

A ciência por detrás do iGRO

O iGRO é uma ferramenta interativa que pode ajudar os médicos a avaliar os resultados de crescimento em doentes que recebem o tratamento com a hormona de crescimento (HC). Estas páginas proporcionam uma visão geral dos conceitos e fundamentos científicos que estão por detrás do iGRO.

1. O conceito da previsão de crescimento

A alteração na velocidade de crescimento induzida pelo tratamento com HC (resposta de crescimento) pode variar consideravelmente em crianças com problemas de crescimento. Esta variação no crescimento reflete um conjunto abrangente de capacidades de resposta à HC e depende das características iniciais de um doente e da sensibilidade ao tratamento.¹ Se estas diferenças não forem tidas em conta, alguns doentes podem receber uma dose de HC insuficiente ou desnecessariamente elevada, podem não conseguir atingir a altura média parental (AMP) pretendida e poderão não ser identificadas patologias concomitantes ou passar despercebida uma fraca adesão ao tratamento.²

Decidir a estratégia de tratamento mais eficaz para cada indivíduo pode ser um desafio considerável para os médicos na prática clínica quotidiana.¹ A aplicação de modelos preditivos de crescimento pode auxiliar neste processo de tomada de decisão.²

Terminologia essencial

Algoritmo: uma descrição matemática de variáveis que se correlacionam com a resposta de crescimento.³

Resposta: a alteração num parâmetro induzido por tratamento. Geralmente, isto depende da dosagem utilizada e pode ser quantificado em termos de uma curva dose-resposta.³

Capacidade de resposta: a capacidade inata de um indivíduo crescer em resposta ao tratamento com HC. Isto é avaliado ao comparar a resposta de crescimento prevista de uma criança, baseada nas suas características biológicas, com a resposta real à HC. Uma resposta de crescimento que seja inferior ao esperado indica que o doente tem uma capacidade de resposta à HC menor do que outras crianças da mesma idade e com as mesmas características biológicas.³

Índice de capacidade de resposta (IoR): a medida da capacidade de resposta à HC de um indivíduo.³

$$\text{IoR} = \frac{(\text{Velocidade de crescimento real} - \text{velocidade de crescimento prevista})}{\text{Desvio padrão (DP) do erro da resposta prevista}}$$

Altura média parental pretendida: a altura prevista de uma criança baseada na altura dos pais. O cálculo da altura média parental (AMP) proporciona uma estimativa do potencial genético normal de um indivíduo e é feito da seguinte forma:

$$\text{Pontuação de desvio padrão (PDP) da altura pretendida} = (\text{PDP da altura do pai} + \text{PDP da altura da mãe})/1,61^4$$

2. iGRO: a ferramenta de otimização da resposta de crescimento individualizado

O iGRO utiliza algoritmos preditivos de crescimento validados que se baseiam em dados da maior base de dados de crianças tratadas com HC do mundo, KIGS – Base de dados de crescimento internacional da Pfizer.⁵⁻¹¹ O KIGS contém dados de crescimento de, aproximadamente, 83 000 crianças, recolhidos ao longo de um período de 25 anos.² O iGRO proporciona previsões de crescimento com recurso a dados tipicamente recolhidos no contexto clínico de rotina (**Tabela 1**). Os modelos atualmente disponíveis incluem algoritmos de crescimento pré-púbere e púbere em crianças com défice idiopático da HC (DIHC), síndrome de Turner e crianças nascidas pequenas para o tempo de gestação (PTG). A validade destes modelos foi demonstrada em grandes coortes de doentes tratados com HC recombinante e a base científica para o iGRO está estabelecida na literatura científica.⁵⁻¹² Pode consultar abaixo informações completas acerca dos modelos do iGRO e da forma como foram desenvolvidos e validados.

Tabela 1. Conjuntos de dados iniciais e variáveis adicionais necessários para os algoritmos preditivos de crescimento do iGRO para o primeiro ano de terapêutica com HC.

