

## Provas de Avaliação do Eixo Somatotrófico

A realização das provas de estímulo do hormônio de crescimento (GH - do inglês *growth hormone*) está indicada para crianças com baixa estatura evidenciada pelo acompanhamento da curva de crescimento ( $E < p3$  ou  $< -2DP$ ), nas quais a investigação diagnóstica levou a exclusão ...

### Provas de Estímulo do GH

#### Introdução

A realização das provas de estímulo do hormônio de crescimento (GH - do inglês *growth hormone*) está indicada para crianças com baixa estatura evidenciada pelo acompanhamento da curva de crescimento ( $E < p3$  ou  $< -2DP$ ), nas quais a investigação diagnóstica levou a exclusão de outras causas (p. ex.: doenças sistêmicas crônicas, desnutrição, hipotireoidismo, displasias ósseas ou síndromes genéticas).

A incidência de baixa estatura associada à deficiência de GH (DGH) é estimada em 1:4.000 a 1:10.000 e é a indicação primária para o tratamento com reposição de GH na infância, a qual requer injeções subcutâneas diárias e acarreta custos elevados ao sistema de saúde. Dessa forma, se torna essencial o diagnóstico acurado desta deficiência.

A deficiência de GH em adultos também é investigada através da realização de algumas das provas de estímulo do eixo somatotrófico. Nesse contexto, a DGH costuma estar relacionada na maioria das vezes, à presença de DGH na infância ou DGH secundária a tumores da glândula hipófise ou decorrente do tratamento desses (cirurgia ou irradiação). Causas menos comuns são: tumores extra-hipofisários realizando compressão sobre a hipófise, doenças infiltrativas ou inflamatórias da hipófise, traumatismo crânio encefálico e acidente vascular encefálico hemorrágico. Assim, pacientes com história pregressa compatível e quadro clínico sugestivo (alteração da composição corporal com redução de massa magra, diminuição da densidade mineral óssea, dislipidemia, etc) têm indicação de realizar prova de estímulo do GH para investigação de DGH.

Descreveremos a seguir, em ordem de frequência, as 3 principais provas utilizadas no diagnóstico da DGH. Apesar de também oferecidas pelo laboratório, desencorajamos a realização das provas de estímulo do GH com Piridostigmina e a prova do GH pós Exercício,

uma vez que apresentam baixa sensibilidade. A determinação da duração do teste, bem como os tempos de coleta, poderá ser indicada pelo médico assistente no pedido do médico. Caso não haja indicação dos tempos de coleta, serão seguidos os protocolos do laboratório detalhados a seguir.

## GH após Clonidina

### 1. Indicação

- Suspeita de DGH.

### 2. Racional

A clonidina (Atensina®) é um agonista alfa2-adrenérgico que estimula o GH através da liberação do hormônio liberador de GH (GHRH).

### 3. Modo de execução

#### 3.1 Preparo

- Jejum matinal.
- Em pacientes em uso de metilfenidato (Ritalina®, Concerta®) ou lisdexanfetamina (Venvanse®) deve ser feito contato com médico assistente, uma vez que tais drogas devem ser suspensas, idealmente, nas 72 horas que antecedem o teste.

#### 3.2 Procedimentos

- Verificar o peso e a estatura do paciente, uma vez que a dose da medicação (clonidina) é calculada em função da superfície corpórea.
- O paciente deve ser mantido em repouso durante toda a prova. Sinais vitais serão aferidos no início e ao término do exame ou ainda em caso de intercorrência clínica a qualquer momento durante a prova.
- O acesso venoso será mantido pérvio durante todo o exame. Em caso de hipotensão moderada a severa pode ser necessária a infusão de solução salina EV.

#### 3.3 Substância administrada e dose

- Dose padrão de clonidina: 0,10 a 0,15 mg/m<sup>2</sup> de superfície corporal, não ultrapassando 200 mcg.
- Dose máxima: 200 mcg.

