gor Corp	20,9(10,8)	15,7(12,3/31,3)	8,1	43,6

DP- desvio-padrão; PAS – pressão arterial sistólica; PAD – pressão arterial diastólica; CA – circunferência abdominal; PCR – Proteína C reativa; % Gor Corp= porcentagem de gordura corporal

TABELA 12 - Estádio puberal, concentrações de LH, FSH, Testosterona, DHEAS e idade óssea no momento da avaliação clínica de MENINOS PT-PIG e AIG.

N=19	Média(DP)	Mediana(p25/75)	Mínimo	Máximo
Tanner G	1,4(0,9)	1,0(1,0/1,7)	1,0	4,0
Tanner P	2,0(1,1)	2,0(1,0/3,0)	1,0	5,0
LH	0,5(0,7)	0,2(0,1/0,6)	0,1	3,1
FSH	1,3(1,4)	0,9(0,7/1,5)	0,4	6,7
Testo	57,6(89,4)	20,0(20,0/44,0)	20,0	386,0
DHEAS	595,4(476,7)	424,0(224,5/700,7)	150,0	1890,0
IC	11,3(1,4)	11,1(10,3/12,1)	9,6	14,8
IO	10,7(2,5)	11,0(8,6/12,9)	6,6	14,6

DP- desvio-padrão; Tanner G= avaliação puberal de volume testicular; Tanner P – avaliação puberal de pelos; DHEAS – sulfato de dehidroepiandrosterona; LH- hormônio luteinizante; FSH- hormônio foliculo estimulante; IC- idade cronológica; IO- idade óssea

Para cálculo de Z escore de estatura do nascimento, consideramos todos os pacientes nascidos a termo, já que em todas as avaliações subsequentes, consideramos a idade cronológica do paciente e não a idade gestacional corrigida.

As compararmos em ambos os sexos todos Z estatura evolutivos com Z est nascimento, observamos que houve significância, com rápido ganho estatural logo aos 12 meses de idade, caracterizando o fenômeno do catch up estatural já bem estabelecido para pacientes pré-termo PIG e ou AIG.

Pode-se observar, portanto, que tanto em meninos quanto em meninas PT, a recuperação estatural ocorre na grande maioria das vezes até os 2 anos de idade, sendo que aos 5 anos a quase totalidade dos casos já se encontra inclusive acima do alvo familiar.

Com relação a evolução do IMC, pode-se constatar diferença significativa nas meninas, ou seja, ganho ponderal mais elevado no decorrer dos anos, fato que não pode ser observado nos meninos. A elevação do IMC já pode ser observado logo nos primeiros anos se vida, quando comparadas as meninas de 2-5 anos X 2 anos, e mantendo-se durante toda a infância.

Realizamos também uma comparação entre meninos e meninas quanto a algumas variáveis clínicas, laboratoriais e radiológicas. A análise comparativa meninas X meninos quanto ao ZTH demonstrou média -1,0 (0,8) X -0,8 (0,7) com P = 0,46. Comparando meninas X meninos PT-PIG e AIG quanto ao Z estatura do nascimento obteve-se média -4,787 (p25 = -5,4 e p75 = -3,5) X -4,361 (p25 = -4,7 e p75 = -2,8 ) com P = 0,1. Na comparação da estatura no momento da avaliação clínica observamos Zest meninas com média -0,08 (1,0) X Zest meninos com média

0,6 (1,0) com  $P = 0,08$ . Ao correlacionarmos ZIMC meninas X meninos notou-se média 0,1 (1,2) X -0,9 (1,7) com  $P = 0,02$ .

Portanto, não houve diferença significativa quanto ao Z est nascimento, ZTH e Z estatura no momento da avaliação clínica quando comparados ambos os sexos em crianças pré-termo PIG e ou AIG. Quanto ao Z final do IMC, podemos observar que as meninas apresentam um ZIMC aumentado quando comparado aos meninos.

Outras análises comparadas entre meninos e meninas foram relacionadas ao exame físico, como pressão arterial sistólica e diastólica, circunferência abdominal e estatura sentada.

Comparamos meninas X meninos PT-PIG e AIG quanto a pressão arterial sistólica no momento da avaliação clínica e observamos média 100 (  $p25 = 90$  e  $p75 = 110$ ) X média 90 ( $p25 = 90$  e  $p75 = 107,5$ ) com  $P = 0,495$ . Quanto a pressão arterial diastólica meninas X meninos obtivemos média 60 (  $p25 = 50$  e  $p75 = 70$ ) x média 60 (  $p25 = 60$  e  $p75 = 70$ ), com  $P = 0,42$

Não observamos, portanto durante a avaliação clínica nenhum paciente com hipertensão e ou pré hipertensão, definido como  $p > 95$  e  $p 90-95$ , respectivamente.

Comparando as circunferências abdominais de meninas X meninos, encontramos média 68,3 (10,9) X 66,1 (16,6), com  $P = 0,602$ , e ao compararmos a estatura sentada meninas X meninos obtivemos média = 71,2 ( $p25 = 69$  e  $p75 = 74,5$ ) x média = 72 (  $p25 = 68,6$  e  $p75 = 75,6$ ), com  $P = 0,9$ .

As variáveis laboratoriais relacionadas ao perfil metabólico também foram analisadas.

Na comparação da glicemia de jejum entre meninas x meninos, a média nas primeiras foi de 85,7 (7,1) contra 83,8 (4,1) nos últimos, com  $P = 0,33$ .

Não houve diferença entre meninos e meninas quando comparadas as glicemias de jejum, proteína C reativa, colesterol total e suas frações HDL, LDL e VLDL e triglicerídeos. Já com relação às concentrações de insulina, encontramos significância com aumento as concentrações em meninas quando comparados com meninos. Com relação a insulina, a média nas meninas foi de 7,5 (p25 = 5 e p75 = 12) e nos meninos de 5 (p25 = 2,2 e p75 = 9,5), com  $P = 0,02$ .

Já com relação as concentrações de Proteína C Reativa, as médias foram de 0,4 em ambos os sexos, com  $P = 0,30$ .

Desta forma, não observamos nenhum paciente com alteração de glicemia de jejum, insulinemia de jejum e Proteína C Reativa, conforme critérios já estabelecidos anteriormente na Casuística e Métodos na avaliação dos meninos. Na avaliação das meninas, também não encontramos alteração de glicemia e insulinemia de jejum e constatamos 2 com valores aumentados de PCR.

Da mesma maneira, ao compararmos meninas e meninos quanto ao perfil lipêmico encontramos:

Média de Colesterol Total das meninas = 147,5 (33,4) X 149,1 (27,7), com  $P = 0,876$ . Em relação a fração HDL, as meninas tiveram média de 43,9 (8,1) X 46,7 (10,6) nos meninos, com  $P = 0,347$ . Já na comparação dos níveis de LDL, a média para as meninas foi de 84,6 (25,9) X 83,6 (20,2) dos meninos, com  $P = 0,89$ . Quanto aos níveis de triglicerídeos a mediana encontrada para meninas foi de 75 (p25 = 57,2 e p75 = 102,2) e de 68 para meninos (p25 = 49,5 e p75 = 112,2), com  $P = 0,64$ .

Na dosagem de perfil lipídico, notamos as seguintes prevalências de dislipidemia:

TABELA 13 - Prevalência de dislipidemia em meninos e meninas nascidos PT-PIG e AIG.

	Total meninos	Alterado	Total meninas	Alterado
Colesterol Total	19	5	21	6
HDL	19	8	21	10
LDL	19	0	21	2
Triglicerídeos	19	3	21	2

Quanto às variáveis laboratoriais hormonais, também não foram constatadas diferenças significativas em ambos os sexos quando comparados as concentrações de LH e DHEA sulfato. Quanto ao FSH, podemos notar diferença, com aumento maior em meninas.

Em meninas, a média de LH = 0,3 (p25 = 0,1 e p75 = 2,10) x média de 0,2 (p25 = 0,1 e p75 = 0,6) para meninos, com  $P = 0,37$ . A média de FSH nas meninas foi de 2,6 (p25 = 1,9 e p75 = 4,5) e nos meninos de 0,9 (p25 = 0,7 e p75 = 1,5), com  $P < 0,001$ . Em relação aos valores de DHEAS, a média para meninas foi de 498 (p25 = 262 e p75 = 772) e para meninos de 424 (p25 = 224,5 e p75 = 700,7), com  $P = 0,917$ .

Por fim, analisamos algumas variáveis radiológicas. Quanto a composição de gordura corporal, encontramos mediana nas meninas de 28,6 (p25 = 22,3 e p75 = 39,3) X 15,7 (p25 = 12,3 e p75 = 31,3), com  $P = 0,01$ .

Os dados relacionados a composição corporal foram comparados e constatou-se diferença quanto a composição de massa gorda entre meninos e meninas, mais uma vez aumentado nas últimas. Quanto à idade óssea realizada no momento da avaliação clínica, não houve diferença significativa, já que a mediana nas meninas foi de 11,6 (p25 = 9,1 e p75 = 12,0) X mediana nos meninos de 11,0 (p25 = 8,6 e p75 = 12,9), com P = 0,907.

Com relação ao fenômeno da antecipação puberal em pré-termos (Pig e Aig), observamos como demonstrado nos gráficos abaixo a antecipação de pelos e ou maturação gonadal avaliado por duas metodologias distintas realizadas em épocas diferentes- Critérios de Tanner e Anita Coli.

Segundo definições de Tanner, consideramos antecipação puberal o surgimento de caracteres puberais antes da idade mediana, assim caracterizada:

- M2 < 11a / M3 < 12a / M4-5 < 13,1a
- G2 < 12a / G3 < 13a / G4-5 < 13,8a
- ♀ P2 < 11,8a / P3 < 12,5a / P4-5 < 13a
- ♂ P2 < 12,5a / P3 < 13,7a / P4-5 < 14,5 a

Portanto, seria esperado que 50 % das meninas desenvolvessem M2 antes dos 11 anos e 50% após, e assim segue para cada fase e para cada característica estudada.



Para Anita Coli, os critérios são:

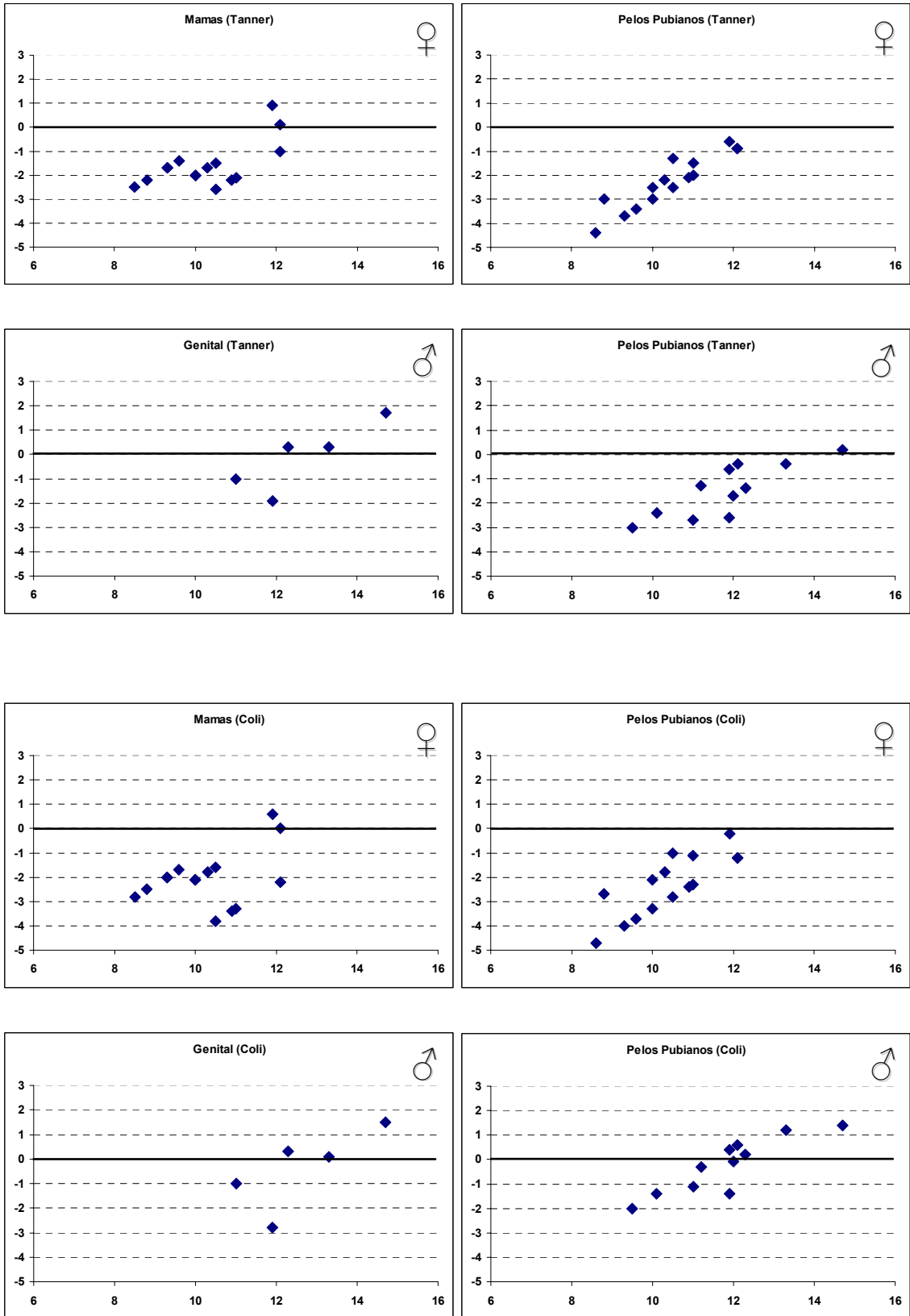
- M2 <11,3 a / M3 <12,1 a / M4-5 <14,3 a
- G2 < 12 a / G3 < 13,2 a / G4-5 < 14,7 a
- ♀ P2 <11,5 a / P3 <12,1 a / P4-5 <13,3 a
- ♂ P2 <12,5 a / P3 <13,5 a / P4-5 <15,3 a

Com o objetivo de identificar a frequência de antecipação puberal em nascidos Pré-termo (IG<37sem), bem como sua relação com características da síndrome metabólica, estudamos 22 meninas e 19 meninos quanto à presença de caracteres puberais manifestos antes da IC mediana esperada, com as seguintes características:

- meninas- ICmédia (dp) = 9,9 (1,2); M1=7 ,M2-5=15, P1=7, P2-5=15 e
- meninos- lcmédia (dp) = 11,1 (1,4); G1=14, G2-5=5, P1=8, P2-5=11

Na figura 5 avaliamos meninas quanto ao critério mamário, seguido de critério de pelos pubianos relacionados a evolução da idade cronológica. Da mesma forma, no gráfico seguinte avaliamos meninos com critério testicular e pelos pubianos.