Conjunto mínimo de variáveis necessárias durante os anos pré-púberes⁵⁻⁸

- | | |
|------------------------|----------------------------------|
| • Data de nascimento | • Altura |
| • Género | • Peso |
| • Diagnóstico primário | • Idade no início do tratamento |
| • Peso à nascença | • Dose de hormona de crescimento |
| • Altura dos pais | |

Variáveis adicionais necessárias durante os anos pré-púberes

- | | |
|---|--|
| • Apenas para crianças com DIHC (opcional) ^{5,8} | • Apenas para raparigas com síndrome de Turner ^{6,10} |
| – Pico máximo da HC | – Estado do tratamento com oxandrolona |
| – Idade gestacional | – Número de injeções semanais |

Apenas para previsões do crescimento púbere total^{9,10}

- Estado púbere e idade do início
- Idade óssea no início da puberdade
- Altura no início da puberdade
- Género

HC: hormona de crescimento; DIHC, défice idiopático da HC.

3. Metodologia de desenvolvimento de algoritmos

Os dados dos doentes inscritos na base de dados KIGS foram utilizados para gerar algoritmos preditivos de crescimento. Foram utilizados os seguintes critérios de inclusão de doentes.⁵⁻¹¹

- Os doentes receberam 6 a 7 injeções de HC humana recombinante por semana.
- DIHC: pico máximo de HC abaixo de 10 µg/l (em, pelo menos, dois testes padrão) e um tamanho adequado à nascença.
- Síndrome de Turner: diagnóstico confirmado por análise do cariótipo.
- PTG: peso à nascença para PDP da idade gestacional abaixo de -1,28, idade gestacional de, pelo menos, 30 semanas e pico máximo de HC acima de 5 µg/l.

As características dos doentes cujos dados foram utilizados no desenvolvimento dos algoritmos podem ser encontradas nas publicações originais.⁵⁻¹¹ Os doentes foram definidos como púberes se o volume médio dos testículos fosse superior a 3 ml em rapazes, o desenvolvimento mamário fosse igual ou superior à fase B2 (Tanner) em raparigas ou se a puberdade tivesse sido farmacologicamente induzida. Os fatores que se correlacionam com a velocidade de crescimento ou o crescimento pubertal total foram identificados por regressão linear múltipla.

3.1 DIHC

Crescimento em crianças pré-púberes com DIHC

Os algoritmos preditivos foram construídos com base em dados obtidos de 593 doentes pré-púberes com DIHC.⁵

Algoritmo de previsão do primeiro ano do KIGS

Verificou-se que o pico de HC, a idade, o peso corporal e a dose de HC no início do tratamento, a diferença entre

Tabela 2. Posição dos fatores de previsão da velocidade de crescimento do primeiro, segundo, terceiro e quarto ano em doentes com DIHC. Adaptado de Ranke *et al.*⁵ com autorização da The Endocrine Society (Sociedade de Endocrinologia). Autorização transmitida através do CopyriHCt Clearance Center, Inc.

Parâmetro	Posição				
	Primeiro ano (n = 593)		Segundo ano (n = 573)	Terceiro ano (n = 335)	Quarto ano (n = 180)
	Pico + da HC	Pico - da HC			
Pico máximo da HC (ln µg/l)	1 (-ve)	-	-	-	-
Idade de início da terapêutica (anos)	2 (-ve)	2 (-ve)	3 (-ve)	3 (-ve)	4 (-ve)
Altura - AMP (PDP)	3 (-ve)	1 (-ve)	-	-	-
Peso corporal (PDP)	4 (+ve)	5 (+ve)	2 (+ve)	2 (+ve)	1 (+ve)
Dose de HC (ln IU/kg/semana)	5 (+ve)	4 (+ve)	4 (+ve)	4 (+ve)	3 (+ve)
Peso à nascença (PDP)	6 (+ve)	3 (+ve)	-	-	-
velocidade de crescimento durante o ano anterior (cm/ano)	-	-	1 (+ve)	1 (+ve)	2 (+ve)

