

Josenilson C. de Oliveira
Francisco de A. Machado Neto
André Moreno Morcillo
Laurione C. de Oliveira
Vera Maria S. Belangero
Bruno Geloneze Neto
Marcos Antonio Tambascia
Gil Guerra-Júnior

Laboratório de Crescimento e Composição Corporal (JCO, FAMN, AMM, GG-J), Centro de Investigação em Pediatria (CIPED); Unidade de Crescimento e Desenvolvimento (AMM), Departamento de Pediatria; Unidade de Fisiologia (LCO), Departamento de Patologia Clínica; Unidade de Nefrologia (VMSB), Departamento de Pediatria; Disciplina de Endocrinologia (BGN, MAT), Departamento de Clínica Médica; e Unidade de Endocrinologia (GG-J), Departamento de Pediatria, FCM – UNICAMP, Campinas, SP.

Recebido em 23/02/05
Revisado em 29/06/05 e 12/09/05
Aceito em 15/09/05

RESUMO

Objetivo: Avaliar as alterações de IGF-1, IGFBP-3, leptina e insulina após o uso de doses de reposição de hormônio de crescimento recombinante humano (rhGH) em crianças baixas pré-púberes com insuficiência renal crônica (IRC). **Casística e Métodos:** Em 11 crianças (3F:8M), com idade média de 9,6 anos, em uso de rhGH (0,23mg/Kg/semana) por 12 meses, foram dosados (antes, 6 e 12 meses após o início do tratamento com rhGH) leptina, insulina, glicemia, IGF-1 e IGFBP-3. **Resultados:** As concentrações séricas de leptina, insulina e glicemia não variaram significativamente no decorrer do uso do rhGH, sendo observado o padrão de leptina e glicemia normais, com hiperinsulinemia. Houve aumento significativo da IGF-1 e IGFBP-3 durante o uso do rhGH. **Conclusões:** O uso de doses de reposição de rhGH durante 12 meses em um grupo selecionado de crianças com IRC propiciou aumento significativo da concentração sérica de IGF-1 e IGFBP-3, com leptinemia normal e resistência insulínica. (Arq Bras Endocrinol Metab 2005;49/6:964-970)

Descritores: Anorexia; Diálise; Hormônio de crescimento; Insuficiência renal; Insulina; Leptina

ABSTRACT

Chronic Renal Failure and Growth Hormone: Effects on GH-IGF Axis and Leptin.

Aim: To analyze the changes in IGF-1, IGFBP-3, leptin and insulin after replacement doses of recombinant human growth hormone (rhGH) in short prepubertal children with chronic renal failure (CRF). **Patients and methods:** Eleven children (3F:8M), with mean age of 9.6 years, were treated with rhGH (0.23 mg/Kg weekly for 12 months). Serum leptin, insulin, glucose, IGF-1 and IGFBP-3 were measured before, 6 and 12 months after beginning rhGH treatment. **Results:** The serum levels of leptin, insulin and glucose did not vary during the treatment; normal leptin and glucose levels and high insulin were observed. There was a significant increment of IGF-1 and IGFBP-3 during the use of rhGH. **Conclusions:** The replacement doses of rhGH during 12 months in a selected group of CRF children determined an increment in IGF-1 and IGFBP-3, associated to normal serum leptin and insulin resistance. (Arq Bras Endocrinol Metab 2005;49/6:964-970)

Keywords: Anorexia; Dialysis; Growth hormone; Insulin; Leptin; Renal failure

HÁ VÁRIOS ANOS, A DESNUTRIÇÃO tem sido referida como a principal causa de atraso no crescimento de crianças e adolescentes com insuficiência renal crônica (IRC) (1). A anorexia está presente na grande maioria destes casos, sendo atribuída aos efeitos da uremia *per se*, do estresse psicológico e de fatores endógenos, como a leptina (2).

