



Deficiência do Hormônio de Crescimento e outras indicações terapêuticas (Crianças e Adolescentes) (DHC)

1. Condição Médica

Deficiência do Hormônio de Crescimento e outras indicações terapêuticas (Crianças e Adolescentes) (DGH)

2. Diagnóstico

A. História Médica

A deficiência do hormônio do crescimento (DHC) resulta de uma alteração do eixo hipotálamo-hipofisário quer a nível do hipotálamo quer da hipófise. A prevalência de DHC é estimado entre 1:4,000 e 1:10,000. A DHC pode estar associada a outras alterações ao nível da hipófise, como por exemplo a Deficiência Múltipla de Hormônios Hipofisários (DMHH) ou outra deficiência isolada. Para a avaliação de DHC numa criança ou adolescente deve-se levar em conta determinados fatores como: baixo peso ao nascer, hipotireoidismo, atraso nas etapas de crescimento e puberdade, doença celíaca, doença inflamatória intestinal, artrite juvenil ou outras doenças sistêmicas crônicas. Deve também levar em conta fenótipos dismórficos, como a Síndrome de Turner e diagnósticos genéticos, como a Síndrome de Noonan e a Síndrome da insensibilidade HC. A DHC pode ainda surgir na sequência de tumores na hipófise, cirurgia ou radiação craniana, traumatismo craniano ou infecção do SNC.

A baixa estatura idiopática (BEI) é definida por uma altura inferior a menos dois desvios-padrão (-2 DP) da média da população referência sem a influência de qualquer outra condição ou doença que possam provocar uma diminuição no crescimento (a BEI é uma condição médica para a qual, em alguns países, está indicado o tratamento com o Hormônio de Crescimento). A falha no tratamento da DHC pode provocar consequências físicas, psicológicas e sociais nas crianças, mas nem todas elas irão necessitar de manter o tratamento na fase adulta, pelo que o período de transição é uma fase de extrema importância. Este período pode ser delimitado, com início no final da puberdade quando a altura adulta é atingida, e no final na maturação adulta (6-7 anos após atingir altura adulta). Durante este período, e para que seja atingida uma maturação somática, um metabolismo intermediário normal e uma qualidade de vida apropriada, pode ser necessário manter a terapêutica com hormônio de crescimento. No entanto, é necessária uma reavaliação.

B. Critérios de Diagnóstico

O diagnóstico de DGH numa criança é baseado na auxologia (comparação do padrão de crescimento de uma criança em relação ao gênero e as normas étnicas). Qualquer criança com baixa estatura grave (< -3 DP), desaceleração de crescimento grave (velocidade de crescimento < -2 DP), baixa estatura moderada (< -2 DP) e desaceleração de crescimento moderado (< -1 DP), história de tumor cerebral, infecção do SNC, irradiação craniana, outras anormalidades orgânicas da hipófise ou evidência de alterações de origem radiológica, é candidata a avaliação.

O diagnóstico de DHC é estabelecido através de uma avaliação do eixo HC-IGF-1- IGFBP e confirmado por testes bioquímicos. A avaliação da DHC deve ser realizada em caso de evidência de doença hipotálamo-hipófise, após irradiação craniana, em pacientes com outras deficiências hormonais pituitárias ou que foram tratados para a DHC em crianças.

A avaliação da DGH em crianças suspeitas deve incluir:

- a. História e exame físico específico que investigue a existência de doenças crônicas ou doenças genéticas dismórficas;
- b. Medição da altura com relação ao gênero ou normas étnicas;
- c. Cálculo da velocidade de crescimento;

Informação médica para suportar as decisões da CAUT
DEFICIÊNCIA DO HORMÔNIO DE CRESCIMENTO (Crianças e Adolescentes) (DHC)

- d. Avaliação de distúrbios genéticos, por exemplo, nos genes PROP-1, POU1F1 (Pit-1), LHX-3 ou LHX-4, quando indicadas;
- e. Avaliação radiológica
 - a. Estimativa da idade óssea na mão e pulso esquerdo, através de raio-x
 - b. Ressonância magnética da região hipotálamo-hipófise
- f. Determinação das concentrações do fator de crescimento
 - a. Fator de crescimento insulina-like (IGF-1)
 - b. Fator de crescimento insulina-like binding protein (IGFBP-3)
 - c. Testes de estimulação do hormônio liberador de GH:
 - i. Teste de Tolerância à insulina (contraindicado em crianças pequenas)
 - ii. GHRH (hormônio de libertação do GH) + Teste da Arginina – com ajustes do IMC em caso de obesidade
 - iii. Teste de estimulação do glucagon