HC, hormona de crescimento; DIHC, défice idiopático da HC; ln, logaritmo natural; AMP, altura média parental; PDP, pontuação de desvio padrão; +ve, a variável está positivamente correlacionada com a resposta de crescimento; -ve, a variável está negativamente correlacionada com a resposta de crescimento.

a altura e a AMP, bem como o peso à nascença estão correlacionados de forma independente com a velocidade de crescimento do primeiro ano (**Tabela 2**). O modelo explicou 61% da variabilidade da resposta (desvio padrão [DP] de 1,46 cm). Quando o pico máximo da HC foi excluído, o modelo ainda explicou 45% da variabilidade da resposta (DP do erro, 1,72 cm).

algoritmos preditivos do segundo, terceiro e quarto ano do KIGS

O tratamento continuou durante 4 anos em, pelo menos, 180 doentes. Os dados destes doentes foram utilizados para construir os algoritmos preditivos para o segundo, terceiro e quarto ano de tratamento. A idade, a dose de HC, o peso corporal no início do período de crescimento e a velocidade de crescimento no ano anterior foram as variáveis que se correlacionaram com a velocidade de crescimento no segundo, terceiro e quarto ano (**Tabela 2**). Os modelos do segundo, terceiro e quarto ano de tratamento explicaram 40%, 37% e 30% da variabilidade na resposta de crescimento, respetivamente (DP de erro, 1,19 cm, 1,05 cm e 0,95 cm).

Não se registaram diferenças estatisticamente significativas entre o crescimento previsto e o observado quando os algoritmos foram validados utilizando dados das três coortes de doentes pré-púberes com DIHC que foram tratados com HC. Estes compreendem:

- 237 doentes inscritos no KIGS mas não utilizados na construção dos algoritmos
- 33 doentes de uma clínica em Tübingen, Alemanha
- 29 doentes inscritos na OZGROW, a Base de Dados Nacional de Crescimento da Austrália.¹³

O modelo de resposta do quarto ano também foi mostrado para indicar previsões de crescimento exatas do quinto ao oitavo ano de tratamento pré-púbere com HC num subconjunto de doentes inscritos na base de dados KIGS (n = 48).

Crescimento em crianças pré-púberes muito jovens com DIHC

A resposta à HC no primeiro ano de tratamento é, normalmente, superior em doentes mais jovens (< 3 anos de idade) em comparação com doentes mais velhos.⁸ Por conseguinte, também foram desenvolvidos algoritmos preditivos para doentes muito jovens com base em dados obtidos de 265 crianças (180 meninos, 85 meninas) com DIHC, com idades entre os 0 e os 3 anos.⁸

Algoritmo de previsão do primeiro ano do KIGS

Foram construídos dois modelos preditivos para o primeiro ano de tratamento. No modelo A, verificou-se que a diferença entre a altura e a AMP, a idade, o peso corporal, o peso à nascença e a dose de HC correlacionavam-se com a velocidade de crescimento no primeiro ano (Tabela 3). Este modelo explicou 45% da variabilidade da resposta (DP do erro, 2,3 cm). O modelo B foi baseado nos mesmos parâmetros que o modelo A, mas também incluiu o pico máximo da HC como fator de previsão (Tabela 3). Este modelo explicou 54% da variabilidade da resposta (DP do erro, 2,1 cm). Apesar de os fatores de previsão nos modelos A e B terem sido os mesmos que noutros modelos preditivos para crianças pré-púberes com DIHC, a ordem de importância foi diferente; nomeadamente, a contribuição da dose de HC foi superior neste grupo mais jovem.

Tabela 3. Posição dos fatores de previsão da velocidade de crescimento (VC) do primeiro ano em doentes com défice idiopático da hormona de crescimento (HC). Adaptado de Ranke *et al.*⁸ com autorização da The Endocrine Society (Sociedade de Endocrinologia). Autorização transmitida através do CopyriHCT Clearance Center, Inc.

