

CONEXÃO ENDOPED



ESCOLHA DO EDITOR

achē
mais vida para você

Dra. Angela Spinola e Castro | CRM-SP 29702

Professora adjunta do Departamento de Pediatria e chefe do Setor de Endocrinologia Pediátrica da Escola Paulista de Medicina da Universidade Federal de São Paulo (EPM-Unifesp).

Uma das principais polêmicas na avaliação dos distúrbios de crescimento tem a ver com a efetividade diagnóstica dos testes funcionais. Embora sejam realizados há mais de três décadas, ainda não há um consenso sobre qual é o melhor valor de corte pós-estímulo para o diagnóstico de deficiência de hormônio do crescimento (5,7 ou 10 ng/mL). Vários outros aspectos, como reprodutibilidade do teste, variabilidade e metodologia (tipo de ensaio), também são objetos de diversas discussões, sem que, no entanto, se consiga chegar a um consenso. Apesar de todas as limitações, o teste de estímulo com insulina é considerado o padrão-ouro, e o valor de corte de 3 ng/mL com certeza selecionará pacientes deficientes, com uma porcentagem mínima de falsos positivos.

O que acontece com as respostas entre 3 e 5 ng/mL? Todos esses pacientes serão efetivamente normais? O artigo *Growth hormone stimulation: an achilles heel in the evaluation of short stature*, publicado em julho de 2018 no *Indian Journal of Endocrinology and Metabolism*,¹ além de ter um título muito sugestivo, faz uma boa revisão com relação ao diagnóstico da baixa estatura e, mais especificamente, das limitações dos exames laboratoriais envolvidos. Discute, também, os testes de estímulo com insulina e clonidina, sem dúvida aqueles realizados com maior frequência. Os autores discutem, ainda, a validade desse teste com menos pontos, para reduzir o custo e facilitar a execução. Coincidentemente, outros autores publicam, no mesmo fascículo, um artigo intitulado *Clonidine stimulation test: is single best time point, convenient yet efficacious?*,² que propõe que o teste seja feito com apenas 1 ponto, aos 60 minutos. Para chegar a essa conclusão, foram estudadas, retrospectivamente, 79 crianças com baixa estatura, com e sem deficiência hormonal. Com esse procedimento, mostraram uma porcentagem de 20,5% de resultados falsos positivos, com 79,5% de especificidade. A combinação das amostras de 60 e 90 minutos aumentou a especificidade do teste para cerca de 92%. Interessante observarmos, ainda, que 80% dos pacientes com baixa estatura, considerados não deficientes de hormônio do crescimento, tiveram uma resposta acima de 10 ng/mL desse hormônio. Vale conferir!

Dentro do mesmo assunto, outro artigo estuda a confiabilidade do teste da clonidina, por meio de um trabalho realizado de forma retrospectiva, e que avaliou o teste de estímulo realizado em 327 crianças com baixa estatura: *Relia-*

*bility of clonidine testing for the diagnosis of growth hormone deficiency in children and adolescents.*³ A partir de um valor de corte de 7 ng/mL, os autores mostraram, diferentemente do que se espera, que a puberdade não influenciou a resposta ao teste, o qual, na experiência do grupo, foi considerado bastante confiável na avaliação da baixa estatura.



Não conseguimos, por enquanto, substituir os testes funcionais por outra ferramenta até que outras formas de avaliação sejam introduzidas, como os painéis de avaliação genética, especialmente nos casos em que não há malformação hipofisária e as causas da baixa estatura não são óbvias.

Outra dificuldade está na avaliação de pacientes obesos, com retardo puberal e pós-radioterapia do sistema nervoso central. Esses casos podem ter uma resposta limitada ao teste, sem, no entanto, terem comprometimento do crescimento. Também é possível, especialmente depois da radiação, que mesmo com o teste normal esses pacientes não cresçam adequadamente – são quadros que podem ser chamados de deficiência neurosecretória. É importante que os testes sejam indicados a partir de alterações que justifiquem sua realização, como desaceleração do crescimento, estatura inferior ao percentil 3 e, se necessário, confirmação dos casos de baixa estatura idiopática, sem outras causas que justifiquem a perda estatural. Dessa forma, evitamos que indivíduos sejam tratados sem necessidade, com base apenas nos resultados dos testes funcionais, cuja interpretação exige cautela e avaliação do quadro clínico como um todo.

Vale conferir também as recentes publicações com relação aos efeitos adversos do tratamento com hormônio do crescimento. O artigo do estudo GENESIS,⁴ *Safety outcomes during pediatric GH therapy: final results from the prospective GeNeSIS observational program*, discute as questões de segurança, reavaliando aspectos já muito bem debatidos por outros estudos e confirma conclusões anteriores, especialmente quanto à ocorrência de câncer e diabetes, nos pacientes tratados. Em conclusão, os autores demonstraram que o risco de morrer ou desenvolver um câncer primário não está elevado em crianças tratadas com hormônio do crescimento e que acidente vascular hemorrágico, descrito em outros estudos, não ocorreu em pacientes sem fatores de risco. A incidência de diabetes tipo 2 foi elevada em relação à população geral, mas na maioria dos casos havia fatores de risco. Outro braço desse trabalho, publicado recentemente no *Hormone Research*,⁵ avalia crianças tratadas em diferentes países com relação à segurança e à estatura final. Foi demonstrado que mesmo com esquemas terapêuticos diferentes, em termos de dose de hormônio do crescimento, os resultados finais foram semelhantes.

Desejo a todos ótima leitura e que as dúvidas se transformem em desafios a serem vencidos! ●

Referências bibliográficas e leitura recomendada

1. Garg BMK, Harikumar KVS Col. Growth Hormone Stimulation: An Achilles Heel in the Evaluation of Short Stature. *Indian J Endocrinol Metab.* 2018;22(4):439-440.
2. Thakur DS, Bhagwat NM, Bhide MM, Yerawar CG, Ghanekar GA, Sonawane AB, et al. Clonidine Stimulation Test: Is Single Best Time Point, Convenient Yet Efficacious? *Indian J Endocrinol Metab.* 2018;22(4):511-514.
3. Ibbá A, Guzzetti C, Casula L, Salerno M, Di Iorgi N, Allegri AME, et al. Reliability of clonidine testing for the diagnosis of growth hormone deficiency in children and adolescents. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2018. doi: 10.1111/cen.13845. [Epub ahead of print]
4. Child CJ, Zimmermann AG, Chrousos GP, Cummings E, Deal CL, Hasegawa T, et al. Safety outcomes during pediatric GH therapy: final results from the prospective GeNeSIS observational program. *J Clin Endocrinol Metab.* 2018. doi: 10.1210/jc.2018-01189. [Epub ahead of print]
5. Pfäffle R, Land C, Schönau E, Holterhus PM, Ross JL, Piras de Oliveira C, et al. Growth Hormone Treatment for Short Stature in the USA, Germany and France: 15 Years of Surveillance in the Genetics and Neuroendocrinology of Short-Stature International Study (GeNeSIS). *Horm Res Paediatr.* 2018 Sep. doi: 10.1159/000492397. [Epub ahead of print]