C. Período de transição (definido na secção II A.)

1. A reavaliação de jovens adultos que se encontram no período de transição e que foram tratados para a DHC na infância é de obrigatório, pois algumas formas de DHC infantil podem regredir e existir recuperação. Em adultos emergentes e que foram diagnosticados com DHC em crianças/adolescentes, deve medir-se o nível de IGF-1 após 2 a 4 semanas sem administração terapêutica de hormônio de crescimento humano recombinante (rhGH). No entanto, o teste de estimulação do GH pode ser dispensado em determinadas circunstâncias, ou seja, quando a DGH tem origem clínica ou genética. Isto aplica-se a pacientes com:
 - a. Mais de três déficits de hormônio de crescimento adicionais e um baixo nível de IGF-1 (forte evidência de hipopituitarismo)
 - b. Mutações do fator de transcrição conhecido por resultar em mau desenvolvimento da hipófise e hipopituitarismo (por exemplo: POU1F1 (Pit-1), PROP-1, LHX-3, LHX-4)
 - c. Mutações genéticas conhecidas por resultar em DGH isolada (por exemplo: HC-1 ou GHRH-R)
2. Esta reavaliação deve ser realizada quando terminar o crescimento linear, e inclui:
 - a. Medições antropométricas da altura, peso e IMC
 - b. Níveis de IGF-1 séricos
 - c. Testes de estimulação de liberação de HC (os níveis limites destes testes estão descritos em Ho et al. Consensus Guidelines... ou em Cook et al, AACE Medical Guidelines... ambos listados abaixo)
 - i. Teste de Tolerância à insulina
 - ii. Teste GHRH + Teste da Arginina – com ajustes do IMC em caso de obesidade
 - iii. Teste de estimulação do glucagon

D. Informação médica relevante

- a. Os resultados de liberação HC e IGF-1 devem ser expressos em unidades de massa.
- b. Uma baixa concentração de IGF-1, abaixo da faixa normal, não é evidência suficiente de DHC. Os testes de estimulação devem ser realizados se não existir outra evidência de disfunção hipotálamo-hipófise.
- c. A autorização de utilização terapêutica (AUT) para o tratamento da DHC apenas deve ser concedida aos que apresentarem evidências conclusivas desta deficiência.
- d. Os requerentes desta AUT devem ser investigados em relação a outros déficits hipofisários anteriores, que devem ser substituídos e monitorizados.
- e. Deve-se avaliar e gerenciar apropriadamente os marcadores de risco cardiovascular existentes.
- f. A densidade óssea pode ser afetada negativamente naqueles com DHC, devendo ser monitorizados.
- g. A qualidade de vida (QV), como parte da terapêutica, pode ser monitorizada através de questionários específicos, como por exemplo o QoL-AGHDA.

3. Tratamento

1. Nome da substância proibida – hormônio de crescimento recombinante, por exemplo: Genotropin, Humatrope, Norditropin, Nutropin, Omnitrope, Saizen, Zomacton
2. Via de administração
 - a. Injeções subcutâneas
3. Dose inicial
 - a. A dose inicial varia entre 0.025 – 0.050 mg/kg/dia
4. Dose de manutenção
 - a. A dose deve ser ajustada de acordo com a resposta de crescimento (alteração da altura em relação ao DP_s ou alteração da velocidade de crescimento), devendo ser mantidos os níveis de efeitos adversos e de IGF-1 entre 0 - + 1 DP, a não ser que exista história clínica prévia de malignidade e neste caso os níveis de IGF-1 devem ser mantidos inferiores a 0 DP.
5. Duração
 - a. Crianças tratadas para a DHC requerem reavaliação no período de transição.

4. Outros tratamentos alternativos não proibidos

Não existe tratamento alternativo.