Parâmetro	Posição	
	Modelo A	Modelo B
Idade de início do tratamento (anos)	1 (-ve)	1 (-ve)
Dose de HC (logaritmo IU/kg/semana)	2 (+ve)	3 (+ve)
Peso à nascença (PDP)	3 (+ve)	6 (+ve)
Altura – AMP (PDP)	4 (-ve)	5 (-ve)
Peso corporal (PDP)	5 (+ve)	4 (+ve)
Pico máximo da HC (logaritmo µg/l)	–	2 (-ve)

AMP, altura média parental; PDP, pontuação de desvio padrão; +ve, a variável está positivamente correlacionada com a resposta de crescimento; -ve, a variável está negativamente correlacionada com a resposta de crescimento.

Crescimento púbere total em crianças com DIHC

A intensidade do crescimento durante a puberdade representa, aproximadamente, 25% da altura pós-natal total e é maior nos rapazes do que nas raparigas.⁹ Os dados para a construção de algoritmos preditivos do crescimento púbere total foram obtidos de 303 doentes (180 rapazes, 123 raparigas) com DIHC.⁸ Todos tinham sido tratados com HC durante, pelo menos, 5 anos, incluindo um mínimo de 2 anos pré-púberes e um mínimo de 2 anos durante a puberdade. O crescimento púbere total foi definido como a diferença (em cm) entre a altura no início da puberdade e a altura na estatura próxima da idade adulta.

Tabela 4. Posição dos fatores de previsão do crescimento púbere total em doentes com DIHC. Adaptado de Ranke *et al.*⁹ com autorização da The Endocrine Society (Sociedade de Endocrinologia). Autorização transmitida através do CopyriHCT Clearance Center, Inc.

Parâmetro	Posição
Sexo masculino	1 (+ve)
Idade no início da puberdade (anos)	2 (-ve)
Altura – AMP no início da puberdade (PDP)	3 (-ve)
Dose média de HC durante a puberdade (mg/kg/dia)	4 (+ve)

HC, hormona de crescimento; DIHC, défice idiopático da HC; AMP, altura média parental; PDP, pontuação de desvio padrão; +ve, a variável está positivamente correlacionada com a resposta de crescimento; -ve, a variável está negativamente correlacionada com a resposta de crescimento.

Algoritmo de previsão do crescimento púbere total do KIGS

Verificou-se que o género, a idade no início da puberdade, a diferença entre a altura e a AMP e a dose média de HC durante a puberdade estão correlacionados de forma independente com a velocidade de crescimento durante a puberdade (Tabela 4). Este modelo explicou 70% da variabilidade da resposta (DP do erro, 4,2 cm).

Os algoritmos foram validados em 36 doentes do Hospital Universitário Infantil de Tübingen, Alemanha. Não se registou uma diferença significativa entre o crescimento previsto e o crescimento real.

Crescimento púbere total em doentes com DIHC – atualizar para incluir idade óssea

Os algoritmos preditivos de crescimento, que incorporam a idade óssea como um fator preditivo independente, foram construídos com base em dados obtidos de 576 doentes (355 rapazes, 221 raparigas) com DIHC.¹⁰ Todos os doentes tinham sido tratados com HC durante, pelo menos, 5 anos, incluindo um mínimo de 2 anos antes do início da puberdade.

Algoritmo preditivo do crescimento púbere total do KIGS

Verificou-se que a idade no início da puberdade, o atraso da idade óssea no início da puberdade, a diferença entre a altura e a AMP no início da puberdade e a dose média de HC durante a puberdade são preditivos do crescimento púbere total (Tabela 5). Não se registou nenhuma diferença entre os adolescentes com ou sem puberdade induzida/mantida. Os parâmetros de resposta do primeiro ano pré-púbere com HC não foram considerados preditivos do crescimento púbere total. O modelo explicou 66% e 65% da variabilidade do crescimento púbere para rapazes e raparigas, respetivamente (DP de erro, 4,5 cm e 3,8 cm).

