



## DOCUMENTO CIENTÍFICO

DEPARTAMENTO CIENTÍFICO DE ENDOCRINOLOGIA  
SOCIEDADE DE PEDIATRIA DE SÃO PAULO

### DEFICIÊNCIA DO HORMÔNIO DE CRESCIMENTO (GH)

Texto divulgado em 11/05/2021

#### Relatores\*

Israel Diamante Leiderman

Louise Cominato

Departamento Científico de Endocrinologia da SPSP

#### Introdução

O crescimento é um importante parâmetro clínico na avaliação pediátrica, associado à saúde e desenvolvimento adequados desde o período fetal até o final da adolescência. O pediatra tem o importante papel de acompanhar o crescimento normal e diagnosticar precocemente desvios do crescimento.

A baixa estatura é uma preocupação frequente nos consultórios de pediatria. É considerada baixa estatura quando a criança apresenta altura inferior a dois desvios padrões (DP), abaixo da média da altura apropriada para a população, conforme o sexo e a idade. Também pode ser definida como altura abaixo do 3º percentil em um gráfico de crescimento, ou menor que Z score -2, ou uma velocidade de crescimento abaixo do percentil 25º.<sup>1,2</sup>

Várias são as causas possíveis associadas à queda na velocidade de crescimento. O diagnóstico precoce, assim como o tratamento adequado, é fundamental para um desenvolvimento adequado.

O hormônio de crescimento (GH, do inglês *Growth Hormone*) é produzido na hipófise anterior, cuja célula produtora é denominada somatotrofo, e sua produção é estimulada através da ação do hormônio hipotalâmico liberador de hormônio do crescimento (GHRH, do inglês *Growth Hormone Releasing Hormone*). A deficiência de GH é a deficiência hipofisária mais comum na criança,



porém é rara, ocorrendo na proporção de 1/4.000 nascidos vivos. Essa deficiência hormonal pode ocorrer isoladamente ou associada a outras deficiências hipofisárias.<sup>3,4</sup>

### Etiologia

A deficiência de produção de GH (DGH) pode ocorrer por causas congênicas ou adquiridas:

1. **Congênicas:** Disfunções hipotálamo hipofisárias, defeitos genéticos no eixo somatotrófico, defeitos genéticos na formação da hipófise e malformação do Sistema Nervoso Central (SNC), como hipoplasia hipofisária, neurohipófise ectópica e displasia septo-óptica.
2. **Adquiridas:** Tumores, irradiação, infecções, traumas/cirurgia de sistema nervoso central, isolada ou associada a outras deficiências hipofisárias.<sup>3,4</sup>

### Quadro clínico

A investigação começa com história clínica minuciosa, tentando afastar outras causas de baixa estatura. Histórico neonatal, incluindo peso e estatura de nascimento, e história familiar, (especialmente nos casos congênicos ou associados a outras deficiências) são informações fundamentais. Em geral essas crianças nascem adequadas para idade gestacional e apresentam diminuição da velocidade de crescimento e queda na curva de crescimento após os 2 anos de idade.

Exame físico cuidadoso deve ser realizado, avaliando variações fenotípicas, proporções corpóreas e sinais físicos de outras doenças que possam cursar com baixa estatura. O crescimento é variável durante toda a infância, importante interpretar o crescimento nos diversos períodos, desde o neonatal até o fim da puberdade, auxiliados pelas curvas de crescimento e de velocidade de crescimento.

Os principais fatos na história e no exame físico que podem indicar GHD são:

1. **No recém-nascido (congenito):** hipoglicemia persistente, icterícia prolongada, diminuição do débito cardíaco, micropênis no menino (especialmente se associado a outras deficiências hipofisárias), microcefalia, história de parto traumático, anormalidades de linha média craniofacial.
2. **Na criança (congenito ou adquirido):** baixa velocidade de crescimento, fronte proeminente, acúmulo de gordura troncular, mãos e pés pequenos, história de irradiação craniana, traumatismo craniano ou infecção do sistema nervoso central.<sup>3</sup>

Após o primeiro ano de vida, ocasionalmente antes, observa-se desaceleração do crescimento, afastando a criança de seu alvo genético (calculado pela média da altura dos pais, subtraído



6,5 cm para meninas e somado 6,5 cm para meninos) com progressão de até menos 2 desvios padrões nas curvas crescimento.