FIGURA 5: Diferença de tempo (em anos) entre o início das características puberais observados nas crianças nascidas pretermo e a idade mediana esperada para o início de tais características puberais de acordo com Marshall Tanner e com Anita Coli.



*A idade cronológica da avaliação é mostrada na abscissa, enquanto na ordenada encontra-se representado o tempo em anos de antecipação (valores negativos) ou atraso (valores positivos) da característica observada em relação à mediana (ponto zero) da idade esperada para cada característica puberal.*

De 22 meninas analisadas, 18 apresentavam gonadarca e ou pubarca no momento da avaliação clínica. Das 15 meninas que apresentavam pubarca, todas a apresentaram antes da mediana e das 15 com gonadarca, 13 a apresentaram antes da mediana.

De 19 meninos analisados, 11 apresentavam gonadarca e ou pubarca no momento da avaliação clínica. Dos 11 meninos que apresentavam pubarca, 10 a apresentaram antes da mediana segundo critérios de Tanner e 6 segundo critérios de Coli, e dos 5 com gonadarca, 2 a apresentaram antes da mediana em ambos os autores.

A tabela 14 mostra estes dados de forma numérica a seguir:

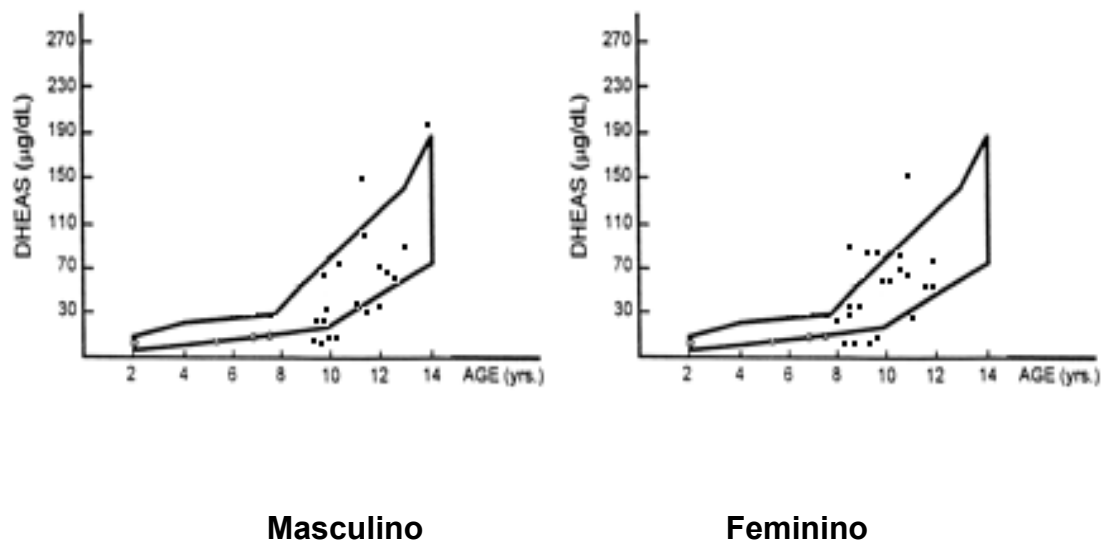
TABELA 14 - Antecipação Puberal em relação a mediana.

	Mamas/Testículo < mediana	Pelos pubianos < mediana	Mamas/Testículo ou Pelos pubianos < mediana
Meninas	13/15	14/14*	18/22*
Meninos	2/5	10/11(Tanner) 6/11(Coli)	11/19

\* $p < 0,05$ ; ZTeste; prop. observado x prop. Esperado (0,5)

A figura 6 mostra uma comparação dos níveis de DHEA-S das crianças do nosso estudo e crianças consideradas normais

FIGURA 6: Comparação nas concentrações de DHEA-S entre crianças nascidas pré-termo (estudo em questão) e população normal:



Quando comparamos as concentrações de sulfato de meninas(n=22) e meninos(n=19) no nosso estudo com a população normal, não verificamos diferença estatística.

- DHEA-S: < mediana:641,1 (360,5) vs > mediana:409,9 (485,6)

## **Comparação dos grupos antecipação puberal X puberdade normal**

Com o objetivo de demonstrar possíveis associações entre prematuridade e risco para Síndrome Metabólica, analisamos algumas variáveis clínicas e laboratoriais e comparamos os grupos com e sem antecipação da puberdade. Para isso, utilizamos algumas definições:

- obesidade ( $ZIMC > 2DP$ ),
- aumento circunferência abdominal ( $CA/estatura > 0,5$ ),
- aumento %gordura ( $> p95$  em percentis do percentual de gordura corporal por idade e sexo),
- resistência insulínica ( $HOMA > 3$ ).

Quando os grupos com puberdade antes (preMed) e após (posMed) a ICmediana foram comparados, não houve diferença quanto ao ZIMC,% gordura corporal, Relação CA/Est e HOMA, conforme demonstrado nas figuras 7 a 10 a seguir:

FIGURA 7: Comparação quanto ao ZIMC entre crianças nascidas pré-termo com e sem antecipação puberal

IMC: < mediana: -0,2 (1,5) vs > mediana:-0,8 (1,8)

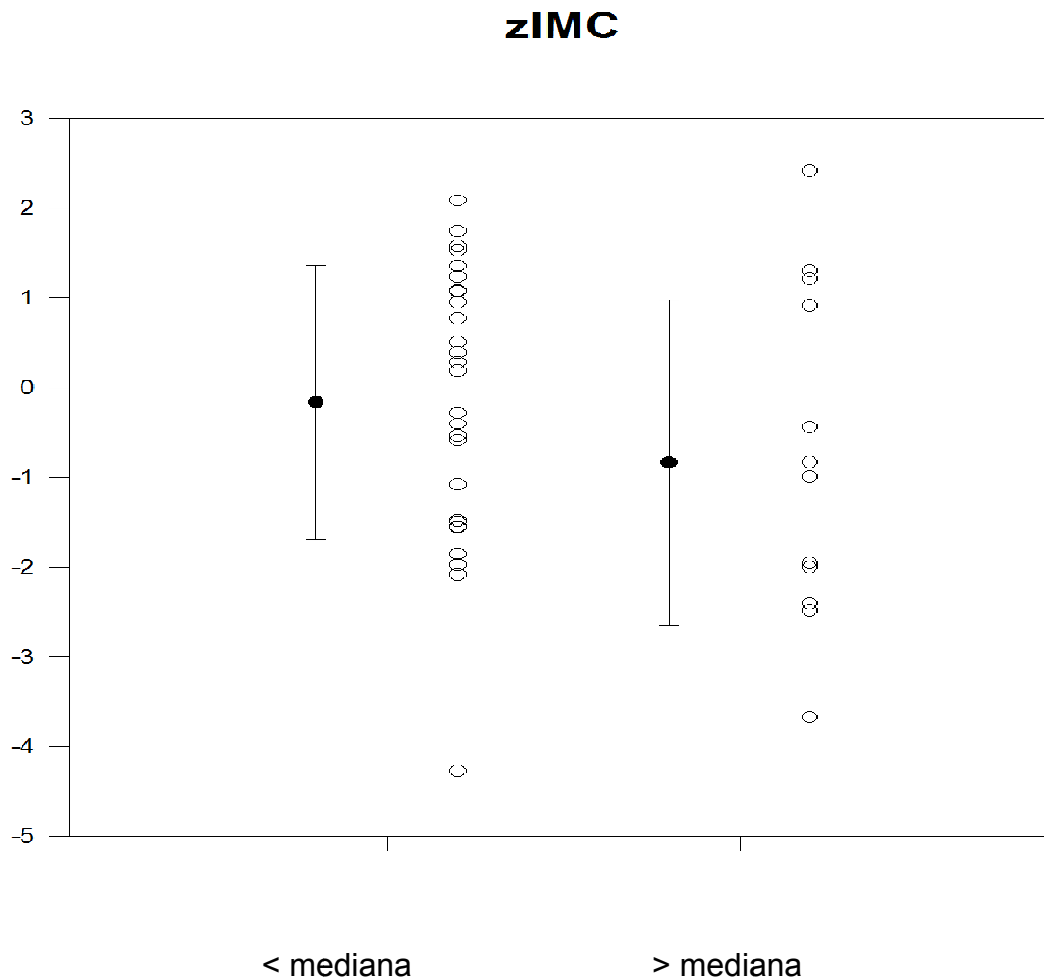


FIGURA 8: Comparação quanto a porcentagem de gordura corporal entre crianças nascidas pré-termo com e sem antecipação puberal

% gordura: < mediana: 27,6 (10,4) vs > mediana: 21,8 (12,2)

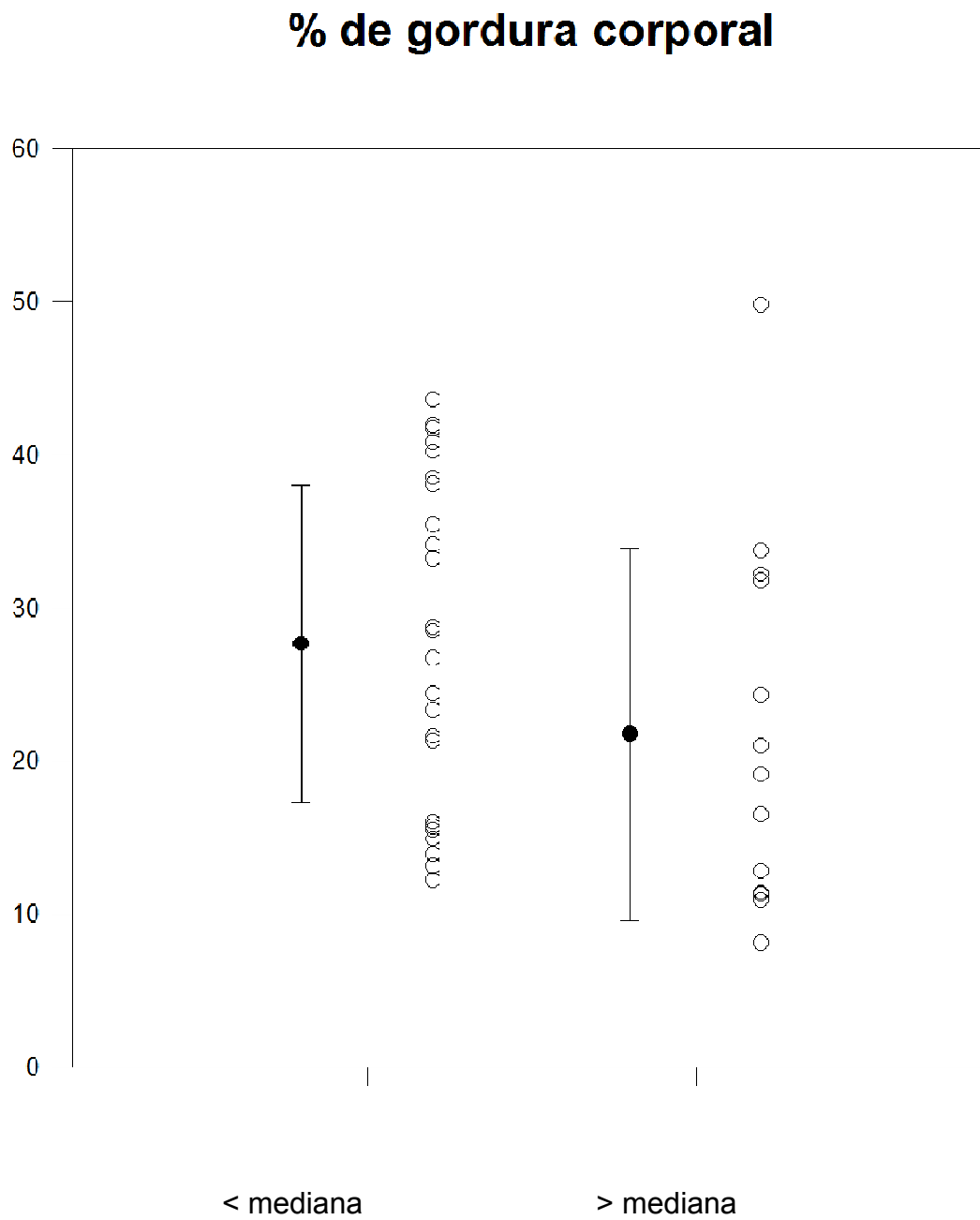


FIGURA 9: Comparação quanto a relação CA/Est entre crianças nascidas pré-termo com e sem antecipação puberal