#### 3.4 Tempos de coleta:

## 4. Efeitos adversos

Sonolência intensa, hipotensão postural e alterações da frequência cardíaca (taquicardia na fase inicial do teste, seguida por bradicardia que pode se prolongar por horas sem maiores consequências).

## 5. Contraindicações

- Pacientes com menos de 15 kg. Exame deve ser indicado com reservas em crianças muito pequenas, uma vez que pode ocorrer hipotensão grave com necessidade de acesso venoso calibroso para expansão volêmica.
- Pacientes com TDAH em uso de drogas como metilfenidato ou lisdexanfetamina devem ser orientados a procurar o médico assistente, uma vez que tais drogas devem ser suspensas idealmente 72 horas antes do teste. Apesar de não haver comprovação de efeito causal, há relato de morte súbita em pacientes fazendo uso combinado destas drogas com clonidina.
- Bradiarritmias graves (frequência cardíaca < 50 bpm).
- Pacientes asmáticos sem controle da doença.
- **Teste contraindicado em adultos**, uma vez que a especificidade do teste nesta faixa etária é extremamente baixa.

## 6. Interpretação

- Resposta esperada: GH  $\geq$  5,0 ng/mL em qualquer tempo de coleta (exclui DGH).
- GH < 5,0 ng/mL: não confirma o diagnóstico de DGH (o que depende de critérios clínicos e de exames complementares, dentre eles, as provas de estímulo do GH), entretanto sugere e impõe acompanhamento rigoroso podendo inclusive haver necessidade da realização de outros exames complementares.

## 7. Observações

Existe muita discussão em torno do valor de corte do GH após clonidina para definir DGH. A maioria dos autores sugere um ponto de corte de 5 ng/mL uma vez que tal ponto de corte mostrou alta sensibilidade (97,9%) e especificidade (97,6%) no diagnóstico da DGH. Estes mesmos estudos demonstraram que este valor, previamente validado em resposta à clonidina, coincide com o valor quando o estímulo utilizado é a hipoglicemia insulínica. Mais recentemente, entretanto, *Borges MF e cols.* sugeriram um ponto de corte ainda mais baixo de 3 ng/mL (sensibilidade 100% e especificidade 97 %). Segundo estes autores, indivíduos com um GH após clonidina  $\geq$  3 ng/mL prescindiram de um segundo teste para excluir o diagnóstico de DGH.

Em relação aos tempos de coleta para o GH pós Clonidina, Galluzzi e cols. demonstram que 94% dos pacientes submetidos ao teste apresentaram um pico de resposta até o tempo 90 minutos, observação esta que vai de acordo com a nossa experiência. Encerrar a prova no tempo 90 minutos pode ter impacto favorável nos custos e no desconforto relacionado ao procedimento.

O excesso de peso pode interferir negativamente na resposta a prova de estímulo com clonidina para dosagem de GH. Indivíduos com sobrepeso e obesos devem ter resultados de provas não responsivas avaliados com cautela.

Na nossa experiência e de muitos outros autores, o teste de estímulo do GH com Clonidina tem se mostrado o teste mais sensível hoje disponível na avaliação de crianças com baixa estatura.

## **8. Sugestão de leitura complementar**

Borges MF, Dalalio V, Brito VS, Resende EM, Ferreira BP, Mauro KM. Avaliação do teste de estímulo do hGH com clonidina utilizando o método de quimioluminescência automatizado. Arq Bras Endocrinol Metabol. 1999;43(suppl 1):P05.

Borges MF, Teixeira FCC, Feltrin AK, et al. Clonidine-stimulate growth hormone concentration (cut-off values) measured by immunochemiluminescent assay (ICMA) in children and adolescents with short stature. Clinics.2016; 71(4)226-231.

de Paula LP e Czepielewski MA. Avaliação dos Métodos Diagnósticos para Deficiência de GH (DGH) na Infância: IGFs, IGFbPs, Testes de Liberação, Ritmo de GH e Exames de Imagem. Arq Bras Endocrinol Metab 2008; 52/5:734-744).

de Paula LP. Estudos Prospectivos no diagnóstico diferencial da baixa estatura e da deficiência de hormônio de crescimento em crianças. Orientador: Mauro A Czepielewski. [Tese: doutorado]Faculdade de Medicina, UFRGS, 2007. p. 103.