Vários estudos têm mostrado o aumento da concentração sérica de leptina em pacientes com IRC, especialmente naqueles em tratamento dialítico (3-5). Em 1997, Heimbürger e cols. (6) demonstraram que a concentração sérica de leptina é aproximadamente 3 vezes maior nos pacientes com IRC, quando comparada a pessoas saudáveis, pareadas por sexo, idade e índice de massa corporal. A leptina foi também considerada um bom marcador da gordura corporal nestes pacientes, correlacionando-se fortemente com as mudanças de composição corporal após 12 meses de diálise peritoneal. Stenvinkel e cols. (7), em 1997, também demonstraram que a concentração de leptina é tanto maior quanto maior a de insulina, e que a sua concentração é muito maior em relação à gordura corporal sem aumento adicional da insulina. Conseqüentemente, a leptina extremamente elevada poderia ter um papel na redução da secreção de insulina estimulada pela glicose e na intolerância a glicose nesses pacientes. Segundo Kokot e cols. (4), pacientes na fase final de IRC apresentam melhora da concentração sérica de leptina e do apetite quando em uso de eritropoietina humana recombinante.

Dagogo e cols. (8) demonstraram não haver correlação entre as concentrações séricas de leptina e IGF-1 em pacientes com IRC; no entanto, a administração crônica de IGF-1 recombinante está associada com a rápida e sustentada diminuição da leptinemia. No estudo de Fouque e cols. (9), as concentrações séricas de leptina diminuíram com o uso crônico de IGF-1 recombinante associado ou não ao hormônio de crescimento recombinante humano (rhGH) em pacientes com IRC.

Uma aparente resistência ao GH foi observada em diversas crianças com IRC, nas quais as concentrações séricas de GH são normais ou elevadas, apesar da baixa velocidade de crescimento (10,11). Entretanto, quando o rhGH foi administrado em altas doses (acima de 3UI/m²/dia ou 0,3mg/Kg/semana), observou-se aumento na velocidade de crescimento (12).

Visto que a maioria dos efeitos do GH é mediada pela IGF-1, a suposta resistência ao GH pode ser devida à resistência a IGF-1. Isto poderia ser explicado pela presença de inibidores de IGF-1 no soro de pacientes urêmicos (13), ou pelas altas concentrações séricas de IGFBP-3 devido à fragmentação (14), ou, ainda, por um defeito funcional do receptor de IGF-1 (15).

Estes dados, quando associados a várias publicações que referem o aumento na estatura em crianças com IRC tratadas com rhGH, demonstram a impor-

tância das alterações no eixo GH/IGF (16,17). No entanto, em nenhuma destas publicações há a explicação da resposta clínica a este tratamento (18).

O objetivo deste estudo foi avaliar as concentrações séricas de IGF-1, IGFBP-3, leptina e insulina após o uso de doses de reposição de rhGH em crianças baixas pré-púberes com IRC.

CASUÍSTICA E MÉTODOS

Critérios de escolha: Todas as crianças com IRC tratadas na Unidade de Nefrologia Pediátrica do Hospital de Clínicas da UNICAMP (Campinas, SP, Brasil) foram avaliadas. Os critérios de inclusão foram: (1) idade cronológica (IC) acima de 2 anos; (2) escore de desvio-padrão (z) para altura abaixo de -2 (z < -2) ou velocidade de crescimento abaixo do percentil 25 para IC (19); e (3) estadió pré-puberal (20). Os critérios de exclusão foram cistinose, uso prévio de corticosteróides, evidência de causa específica de baixa estatura que não a IRC, impossibilidade de obter as medidas adequadas (graves anormalidades ósseas), diabetes mellitus e doença neoplásica recente.

Casuística: 11 crianças, oito em tratamento conservador (6 do sexo masculino e 2 do feminino) e 3 em diálise, sendo 1 menino em diálise peritoneal ambulatorial contínua, e 2 (1 de cada sexo) em hemodiálise. O estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Faculdade de Ciências Médicas da UNICAMP e todos os responsáveis dos pacientes assinaram o termo de consentimento pós-esclarecido.

Avaliação clínica: Todas as crianças incluídas foram examinadas 3 meses antes do início do tratamento e depois a cada 3 meses. Foram tratadas com rhGH (Saizen®, Serono - 2,5UI/m²/dia ou 0,23mg/Kg/semana, subcutâneo à noite, de 5 a 7 vezes por semana). A dose foi sempre ajustada de acordo com o peso a cada consulta. Todas as crianças estudadas utilizaram eritropoietina humana recombinante e ferro, além de calcitriol e solução isotônica de bicarbonato, durante os 12 meses de acompanhamento. No início do tratamento e a cada 3 meses, um completo exame clínico foi realizado. Usando equipamentos e técnicas padronizadas, foram avaliados o peso e a estatura, e calculados o índice de massa corporal (IMC) e a velocidade de crescimento. Os dados de estatura, peso, velocidade de crescimento e IMC foram transformados em z, tendo-se como referência os dados do *National Center of Health Statistics* de 2000. A composição corporal foi avaliada por impedanciometria (aparelho de impedância elétrica tetrapolar - modelo