Tabela 5. Posição dos fatores de previsão do crescimento púbere total em doentes com DIHC. Adaptado de Ranke *et al.*¹⁰ com autorização. ©2011, Karger Publishers, Basileia, Suíça.

Parâmetro	Posição
Idade no início da puberdade (anos)	1 (-ve)
Atraso da idade óssea no início da puberdade (anos)	2 (+ve)
Altura – AMP no início da puberdade (PDP)	3 (-ve)
Dose média de HC durante a puberdade (mg/kg/dia)	4 (+ve)

HC, hormona de crescimento; DIHC, défice idiopático da HC; AMP, altura média parental; PDP, pontuação de desvio padrão; +ve, a variável está positivamente correlacionada com a resposta de crescimento; -ve, a variável está negativamente correlacionada com a resposta de crescimento.

Os algoritmos foram validados em 63 doentes com DIHC (44 rapazes, 19 raparigas) que estavam inscritos no KIGS.

3.2 Síndrome de Turner

Crescimento em raparigas pré-púberes com síndrome de Turner

Os algoritmos preditivos foram construídos com base em dados obtidos de 686 doentes pré-púberes com síndrome de Turner.⁶

Algoritmo de previsão do primeiro ano do KIGS

Verificou-se que a dose de HC, a idade no início do tratamento, a PDP do peso corporal, a terapêutica com oxandrolona, a diferença entre a PDP da altura e a AMP, e o número de injeções semanais estão correlacionados de forma independente com a velocidade de crescimento do primeiro ano (**Tabela 6**). Este modelo explicou 46% da variabilidade da resposta (DP do erro, 1,26 cm).

Algoritmos preditivos do segundo, terceiro e quarto anos do KIGS

O tratamento continuou em, pelo menos, 294 doentes durante 4 anos. Os dados destes doentes foram utilizados para construir algoritmos preditivos para o segundo, terceiro e quarto ano de tratamento. A velocidade de altura no ano anterior, a dose de HC, a idade e a PDP do peso no início do respetivo período de crescimento e a terapêutica com oxandrolona, foram as variáveis que se correlacionaram com a velocidade de crescimento no segundo, terceiro e quarto ano (**Tabela 6**). Os modelos do segundo, terceiro e quarto ano de tratamento explicaram 32%, 29% e 30% da variabilidade na resposta de crescimento, respetivamente (DP de erro, 1,09 cm, 0,99 cm e 1,01 cm).

Não se registaram diferenças estatisticamente significativas entre o crescimento previsto e o observado quando os algoritmos foram validados utilizando dados das duas

coortes de doentes com síndrome de Turner que foram tratados com HC.

Estes compreendem:

- 76 doentes inscritos no KIGS mas não utilizados na construção dos algoritmos
- 81 doentes de uma clínica em Tübingen, Alemanha.

O seguinte modelo de resposta também foi mostrado para indicar previsões de crescimento exatas do quinto ao oitavo ano de tratamento pré-púbere com HC num subconjunto de doentes inscritos na base de dados KIGS (n = 291).³

Crescimento púbere total em raparigas com síndrome de Turner

Os dados obtidos de 419 doentes com síndrome de Turner foram utilizados para a construção de algoritmos preditivos.¹⁰

Algoritmo de previsão do crescimento púbere total do KIGS

Verificou-se que a idade no início da puberdade, o atraso da idade óssea no início da puberdade, a diferença entre a altura e a AMP no início da puberdade e a dose média de HC durante a puberdade são preditivos do crescimento púbere total (**Tabela 7**). Não se registou nenhuma diferença entre os doentes com puberdade espontânea ou induzida. O modelo explicou 68% da variabilidade do crescimento púbere (DP do erro, 2,9 cm).

Os algoritmos foram validados em 44 doentes com síndrome de Turner que estavam inscritos no KIGS.