Silva EGP, Shessarenko N, Arnhold IJP, Batista MC, et al. GH Values after Clonidine Stimulation Measured by Immunofluorometric Assay in Normal Prepubertal Children and GH-Deficient Patients. Horm Res 2003; 59:229-233.

Galluzzi F, Stagi S, Parpagnoli M, Losi S, et al. Oral clonidine provocative test in the diagnosis of growth hormone deficiency in childhood: should we make the timing uniform? Horm Res. 2006;66(6):285-8.

Molitch ME, Clemmons DR, Malozowski S, Merriam GR, Vance ML. Evaluation and treatment of adult growth hormone deficiency: an Endocrine Society clinical practice guideline. J Clin Endocrinol Metab. 2011;96:1587-609.

Protocolo clínico e diretrizes terapêuticas – Hipopituitarismo do ministério da saúde. Anexo da Portaria n ° 110, de 10 de março de 2010, publicada no DOU n° 47, de 11 de março de 2010, seção 1, páginas 64 a 66.

**GH após hipoglicemia insulínica**

## 1. Indicação

- Suspeita de DGH.

## 2. Racional

Esta prova se baseia na indução de hipoglicemia, abaixo de 45mg/dL, através da infusão de insulina regular endovenosa.

A hipoglicemia age como um estímulo à secreção do GH por dois mecanismos:

Suprime a secreção de somatostatina, que é um inibidor da secreção de GH (inibe o inibidor); Estimula receptores alfa-adrenérgicos no hipotálamo, estimulando a secreção do hormônio liberador de GH, o GHRH (estimula o estimulador).

## 3. Modo de execução

### 3.1 Preparo

- Jejum de 8 horas
- Não há necessidade de repouso prévio ao exame, mas o paciente deverá permanecer em repouso e sob supervisão médica durante toda a prova, até a recuperação da hipoglicemia.

### 3.2 Procedimentos

- Pesquisar o paciente, uma vez que a dose da medicação (insulina regular) é administrada em função do peso.
- Puncionar e manter acesso venoso calibroso e pervio durante todo o exame, uma vez que o paciente pode apresentar hipoglicemia grave e necessitar fazer uso intravenoso de glicose hipertônica e/ou hidrocortisona.
- Realizar glicemia capilar antes do início da prova, durante a hipoglicemia, durante os tempos de coleta e antes da liberação do paciente.
- Coletar amostras para dosagem de GH e glicemia durante os tempos determinados (vide tópico abaixo).

### 3.3 Substância administrada e dose

- Insulina regular 0,05 a 0,20 UI/kg peso, via endovenosa (conforme avaliação do médico que acompanha a prova).

Em média, aplicamos uma dose inicial de 0,075 a 0,1 UI/kg de peso.

Em caso de suspeita de pan-hipopituitarismo, entretanto, a dose inicial é menor, em torno de 0,05 UI/kg de peso.

Já em pacientes com resistência insulínica (obesos, acromegálicos, síndrome de Cushing, etc) com clínica pouco exuberante, a dose poderá ser de 0,20 UI/kg de peso ou mais.

**OBS:** A medicação utilizada é a Insulina regular, porém o estímulo para validar a prova é a HIPOGLICEMIA (glicemia menor do que 45mg/dl). Por isso, uma vez administrada a Insulina

regular, a glicemia capilar é acompanhada durante todo o exame, recomendando-se uma primeira medida 15 a 20 minutos após a administração da medicação, ou antes, se paciente ficar sintomático (náuseas, cefaléia, taquicardia).

Se a glicemia ainda estiver normal, realizar novas medidas a cada 10 minutos, ou antes, se paciente sintomático.

Caso a hipoglicemia não ocorra, mesmo passados 30 minutos da aplicação da insulina, podemos aplicar uma segunda dose de insulina, que corresponde, habitualmente, à metade da dose inicial.