Relação CA/Est: < mediana:0,5 (0,1) vs > mediana:0,5 (0,1)

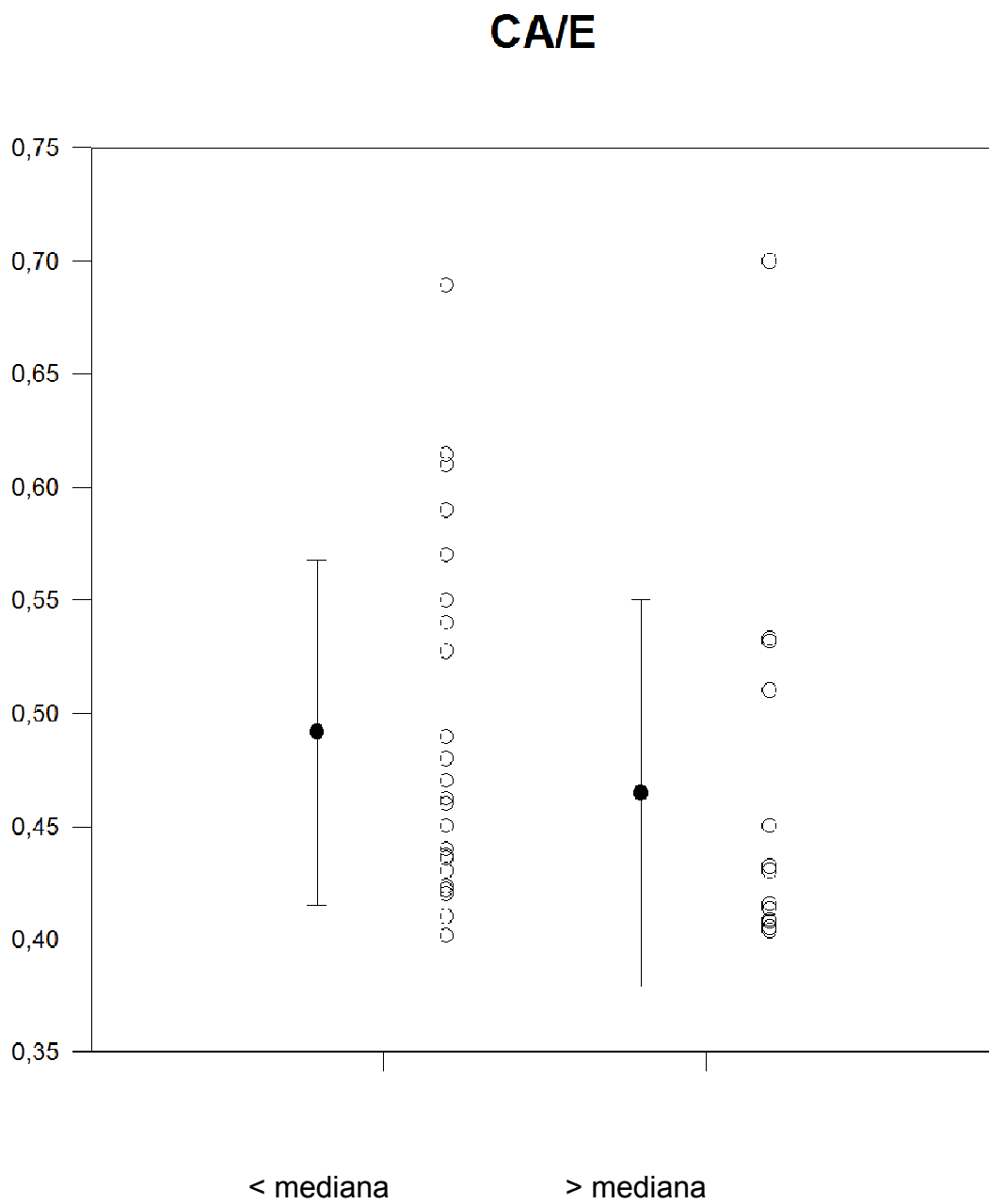
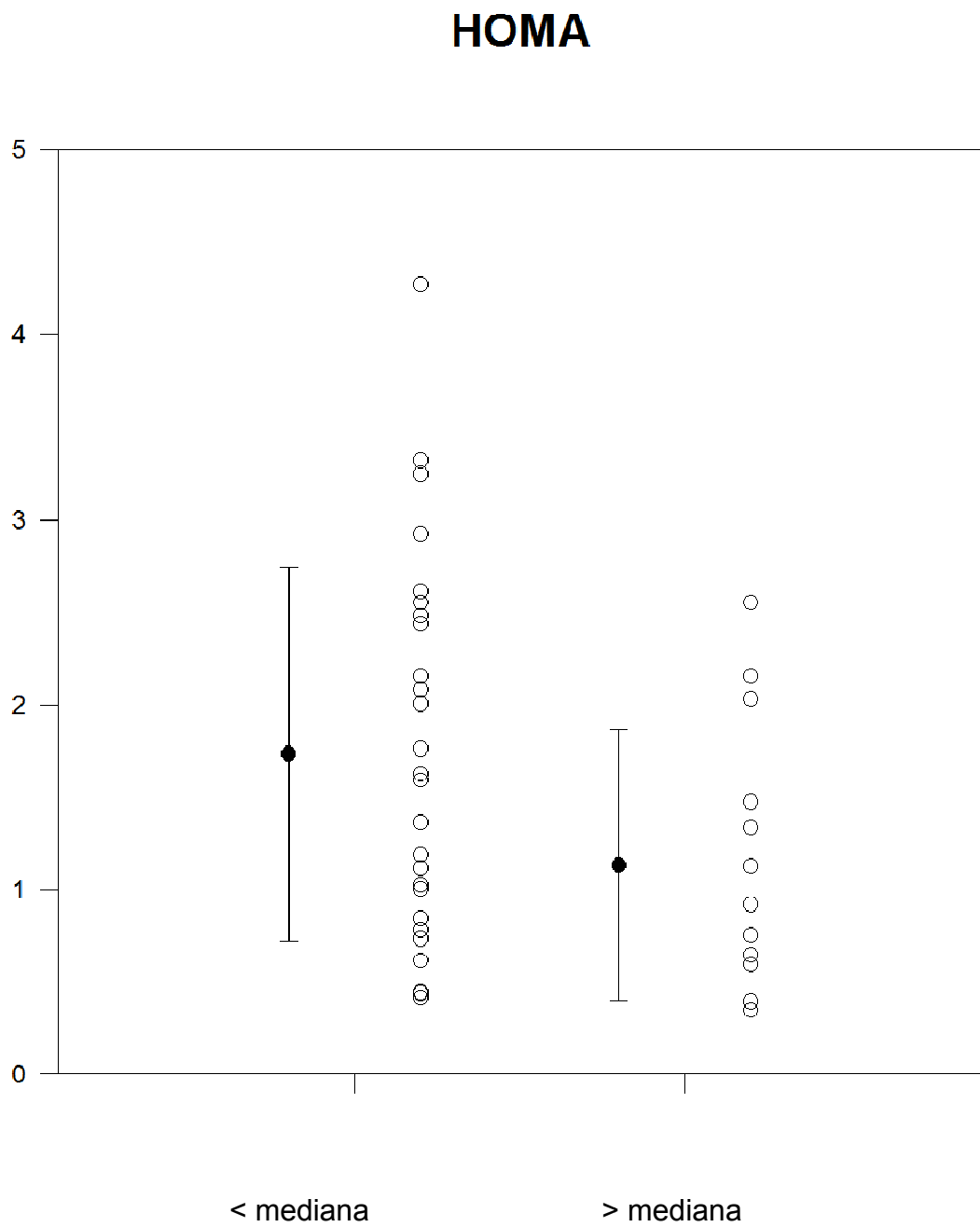




FIGURA 10: Comparação quanto ao índice de Homa entre crianças nascidas pré-termo com e sem antecipação puberal

HOMA: < mediana 1,7 (1,0) vs > mediana:1,1 (0,7)



#### 4- DISCUSSÃO

Este estudo é um dos poucos na literatura que selecionou pacientes pré-termo PIG e AIG para avaliação de aspectos relacionados a evolução estatural, antecipação puberal e risco para síndrome metabólica. A maior parte dos estudos descritos inclui pacientes PIG sem separação entre os que foram pré-termo ou termo.

De acordo com esta avaliação de 41 pacientes pré-termo acompanhados na Irmandade da Santa Casa de Misericórdia de São Paulo pudemos observar vários aspectos importantes e peculiares a este grupo de pacientes. O fenômeno da recuperação espontânea estatural pode ser observado logo nos primeiros 2 anos de vida, em ambos os sexos, e em muitos deles, logo ao primeiro ano, inclusive <sup>(3)</sup>. Em nosso estudo, as meninas apresentavam um médio escore Z do comprimento de nascimento = -4,8 DP( 2,438), seguido de médio escore Z aos 12 meses = -0,920 (1,1) e médio escore Z aos 2 anos = -0,529 (0,8) . Da mesma maneira, os meninos tinham um médio escore Z do comprimento de nascimento = -3,8 (1,1), seguido de médio escore Z aos 12 meses = -0,929 (0,8) e médio escore Z aos 2 anos = -0,8 (1,1). Portanto, estes dados diferem de estudos previamente descritos, nos quais é apontada uma recuperação tardia de pacientes pré-termo (catch-up estatural até os 4 anos de idade).

Comparando a estatura no momento da avaliação clínica ao TH familiar, destacamos que em ambos os sexos, os pacientes atingiram o potencial estatural ao familiar ,inclusive, superando o alvo familiar em meninas ( média Zest final = -0,08 (1,0) com média Z TH = -1,0 (0,8) e também em meninos ( média Zest final = -0,6 (1,0) com média ZTH= -0,8 (0,7) no momento da avaliação clínica. Até o presente

momento, como as crianças ainda não atingiram sua estatura final, não é possível dizer se os pacientes do nosso estudo ficaram acima do alvo familiar, já que muitas crianças estavam em puberdade e algumas inclusive com idade óssea avançada.

Nosso estudo também demonstrou que o Índice de Massa corporal avaliado de maneira evolutiva, é de grande importância clínica para pacientes pré-termo. Em meninos, notamos que não houve diferença significativa de IMC avaliado aos 2 anos de idade, quando tinham média de -0,8 (1,4), até a avaliação clínica atual com média de -0,9 (1,7). Nas meninas, o ritmo de ganho de IMC foi bastante relevante, quando apresentavam média de -0,5 (0,9) aos 2 anos de idade e de 0,1 (1,2) na avaliação atual. É de suma importância salientar que a população em questão vem sendo acompanhada por equipe multidisciplinar desde o nascimento, com orientações alimentares adequadas, o que pode interferir positivamente na estatura, mas que não justifica o número de crianças com excesso de peso (sobrepeso e obesidade). Pela avaliação do ZIMC, 6 meninas e 2 meninos estavam com sobrepeso e 1 menina e 1 menino com obesidade.

A alimentação farta nos primeiros 2 a 3 anos de vida parece ter correlação direta com o rápido ganho de peso durante a infância e, futuramente, podendo ter associação com obesidade na vida adulta <sup>(4-5)</sup>. Embora seja um critério subjetivo, tivemos a impressão que o uso de polivitamínicos e suplementos alimentares, apesar da correta orientação por parte dos pediatras, possa estar associado ao rápido ganho de peso. A maioria das famílias apresentava preocupação extrema com a “demora” para ganhar peso e acabavam por conta própria estimulando uma alimentação hiperproteica e hipercalórica, especificamente notada no grupo das meninas.

Nossos grupos foram bastante homogêneos em vários aspectos clínicos e laboratoriais como descritos anteriormente nos resultados. Não houve diferença significativa quanto à pressão arterial sistólica e diastólica, estatura sentada, circunferência abdominal, concentrações séricas de glicemia de jejum, colesterol total e frações, triglicerídeos, Proteína C Reativa, DHEAS, LH e idade óssea. Dentre os pacientes que apresentaram dislipidemia em decorrência de LDL aumentado ( 2 meninas), ambas tinham história familiar positiva para hiperlipidemia, demonstrando que provavelmente o fator genético esteja mais envolvido com a gênese dislipidêmica dessas crianças. Já os que apresentaram alteração lipêmica as custas de baixo HDL (10 meninas e 8 meninos) e aumento de triglicerídeos (2 meninas e 3 meninos), as justificativas mais sustentadas seriam de ingestão hipercalórica e sedentarismo, características estas comuns a pacientes com Síndrome Metabólica. Portanto, demonstramos que em geral, meninos e meninas pré-termo PIG ou AIG tendem a evoluir de maneira semelhante quando comparados na maior parte das variáveis, sejam elas clínicas, laboratoriais ou radiológicas, o que facilita muito a elaboração de projetos e estudos que correlacionem a prematuridade como fator primordial.

No entanto, algumas características mostraram-se divergentes e merecem ser detalhadas a seguir. A insulinemia basal das meninas (média 7,5) mostrou-se mais elevada que a dos meninos (média 5) , com  $P = 0,02$ , cuja característica relaciona-se ao aumento fisiológico da insulina durante a puberdade, e como neste estudo, as meninas quando comparadas aos meninos, apresentam-se em maior número em puberdade, as concentrações de insulina justificam-se mais aumentadas nelas. Pode também estar relacionada ao já descrito aumento IMC encontrado em meninas quando comparado aos meninos pré-termos. Da mesma maneira, notamos

pela avaliação de composição corporal, que as meninas apresentam porcentagem de gordura total maior (média percentual de 28,6), que dos meninos, cuja média percentual é de 15,7, com  $P = 0,01$ . Assim, o risco cardiovascular em meninas tende a ser mais elevado do que em meninos, demonstrando que a avaliação clínico-laboratorial destas crianças deve ser feita regularmente e de início o mais precoce possível, evitando complicações futuras.