No exame físico também podem ser observados protuberância frontal, aumento da adiposidade central e hipoplasia facial média.<sup>3-5</sup> e deve-se atentar para outros sinais que possam levar à suspeita de tumores ou de sequelas de seus tratamentos. Na forma isolada de DGH, somente 25 a 30% consegue chegar ao diagnóstico etiológico, sendo o restante classificado como idiopático.<sup>2</sup>

Os critérios para iniciar a investigação de DGH são:

1. Baixa estatura grave (abaixo de 3 DP, ou escore z -2);
2. Altura mais de 1,5 DP abaixo da altura parental média;
3. Altura mais de 2 DP abaixo da média e baixa velocidade de crescimento;
4. Queda sustentada na curva de crescimento com baixa velocidade de crescimento;
5. Sinais indicativos de uma lesão intracraniana;
6. Sinais neonatais de deficiência de GH.<sup>3</sup>

### Diagnóstico laboratorial

#### IGF-1:

É uma dosagem relevante, mas tem valor limitado como triagem, por ter baixa especificidade isoladamente, tendo sua maior utilidade como acompanhamento de tratamento ou investigação de adesão. IGF-1: assim como o IGF-1, tem maior importância no acompanhamento no uso do hormônio, do que para diagnóstico.

A medição de concentrações séricas de GH aleatórias não tem valor clínico, pois a secreção de GH é pulsátil com a maioria dos pulsos de GH ocorrendo durante a noite, com concentrações muito baixas de GH entre os pulsos. Portanto, para diagnóstico de DGH são necessários testes de estímulo ou testes provocativos de secreção de GH usando estímulos fisiológicos ou farmacológicos.<sup>4</sup>

#### GH:

- 1- Dosagem de GH basal: tem utilidade diagnóstica somente no período neonatal e o valor de corte é 7ng/mL; mas esta dosagem única, neste período (<30 dias), associado aos exames de imagem da região hipotálamo-hipofisária, confirmam o diagnóstico. Após esse período, a dosagem aleatória é inútil para o diagnóstico de DGH, sendo necessário teste de estímulo ou provocativo.
- 2- Testes provocativos de GH: dosa-se o GH antes e após estímulo com clonidina, insulina, levodopa, glucagon ou, mais recentemente, macimorelina, conforme protocolos específicos.



Estes testes, apesar de incorporados na rotina diagnóstica há mais de 30 anos, geram discussões das mais diversas, especialmente em relação ao valor de corte para o diagnóstico de DGH. Há controvérsias na literatura sobre o valor de corte: menor que 5ng/mL, ou menor que 7ng/mL, ou ainda menor que 10ng/mL.

Segundo o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas para Deficiência de Hormônio do Crescimento – Hipopituitarismo, do Ministério da Saúde, de 2018, o teste com hipoglicemia insulínica não deve ser realizado em crianças com menos de 20 kg, com história de convulsões ou cardiopatias. Para técnicas como quimioluminescência e imunofluorometria, que utilizam anticorpos monoclonais, o ponto de corte utilizado é uma concentração de GH < 5 ng/mL após o estímulo.<sup>5</sup>

Testes de estímulo com valores entre 5 e 10ng/mL podem corresponder a deficiência parcial do GH, cuja reposição seria indicada. Por outro lado, teste com resultado menor que 5ng/mL pode ocorrer em crianças com atraso constitucional do crescimento, que não necessitam do uso de GH. Crianças com obesidade e sobrepeso podem apresentar resultados falso negativos. Diante dessas considerações é importante nos basearmos na clínica: anamnese, exame físico e na velocidade crescimento para auxílio no diagnóstico de deficiência de GH. O consenso internacional publicado em 2016 recomenda fortemente não confiar nos testes provocativos como único critério de deficiência de DGH.<sup>2</sup>