Uma vez atingida a hipoglicemia, neste momento, o SEGUNDO TEMPO de coleta é realizado. Uma vez que a hipoglicemia foi documentada e o sangue foi coletado, a hipoglicemia pode ser revertida com a administração do desjejum (incluindo, em geral, suco de frutas adoçado, leite ou chá adoçados e biscoitos doces). Não há necessidade de esperar o final da prova para reverter a hipoglicemia! É preferível a reversão por meio de administração oral de carboidratos, pois dessa forma garante-se a manutenção de hipoglicemia por cerca de 5 a 10 minutos, o que é importante para validar o estímulo. Porém, em caso de hipoglicemia grave e muito sintomática (glicemia capilar abaixo de 30 mg/dL, convulsões, sonolência, agitação extrema) deve-se administrar 1 a 2 ampolas de glicose hipertônica a 50% via endovenosa de imediato, preferencialmente após coleta do sangue documentando a hipoglicemia. Se não houver possibilidade da administração endovenosa da solução hipertônica de glicose (perda do acesso venoso, por exemplo) pode-se reverter com sobrecarga oral de glicose (se paciente consciente) ou uso de Glucagon 0,03mg/kg (máx. 1mg) por via SC ou IM (paciente inconsciente).

Após a última coleta, caso a reversão da hipoglicemia não tenha sido eficaz por meio das medidas supracitadas, poderá ser necessário, a critério do médico, a administração de hidrocortisona 100 mg via endovenosa.

### **3.4 Tempos de coleta**

O laboratório sugere que os tempos de coleta contemplem:

## **4. Efeitos adversos**

Sinais e sintomas relacionados à hipoglicemia tais como: náuseas, cefaleia, taquicardia, sudorese fria, agitação, sonolência e em casos de hipoglicemia grave: convulsão e coma.

## **5. Contraindicações**

As contraindicações são: peso abaixo de 20kg, pacientes com história de convulsão prévia/epilepsia e em pacientes com doenças cardiovasculares estabelecidas (coronariopatia, arritmias cardíacas).

**Obs:** Em pacientes idosos (maiores de 60 anos) e/ou com fatores de risco cardiovascular (hipertensão, diabetes mellitus, história familiar de IAM) sugere-se solicitar liberação de

cardiologista (avaliação de risco x benefício) para a realização da prova.

## 6. Interpretação

### Crianças:

A resposta normal do GH ao estímulo de hipoglicemia é  $\text{GH} \geq 5,0 \text{ ng/mL}$ , o que exclui DGH.  $\text{GH} < 5,0 \text{ ng/mL}$ : não confirma o diagnóstico de DGH (o que depende de critérios clínicos e de exames complementares, dentre eles, as provas de estímulo do GH), entretanto sugere e impõe acompanhamento rigoroso podendo inclusive haver necessidade da realização de outros exames complementares para confirmação diagnóstica..

### Adultos:

Resposta normal esperada:  $\text{GH} \geq 5,0 \text{ ng/mL}$ .

$\text{GH}$  entre 3,0 e 5,0 ng/mL: pode significar deficiência parcial da liberação de GH.

$\text{GH} < 3,0 \text{ ng/mL}$ : DGH.

## 7. Observações

Os estudos referentes ao desempenho das provas de estímulo do GH em crianças, em especial com insulina, são limitados. Já em adultos, o desempenho das provas de estímulo do GH é mais bem estabelecido e mostra uma sensibilidade de 96% e especificidade de 92% para um pico de  $\text{GH} \geq 5.1 \text{ ng/mL}$  após estímulo com insulina.

## 8. Sugestão de leitura complementar

Biller BM, Samuels MH, Zagar A, et al. Sensitivity and specificity of six tests for the diagnosis of adult GH deficiency. *J Clin Endocrinol Metab.* 2002;87:2067-2079.

de Paula LP, Czepielewski MA. Avaliação dos Métodos Diagnósticos para Deficiência de GH (DGH) na Infância: IGFs, IGFBPs, Testes de Liberação, Ritmo de GH e Exames de Imagem. *Arq Bras Endocrinol Metab* 2008;52/5.