O aumento de FSH encontrado nas meninas reflete a fisiologia normal da puberdade, quando o FSH se eleva mais precocemente que o LH, mais especificamente no sexo feminino.

Quanto à idade óssea, observamos que não houve diferença quando comparados os grupos de meninas (média 11,6 com  $p_{25} = 9,1$  e  $p_{75} = 12$ ) e meninos (média 11 com  $p_{25} = 8,6$  e  $p_{75} = 12,9$ ) no momento da avaliação clínica. Embora a maioria, se não todos pequeno para idade gestacional têm uma idade óssea que esteja relativamente atrasada em relação à sua idade cronológica, alguns estudos (inclusive o nosso) mostraram que idade óssea continua sendo um indicador pouco confiável de previsão de estatura final do adulto em crianças PT. Uma possível razão é que maior parte das crianças do nosso estudo apresentou uma aceleração rápida da sua idade óssea, imediatamente antes do início ou durante, a puberdade. Uma idade óssea de Pequeno para a Idade Gestacional anteriormente atrasada pode rapidamente superar sua idade cronológica, negando qualquer "tempo extra crescente" para recuperação estatural.

Ao avaliarmos a parte puberal dos pacientes em estudo, observamos que o fenômeno da antecipação puberal é muito característico em crianças pré-termo. Este fato pode estar relacionado ao mecanismo de imprinting ou a alterações metabólicas

que são mais freqüentes nestes pacientes. Nosso trabalho também faz comparação puberal entre meninos e meninas, dado que julgamos de extrema importância, já que a maioria dos trabalhos utiliza somente meninas em sua amostra.

Observamos que 100% das meninas apresentaram antecipação dos pelos em relação a mediana para a idade. Em relação à gonadarca tivemos apenas 2 meninas que estavam após a mediana para a idade. Já nos meninos, observamos que grande parte deles não havia apresentado gonadarca e dentre os que tinham evoluído com puberdade 3 estavam após a mediana e 2 antes da mediana. Em relação aos pelos o fenômeno parece ter sido semelhante ao das meninas, com antecipação do quadro. Assim, demonstramos neste estudo que pacientes nascidos Pré-termo apresentam antecipação dos pelos pubianos 100% em meninas (14 /14) e 90,9% em meninos (10 /11).

Em relação à antecipação da maturação gonadal, notamos que o fenômeno ocorreu em 85% das meninas (12 /14) e 40% dos meninos (2 /5).

Na análise estatística pudemos comprovar então que houve uma antecipação puberal dos pelos e mamas na meninas . Das 21 meninas, 17 tiveram mamas e/ou pelos, destas, 14 com pubarca 100% antes da mediana para a idade e 14 haviam tido gonadarca, sendo 12 antes da mediana.

Dos 19 meninos, 11 tiveram gonadarca e ou pubarca, sendo 11 com pubarca e destes, 10 com idade inferior a mediana e 5 haviam apresentado gonadarca, sendo 2 antes da mediana para idade.

Quando observamos os nossos pacientes em relação aos valores de sulfato encontrados para a idade, não houve diferença para a população normal. A partir destes dados, justificamos que a antecipação de pubarca observada em nossos

pacientes, mostra relação maior com a sensibilidade periférica na pele, do que com níveis laboratoriais de DHEA sulfato .

Os valores de sulfato, ZIMC, relação CA/E, % gordura corporal e Homa nos 2 grupos, não apareceu nenhuma diferença entre o grupo que antecipou e o que não antecipou a puberdade. Assim, concluímos que o fenômeno da antecipação puberal não está relacionado a obesidade ou resistência insulínica em pacientes pré-termo, provavelmente estando mais diretamente relacionada a fenômenos de imprinting, que certamente ainda merecem estudos mais aprofundados sobre o assunto.

## 5- CONCLUSÃO

Crianças nascidas PT recuperam estatura de forma adequada já ao final do primeiro ano de vida, inclusive superando o alvo familiar. As meninas apresentam IMC significativamente maior, sem, contudo serem classificadas como obesas.

A antecipação puberal é um fenômeno presente tanto em meninas quanto em meninos nascidos PT. A pubarca é antecipada nos dois gêneros, enquanto a gonadarca antecipada está presente apenas em meninas.

Embora a insulinemia basal, IMC e composição corporal sejam maiores em meninas nascidas PT quando comparadas aos meninos, não há maior frequência de resultados anormais quando comparadas à população geral.

Portanto, crianças nascidas pré-termo PIG e AIG constituem um grupo peculiar em Pediatria, e devem ser cuidadosamente acompanhadas, monitoradas e principalmente orientadas quanto ao crescimento, puberdade e alterações endócrino-metabólicas.



## **6- ANEXOS**

### ANEXO 6.1. Aprovação do Comitê de Ética em Pesquisa

## ANEXO 6.2. Adendo ao anexo 6.1

Por apresentarmos resultados que nos guiaram a diferentes conclusões, decidimos intitular o projeto de pesquisa como “Evolução antropométrica, antecipação puberal e risco para Síndrome Metabólica em pacientes pré-termo”, sem que para isso tenhamos modificado a casuística do estudo.

Mantivemos os mesmos pacientes desde o início do projeto, apenas tendo como enfoque os aspectos relacionados a evolução de peso, estatura e Índice de Massa Corpórea, análise puberal e associação com obesidade e suas comorbidades.

## ANEXO 6.3. Termo de Consentimento Livre e Esclarecido

Eu, \_\_\_\_\_,  
responsável pelo menor \_\_\_\_\_,  
fui informado(a) que meu(minha) filho(a) participará de um protocolo sobre Crianças Nascidas Pré-Termo(PT), sendo necessárias realizações de exames laboratoriais e radiológicos das mesmas, bem como exame médico. Também fui informado(a) que poderei recusar a participar deste estudo, sem que isso traga prejuízos ao seu acompanhamento ou tratamento neste serviço.

Assim sendo, autorizo a participação do meu filho neste estudo

---

Responsável pelo menor

---

Responsável pela pesquisa

## ANEXO 6.14. Dados perinatais e familiares das MENINAS PT

Paciente	Gemelaridade	Est				TH	ZTH	Condições atuais associadas	Historia Pig familia	Pnasc
		Est pai	ZE pai	Est mãe	ZE mãe					
1		190	1,85	157,5	-0,90	167,25	0,48		nao	1555
2		180	0,44	149	-2,20	158	-0,88		não	1050
3		170	-0,96	148	-2,36	152,5	-1,66		não	1940
4	2	165	-1,65	155	-1,28	153,5	-1,47	baixa estatura	não	1255
5		184	1,00	157	-0,98	164	0,01		não	1305
6		162	-2,06	170	1,03	159,5	-0,52		não	1070
7		165	-1,65	157	-0,98	154,5	-1,31	pubarca precoce 5 anos	mae	1950
8		164	-1,79	155	-1,28	153	-1,54		não	1350
9		165	-1,65	152	-1,74	152	-1,70		não	1460
10		172	-0,68	155	-1,28	157	-0,98	Pub Prec 7 anos + ACCP	não	1405
11		165	-1,65	145	-2,81	148,5	-2,23		nao	1425
12		172	-0,68	153	-1,59	156	-1,13		Mae	2145
13		156	-2,89	152	-1,74	147,5	-2,32		nao	1900
14		178	0,16	178	2,28	171,5	1,22		não	1895
15	2	163	-1,93	160	-0,52	155	-1,22		nao	1585
16		175	-0,26	158	-0,82	160	-0,54	ECNE pub prec 3A ACCP	não	815
17		160	-2,34	157	-0,98	152	-1,66		não	1400
18		168	-1,23	149	-2,20	152	-1,72		nao	1320
19		170	-0,96	155,5	-1,21	156,25	-1,08		não	1175
20		178	0,16	152,5	-1,67	158,75	-0,75		nao	1335
21		175	-0,26	158	-0,82	160	-0,54		não	1250
22		163	-1,93	152,5	-1,67	151,25	-1,80	pubarca precoce 7 a 9m	nao	2540

ZE: Escore Z da estatura; TH: Target Height (Estatura Alvo); PIG: Pequeno para Idade Gestacional; Gem: Gemelaridade(1= 1º gemelar, 2= 2º gemelar) ;Peso nasc: peso de nascimento em gramas; Est pai: estatura do pai em centímetros ;Est mãe: estatura da mãe em centímetros; ECNE-Encefalopatia Cronica não evolutiva; ACCP: Aceleração Constitucional de Crescimento e Puberdade; Pub Prec: Pubarca Precoce.

## ANEXO 6.15. Dados perinatais das MENINAS PT

Paciente	Est nasc	Z Est nasci	Apgar 1	Apgar 5	Apgar 10	Pcef	IG	PIG	AIG
1	37	-6,9	3	7	8	29	33	PIG	
2	35	-8,6	2	7		25	31	PIG	
3	42	-3,5	7	9		31	35	AIG	
4	37	-6,9	8	9		27	31	AIG	
5	40	-4,8	6	9		28	30	AIG	
6	39	-5,5	8	10		27	31	AIG	
7	45	-1,9	7	9		31	37	PIG	
8	39	-5,5	1	6	7	27,5	31	AIG	
9	40	-4,8	9	10		26	36	PIG	
10	40	-4,8	7	9		28	33	AIG	
11	39,5	-5,1	5	7		28,5	33	AIG	
12	47	-1,0	7	8		33	33	AIG	
13	41	-4,2	6	8		31	36	PIG	
14	44,5	-2,2	6	8		30,5	33	AIG	
15	44	-2,4	9	9		29	33	AIG	
16	31,5	-12,1	4	8		22	28	AIG	
17	39	-5,5	6	7		28	36	PIG	
18	41	-4,2	9	9		28,5	32	AIG	
19	39	-5,5	6	10		26,5	33	PIG	
20	40	-4,8	3	8		28,5	32	AIG	
21	40	-4,8	7	9		27	31	AIG	
22	45	-1,9	9	9		32	38	PIG	

Per Cefálico: Perímetro Cefálico; IG :Idade Gestacional; PIG: Pequeno para idade Gestacional ;AIG: Adequado Para idade Gestacional; Apgar: boletim de Apgar ao nascimento nos minutos 1,5 e 10 .

## ANEXO 6.16. Intercorrencias e evolução de peso das MENINAS PT

Paciente	Intercorrencias	P6M	P12M	P2A	P3A
1	inn, intoxicacao fenobarbital, crise convulsiva, hemorragia intra-craniana, apneia, dvp	5,25	7,53	11,3	13,2
2	ann grave, drp, dmh i, hiponat, hipocal, pne hipert, hemor pulm, icc, inn, apneia, pca	3,6	5,82	8,23	9,8
3	hipoglicemia, inn	6,5	7,5	11,2	13,6
4	pca, meningite, sepse, inn, dmh i	4,7	6,7	8,97	10,6
5	dra, sepse, celulite pe esquerdo, inn, dmh i	6,08	8,22	11,25	15
6	sepse, abscesso supra clavicular direito, inn, drp adapt, hemangioma dorso e coxa esquerda	5,38	8,45	11	16,3
7	inn	6,47	7,8	12	12,5
8	enterocolite necrozante, inn, sepse, dmh i	5	6,55	10,8	11,2
9	hipoglicemia, inn, dra, deficiencia parcial g6pd, apneia, anemia	6,67	9,2	12,1	13,2
10	bcp, pcr, inn, dmh i-ii	5,9	8,55	10,9	14,5
11	drp ii, inn, ileo infeccioso, sepse, pca, dedos extra-numericos maos	5,88	8,63	10,72	13
12	drp adap, inn, ri	6,62	8,62	12,7	15,6
13	Inn	6,5	9,1	12,4	
14	sepse, inn, drp- ttrn	8,35	10,65	13,8	16,9
15	hipoglicemia, inn	5,7	6,63	10	
16	ann mode, dmh i-ii, hiperk, hipocalcema, ira, sepse, pca, hipoglicemia, pcr, apneia, bdp itu	3,57	6,15	9,21	9,95
17	inn, dmh	5,45	6,7	10,7	12,4
18	inn, ri, dedo extra-numerico mao esquerda	6,65	8,9	10,9	14,2
19	apneia primaria, sepse, meningite	5,96	8,26	12	
20	dmh i, ann grave, inn	5,9	8,15	10,8	
21	inn, dmh i-ii, hematoma face esquerda e ombro, anemia	6,35	8,47	11,2	14,1
22	Sem intercorrencias				

P :Peso em Kilogramas; INN :Icterícia neonatal ;ANN: Anoxia neonatal ;DVP Derivação Ventriculo Peritoneal;Hep Transinf :Hepatite Transinfecciosa; DR: Desconforto Respiratório;;BCP: Broncopneumonia; DMN: Doença da Membrana Hialina ;PCA :Persistencia do Canal Arterial;DRP: Desconforto Respiratório Precoce ;; BDP: Broncodisplasia; RI :Risco Infeccioso; hiponat: hiponatermia ;hipocal :hipocalcemia ;pne hipert :pneumotorax hipertensivo ;ICC :Insuficiencia Cardiaca Congestiva ;PCR: Parada Cardio Respiratória ;Hiperk: Hiperpotassemia ;itu: infecção urinária