5. Consequências para a saúde em caso de ausência do tratamento

As consequências para a saúde de pacientes não tratados para a DHC incluem:

1. Falha de crescimento persistente
2. Diminuição na qualidade de vida
3. Diminuição da densidade mineral óssea
4. Aumento da massa gorda
5. Aumento do risco cardiovascular com efeitos negativos sobre fatores de risco:
 - a. Inflamação
 - b. Dislipidemia
 - c. Resistência à insulina

6. Monitoramento do Tratamento

O tratamento deve ser monitorizada utilizando o seguinte:

1. IMC
2. Níveis de IGF-1
3. Níveis de glucose e hemoglobina A1C sanguíneos

7. Validade da AUT e processo de revisão recomendado

1. Duração de 8 anos em caso de anormalidades genéticas, congênicas ou hipotálamo-hipófise.
2. Duração de 4 anos em caso de traumatismo cerebral, irradiação ou razão idiopática

Os resultados do monitoramento regular do tratamento devem ser apresentados anualmente para revisão.

8. Medidas de Prevenção Apropriadas

Devido ao risco significativo de abuso do hormônio de crescimento para melhoria do desempenho esportivo, os requisitos de utilização devem ser rigorosamente seguidos. O diagnóstico da DHC deve ser confirmado por um endocrinologista, além disto as AUT's também devem ser revistas por um endocrinologista.

A maioria dos pacientes com DHC fazem auto-administração do HC. Esta auto-administração apresentam algumas dificuldades em relação ao monitoramento, por isso, deve ser mantido pelo atleta um livro de registros com as prescrições e administrações de HC. O livro pode ser sujeito a revisão a qualquer momento, incluindo uma revisão anual.

As quantidades de HC entregues a cada atleta devem ser rigorosamente controladas e limitadas pela prescrição.

9. Referências

GH Research Society. Consensus Guidelines for the Diagnosis and Treatment of Growth Hormone (GH) Deficiency in Childhood and Adolescence: Summary Statement of GH Research Society, *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, 85 (11): 3990-3993. 2000.

Cohen, P et al. Consensus Statement on the Diagnosis and Treatment of Children with Idiopathic Short Stature: A Summary of the Growth Hormone Research Society, the Lawson Wilkins Pediatric Endocrine Society and the European Society for Paediatric Endocrinology Workshop. *J Clin Endocrinol Metab* 93(11):4210-4217, 2008

Cook, DM et al. American Association of Clinical Endocrinologists Medical Guidelines for Clinical Practice for Growth Hormone Use in Growth Hormone Deficient Adults and Transition Patients – 2009 Update: Executive Summary of Recommendations. *Endocrine Practice*, 15(6): 580-586. 2006

Cook, DM and Rose, SR. A Review of Guidelines for Use of Growth Hormone in Pediatric and Transition Patients, *Pituitary*, 15: 301-310. 2012

Ho, KKY et al. Consensus Guidelines for the Diagnosis and Treatment of Adults with GH Deficiency II: a statement of the GH Research Society in association with the European Society for Pediatric Endocrinology, Lawson Wilkins Society, European Society of Endocrinology, Japan Endocrine Society and Endocrine Society of Australia. *European Journal of Endocrinology*, 157: 695-700. 2007.

Inzaghi, E and Cianfarani, S. The Challenge of Growth Hormone Deficiency Diagnosis and Treatment during the Transition from Puberty into Adulthood, *Frontiers in Endocrinology*, 4 (34): 1-8. 2013.

Mauras, N. GH use in the transition of adolescence to adulthood, *Endocrine Development*, 18:109-25. 2010.

Richmond EJ and Rogol AD. Growth Hormone Deficiency in Children. *Pituitary* 11: 115-120. 2008.

Richmond EJ and Rogol AD, Current Indications for Growth Hormone Therapy for Children and Adolescents. *Current Indications for Growth Hormone Therapy*, Hindmarsh PC (ed) *Endocr Dev*, Basel Karger, Chapter 7, 18:92-108. 2010

Silvers, JB et al. A National Study of Physician Recommendations to Initiate and Discontinue Growth Hormone for Short Stature. *Pediatrics* 126:468-476, September,2010

Stanley, T. Diagnosis of Growth Hormone Deficiency in Childhood. *Curr Opin Endocrinol Diabetes and Obesity*, 19 (1):47-52. February, 2012.