3.3 PTG

Crescimento em crianças baixas pré-púberes nascidas pequenas para o tempo de gestação (PTG)

Os algoritmos preditivos foram construídos com base em dados obtidos de 613 doentes pré-púberes (408 rapazes, 205 raparigas) nascidos pequenos para o tempo de gestação.⁷

Tabela 6. Posição dos fatores de previsão da velocidade de crescimento para o primeiro, segundo, terceiro e quarto ano em doentes com síndrome de Turner. Adaptado de Ranke *et al.*⁶ com autorização da The Endocrine Society (Sociedade de Endocrinologia). Autorização transmitida através do CopyriHCt Clearance Center, Inc.

Parâmetro	Posição			
	Primeiro ano (n = 686)	Segundo ano (n = 681)	Terceiro ano (n = 293)	Quarto ano (n = 291)
Dose de HC (ln IU/kg/semana)	1 (+ve)	2 (+ve)	4 (+ve)	4 (+ve)
Idade no início da terapêutica com HC (anos)	2 (-ve)	3 (-ve)	5 (-ve)	2 (-ve)
Peso corporal (PDP)	3 (+ve)	5 (+ve)	3 (+ve)	5 (+ve)
terapêutica com oxandrolona	4 (+ve)	4 (+ve)	2 (+ve)	3 (+ve)
Altura – AMP (PDP)	5 (-ve)	–	–	–
Número de injeções por semana	6 (+ve)	–	–	–
Velocidade de crescimento durante o ano anterior (cm/ano)	–	1 (+ve)	1 (+ve)	1 (+ve)

HC, hormona de crescimento; ln, logaritmo natural; AMP, altura média parental; PDP, pontuação de desvio padrão; +ve, a variável está positivamente correlacionada com a resposta de crescimento; -ve, a variável está negativamente correlacionada com a resposta de crescimento.

Tabela 7. Posição dos fatores de previsão do crescimento púbere total em doentes com síndrome de Turner. Adaptado de Ranke et al.¹⁰ com autorização. ©2011, Karger Publishers, Basileia, Suíça.

Parâmetro	Posição
Idade no início da puberdade (anos)	1 (-ve)
Atraso da idade óssea no início da puberdade (anos)	2 (+ve)
Altura – AMP no início da puberdade (PDP)	3 (-ve)
Dose média de HC durante a puberdade (mg/kg/dia)	4 (+ve)

HC, hormona de crescimento; AMP, altura média parental; PDP, pontuação de desvio padrão; +ve, a variável está positivamente correlacionada com a resposta de crescimento; -ve, a variável está negativamente correlacionada com a resposta de crescimento.

Algoritmo de previsão do primeiro ano do KIGS

Verificou-se que a dose de HC, a idade no início do tratamento, a PDP do peso no início do tratamento e a PDP da AMP estão correlacionadas de forma independente com a velocidade de crescimento do primeiro ano (**Tabela 8**). Este modelo explicou 52% da variabilidade da resposta (DP do erro, 1,3 cm).

algoritmos preditivos do segundo ano do KIGS

Os dados de 385 doentes que foram tratados longitudinalmente durante 2 anos foram utilizados para construir dois modelos preditivos para o segundo ano de tratamento. O modelo A baseou-se nos mesmos quatro fatores de previsão que o modelo do primeiro ano, ao passo que o modelo B foi um modelo de três parâmetros que incluía a velocidade de crescimento no ano anterior de tratamento. No modelo A, a idade no início do tratamento, a dose de HC, a PDP do peso após um ano de HC e a PDP da AMP foram as variáveis que se correlacionaram com a velocidade de crescimento do segundo ano (**Tabela 8**). Este modelo explicou 30% da variabilidade na resposta de crescimento (DP do erro, 1,1 cm). No modelo B, a velocidade de crescimento durante o primeiro ano de tratamento, a idade no início do tratamento e a dose de HC correlacionaram-se com a velocidade de crescimento do segundo ano (**Tabela 8**). Este modelo explicou 34% da variabilidade na resposta de crescimento (DP do erro, 1,1 cm).