Um único teste associado com auxograma sugestivo e alteração na imagem da região da hipótlamo-hipofisária pode confirmar o diagnóstico, dispensando o segundo teste. Conclusão: testes provocativos normais não afastam o diagnóstico de DGH.<sup>4-6</sup>

A DGH pode estar associada a outras deficiências hipofisárias. Por isso é fundamental checar outras disfunções hipofisárias com os seguintes exames:

### Cortisol:

Deve-se realizar as dosagens séricas de cortisol e ACTH pela manhã ou o cortisol pode ser dosado quando da realização do teste de estímulo com insulina para dosar GH.

### TSH e T4 livre:

Devem ser dosados inicialmente e monitorados durante o tratamento, uma vez que o hipotireoidismo central pode ser mascarado pela deficiência de GH e se manifestar após o início do tratamento com rhGH.

### Avaliação diagnóstica de diabetes insípido:

Se a avaliação na anamnese sobre aumento de diurese for positiva, sugerindo diabetes insípido, deve-se dosar sódio sérico, osmolaridade sérica e urinária, podendo ser necessário fazer teste específico de restrição hídrica e resposta ao DDAVP. Os pais devem ser alertados se houver



aumento da diurese após início do tratamento, pois a deficiência de cortisol também pode mascarar os diabetes insípidus.

### Testes genéticos:

Podem ser úteis para diagnóstico da etiologia da deficiência de GH. Indicados para DGH isolado em mais de um membro da família, deficiências múltiplas ou DGH congênita sem alterações estruturais do SNC. Alterações mais comuns: GH1, PROP1.

### **Diagnóstico por imagem**

#### Radiografia de mão e punho esquerdos para avaliar idade óssea:

É um exame importante, especialmente para o acompanhamento do tratamento do DGH. Pode estar compatível ou atrasado em relação à idade cronológica, ao diagnóstico.<sup>4-6,8</sup>

#### Ressonância magnética de hipófise:

Exame de escolha para melhor análise da hipófise, promovendo diagnóstico de alterações anatômicas relacionadas a DGH, como neuro-hipófise ectópica, secção de haste hipofisária e hipoplasia da hipófise. Outras malformações mais graves como hipoplasia ou agenesia do quiasma óptico também podem estar associadas a DGH. Alterações da estrutura hipotálamo hipofisária nos alerta para deficiências hormonais múltiplas, mesmo que o diagnóstico atual seja de deficiência isolada. Nestes casos, devemos ficar alerta se a criança sofrer uma doença grave e/ou aguda, pois insuficiência adrenal, hipotireoidismo e diabetes insípidos podem piorar um caso já crítico.<sup>7</sup>

### **Tratamento**

Em 1985, a somatropina, hormônio de crescimento humano recombinante (ou rhGH, do inglês *recombinant human Growth Hormone*), foi aprovada pela *US Food and Drug Administration* (FDA), que descreveu como "o tratamento de pacientes pediátricos que apresentam deficiência de crescimento devido à secreção inadequada de GH endógeno".<sup>2</sup>

O objetivo do tratamento é proporcionar o crescimento saudável (físico e mental) da criança e atingir o seu alvo genético de crescimento (desde que um dos pais não seja acometido).<sup>2</sup>

O rhGH é o único tratamento disponível para deficiência de GH que deve ser aplicado, por via subcutânea, uma vez ao dia, à noite, antes de dormir. A utilização da dose total semanal, dividida em 6 vezes por semana, gerando um dia de "descanso", aumenta a adesão sem prejuízo à eficácia do tratamento. Quanto mais precoce se inicia, mais eficaz será o tratamento.<sup>2</sup>