BIA 101-Q, RJL Systems, Detroit, MI, USA) em cada paciente a cada consulta. A resistência e a capacitância foram medidas com a criança em posição supina e com uma corrente padrão de 800 μ A e 50kHz. Os eletrodos foram colocados no membro sem fistula arteriovenosa. Nos pacientes em diálise, a bioimpedância foi realizada no final da sessão. A idade média no início do estudo das 11 crianças que completaram os 12 meses de tratamento foi de 9,6 anos, variando de 3,5 a 12,8 anos. Quatro (3M e 1F) pacientes, todos em tratamento conservador, iniciaram o desenvolvimento puberal durante o tratamento. Durante as avaliações nenhuma criança apresentou edema clínico, assim como qualquer sintoma ou sinal referente aos efeitos colaterais possíveis do uso do rhGH. Todas as famílias referiram aumento significativo do apetite durante o tratamento, acompanhado de ganho ponderal, com uma variação de 3,8 a 9,5Kg (5,6 \pm 1,8Kg) durante os 12 meses. Não se encontrou diferença estatística entre os resultados observados em pacientes em tratamento dialítico e conservador, portanto todos foram analisados como um único grupo (tabela 1). Estes dados antropométricos e de composição corporal já foram publicados por Oliveira e cols. (21). Também foi medida a prega cutânea subescapular no decorrer do tratamento e seu valor expresso em z, tendo-se também como referência os dados do *National Center of Health Statistics* de 2000.

Avaliação laboratorial: Antes, 6 e 12 meses após o uso de rhGH foram colhidas amostras de sangue para avaliação de uréia, creatinina, potássio, hemoglobina, ferritina, albumina, proteína total, pH, cálcio, fósforo, fosfatase alcalina, PTH, colesterol, triglicérides, T4 livre, TSH e hemoglobina glicada. Avaliações séricas de leptina, insulina, glicose, IGF-1 e IGFBP-3 foram também realizadas. Nos pacientes em diálise, estas avaliações foram feitas antes e após a sessão de diálise. O sangue foi centrifugado e as amostras coletadas congeladas a -20°C até a realização do ensaio. IGF-1 e IGFBP-3 foram avaliadas por ELISA (DSL-10-2800 ACTIVE IGF-1 ELISA e DSL-10-6600

ACTIVE IGFBP-3 ELISA da Diagnostic System Laboratories Inc., Webster, TX, USA). Para o ensaio de IGF-1, o coeficiente de variação intra-ensaio fornecido pelo produtor é de 4,5% e inter-ensaio de 3,3%, enquanto que para IGFBP-3, o intra-ensaio é de 7,3% e inter-ensaio de 8,2%. Leptina e insulina foram avaliadas por RIE (HL-81K e HI-14HK da Linco Research Inc., St. Charles, Missouri, USA). Para o ensaio de leptina, o coeficiente de variação intra-ensaio fornecido pelo produtor é de 3,4% e inter-ensaio de 3,0%, enquanto que para insulina, o intra-ensaio é de 2,2% e inter-ensaio de 2,9%. Os valores de referência para cada método estão disponíveis no site da respectiva empresa (<http://www.dslabs.com> e <http://www.lincoresearch.com>) e foram expressos em z. A glicemia expressa em mg/dL foi convertida em nMol/L para cálculo da resistência insulínica pelo índice de HOMA-IR (*Homeostasis Model Assessment – Insulin Resistance*) através da fórmula [glicemia (nMol/L) x insulinemia (μ U/mL)]/22,5. O valor considerado normal para o HOMA-IR foi < 2,0 (22,23).

Análise estatística: Os dados foram arquivados e analisados em Programa SPSS para o Windows (versão 11.0). Realizou-se inicialmente uma análise descritiva, com os cálculos de média e desvio-padrão, e aplicou-se o teste não-paramétrico de Wilcoxon para dados pareados. Os resultados foram considerados estatisticamente significativos para p < 0,05.