Tabela 8. Posição dos fatores de previsão da velocidade de crescimento do primeiro e segundo ano em crianças nascidas pequenas para o tempo de gestação. Adaptado de Ranke et al.⁷ com autorização da The Endocrine Society (Sociedade de Endocrinologia). Autorização transmitida através do CopyriHcT Clearance Center, Inc.

Parâmetro	Posição		
	Primeiro ano (n = 613)	Segundo ano (n = 385)	
		Modelo A	Modelo B
Idade de início do tratamento (anos)	2 (-ve)	1 (-ve)	2 (-ve)
Dose de HC (mg/kg/dia)	1 (+ve)	2 (+ve)	3 (+ve)
Peso corporal (PDP)	3 (+ve)	3 (+ve)	-
AMP (PDP)	4 (+ve)	4 (+ve)	-
Velocidade de crescimento durante o ano anterior (cm/ano)	-	-	1 (+ve)

HC, hormona de crescimento; AMP, altura média parental; PDP, pontuação de desvio padrão; PTG, pequeno para o tempo de gestação; +ve, a variável está positivamente correlacionada com a resposta de crescimento; -ve, a variável está negativamente correlacionada com a resposta de crescimento.

Os algoritmos foram validados num grupo de doentes (68 para o modelo do primeiro ano e 43 para o modelo do segundo ano) inscritos no KIGS mas não utilizados na construção dos algoritmos. Não se registaram diferenças estatisticamente significativas entre as respostas de crescimento previstas e as observadas.

Crescimento total em doentes baixos nascidos pequenos para o tempo de gestação (PTG)

Apesar de os modelos preditivos de crescimento já terem sido desenvolvidos nos primeiros 2 anos pré-púberes em doentes baixos nascidos pequenos para o tempo de gestação,⁷ são necessários modelos que permitam a previsão do crescimento até à altura final. Os dados obtidos de 317 crianças nascidas pequenas para o tempo de gestação (72% rapazes) foram utilizados para construir um novo modelo preditivo para o terceiro ano pré-púbere.¹¹

Algoritmo de previsão do terceiro ano do KIGS

Verificou-se que a velocidade de crescimento no ano anterior, a idade no início do tratamento, o peso corporal, a AMP e a dose de HC estão correlacionadas com a resposta de crescimento durante o terceiro ano de tratamento (**Tabela 9**). Este modelo explicou 33% da variabilidade da resposta (DP do erro, 1,0 cm).

O modelo foi validado utilizando dados de 34 doentes que estavam inscritos no KIGS mas não foram utilizados na construção dos algoritmos.

Algoritmo de previsão do quarto ano do KIGS

O tratamento continuou durante um quarto ano inteiro em 182 doentes (62% rapazes), mas os números foram demasiado reduzidos para o desenvolvimento de um algoritmo de previsão para o quarto ano pré-púbere sob terapêutica com HC. No entanto, quando o modelo preditivo do quarto ano para crianças com DIHC foi aplicado a estes doentes nascidos pequenos para o tempo de gestação,^{5,11} não se verificou nenhuma diferença significativa entre o crescimento observado e o previsto com este modelo, o que indica que pode ser aplicado a doentes baixos nascidos pequenos para o tempo de gestação.

Algoritmo do crescimento púbere total do KIGS

Um total de 59 doentes baixos que nasceram pequenos para o tempo de gestação (35 do sexo masculino, 24 do sexo feminino) que foram tratados durante um total de

Tabela 9. Posição dos fatores de previsão do crescimento no terceiro ano em doentes baixos nascidos pequenos para o tempo de gestação. Adaptado de Ranke et al.¹¹ com autorização. ©2011, licenciado pela BioMed Central.