## ANEXO 6.17. Evolução de peso, estatura e Escore Z estatura das MENINAS PT

Paciente	P4A	P5A	P6A	P7A	P8A	P9A	P10A	P11A	E6M	ZE6m	E12M	ZE12M	E2A	ZE2A	E3A	ZE3A	E4A	ZE4A
1	16,2			23					59	-2,09	67,5	-1,94	87	0,48	94	-0,11	102	0,35
2	10,8	12,4	14	16	18	19,5	23,3		54	-3,98	66	-2,43	78	-2,11	89	-1,39	93	-1,77
3	17,4	22	27	28,8	33,5	40,4			63	-0,55	69	-1,43	82	-0,96	91	-0,87	110,7	2,27
4		12,8		13,7	17,8	20,7	21,5	25,5	54	-3,98	67,5	-1,94	80	-1,53	85	-2,43		
5	15,5	19,3	23,7		32,2	39	46,5	57,3	60	-1,71	72	-0,41	84	-0,39	95	0,14	100,5	0,01
6	24,5								57	-2,85	71	-0,75	81	-1,25	95	0,14	102,5	0,47
7	13,8	18,3	22	25	28,7				64,5	0,04	71	-0,75	84	-0,39	91	-0,87	98,8	-0,39
8	12,4	14,2		18	20				57	-2,85	69	-1,43			86	-2,17	96	-1,05
9	16	19,6							61	-1,32	75	0,64	86	0,19	90	-1,13	97,5	-0,69
10	18	19,3		25,9	30	31,5		42,6	63	-0,55	73	-0,06	84,6	-0,22	98	0,89	105	1,03
11		16	19,7	20,3	20,7	23	27		62	-0,94	75	0,64	84	-0,39	90	-1,13		
12									62	-0,94	70	-0,09	85	-0,1	96	0,39		
13									66	0,63	72	-0,41	85	-0,1	92,5	-0,49		
14	18,5	23	26,7	28,9		35,2	42,3		67	1,02	77	1,34	88,5	0,91	99	1,14	104,5	0,92
15	13,3	14,7	17,1	19		27,3	31		60	-1,71	68,5	-1,6	83,5	-0,53			95	-1,29
16		14,17	18,2	19,7	23,3	28			51	-5,09	64	-3,08	78,5	-1,96	83,5	-2,83		
17	14,5	17,6							61	-1,32	68	-1,77	83	-0,68	93,5	-0,24	101,5	0,24
18	14,7	18,5	17,9		25	28	35,5		60	-0,71	69	-1,43	81	-1,25	90,7	-0,95	95,5	-1,17
19	16,5	18,6	20,3	22,2	24,6	24			64,5	0,04	72	-0,41	88	0,76			105	1,03
20	14,2		19,5		21,5	25,5			58	-2,47	68	-1,77	81	-1,25			98,5	-0,46
21	17,5		21,5						64	-0,16	72,5	-0,24	86	0,19	97	0,64	104	0,8
22																		

P :Peso em Kilogramas ;E: estatura em centímetros ;ZE: Escore Z estatura

## ANEXO 6.18. Evolução de estatura, Escore z estatura e IMC das MENINAS PT

Paciente	E5A	ZE5A	E6A	ZE6A	E7A	ZE7A	E8A	ZE8A	E9A	ZE9A	E10A	ZE10A	E11A	ZE11A	IMC2A
1					125	0,67									14,93
2	99	-1,84	104	-2,15	110	-2,16	117	-1,85	122	-1,79	129,5	-1,27			13,53
3	109	0,34	120	1,05	122,5	0,23	129	0,28	136	0,52					16,66
4	96,5	-2,42			110	-2,16	112	-2,81	119	-2,32	124	-2,14	131	-1,78	14,02
5	108	0,13	114	-0,08			128	0,11	138	0,84	146	1,21	154	1,41	15,94
6															16,77
7	108	0,13	112,5	-0,38	118,5	-0,5	125	-0,41							17,01
8	100	-1,61			113	-1,56	118,5	-1,57							
9	1,5	-0,4													16,36
10	114	1,35			129	1,36	137	1,58	141	1,3			157	1,81	15,23
11	102	-1,16	111	-0,68	118	-0,59	121	-1,12	128	-0,77	133	0,72			15,19
12															17,58
13															17,16
14	114	1,35	125	1,95	127	1,02			138	0,84	143	0,77			17,62
15	101	-1,39	106	-1,72	114,5	-1,26			126	-1,11	132	-0,88			14,34
16	98	-2,07	100	-3,04	108	-2,57	112,5	-2,72	119	-2,32					14,95
17	108	0,13													15,33
18	105	-0,51	108,5	-1,19			119,5	-1,39	125	-1,28	135	-0,42			16,61
19	112	0,95	118,5	0,78	124	0,5	129	0,28	133	0,05					15,5
20			115	0,11			123	-0,76	129	-0,61					16,46
21			117	0,49											15,14
22															

E: Estatura em centímetros ; ZE: Escore Z estatura



## ANEXO 6.19. Evolução de IMC e Escore Z IMC das MENINAS PT

Paciente	IMC3A	IMC4A	IMC5A	IMC6A	IMC7A	IMC8A	IMC9A	IMC10A	IMC11A	ZIMC2A	ZIMC3A	ZIMC4A	ZIMC5A
1	14,94	15,57			14,72					-1,17	-0,7	0,2	
2	12,37	12,49	12,65	12,94	13,22	13,15	13,1	13,89		-2,5	-3,93	-3,58	-2,96
3	16,42	14,2	18,52	18,75	19,19	20,13	21,84			0,16	0,51	-1,09	1,75
4	14,67		13,75		11,32	14,19	14,62	13,98	14,86	-2,01	-0,96		-1,38
5	16,62	15,35	16,55	18,24		19,65	20,48	21,81	24,16	-0,35	0,65	0,02	0,91
6	18,06	23,32								0,24	1,52	3,06	
7	15,09	14,14	15,69	17,38	17,8	18,37				0,4	-0,56	-1,16	0,39
8	15,14	13,45	14,2		14,1	14,24					-0,51	-2,02	-0,87
9	16,3	16,83	17,61							-0,05	0,42	1,05	1,41
10	15,1	16,33	14,85		15,56	15,98	15,84		17,28	-0,92	-0,56	0,74	-0,25
11	16,05		15,38	15,99	14,58	14,14	14,04	15,26		-0,95	0,24		0,17
12	16,93									0,77	0,85		
13										0,5			
14	17,24	16,94	17,7	17,09	17,92		18,48	20,69		0,79	1,05	1,11	1,45
15		14,74	14,41	15,22	14,49		17,2	17,79		-1,7		-0,53	-0,66
16	14,27		14,75	18,2	16,89	18,41	19,77			-1,16	-1,38		-0,34
17	14,18	14,07	15,09							-0,67	-1,47	-1,23	-0,05
18	17,26	16,12	16,78	15,21		17,51	17,92	19,48		0,13	1,06	0,6	1,03
19		14,97	14,83	14,46	14,44	14,78	13,57			-0,7		-0,31	-0,27
20		14,64		14,74		14,21	15,32			0,03		-0,63	
21	14,99	16,18		15,71						-0,99	-0,66		
22													

IMC :Índice de Massa Corpórea; ZIMC: Escore Z do Índice de Massa Corpórea

## ANEXO 6.20. Evolução de Escore ZIMC e dados clinicos nos momento da avaliação das MENINAS PT

Paciente	ZIMC6A	ZIMC7A	ZIMC8A	ZIMC9A	ZIMC10A	ZIMC11A	idade	Peso	Est	Z Est	PAS	PAD	CA	IMC	ZIMC
1		-0,48					10	32,4	142,5	0,7	100	50	62	15,9	-0,41
2	-2,28	-1,77	-2,03	-2,22	-1,74		10,3	24,2	133,5	-0,9	110	50	55	13,5	-2,08
3	1,64	1,54	1,54	1,67			9,3	41,4	138	0,56	120	80	82	21,7	1,58
4		-4,85	-1,06	-0,95	-1,66	-1,31	11,9	27,3	135	2,04	80	50	62	14,9	-1,5
5	1,48		1,43	1,4	1,46	1,66	12,1	56	157	0,75	110	70	71	22,7	1,23
6							8	46,5	133	0,94	110	80	92,5	26,2	2,41
7	1,17	1,12	1,07				8,6	32,3	131	0,07	90	70	75	18,8	1,07
8		-0,99	-1,02				8,8	22,3	124,5	1,23	80	50	52,5	14,4	-1,08
9							10,5	47,1	147	0,91	110	70	81	21,7	1,35
10		0,08	0,1	-0,21			10,9	42	158,6	2,1	100	70	70,5	16,7	-0,29
11	0,5	-0,59	-1,11	-1,39	-0,79	-0,05	12,1	31,5	144,5	0,94	90	50	61	15	-1,48
12							8,8	39,3	133,5	0,27	110	60	81,5	22,1	1,74
13							11	41,6	152,5	1,2	120	80	72	17,9	0,18
14	1,05	1,16		0,87	1,22		9,7	42,3	143	1,05	130	80	73,5	20,6	1,29
15	0,01	-0,66		0,41	0,39		10	31	132	0,88	80	60	71	17,7	0,39
16	1,47	0,76	1,09	1,23			9,6	30,3	124	1,87	100	70	68,5	19,7	1,08
17							8,3	23,5	127	0,37	100	70	55	14,5	-0,84
18	0		0,78	0,68	0,92		10,5	35,5	135,5	0,73	100	60	73	19,3	0,77
19	-0,59	-0,7	-0,62	-1,78			11	29	143,5	0,03	90	60	62	14	-1,86
20	-0,35		-1,05	-0,5			9,3	25,9	129	0,86	90	60	58,5	15,5	-0,45
21	0,33						8,5	28,9	132	0,3	80	50	63,5	16,5	0,28
22							9,3	28,8	129	-0,86	80	60	61	17,3	0,37

ZIMC : Escore Z de Índice de Massa Corpórea; Est :Estatura em centímetros ; CA :Circunferência Abdominal; PAS :Pressão Arterial Sistólica; PAD: Pressão Arterial Diastólica

## ANEXO 6.21. Dados clínicos e laboratoriais no momento da avaliação das MENINAS PT

Paciente	Est Sent	Tanner m	Tanner p	idade menarca	Glicemia	Ins	PCR	CT	HDL	LDL	VLDL	Trigli	LH	FSH	E2
1	72,5	3	4	Nao	82	5	0,4	132	38	71	23	115	1,7	6,1	71
2	68	3	3	Nao	97	14	0,4	159	45	68	13	66	0,7	2,9	50
3	71	2	1	Nao	92	13	0,4	198	39	104	35	89	0,3	2,6	48
4	68	2	3	Nao	90	8	0,5	117	46	62	9	43	0,8	1,7	67
5	81,5	4	5	11	91	5	0,4	112	44	54	14	69	2,7	2,7	186
6	72,5	1	1	Nao	87	12	1,1	179	45	85	49	247	0,1	2,6	36
7	70	1	4	Nao	80	9	0,4	145	50	87	8	39	0,1	1,9	27
8	67	1	2	Nao	93	6	0,4	183	61	107	15	75	0,1	2,2	34
9	79	5	4	10,5	89	12	0,4	119	34	64	21	106	2,4	5,9	52
10	82,5	4	5	10,8	92	19	0,4	108	42	56	10	51	6,9	5,1	74
11	73,5	3	4	Nao	88	10	0,4	115	43	58	11	78	8,3	8	116
12	72	2	1	Nao	82	10	0,4	146	38	92	16	80	0,3	3,7	40
13	77,5	4	5	10,9	83	16	0,4	136	49	75	12	58	3,6	4,5	62
14	70,5	1	1	Nao	86	7	0,4	116	43	55	18	90	0,1	1,9	28
15	69	3	3	Nao	80	4	0,5	199	51	110	38	188	0,1	0,7	43
16	69	2	4	Nao	75	4	0,4	148	35	98	15	73	0,1	2,8	50
17	68	1	1	Nao	71	2	0,4	131	44	77	10	49	0,1	0,9	44
18	74,5	3	2	Nao	78	13	0,4	217	57	139	20,4	102	0,1	0,3	22
19	75	1	3	Nao	86	4	0,4	173	54	107	12	60	1	2,2	51
20	70,5	1	1	Nao	75	5	2,8	105	25	69	11	55	0,1	2,5	23
21	69,5	2	1	Nao	93	7	0,5	161	40	140	21	103	0,4	4,1	43
22	71,5	3	4	Nao	96	5	0,4						2,1	5,3	53

Est Sent :Estatura Sentada ; Tanner G :escala puberal de avaliação testicular de Tanner de 1 a 5 ; Tanner P :escala puberal de avaliação de pelos pubianos de 1 a 5, ins: insulina ; PCR :Proteina C Reativa; CT :Colesterol total; Trigli: Triglicerideos ; LH :Hormonio Luteinizante ; FSH:Hormonio Folículo Estimulante e2 estradiol

## ANEXO 6.22. Dados laboratoriais e radiológicos nos momento da avaliação das MENINAS PT

Paciente	DHEAS	DO % gord total	DO massa total KG	IC	IO
1	592	23,32	5889	10	12
2	581				
3	441	40,8	14367	9,3	8,9
4	590	24,4	6222	11,9	11,6
5	978	26,7	14644		
6	243	49,8	22249	8	10
7	902	38,5	11980	8,6	8,9
8	373	13,9	2972	8,8	8,9
9	772	33,2	15143	10,5	13,6
10	657	28,5	11441	10,9	13
11	509	16	4796	12,1	12
12	187	41,9	15652	9	11
13	1550	28,7	11423	11	12,6
14	280	31,8	12959	10	11
15	875	41,7	12211	10,2	12
16	822	40,2	11625		
17	150	21	4863	8,3	6,9
18	96,8	35,4	12125	10,6	12
19	262	21,3	5905	11	12
20	150	19,1	4810	9,5	8,4
21	316	26,7	7227	8,5	11,6
22	487			9	11