RESULTADOS

A tabela 2 apresenta os resultados em valores de z das dosagens séricas de leptina, IGF-1 e IGFBP-3 e em valores absolutos da glicemia e da insulina 3 meses antes e 6 e 12 meses após o uso de rhGH. Não se encontrou diferença estatística entre as dosagens séricas realizadas antes e após a sessão de diálise, e, portanto, optou-se por analisar como um todo os dados basais dos pacientes em tratamento conservador com os dados antes da sessão de diálise dos pacientes em

Tabela 1. Dados antropométricos e de composição corporal de 11 crianças com IRC antes, 6 e 12 meses após o início do uso de rhGH (21).

	Antes rhGH média \pm DP	6 m. após rhGH média \pm DP	12 m. após rhGH média \pm DP	p		
				0-6 m.	0-12 m.	6-12 m.
z Peso	-2,05 \pm 0,4	-1,95 \pm 0,4	-1,86 \pm 0,6	0,01*	0,066	0,202
z Altura	-2,64 \pm 0,6	-2,43 \pm 0,6	-2,19 \pm 0,7	0,01*	0,01*	0,05*
z VC	-1,06 \pm 2,3	1,15 \pm 2,5	0,57 \pm 2,0	0,04*	0,09	0,33
z IMC	-1,14 \pm 0,6	-1,16 \pm 0,5	-1,14 \pm 0,6	0,44	0,59	0,72
% MG	18,33 \pm 3,1	14,00 \pm 2,6	19,09 \pm 3,9	0,02*	0,23	0,01*
% MM	81,67 \pm 3,1	86,00 \pm 2,6	80,91 \pm 3,9	0,02*	0,23	0,01*

z= escore de desvio-padrão, VC= velocidade de crescimento, IMC= índice de massa corporal, MG= massa gorda, MM= massa magra, * = diferença estatística significativa no teste de Wilcoxon.

tratamento dialítico. Nesta mesma tabela também observam-se os valores em z da prega cutânea subescapular, que aumentou significativamente no decorrer do tratamento, porém com predomínio de valores abaixo da média. Os valores absolutos da prega cutânea subescapular variaram de 3,2 a 8,0mm.

Como se pode observar, em relação aos valores normais para idade, sexo e desenvolvimento puberal, IGF-1 e IGFBP-3 apresentaram valores abaixo da média antes do tratamento e significativamente maiores após 6 e 12 meses de uso rhGH, sendo que a IGF-1 alcançou valores próximos da média, porém ainda abaixo da mesma, enquanto que a IGFBP-3 superou a

média. Em relação à leptina predominaram os valores abaixo da média, inverso do ocorrido com a insulina, e em ambas não ocorreu alteração significativa com o tratamento com rhGH. Os valores absolutos da leptina variaram de 1,8 a 6,5ng/mL. O índice de HOMA-IR foi normal em apenas 2 pacientes pré-tratamento e em 2 pacientes 6 meses após, e em nenhum deles 12 meses após o início do rhGH; no entanto, não se encontrou diferença estatística nesses valores entre os grupos.

A tabela 3 mostra os resultados dos exames laboratoriais de acompanhamento realizados antes, e 6 e 12 meses após o início do rhGH. Não foi encontrada diferença estatística quando comparados os grupos.

Tabela 2. Dados das concentrações séricas de IGF-1, IGFBP-3, insulina, glicose e leptina e da prega cutânea subescapular de 11 crianças com IRC antes, 6 e 12 meses após o início do uso de rhGH.

rhGH	Antes	6 m. após	12 m. após	p		
	média ± DP (variação)	média ± DP (variação)	média ± DP (variação)	0-6 m.	0-12 m.	6-12 m.
z prega SE	-1,1 ± 0,8 (-2,3 a 0,2)	-0,9 ± 0,8 (-1,8 a 0,8)	-0,7 ± 0,9 (-1,6 a 1,6)	0,005*	0,007*	0,04*
z leptina	-0,4 ± 0,7 (-1,2 a 0,9)	-0,4 ± 0,7 (-1,2 a 0,8)	-0,4 ± 0,6 (-1,2 a 0,8)	0,37	0,64	0,81
Insulina (µU/mL)	25,9 ± 23,3 (9,5 a 90)	30,9 ± 21,1 (7,5 a 80)	24,5 ± 9,2 (13 a 38)	0,80	0,40	0,25
Glicemia (mg/dL)	79 ± 8 (65 a 93)	79 ± 6 (69 a 88)	79 ± 5 (72 a 85)	0,59	0,96	0,88
HOMA-IR	5,2 ± 5,0 (1,5 a 19,3)	5,9 ± 3,8 (1,6 a 14,2)	4,7 ± 1,7 (2,7 a 7,4)	0,91	0,21	0,37
z IGF-1	-1,7 ± 0,6 (-2,6 a -0,8)	-1,2 ± 0,8 (-2,5 a -0,1)	-0,9 ± 1,0 (-2,4 a 0,5)	0,02*	0,001*	0,004*
z IGFBP-3	-0,5 ± 0,3 (-0,8 a 0)	0,1 ± 0,2 (-0,2 a 0,5)	0,5 ± 0,5 (-0,1 a 1,2)	0,008*	0,001*	0,08