A dose preconizada inicialmente é de 0,025 a 0,035mg/kg/dia (0,075 a 0,1U/kg/dia), sendo necessários ajustes conforme resposta do paciente. Alguns pacientes necessitam de dose acima da preconizada inicialmente, durante o acompanhamento.<sup>2,5</sup>

O endocrinologista infantil deve acompanhar e orientar a dose correta para cada paciente individualmente, pois inúmeros fatores influenciam na resposta da criança ao rhGH, dentre elas: idade de início do tratamento, fase de puberdade, além da resposta individual à dose prescrita. Na puberdade o aumento da dose também deve ser individualizado, podendo chegar até a dose de 0,07mg/kg/dia ou 0,2U/kg/dia. Alguns pacientes com DGH, mesmo pré-púberes, podem necessitar de doses entre 0,042 a 0,05mg/kg/dia (0,13 a 0,5U/kg/dia), desde que bem monitorados clinicamente e com dosagem do IGF-1.<sup>2,7,9</sup>

**A Sociedade de Pediatria de São Paulo destaca que diagnósticos e terapêuticas publicados neste documento científico são exclusivamente para ensino e utilização por médicos.**

### Referências

01. Cohen PA, Rogol CL, Deal P, Saenger EO, Reiter JL, Ross SD, 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.* 2008;93:4210-7.
02. Grimberg AS, DiVall C, Polychronakos DB, Allen LE, Cohen JB, Quintos WC, et al. Guidelines for Growth Hormone and insulin-like growth factor-I treatment in children and adolescents: growth hormone deficiency, idiopathic short stature, and primary insulin-like growth factor-I deficiency. *Horm Res Paediatr.* 2016;86:361-97.
03. Growth Hormone Research Society. Consensus guidelines for the diagnosis and treatment of growth hormone (GH) deficiency in childhood and adolescence: summary statement of the GH Research Society. *J Clin Endocrinol Metab.* 2000;85:3990-3.
04. Murray PG, Dattani PE. Controversies in the diagnosis and management of growth hormone deficiency in childhood and adolescence. *Arch Dis Child.* 2016;101:96-100.
05. Brazil, Ministério da Saúde, Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS – CONITEC [homepage on the Internet]. Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas para Deficiência de Hormônio do Crescimento - Hipopituitarismo [cited 2021 apr 23]. Available from: [http://conitec.gov.br/images/Relatorios/2018/Recomendacao/Relatorio\\_PCDT\\_DeficienciadoHormonio-docrescimento\\_351.pdf](http://conitec.gov.br/images/Relatorios/2018/Recomendacao/Relatorio_PCDT_DeficienciadoHormonio-docrescimento_351.pdf)



06. Gabreanu GR. An update on the diagnosis of growth hormone deficiency. Discoveries (Craiova). 2018;6:e82.
07. Otto AP, França MM, Correa FA, Costalonga FE, Leite CC, Mendonça BB, et al. Frequent development of combined pituitary hormone deficiency in patients initially diagnosed as isolated growth hormone deficiency: a long term follow-up of patients from a single center. Pituitary. 2015;18:561-7.
08. Tauber M. Growth hormone testing in KIGS. In: Ranke MB, Price DA, Reiter EO, editors. Growth hormone therapy in pediatrics: 20 years of KIGS. Basel: Karger; 2007. p. 47-55.
09. Mauras N, Attie KM, Reiter EO, Saenger P, Baptista J. High dose recombinant human growth hormone (GH) treatment of GH-deficient patients in puberty increases near-final height: a randomized, multicenter trial. Genentech, Inc., Cooperative Study Group. J Clin Endocrinol Metab. 2000;85:3653-60.

**Relatores:**

**Israel Diamante Leiderman**

Médico endocrinologista, Membro do Departamento Científico de Endocrinologia da Sociedade de Pediatria de São Paulo.

**Louise Cominato**

Médica Assistente da Unidade de Endocrinologia do Instituto da Criança (HC-FMUSP), Presidente do Departamento Científico de Endocrinologia da Sociedade de Pediatria de São Paulo.