Parâmetro	Posição
Velocidade de crescimento durante o ano anterior (cm/ano)	1 (+ve)
Idade no início da terapêutica com HC (anos)	2 (-ve)
Peso no início da terapêutica com HC (PDP)	3 (+ve)
AMP (PDP)	4 (+ve)
Dose de HC (mg/kg/dia)	5 (+ve)

HC, hormona de crescimento; AMP, altura média parental; PDP, pontuação de desvio padrão; PTG, pequeno para o tempo de gestação; +ve, a variável está positivamente correlacionada com a resposta de crescimento; -ve, a variável está negativamente correlacionada com a resposta de crescimento.

5 anos e, pelo menos, 2 anos antes do início da puberdade foram incluídos numa análise do crescimento púbere total.¹¹ O número de doentes era demasiado reduzido para o desenvolvimento de um algoritmo de previsão, por isso, foi aplicado o modelo anteriormente elaborado para o crescimento púbere total em crianças com DIHC. Não se verificou nenhuma diferença significativa entre o crescimento observado e o previsto com este modelo, o que indica que pode ser aplicado a doentes baixos nascidos pequenos para o tempo de gestação.

4. Referências

- Wit JM, Ranke MB, Albertsson-Wikland K et al. Personalized approach to growth hormone treatment: clinical use of growth prediction models. *Horm Res Paediatr* 2013;79: 257–70.
- Kaspers S, Ranke MB, Han D et al. Implications of a datadriven approach to treatment with growth hormone in children with growth hormone deficiency and Turner syndrome. *Appl Health Econ Health Policy* 2013;11: 237–49.
- Ranke MB, Lindberg A. Predicting growth in response to growth hormone treatment. *Growth Horm IGF Res* 2009; 19:1–11.
- Ranke MB. Towards a consensus on the definition of idiopathic short stature. *Horm Res* 1996;45 Suppl 2:64–6.
- Ranke MB, Lindberg A, Chatelain P et al. Derivation and validation of a mathematical model for predicting the response to exogenous recombinant human growth hormone (HC) in prepubertal children with idiopathic HC deficiency. KIGS International Board. Kabi Pharmacia International Growth Study. *J Clin Endocrinol Metab* 1999;84:1174–83.
- Ranke MB, Lindberg A, Chatelain P et al. Prediction of long-term response to recombinant human growth hormone in Turner syndrome: development and validation of mathematical models. KIGS International Board. Kabi International Growth Study. *J Clin Endocrinol Metab* 2000;85:4212–18.
- Ranke MB, Lindberg A, Cowell CT et al. Prediction of response to growth hormone treatment in short children born small for gestational age: analysis of data from KIGS (Pharmacia International Growth Database). *J Clin Endocrinol Metab* 2003;88:125–31.
- Ranke MB, Lindberg A, Albertsson-Wikland K et al. Increased response, but lower responsiveness, to growth hormone (HC) in very young children (aged 0–3 years) with idiopathic HC deficiency: analysis of data from KIGS. *J Clin Endocrinol Metab* 2005;90:1966–71.
- Ranke MB, Lindberg A, Martin DD et al. The mathematical model for total pubertal growth in idiopathic growth hormone (HC) deficiency suggests a moderate role of HC dose. *J Clin Endocrinol Metab* 2003;88:4748–53.
- Ranke MB, Lindberg A. Observed and predicted total pubertal growth during treatment with growth hormone in adolescents with idiopathic growth hormone deficiency, Turner syndrome, short stature, born small for gestational age and idiopathic short stature: KIGS analysis and review. *Horm Res Paediatr* 2011;75:423–32.
- Ranke MB, Lindberg A. Prediction models for short children born small for gestational age (PTG) covering the total growth phase. Analyses based on data from KIGS (Pfizer International Growth Database). *BMC Med Inform Decis Mak* 2011;11:38.
- Ranke MB, Lindberg A, Mullis PE et al. Towards optimal treatment with growth hormone in short children and adolescents: evidence and theses. *Horm Res Paediatr* 2013;79:51–67.
- Cowell CT, Dietsch S, Greenacre P. Growth hormone therapy for 3 years: the OZGROW experience. *J Paediatr Child Health* 1996;32:86–93.