SE= subescapular; * = diferença estatística significativa no teste de Wilcoxon.

Tabela 3. Dados dos exames laboratoriais de 11 crianças com IRC antes, 6 e 12 meses após o início do uso de rhGH.

	Antes do rhGH	6 m. após rhGH	p	12 m. após rhGH	p
	Média ± DP	Média ± DP	0-6 m.	Média ± DP	0-12 m.
Hb (g/dL)	10,5 ± 1,9	9,9 ± 1,5	0,11	10,0 ± 1,8	0,18
Ferritina (ng/mL)	115,8 ± 93,6	116,0 ± 99,9	0,94	79,7 ± 88,4	0,48
Uréia (mg/dL)	128 ± 37	120,27 ± 34	0,33	112 ± 66	0,33
Creatinina (mg/dL)	3,9 ± 1,9	3,9 ± 1,8	0,53	3,8 ± 1,8	0,79
Cálcio (mg/dL)	9,0 ± 0,5	9,0 ± 0,8	0,67	9,2 ± 0,7	0,45
Fósforo (mg/dL)	4,8 ± 0,7	5,4 ± 1,5	0,13	5,5 ± 1,5	0,17
FA (UI/L)	726 ± 196	903 ± 338	0,05	752 ± 199	0,44
PTH (pg/mL)	484,4 ± 513,7	415,2 ± 455,9	0,21	471,3 ± 657,3	0,53
Ph	7,31 ± 0,04	7,31 ± 0,07	0,89	7,30 ± 0,06	1,00
Potássio (mEq/L)	4,3 ± 1,1	4,0 ± 0,7	0,26	4,0 ± 0,6	0,44
Albumina (g/dL)	4,5 ± 0,5	4,4 ± 0,3	0,53	4,6 ± 0,4	0,53
PT (g/dL)	7,0 ± 0,8	7,0 ± 0,6	0,69	7,1 ± 0,7	0,26
Colesterol (mg/dL)	174 ± 42	170 ± 34	0,69	168 ± 33	0,62
Triglicérides (mg/dL)	135 ± 64	137 ± 66	0,18	137 ± 65	0,23
T4 livre (ng/dL)	1,44 ± 0,2	1,29 ± 0,2	0,15	1,34 ± 0,2	0,09
TSH-US (µUI/mL)	2,78 ± 1,4	2,74 ± 1,4	0,59	2,35 ± 0,9	0,37
Hb glicosilada (%)	NR	4,8 ± 0,4	NR	4,9 ± 0,3	NR

FA= fosfatase alcalina; PT= proteína total; p= probabilidade no teste de Wilcoxon.

DISCUSSÃO

Tendo em vista as concentrações séricas elevadas de GH em crianças com IRC, o uso do rhGH quase não foi utilizado como alternativa terapêutica até os trabalhos de Mehls & Ritz (24), em 1983, que demonstraram o aumento no comprimento e no peso de ratos urêmicos tratados com GH suíno. Ainda nos anos 80, vários estudos foram realizados, iniciados pelo de Koch e cols. (25), em 1989, e demonstraram o aumento da velocidade de crescimento no primeiro ano de uso do rhGH.

No entanto, o presente estudo apresenta uma característica singular em relação aos demais da literatura, ou seja, a dose de rhGH utilizada. Nos 12 meses de tratamento foram administradas doses de reposição de rhGH, as mesmas que habitualmente são dadas para deficientes de GH, e não doses elevadas, como 1,5 a 2 vezes em relação a estes valores, freqüentemente citadas nos demais estudos em crianças com IRC (21).