DO % gord total :porcentagem de gordura total na Densitometria Óssea; DO gordo(g) :massa gorda em gramas pela Densitometria Óssea; DO massa total Kg: massa total em Kilogramas pela Densitometria Óssea; IC: Idade Cronológica; IO: Idade Óssea; DHEAS: Sulfato de Dehidroepiandrosterona

## ANEXO 6.4. Dados perinatais e familiares dos MENINOS PT

Paciente	Gem	Est pai	ZE pai	Est mãe	ZE mãe	TH	ZTH	Condições atuais associadas	Histórico Pig família	Peso nasc
1		170	-0,96	154	-1,44	168,5	-1,20		não	1575
2	2	165	-1,65	145	-2,81	161,5	-2,23	paralisia motora + BE+ Dific Aprend	nao	1245
3		176	-0,12	162	-0,21	175,5	-0,16	estatura abaixo TH	não	1445
4		175	-0,26	165	0,26	176,5	0,00	estatura abaixo TH	não	1325
5		175	-0,26	165	0,26	176,5	0,00	estatura abaixo TH	não	1385
6		160	-2,34	157	-0,98	165	-1,66		mae	1280
7	1	172	-0,68	167	0,57	176	-0,06	ECNE Baixa Estatura	não	1015
8	2	172	-0,68	167	0,57	176	-0,06		não	1140
9	1	165	-1,65	153	-1,59	165,5	-1,62		nao	1735
10	1	163	-1,93	160	-0,52	168	-1,22		nao	1625
11		166,5	-1,44	155	-1,28	167,25	-1,36		não	950
12		182	0,72	154	-1,44	174,5	-0,36		não	1950
13	1	165	-1,65	155	-1,28	166,5	-1,47		não	1240
14	1	182	0,72	149	-2,20	172	-0,74		não	1850
15		168	-1,23	160	-0,52	170,5	-0,87	baixa estatura e crises convulsivas	não	1040
16	2	182	0,72	149	-2,20	172	-0,74		não	1935
17		162	-2,06	150	-2,05	162,5	-2,06		não	1425
18		180	0,44	159	-0,67	176	-0,11	hiperatividade- ritalina	não	1475
19		169	-1,10	161	-0,36	171,5	-0,73	andromastia e acantose grave	não	1115

ZE: Escore Z da estatura; TH: Target Height (Estatura Alvo); PIG: Pequeno para Idade Gestacional; Gem: Gemelaridade(1= 1º gemelar, 2= 2º gemelar) ;Peso nasc: peso de nascimento em gramas; Est pai: estatura do pai em centímetros ;Est mae: estatura da mãe em centímetros; ECNE- Encefalopatia Cronica não evolutiva; BE- Baixa Estatura; Dific Aprend: Dificuldade de Aprendizagem.

## ANEXO 6.5. Dados perinatais dos MENINOS PT

Paciente	Est nascimento	Zest nascimento	Apgar 1	Apgar 5	Apgar 10	Per Cefalico	IG	PIG AIG
1	44	-2,22	2	5	7	31	35	PIG
2	37	-4,71	4	9		28,5	34	PIG
3	37,5	-4,54	5	8		30	35	PIG
4	40	-3,66	3	6	8	28	34	PIG
5	36	-5,06	6	8		28	31	PIG
6	41	-3,30	8	10		28	30	AIG
7	37	-4,71	2	4	8	22,5	29	AIG
8	38	-4,36	6	9		27	29	AIG
9	43	-2,58	6	9		30	37	PIG
10	42,5	-2,76	8	9		22,5	33	AIG
11	34	-5,74	3	6	6	25	25	AIG
12	41	-3,30	4	9		30	36	PIG
13	37	-4,71	8	9		28	31	AIG
14	46	-1,49	4	10		34	36	PIG
15	36	-5,06	4	6	6	27,5	33	PIG
16	44	-2,22	7	8		33	36	PIG
17	37,5	-4,54	3	8		30	34	PIG
18	40	-3,66	7	8		28	33	AIG
19	36	-5,06	8	9		27	29	AIG

Per Cefálico: Perímetro Cefálico; IG :Idade Gestacional; PIG: Pequeno para idade Gestacional ;AIG: Adequado Para idade Gestacional; Apgar: boletim de Apgar ao nascimento nos minutos 1,5 e 10 .

## ANEXO 6.6. Intercorrencias perinatais e evolução do peso dos MENINOS PT

Paciente	Intercorrencias	P 6M	P12M	P2A	P3A	P4A
1	inn, ann grave, hipo assint, sepse, civd, enterocolite necrozante, colestase, hep transinf	6,15	9,4	13,3	12,8	
2	inn, dr tipo ii, anemia, lesao necrotica pe esquerdo, isquemia mie	5,32	6,42	9,37	11,1	
3	dr tipo i-ii, inn, meningite, ileo infeccioso, bcp	6,65	8,78	10,78	13	15,1
4	inn, dmh grau ii, anemia , pca	5,57	8,4	11,85	14,6	17,7
5	conjuntivite, apneia, anemia	5,47	8,35	10	12,5	
6	inn, drp adaptativo	5,41	7,98	9,53	11,8	14,1
7	dmh i, inn, pca, ann grave, sepse, anemia	4,8	7,35	8,61	10,45	11,3
8	dmh iv,pca,anemia,ira pre-renal,inn, apneia,bdp, sepse,hernia inguino escrotal, hidrocele	4,75	7,6	10,71	14,7	15,3
9	ri, inn	6,3	8,47	10,21	13,4	21
10	dra, inn, hipoglicemia 2hs	6	8,58	10,15	12,1	13,7
11	sar, inn, sepse, anemia	6,5	8,7	14,3	15,2	17,5
12	dmh i, inn	8,03	9,1	13,24	15,6	18,8
13	dmh iv, inn, abertura canal, sepse tardia, cia, enterocolite necrozante	6,8	7,92	10,93	13,1	
14	drp adaptativo	5,9	7,38	9,98	11,7	13,6
15	moniliase, atelectasia, sepse, cisto porencefalico	4,92	6,68	8,6	9,95	
16	Hipoglicemia	5,85	7,17	9,62	8,2	14,1
17	drp ii, inn, sepse, apneia	6,36	9,4	12,68	15,4	16,8
18	drp, inn, hipoglicemia, anemia, sepse, ira, desidratacao	6,27	10	12,05	14,7	
19	drp adaptativo, inn, abscesso couro cabeludo, hipoglicemia	6,78	10,28	16,3	21,8	25,6

P :Peso em Kilogramas; INN :Ictericia neonatal ;ANN: Anoxia neonatal ;Hipo Assint :Hipoglicemia Assintomática; CIVD: Coagulação Intravascular Disseminada ;Hep Transinf :Hepatite Transinfecciosa; DR: Desconforto Respiratório; MIE: Membro Inferior Esquerdo ;BCP: Broncopneumonia; DMN: Doença da Membrana Hialina ;PCA :Persistencia do Canal Arterial;DRP: Desconforto Respiratório Precoce ;IRA :Insuficiencia Renal Aguda; BDP: Broncodisplasia; RI :Risco Infeccioso; SAR :Sindrome Angustia Respiratória

## ANEXO 6.7. Evolução de peso, estatura e escore Z estaturas dos MENINOS PT

Paciente	P5A	P6A	P7A	P8A	P9A	P10A	P11A	P12A	P13A	P14A	P15A	E6M	ZE6M	E12M	ZE12M	E2A	ZE2A	E3A	ZE3A
1	19,1			32	34,6	36,4						65	-0,44	76,5	0,53	92	1,47	93	-0,64
2	13,4	15,5	16,69	16,8	17,2	19,2	21,7					61	-2,19	73	-0,68	82	-1,39	92	-0,91
3	17	20	22,5	23,5		29,2	31					63	-1,28	72	-1,05	84	-0,81	93,5	-0,51
4	18,1	18,8	20,1									63,5	-1,07	73	-1,68	87	0,05	93,6	-0,48
5							25,7					57	-4,24	71	-1,43	80	-1,97	90,5	-1,32
6	19,2	17,7	20	21,7	22,5							66	-0,05	75	0,03	80	-1,97	90,5	-1,32
7												56	-4,81	68	-2,62	80	-1,97	89	-1,74
8												66	-0,05	72	-1,05	88	0,33	95	-0,12
9												65	-0,44	73	-0,68	83	-1,1	92	-0,91
10	15,2	17,9	19	22	23,6	26,5						62	-1,73	75	0,03	82	-1,39	93	-0,64
11						28						61,5	-1,96	72	-1,05	85	-0,53	92,5	-0,77
12	21,1	23,6	28,2	32,8		42,2	41,3	46		66		64,5	-0,65	71	-1,43	86	-0,24	92	-0,91
13	16	17,6	18,5	23,1	28,2	31,6	38,5					64	-0,86	71	-1,43	85	-0,53	92	-0,91
14	14,4		18,2	19,7								62	-1,73	70	-1,81	78	-2,55	89	-1,74
15												57,5	-0,97	70	-1,81	77	-2,84	86	-2,06
16	14,8	15,8	18,1	20,1								62,5	-1,5	71	-1,43	81	-1,68	90	-1,46
17	18,7	20,8	23		29,3	30,8	32,2					63	-1,28	73,5	-0,5	86	-0,24	95,7	0,07
18			25,4									61	-2,19	76	0,37	89	0,62	96,5	0,27
19	29,9											62	-1,73	75	0,03	86,5	-0,1	99	0,89

P :Peso em Kilogramas ;E: estatura em centímetros ;ZE: Escore Z estatura



## ANEXO 6.8. Evolução de estatura e Escore Z estatura dos MENINOS PT

Paciente	E4A	ZE4A	E5A	ZE5A	E6A	ZE6A	E7A	ZE7A	E8A	ZE8A	E9A	ZE9A	E10A	ZE10A	E11A	ZE11A	E12A	ZE12A
1			107,5	-0,24					132	0,75	132	-0,21	134,5	-0,6				
2			98	-2,27	109	-1,21	114	-1,4	117	-1,89	117	-2,75	125,5	-2,01	129	-2,1		
3	100	-0,46	110	0,3	119	0,77	126	0,83	128	0,06			139	0,09	144	0,1		
4	103,8	0,44	108	-0,14	114	-0,22	119,5	-0,37										
5															134	-1,34		
6	100	-0,46	106	-0,57	113	-0,42	122	0,09	127	-0,11	129	-0,7						
7	94,5	-1,78																
8	105	0,73																
9	99	-0,7																
10	97	-1,18	102	-1,43	109	-1,21	116	-1,03	121	-1,17	128	-0,87	133	-0,83				
11			110	0,3							132	-0,21						
12	107	1,2	114,5	1,28	121	1,18	127	1,01	134	1,09			142	0,54	150	0,94	155	0,83
13			104	-1	108,5	-1,31	114	-1,4	119,5	-1,44	128	-0,87	134	-0,68	142	-0,19		
14	98,1	-0,92	100,2	-1,81			114,5	-1,31	120	-1,35								
15																		
16	98	-0,94	100,2	-1,81	109,5	-1,12	113,5	-1,5	120	-1,35								
17	102,5	0,13	109,5	0,19	115,7	0,11	121,4	-0,02			132	-0,21	138	-0,06	142	-0,19		
18							128	1,2										
19	106	0,96	112	0,73														

E: Estatura em centímetros ; ZE: Escore Z estatura

## ANEXO 6.9. Evolução de estatura, Escore z estatura e IMC dos MENINOS PT- PIG e AIG

Paciente	E13A	ZE13A	E14A	ZE14A	IMC 6M	IMC 1 A	IMC 2 A	IMC 3 A	IMC 4 A	IMC 5 A	IMC 6 A	IMC 7 A	IMC 8 A	IMC 9 A	IMC 10 A	IMC 11 A
1							15,71	14,8		16,53			18,37	19,86	20,12	
2							13,94	13,11		13,95	13,05	12,84	12,27	12,56	12,19	13,04
3							15,28	14,87	15,1	14,05	14,12	14,17	14,34		15,11	14,95
4							15,66	16,66	16,43	15,52	14,47	14,08				
5							15,63	15,26								14,31
6							14,89	14,41	14,1	17,09	13,86	13,44	13,45	13,52		
7							13,45	13,19	12,65							
8							13,83	16,29	13,88							
9							14,82	15,83	21,43							
10							15,1	13,99	14,56	14,61	15,07	14,12	15,03	14,4	14,98	
11							19,79	17,76								
12			170	0,81			17,9	18,43	16,42	16,09	16,12	17,48	18,27		20,93	18,36
13							15,13	15,48		14,79	14,95	14,24	16,18	17,21	17,6	19,09
14							16,4	14,77	14,13	14,34		13,88	13,68			
15							14,5	13,45								
16							14,66	10,12	14,68	14,74	13,18	14,05	13,96			
17							17,14	16,81	15,99	15,6	15,54	15,61		16,82	16,17	15,97
18							15,21	15,79				15,5				
19							21,78	22,24	22,78	23,84						

IMC :Índice de Massa Corpórea; E: Estatura em centímetros

## ANEXO 6.10. Evolução de IMC e Escore Z IMC dos MENINOS PT

Pac	IMC 12A	IMC 13 A	IMC 14 A	ZIMC 6M	ZIMC 1A	ZIMC2A	ZIMC3A	ZIMC4A	ZIMC5A	ZIMC6A	ZIMC7A	ZIMC8A	ZIMC9A	ZIMC10A	ZIMC11A
1						-0,7	-1,17		0,83			1,2	1,4	1,25	
2						-2,58	-3,2		-1,52	-2,63	-2,86	-3,78	-3,35	-4,1	-3,17
3						-1,1	-1,09	-0,52	-1,4	-1,19	-1,14	-1,08		-0,9	-1,31
4						-0,75	0,51	0,65	0,07	-0,82	-1,24				
5						-0,78	-0,71								-1,83
6						-1,48	-1,59	-1,59	1,19	-1,5	-2	-2,03	-2,1		
7						-3,22	-3,09	-3,55							
8						-2,71	0,21	-1,86							
9						-1,56	-0,18	3,41							
10						-1,28	-2,07	-1,07	-0,78	-0,26	-1,19	-0,51	-1,21	-1	
11						1,85	1,3								
12	19,15		22,84			0,89	1,73	0,64	0,53	0,53	1,09	1,16		1,43	0,49
13						-1,24	-0,5		-0,59	-0,36	-1,07	0,25	0,53	0,45	0,74
14						-0,13	-1,2	-1,55	-1,06		-1,45	-1,76			
15						-1,9	-2,74								
16						-1,73	-8,95	-0,94	-0,64	-2,42	-1,27	-1,46			
17						0,41	0,63	0,29	0,14	0,12	0,08		0,35	-0,23	-0,62
18						-1,16	-0,22				0				
19						2,61	3,57	3,9	3,48						

ZIMC : Escore Z de Índice de Massa Corpórea.