O pequeno número de pacientes incluídos neste estudo ocorreu em virtude do rigoroso critério de seleção previamente estabelecido. Entre mais de 40 crianças acompanhadas na Unidade de Nefrologia Pediátrica do Hospital de Clínicas – UNICAMP, apenas 11 crianças (3 do sexo feminino) preencheram todos os critérios de inclusão. Por este motivo, sempre que possível os dados foram avaliados em z score, para se tentar tirar as diferenças dadas pela idade e sexo.

As concentrações séricas de IGF-1 e IGFBP-3 foram baixas, valores não esperados para pacientes com IRC. Antes do uso do rhGH encontrou-se uma tendência a valores baixos de IGF-1, que foram aumentando progressivamente no decorrer do tratamento, sendo que 12 meses após o uso de rhGH, os valores tenderam ao normal, porém ainda abaixo da média. A IGFBP-3 apresentou, durante todas as avaliações, valores em torno da média, com aumento progressivo no decorrer do uso de rhGH. Nas avaliações de 6 e 12 meses de uso de rhGH neste grupo de crianças, observou-se um aumento significativo da IGF-1 e da IGFBP-3. Estas alterações demonstram o uso adequado do rhGH por estas crianças e acompanham o aumento da altura e da velocidade de crescimento observada no período (21). Estes resultados são parecidos aos observados por Powell e cols. (27) ao analisarem um grupo de 44 crianças com IRC, sendo 14 sem tratamento com rhGH e 30 em tratamento durante 12 meses com rhGH.

Estas mudanças observadas no eixo GH-IGF e na velocidade de crescimento, durante o uso do rhGH neste grupo de crianças com IRC, mostram que o efeito do GH na recuperação do crescimento é muito rápido e intenso nos primeiros 12 meses de tratamento (*catch-up*

growth). Em relação ao tempo de tratamento, estes achados acompanham as mudanças na composição corporal e ocorrem provavelmente devido ao efeito anabólico e lipolítico do GH. Nos primeiros 6 meses há um grande ganho de massa magra, com concomitante diminuição de massa gorda, alterações que entram em equilíbrio ao longo dos 6 meses subsequentes de uso de rhGH (21).

O aumento da leptina sérica não foi observado neste grupo de crianças com IRC, e não houve alteração da leptina 6 e 12 meses após o uso de rhGH, mostrando que nesta amostra avaliada o aumento do apetite, o ganho de peso e a mudança da composição corporal observados com o tratamento não estiveram relacionados às concentrações séricas de leptina, dados semelhantes aos observados por Bergstrom (2), Rodriguez-Carmona e cols. (28) e Patel e cols. (29). A ausência de hiperleptinemia neste grupo estudado talvez tenha ocorrido devido ao fato de não terem sido incluídas crianças em diálise peritoneal, as que mais apresentaram aumento da leptina sérica nos estudos encontrados na literatura (3). Em 1998, Ambrosius e cols. (30) mostraram, em um estudo com 203 crianças e adolescentes normais brancos e 88 negros, que os valores de leptina apresentam correlação positiva com a prega cutânea subescapular, ou seja, valores de prega cutânea subescapular entre 5 e 10mm estão associados a valores de leptina entre 2,5 e 5,0ng/mL. No presente estudo, os valores absolutos da prega cutânea variaram entre 3,8 e 8,0mm e os da leptina entre 1,8 e 6,5ng/mL, como demonstrados por Ambrosius e cols. (30).

Como observado em outros trabalhos publicados na literatura (17,31,32), este estudo mostrou que as crianças com IRC apresentam resistência insulínica, independente de estarem em tratamento conservador ou dialítico. O valor do ponto de corte em 2 para o HOMA-IR baseou-se em estudos com crianças normais (30) e não somente em obesos, onde o ponto de corte gira em torno de 8 (33,34). Os resultados deste grupo de crianças mostram que a resistência insulínica não se modifica com uso de rhGH durante 6 e 12 meses. Deve-se salientar que a dose utilizada de rhGH neste trabalho foi menor que a habitualmente utilizada em outros na literatura.

Sabidamente, os pacientes com IRC apresentam dislipemia. Neste grupo avaliado, observamos que estas crianças apresentam uma tendência a valores elevados de colesterol e triglicérides, que não se modificam de forma significativa com o uso de rhGH.

No entanto, a associação de resistência insulínica e dislipemia pode contribuir para uma incidência elevada de doença cardiovascular em pacientes renais crônicos (17,31,32).

A ausência de alterações na função renal e de efeitos colaterais no período de 12 meses de uso de rhGH neste grupo de crianças com IRC, comprovam a segurança da terapêutica nesta patologia, desde que utilizada com critério em relação à indicação, dose e tempo de uso.

Concluindo, o uso de rhGH em doses de reposição durante 12 meses neste grupo selecionado de crianças com IRC propiciou aumento significativo de IGF-1 e IGFBP-3 acompanhando o incremento na altura, na velocidade de crescimento e mudanças na composição corporal; e o aumento do peso, do apetite e da massa magra foram acompanhados de concentração sérica normal de leptina e resistência insulínica, que não se modificaram com o uso do rhGH.

REFERÊNCIAS

1. Arnold WC, Danford D, Holliday MA. Effects of calories supplementation on growth in children with uremia. **Kidney Int** 1983;24:205-9.
2. Bergstrom J. Mechanisms of uremic suppression of appetite. **J Ren Nutr** 1999;9:129-32.
3. Fontán MP, Rodriguez CA, Cordido F, Garcia BJ. Hyperleptinemia in uremic patients undergoing conservative management, peritoneal dialysis, and hemodialysis: a comparative analysis. **Am J Kidney Dis** 1999;34:824-31.
4. Kokot F, Wiecek A, Adamczak M, Ulman I, Spiechoiwicz U, Cieplak J, et al. Pathophysiological role of leptin in patients with chronic renal failure, in kidney transplantation patients, in patients with essential hypertension, and in pregnant women with preeclampsia. **Artif Organs** 1999;23:70-4.
5. Mantzoros CS. Leptin in renal failure. **J Ren Nutr** 1999;9:122-5.
6. Heimbürger O, Lönnqvist F, Danielsson A, Nordenström J, Stenvinkel P. Serum immunoreactive leptin concentration and its relation to the body fat content in chronic renal failure. **J Am Soc Nephrol** 1997;8:1423-30.
7. Steinvinkel P, Heimbürger O, Lönnqvist F. Serum leptin concentrations correlate to plasma insulin concentrations independent of body fat content in chronic renal failure. **Nephrol Dial Transplant** 1997;12:1321-5.
8. Dagogo JS, Franklin SC, Vijayan A, Liu J, Askari H, Miller SB. Recombinant human insulin-like growth factor-I (IGF-1) therapy decreases plasma leptin concentration in patients with chronic renal insufficiency. **Int J Obes Relat Metab Disord** 1998;22:1110-5.
9. Fouque D, Juillard L, Lasne Y, Tabakian A, Laville M, Joly M. Acute leptin regulation in end-stage renal failure: the role of growth hormone and IGF-1. **Kidney Int** 1998;54:932-7.
10. Chan W, Valerie KC, Chan JC. Expression of insulin-like growth factor-1 in uremic rats: growth hormone resistance and nutritional intake. **Kidney Int** 1993;43:790-5.
11. Tönshoff B, Eden S, Weiser E, Carlsson B, Robinson IC, Blum WF, et al. Reduced hepatic growth hormone (GH) receptor gene expression and increased plasma GH binding protein in experimental uremia. **Kidney Int** 1994;45:1085-92.
12. Fine RN. **Optimizing growth-promoting therapy in chronic renal insufficiency**. Amsterdam: Medicom Europe, 1995. p.1-48.
13. Phillips LS, Kopple JD. Circulating somatomedin activity and sulfate levels in adults with normal and impaired kidney function. **Metabolism** 1981;30:1091-5.
14. Blum WF, Hanke MB, Kietzmann K, Tönshoff B, Mehls O. Growth hormone resistance and inhibition of somatomedin activity by excess of insulin-like growth factor binding protein in uremia. **Pediatr Nephrol** 1991;5:539-44.
15. Ding H, Gao X, Hirschberg R, Vadgama J, Kopple J. Impaired actions of insulin-like growth factor 1 on protein synthesis and degradation in skeletal muscle of rats with chronic renal failure: evidence for a post-receptor defect. **J Clin Invest** 1996;97:1064-75.
16. Haffner D, Schaefer F, Girard J, Ritz E, Mehls O. Metabolic clearance of recombinant human growth hormone in health and chronic renal failure. **J Clin Invest** 1994;93:1163-71.
17. Haffner D, Nissel R, Wuhl E, Schaefer F, Bettendorf M, Tönshoff B, et al. Metabolic effects of long-term growth hormone treatment in prepubertal children with chronic renal failure and after kidney transplantation. The German study group for growth hormone treatment in chronic renal failure. **Pediatr Res** 1998;43:209-15.
18. Guerra Jr G, Rodrigues A, Damiani D, Coelho Neto JR, Calliari LEP, Gabbay M, et al. Insuficiência renal crônica e hormônio de crescimento: uma associação com resultados promissores. **Rev Paul Ped** 2002;20:90-4.
19. Tanner JM, Davies PSW. Clinical longitudinal standards for height and height velocity for North American children. **J Pediatr** 1985;107:317-29.
20. Tanner JM. **Growth at adolescence**. Oxford: Blackwell, 1962.
21. Oliveira JC, Machado Neto FA, Morcillo AM, Belangero VMS, Lemos-Marini SHV, et al. Uso de hormônio de crescimento em crianças com insuficiência renal crônica: avaliação da composição corporal nos primeiros 18 meses. **Arq Bras Endocrinol Metab** 2002;46:661-7.
22. Allard P, Delvin EE, Paradis G, Hanley JA, O'Loughlin J, Lavallée C, et al. Distribution of fasting plasma insulin, and glucose concentrations and of Homeostasis Model assessment of insulin resistance in a representative sample of Quebec children and adolescents. **Clin Chem** 2003;49:644-9.
23. Lambert M, Paradis G, O'Loughlin J, Delvin EE, Hanley JA, Levy E. Insulin resistance syndrome in a representative sample of children and adolescents from Quebec, Canada. **Int J Obes** 2004;28:833-41.
24. Mehls O, Ritz E. Skeletal growth in experimental uremia. **Kidney Int** 1983;21(suppl.):53-62.
25. Koch VH, Lippe BM, Nelson PA, Boechat MI, Sherman BM, Fine RN. Accelerated growth after recombinant human growth hormone treatment of children with chronic renal failure. **J Pediatr** 1989;115:365-71.