## ANEXO 6.11. Evolução Escore ZIMC e dados de exame clínico e laboratorial no momento da avaliação dos MENINOS PT

Paciente	ZIMC12A	ZIMC13A	ZIMC14A	Idade	Peso	Est	ZEst	PAS	PAD	CA	IMC	Z IMC	Est Sent	Tanner G	Tanner P	Glicemia
1				10,6	36,3	137	-0,63	90	60	73	19,3	0,91	72	1	1	81
2				12,1	22,3	133,5	-2,19	80	60	56,5	12,5	-4,27	65,5	1	2	81
3				12	32,3	146,5	-0,31	80	60	64	15	-1,56	72	1	3	85
4				12,6	33,2	150	-0,35	100	70	62	14,8	-2,01	76	1	1	81
5				11,2	25,7	134,5	-1,39	100	70	54	14,2	-1,98	73	1	2	90
6				9,5	23,3	132,5	-0,54	90	60	54	15	-2,48	68,5	1	1	92
7				10	17,5	118,5	-3,15	90	60	48	12,4	-3,67	69	1	1	83
8				10	27,1	142	0,54	80	50	58	13,4	-2,41	74,5	1	1	77
9				11,9	50	146,5	-0,24	120	80	90	23,3	1,52	76	4	4	87
10				10	26,5	133	-0,83	90	70	57,5	14,9	-1	67,5	1	1	78
11				11	31,4	140	-0,48	90	60	61	16	-0,59	73	2	3	91
12	0,52		1,09	14,7	72,5	174	0,78	110	80	92,5	23,9	1,21	87	3	5	80
13				11,9	40	145	-0,45	100	80	76,5	19	0,5	73,5	1	2	85
14				9,9	23,4	130	-1,24	90	60	54	13,8	-1,96	66,5	1	1	81
15				10,1	22,2	124,5	-2,23	80	60	52,5	14,3	-1,55	69	1	2	83
16				9,9	23,4	130	-1,24	90	60	52,5	13,8	-1,96	67,5	1	1	88
17				12,3	37,5	149,3	-0,22	110	70	69	16,8	-0,54	77,5	2	3	84
18				9,5	37,6	142	0,95	110	70	69,5	18,6	0,95	71,5	1	2	84
19				13,3	77,2	162,5	0,52	120	80	112	29,3	2,08	84	3	3	83

ZIMC : Escore Z de Índice de Massa Corpórea; Est :Estatura em centímetros ; CA :Circunferência Abdominal; PAS :Pressão Arterial Sistólica; PAD: Pressão Arterial Diastólica; Est Sent :Estatura Sentada ; Tanner G :escala puberal de avaliação testicular de Tanner de 1 a 5 ; Tanner P :escala puberal de avaliação de pelos pubianos de 1 a 5.

## ANEXO 6.12. Dados laboratoriais no momento da avaliação dos MENINOS PT

Paciente	Insulina	PCR	CT	HDL	LDL	VDL	Trigli	LH	FSH	Testo	DHEAS
1	2	0,4	113	53	52	8	42	0,2	2,2	20	700
2	6	0,4	135	49	76	10	52	0,1	0,7	20	424
3	2	0,4	197	58	129	10	51	0,1	0,8	20	701
4	3	0,4	138	44	76	24	64	0,5	0,9	58	695
5	2	0,4	143	61	74	8	42	0,7	1,8	48	354
6	5	0,4	155	49	81	25	127	0,1	0,4	20	150
7	10	0,8	119	26	79	14	68	0,1	0,5	20	150
8	4	0,4	97	38	47	12	58	0,2	1	20	150
9	12	0,4	139	34	79	26	132	1	2,2	149	1070
10	7	0,4	163	45	88	30	148	0,3	0,8	20	373
11	2	0,4	127	50	67	10	49	0,7	0,7	29	293
12	11	0,4	129	43	71	15	77	3,1	6,7	386	1890
13	10	0,5	163	42	98	23	113	0,6	1,1	20	1460
14	2	0,4	196	63	103	30	150	0,1	0,9	20	216
15	8	0,4	177	51	119	7	36	0,1	1,1	20	625
16	3	0,4	177	66	90	21	104	0,1	0,9	20	182
17	5	0,4	136	45	75	21	70	0,5	0,6	32	650
18	3	0,4	149	40	101	8	39	0,1	0,7	20	250
19	12	0,4	180	32	84	27	110	2,2	1,7	154	980

PCR :Proteina C Reativa; CT :Colesterol total; Trigli: Triglicerideos ; LH :Hormonio Luteinizante ; FSH: Hormonio Folículo Estimulante ; Testo :Testosterona Total ; DHEAS :Sulfato de Dehidroepiandrosterona

## ANEXO 6.13. Dados radiológicos no momento da avaliação dos MENINOS PT

<b>Paciente</b>	<b>DO % gord total</b>	<b>Do massa total kg</b>	<b>IC</b>	<b>IO</b>
1	32,2	1331	10,6	11
2	15,7	3374	12,2	11
3	14,9	4584	12	12,6
4	16,5	5152		
5	12,2	3136	11,3	11
6	8,1	1798		
7	11,4	1901	10,3	8,6
8	10,9	2773	10,3	9,6
9	38,1	18476	11,9	13,2
10	24,3	6082		
11	13,1	3935	11	12,6
12	33,7	23566	14,8	14,6
13	34,1	13228	11,9	13,3
14	11,3	2433	10	6,6
15	15,5	3226	10,4	8
16	12,8	2802	10	7
17	21,6	7688	12,4	11
18	28,7	10205	9,6	8,6
19	43,6	32969	13,5	14

DO % gord total :porcentagem de gordura total na Densitometria Óssea; DO gordo(g) :massa gorda em gramas pela Densitometria Óssea; DO massa total Kg: massa total em Kilogramas pela Densitometria Óssea; IC: Idade Cronológica; IO: Idade Óssea

## 7- REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Longui C.A. O crescimento da criança nascida pequena para idade gestacional. Arquivos Brasileiros de Endocrinologia e Metabologia- abril 2009 53 Suplemento 1 Sociedade Brasileira de Endocrinologia e Metabologia 31-35 Revista Indexada Medline.
2. Ramos JLA. Vaz FAC. Calil VMLT. O recém-nascido pequeno para idade gestacional. Revista Brasileira de Medicina. Artigo de revisão. Jun 2000. Edição especial.
3. Albertsson-Wikland K & Karlberg J. Natural growth in children born small for gestational age with and without catch-up growth. Acta Paediatrica Scandinavica 1994 399 (Suppl) 64–70.
4. Arenz S, Ruckerl R, Koletzko B et al (2004) Breastfeeding and childhood obesity – a systematic review. International Journal of Obesity and Related Metabolic Disorders 28: 1247-56.
5. Armstrong J & Reilly JJ (2002) Breastfeeding and lowering the risk of childhood obesity. Lancet 359: 2003-4.
6. Chaussain JL, Colle M & Ducret JP. Adult height in children with prepubertal short stature secondary to intrauterine growth retardation. Acta Paediatrica Scandinavica 1994 399 72–73.
7. Bridges NA & Brook CGD. Disorders of puberty. In Clinical Paediatric Endocrinology, edn 3, pp 253–273. Ed. CGD Brook. Oxford: Blackwell, 1995.

8. Guerra J. G. Calliari. L.E. P. Endocrinologia pediátrica. Sociedade de Pediatria de São Paulo. Atheneu Série- Atualizações Pediátricas 161-166
9. Vicens CE, Espadero RM, Carrascosa A. J Pediatr Endocrinol Metab. 2002 Apr;15(4):381-8. Longitudinal study of the pubertal growth spurt in children born small for gestational age without postnatal catch-up growth.
10. Jackson AA (1996) Perinatal nutrition: the impact on postnatal growth and development. In: Gluckman PD & Heymann MA (eds) Pediatrics and perinatology: the scientific basis. London: Arnold.
11. Gluckman PD & Hanson MA (2004) Living with the past: evolution, development, and patterns of disease. Science 305: 1733-6.
12. Gluckman PD & Hanson MA (2006) Mismatch – why our world no longer fits our bodies. Oxford: Oxford University Press.
13. Gluckman PD & Hanson MA (eds) (2006) of health and disease. Cambridge: Cambridge University Press. Developmental origins.
14. Gluckman PD, Cutfield W, Harding JE, Milner D, Jensen E, Woodhall S et al. Metabolic consequences of intrauterine growth retardation. Acta Paediatrica 1996 417 (Suppl) 3–6.
15. Gluckman PD, Hanson MA, Spencer HG et al (2005) Environmental influences during development and their later consequences for health and disease: implications for the interpretation of empirical studies. Proceedings of the Royal Society 272: 671-7.
16. Wheeler MD. Physical changes of puberty. Endocrin ology and Metabolism Clinics of North America 1991 29 1–14.



17. Barker DJ & Osmond C (1986) Infant mortality, childhood nutrition and ischaemic heart disease in England and Wales. *Lancet* 1: 1077-81.
18. Barker DJP (1995) The fetal origins of coronary heart disease. *British Medical Journal* 311: 171-4.
19. Barker DJP (1998) *Mothers, babies and health in later life*. London: Churchill Livingstone.
20. Barker DJP, Osmond C, Forsen TJ et al (2005) Trajectories of growth among children who have coronary events as adults. *New England Journal of Medicine* 353: 1802-9.
21. Barker DJP, Osmond C, Winter PDW et al (1989) Weight in infancy and death from ischaemic heart disease. *Lancet* 2: 577-80.
22. Hernández MI, Mericq V. *Est Pract Res Clin Endocrinol Metab*. 2008 Jun;22(3):463-76. Impact of being born small for gestational age on onset and progression of puberty.
23. Sloboda Deborah M., Roger Hart, Dorota A. Doherty, Craig E. Pennell, and Martha. *Age at Menarche: Influences of Prenatal and Postnatal Growth* Hickey School of Women's and Infants' Health (D.M.S., R.H., D.A.D., C.E.P., M.H.), The University of Western Australia, Perth, Western Australia 6008, Australia; and Women and Infants Research Foundation (D.M.S., D.A.D), Subiaco, Western Australia 6008, Australia *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism* 92(1):46–50. 2007. The Endocrine Society doi: 10.1210/jc.2006-1378

24. Ong K, Beardsall R, de Zegher F. Growth Hormone therapy in short children born small for gestacional age. *Early Hum Development* 2005- 973-980
25. Ferran Karina de . Isla Aguiar Paiva . Garcia Leonardo dos Santos . Maurício de Pinho Gama . Marilia Martins Guimarães. Isolated Premature Pubarche: Report of Anthropometric and Metabolic Profile of a Brazilian Cohort of Girls a a Department of Endocrinology, at School of Medicine, Federal University of Rio de Janeiro, and Research Department, University Hospital Clementino Fraga Filho, Rio de Janeiro , Brazil .*Hormone Research in Paediatrics*. 2011.
26. Boney CM, Verma A, Tucker R et al (2005) Metabolic syndrome in childhood: association with birth weight, maternal obesity, and gestational diabetes mellitus. *Pediatrics* 115: e290-6.
27. Lourdes Ibanez , Francis de Zegher .Puberty and prenatal growth. Endocrinology Unit, Hospital Sant Joan de D´eu, University of Barcelona, Passeig de Sant Joan de D´eu 2, 08950 Esplugues, Barcelona, Spain b University of Leuven, Belgium *Molecular and Cellular Endocrinology* 254–255 (2006) 22–25
28. Hernández MI. Verónica Mericq .Pubertal Development in Girls Born Small for Gestational Age Institute of Maternal and Child Research, Faculty of Medicine University of Chile, Santiago, Chile
29. Ibáñez L, de Zegher F.*Horm Res*. 2006; 65 Suppl 3:112-5. Epub 2006 Apr 10.Puberty after prenatal growth restraint.
30. Slobod Deborah M. , Martha Hickey , Roger Hart .Reproduction in females: the role of the early life environment The Liggins Institute,

The University of Auckland, Private Bag 92019, Auckland 1142, New Zealand . The National Research Centre for Growth and Development, Auckland, New Zealand . 2010 Human Reproduction Update, Vol.17, No.2 pp. 210–227, 2011 .