26. Powell DR, Liu F, Baker BK, Hintz RL, Kalle A, Suwanichkul A, et al. Effect of chronic renal failure and growth hormone therapy on the insulin-like growth factors and their binding proteins. **Pediatr Nephrol** 2000;14:579-83.
27. Powell DR, Liu F, Baker BK, Hintz RL, Lee PDK, Durham SK, et al. Modulation of growth factors by growth hormone in children with chronic renal failure. **Kidney Int** 1997;51:1970-9.
28. Rodriguez-Carmona A, Fontan MP, Cordido F, Falcon TG, Garcia-Buela J. Hyperleptinemia is not correlated with markers of protein malnutrition in chronic renal failure. A cross-sectional study in predialysis, peritoneal dialysis and hemodialysis patients. **Nephron** 2000;86:274-80.
29. Patel L, Webb NJA, Bradbury MG, Zaman N, Smith P, Lewis MA, et al. Serum leptin and IGF-I during growth hormone treatment in chronic renal failure. **Pediatr Nephrol** 2002;17:643-7.
30. Ambrosius WT, Compton JA, Bowsher RR, Pratt JH. Relation of race, age and sex hormone differences to serum leptin concentrations in children and adolescents. **Horm Res** 1998;49:240-6.
31. Fiorini F, Raffa M, Patrone E, Castelluccio A. Glucose metabolism and chronic renal insufficiency. **Arch Ital Urol Androl** 1994;66:51-6.
32. Prichard S. Major and minor risk factors for cardiovascular disease in peritoneal dialysis. **Perit Dial Int** 2000;20(suppl. 2):154-9.
33. Yeckel CW, Weiss R, Dziura J, Taksali SE, Dufour S, Burgert TS, et al. Validation of insulin sensitivity indices from oral glucose tolerance test parameters in obese children and adolescents. **J Clin Endocrinol Metab** 2004;89:1096-101.
34. Conwell LS, Trost SG, Brown WJ, Batch JA. Indices of insulin resistance and secretion in obese children and adolescents: a validation study. **Diabetes Care** 2004;27:314-9.

Endereço para correspondência:

Gil Guerra-Júnior
Departamento de Pediatria - FCM - UNICAMP
Cidade Universitária "Zeferino Vaz" sem nº
CP 6111
13083-970 Campinas, SP
Fax: (19) 3788-7322
E-mail: gilguer@fcm.unicamp.br