31. Sloboda Deborah M., Graham J. Howie, Anthony Pleasants, Peter D. Gluckman, Mark H. Vickers. Pre- and Postnatal Nutritional Histories Influence Reproductive Maturation and Ovarian Function in the Rat The Liggins Institute and the National Research Centre for Growth and Development, The University of Auckland, Auckland, New Zealand, 2 AgResearch, Hamilton, New Zealand
32. Belfort MB, Rifas-Shiman SL, Rich-Edwards J et al (2007) Size at birth, infant growth and blood pressure at three years of age. *Journal of Pediatrics* 151: 670-4.
33. Bergvall N, Iliadou A, Tuvemo T et al (2005) Birth characteristics and risk of high systolic blood pressure in early adulthood: socio-economic factors and familial effects. *Epidemiology* 16: 635-40
34. Chiarelli F, di Ricco L, Mohn A, De Martino M & Verrotti A. Insulin resistance in short children with intrauterine growth retardation. *Acta Paediatrica* 1999 428 (Suppl) 62–65.
35. Dörner G, Haller H & Leonhardt W (1973) Possible significance of pre- and/or early postnatal nutrition in the pathogenesis of arteriosclerosis. *Acta Biologica et Medica Germanica* 31: K31-5.
36. Fisher DJ, Baird J & Payne L (2006) Are infant size and growth related to burden of disease in adulthood? A systematic review of literature. *International Journal of Epidemiology* 35: 1196-210.

37. Hales CN, Barker DJP, Clark PMS et al (1991) Fetal and infant growth and impaired glucose tolerance at age 64. *British Medical Journal* 303: 1019-22.
38. Maher J & Macfarlane A (2004) Inequalities in infant mortality: trends by social class, registration status, mother's age and birth weight, England and Wales, 1976. *Health Statistics Quarterly* 24: 14-22.
39. Monteiro POA & Victora CG (2005) Rapid growth in infancy and childhood and obesity in later life – a systematic review. *Obesity Reviews* 6: 143-54.
40. Robinson S, Marriott L, Poole J et al (2007) Dietary patterns in infancy: the importance of maternal and family influences on feeding practice. *British Journal of Nutrition* 98: 1029-37.
41. Stein C, Fall CHD, Kumaran K et al (1996) Fetal growth and coronary heart disease in South India. *Lancet* 348: 1269-73.
42. Hofman PL, Regan F, Harris M, Robinson E, Jackson W, Cutfield WS, Liggins. The metabolic consequences of prematurity. Institute, University of Auckland, 2-6 Park Avenue, Auckland, New Zealand.
43. Ballard JL, Novak KK, Driver M. A simplified score for assessment of fetal maturation of newly born infants. *J Pediatr* 1979; 95 5 Pt 1: 769
44. Freeman JV, Cole TJ, Chinn S, Jones PR, White EM, Preece MA. Cross sectional stature and weight reference curves for UK(1990). *Arch Dis Child* 1995; 73(1) : 17-24
45. Greulich WW, Pyle SI. Radiographic atlas of skeletal development of the hand and wrist. First edition, Stanford, California, Stanford University Press, 1950.

46. Natasha Leibel, Wei Shen, Xiangling Mao, Mark Punyanitya, Dymrna Gallagher, Mary Horlick, Dikoma C. Shungu, and Sharon E. Oberfield. J Pediatr Endocrinol Metab. Author manuscript; available in PMC 2010 May 19. J Pediatr Endocrinol Metab. 2009 April; 22(4): 301–307. Body Composition in Premature Adrenarche by Structural MRI, <sup>1</sup>H MRS and DXA .
47. Yajnik CS, Fall CHD, Coyaji KJ et al (2003) Neonatal anthropometry: the thin-fat Indian baby; the Pune Maternal Nutrition Study. International Journal of Obesity 27: 173-80.
48. Sachdev HPS, Fall CHD, Osmond C et al (2005) Anthropometric indicators of body composition in young adults: relation to size at birth and serial measurements of body mass index in childhood; the New Delhi birth cohort. American Journal of Clinical Nutrition 82: 456-66.
49. Singhal A, Cole TJ & Lucas A (2001) Early nutrition in preterm infants and later blood pressure: two cohorts after randomised trials. Lancet 357: 413-9.
50. Specker B (2004) Nutrition influences bone development from infancy through toddler years. Journal of Nutrition 134: 691S-5S. BMA Board of Science 86 Early life nutrition and lifelong health
51. Vicens-Calvet E, Espadero RM, Carrascosa A; Spanish SGA Collaborative Group. Small for Gestational Age. Hospital Universitario Materno-Infantil Vall d'Hebron, Barcelona, Spain. [evicens@airtel.net](mailto:evicens@airtel.net) Horm Res. 1998;49 Suppl 2:7-13..
52. Vickers MH, Breier BH & Cutfield WS (2000) Fetal origins of hyperphagia, obesity, and hypertension and postnatal amplification by

hypercaloric nutrition. *American Journal of Physiology Endocrinology and Metabolism* 279: E83-7.

53. Vickers MH, Breier BH, McCarthy D et al (2003) Sedentary behaviour during postnatal life is determined by the prenatal environment and exacerbated by postnatal hypercaloric nutrition. *American Journal of Physiology* 285: R271-3.
54. Victora CG, Adair L, Fall C et al (2008) Maternal and child undernutrition: consequences for adult health and human capital. *Lancet* 371: 340-57.
55. Watkins AJ, Ursell E & Panton R (2008) Adaptive responses by mouse early embryos to maternal diet protect fetal growth and predispose to adult onset disease. *Biology of Reproduction* 87: 299-306.
56. Williams MA, Emanuel I, Kimpo C et al (1999) A population-based cohort study of the relation between maternal birthweight and risk of gestational diabetes mellitus in four racial/ethnic groups. *Paediatric and Perinatal Epidemiology* 14: 378-80.
57. National High Blood Pressure Education Program Working Group on High Blood Pressure in Children and Adolescents. The fourth report on the diagnosis, evaluation, and treatment of high blood pressure in children and adolescents. *Pediatrics*. 2004. Aug;114(2 Suppl 4<sup>th</sup> Report):555-76
58. Brasil. Ministério da Saúde. Fundo Nacional de Saúde 833 / 2006
59. Freedman. *Obesidade na infância e adolescência: Manual de Orientação* Departamento de Nutrologia SBP- 2008. 1999: 68

60. Tanner JM. Growth at adolescence. Oxford: Blackwell; 1962.
61. Chaoyang Li, Earl S. Ford, Ali H. Mokdad and Stephen Cook. Pediatrics Recent Trends in Waist Circumference and Waist-Height Ratio Among US Children and Adolescents Pediatrics 2006;118:e1390-e1398 DOI: 10.1542/peds.2006-1062
62. The WHO Child Growth Standards. Growth Reference, 5-19 years. World Health Organization. 2006
63. Colli As. Crescimento e Desenvolvimento pubertário em crianças e adolescentes brasileiros. VI. Maturação sexual. São Paulo: Ed. Bras. De Ciencias, 1988.
64. Keslin M, Kurtogler S, Kendirci M, Atabek NE, Yasici C. Homeostasis model assessment is more reliable than the fasten glucose (insulin ratio quantitative insulin sensitivity check index for assessing insulin resistance among obese children and adolescent. Pediatrics 2005, 115 (4): 500-503
65. Monte O., Longui C., Calliari L., Kochi C. Endocrinologia para o Pediatra. 3. Ed. Atheneu. 151. 2006
66. Constanzo Moretti. Sezione di Endocrinologia della Riprouzione. UOC di Endocrinologia. Università di Roma. IX Congresso della Societa Italiana

**FONTES CONSULTADAS**

Avanzi O, Longui CA, Campos CAH, Malheiros CA, Lancelotti CLP *et al.* Normalização para apresentação de dissertações e teses. Faculdade de Ciências Médicas da Santa Casa de São Paulo (Pós Graduação). São Paulo 2004; 26cp.



## RESUMO

Crianças nascidas pequenas para idade gestacional (PIG) tem maior chance de complicações no decorrer da infância, adolescência e vida adulta, como baixa estatura, distúrbios da puberdade e risco para síndrome metabólica. De forma independente ou associada ao nascer PIG, existem crianças que nascem pré-termo (PT), e que também devem ser acompanhadas, já que podem apresentar complicações semelhantes aos pacientes PIG. Considerando o potencial impacto do nascimento pré-termo sobre o crescimento e desenvolvimento, os objetivos deste estudo foram avaliar de forma prospectiva as variáveis antropométricas (peso, estatura e Índice de Massa Corpórea), determinar o padrão de desenvolvimento puberal e identificar possíveis fatores de risco evolutivo para Síndrome Metabólica. Realizou-se estudo observacional, longitudinal e retrospectivo de 6 meses, de 41 crianças nascidas pré-termo (22 meninas e 19 meninos), atendidas no Ambulatório de Prematuros da Santa Casa de São Paulo, não tratadas para estatura ou puberdade, cujo critério de seleção foi a idade no momento da entrevista (entre 8 e 14 anos). A estatura corrigida para o escore Z e o Índice de Massa Corporal foram comparados de forma evolutiva. Observamos que em ambos o sexos, a recuperação estatural ocorreu até os 2 anos, sendo que aos 5 anos quase todos os casos já se encontravam acima do alvo familiar. Em nosso estudo, as meninas apresentavam ao nascimento escore Z estatura com média(DP):-4,8( 2,4); aos 12 meses:-0,920(1,1) e aos 2 anos:-0,529(0,8). Da mesma maneira, os meninos apresentam ao nascimento escore Z estatura:-3,8(1,1), aos 12 meses:-0,929(0,8) e aos 2 anos:-0,8(1,1). Com relação a evolução do IMC pode-se observar aumento significativo nas meninas:-0,5(0,9) já aos 2 anos e de 0,1(1,2) na avaliação atual. Em meninos, não houve diferença evolutiva significativa de IMC ao longo da avaliação, sendo aos 2anos de -0,8(1,4), até a avaliação atual -0,9(1,7). Das 22 meninas analisadas, 18 apresentavam gonadarca e ou pubarca no momento da avaliação clínica. Das 15 que apresentavam pubarca, todas a apresentaram antes da idade mediana esperada e das 15 com gonadarca, 13 a apresentaram antes ( $p < 0,05$ ; Z teste). De 19 meninos analisados, 11 apresentavam gonadarca e ou pubarca no momento da avaliação clínica. Dos 11 que apresentavam pubarca, 10 apresentaram antes da mediana segundo critérios de Tanner e 6 segundo Coli, e dos 5 com gonadarca, 2 apresentaram antes da mediana segundo ambos os critérios. Quando os grupos com puberdade antes e após a idade mediana foram comparados, não houve diferença quanto ao ZIMC,% gordura corporal, Relação CA/Est e HOMA. Em conclusão, crianças nascidas PT tem grande chance de recuperar estatura já ao final do primeiro ano de vida, inclusive superando o alvo familiar. As meninas apresentam IMC significativamente maior, sem, contudo serem classificadas como obesas. A antecipação puberal é um fenômeno presente tanto em meninas quanto em meninos nascidos PT. A pubarca é antecipada nos dois gêneros, enquanto a gonadarca antecipada está presente apenas em meninas. Embora a insulinemia basal, IMC e composição corporal sejam maiores em meninas nascidas PT quando comparadas aos meninos, não há maior frequência de resultados anormais quando comparadas à população geral.

**ABSTRACT**

Children born small for gestational age (SGA) have higher risk to develop complications during childhood, adolescence and adulthood, such as short stature, pubertal disorders and Metabolic Syndrome. Independently or associated with small birth size (SGA), there are children who are born preterm (PT), and should also be followed, because they can present complications similar to those presented by SGA patients. Considering the potential impact of preterm birth on growth and development, the aims of this study were to evaluate prospectively anthropometric variables (weight, height and body mass index), to establish the pattern of pubertal development and to identify in these group of patients, possible risk factors for metabolic syndrome. We performed an observational, longitudinal and retrospective 6-months study, involving 41 preterm children (22 girls and 19 boys), followed at the ambulatory of Premature Children of Santa Casa de São Paulo, untreated for puberty or height, whose selection criteria was the age at interview between 8 and 14 years. The corrected height Z score and BMI were compared in subsequent time points. We noticed that in both sex the recovery of stature up to 2 years of age, and at 5 years almost all cases were already above target height. In our study, girls had a mean Z score of birth length:-4.8 SD(2.4), at 12 months:-0.92(1.1) and at 2 years:-0.529(0.8). Similarly, boys had a mean Z score of birth length:-3.8(1.1), followed at 12 months:-0,929(0,8) and at 2 years:-0.8(1.1). Regarding the progression of BMI, we identified a significant increase in girls of weight gain over the years, when they had an average of -0.5(0.9) at 2 years of age and 0.1(1.2) at assessment. In boys, we observed no significant difference in BMI assessed at 2 years of age or a the current clinical evaluation. In 22 girls studied, 18 had gonadarche and/or pubarche at the time of clinical assessment. All 15 females with pubarche showed this phenotype before the expected median age. Among the 15 with gonadarche, 13 girls presented gonadal activation before the expected median age ( $p < 0.05$ , Z test). In the 19 boys studied, 11 had gonadarche and/or pubarche at the time of clinical assessment. In 11 boys who had pubarche, 10 boys showed pubarche before the median age according to Tanner's and 6 according to Coli's brazilian criteria, and in 5 with gonadarche, 2 had gonadarche before the median according to both criteria. When groups with puberty before and after the median chronological age were compared, there was no difference in ZIMC, % body fat ratio, CA / Est and HOMA. In conclusion, children born PT usually recover stature up to the end of the first year of life, even surpassing the target height. Girls have significantly higher BMI, without however being classified as obese. The pubertal anticipation is a frequent phenomenon, present in girls as in boys born pre-term. The pubarche is anticipated in both genders, while the early gonadarche seems to be present only in girls. Although basal insulin, BMI and body composition are higher in girls born PT when compared to boys, there is not higher frequency of abnormal results when compared to the general population.