GH RESEARCH SOCIETY. Consensus Guidelines for the Diagnosis and Treatment of Growth Hormone (GH) Deficiency in Childhood and Adolescence: Summary Statement of the GH. *J Clin Endocrinol Metab.* 2000 Nov;85(11):3990-3.

Grimberg A, DiVall SA, Polychronakos C, Allen DB, 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; 86:361-397.

Ho KK, 2007 GH Deficiency Consensus Workshop Participants. 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. *Eur J Endocrinol.* 2007 Dec;157(6):695-700.

Fleseriu M, Hashim IA, Karavitaki N, Melmed S, et al. Hormonal Replacement in Hypopituitarism in Adults: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline. J Clin Endocrinol Metab, Volume 101, Issue 11, 1 November 2016, Pages 3888–3921.

Molitch ME, Clemmons DR, Malozowski S, Merriam GR, Vance ML. Evaluation and Treatment of Adult Growth Hormone Deficiency: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline, J Clin Endocrinol Metab, Volume 96, Issue 6, 1 June 2011, Pages 1587–1609.

## GH após Glucagon

### 1. Indicação

- Suspeita de DGH.

### 2. Racional

O mecanismo estimulatório mais provável do glucagon parece ocorrer através da inibição da liberação da somatostatina, mas um estímulo mediado pelo aumento dos ácidos graxos livres e até mesmo uma estimulação noradrenérgica tem sido postulada. Sabe-se, entretanto, que o glucagon “*per se*” não funciona como secretagogo de GH, uma vez que o estímulo ocorre somente após a utilização intramuscular ou subcutânea e não após administração endovenosa da medicação. Tem-se hipotetizado que a proteólise do glucagon intramuscular possa gerar um fragmento peptídico com atividade secretagoga destes hormônios. O Glucagon, assim como a Insulina, permite testar tanto o eixo somatotrófico quanto o eixo corticotrófico.

### 3. Modo de execução

#### 3.1 Preparo

- Jejum matinal.

#### 3.2 Procedimentos

- Verificar o peso do paciente, uma vez que a dose da medicação (glucagon) é calculada em função do peso.
- Diante da possibilidade de hipoglicemia reativa, é recomendado monitorar a glicemia capilar a partir da segunda hora da prova, ou antes, caso paciente apresente sintomas sugestivos de hipoglicemia.

#### 3.3 Substância administrada e dose

- Glucagon (GLUCAGEN): 0,03 mg/kg de peso,
- Dose máxima de 1 mg

- Em pacientes com mais de 90 kg a dose recomendada é de 1.5 mg.

### 3.4 Tempos de coleta

## 4. Efeitos adversos

Dentre os efeitos colaterais mais comuns (10 a 34%) destacamos: náuseas, vômitos e cefaleia. Tais efeitos ocorrem habitualmente em torno da segunda hora da administração da medicação e tendem a resolver até o término da prova. Destacamos que pacientes idosos são mais susceptíveis a estes efeitos colaterais, tendo sido reportado inclusive hipotensão severa. Hipoglicemia reativa é um outro efeito colateral eventualmente observado.

## 5. Contraindicações

A prova de estímulo com Glucagon é segura e relativamente bem tolerada, motivo pelo qual tem sido recomendada sobretudo na investigação da DGH em crianças muito pequenas (abaixo de 2 anos e menores de 15kg) ou nos pacientes com contraindicação a provas de estímulo com insulina. Exame contraindicado em pacientes com diagnóstico de feocromocitoma ou insulinoma assim como em pacientes muito idosos (acima de 80 anos).

## 6. Interpretação

### Crianças:

A resposta normal do GH ao estímulo de hipoglicemia é  $\text{GH} \geq 5,0 \text{ ng/mL}$ , o que exclui DGH.  $\text{GH} < 5,0 \text{ ng/mL}$ : não confirma o diagnóstico de DGH (o que depende de critérios clínicos e de exames complementares, dentre eles, as provas de estímulo do GH), entretanto sugere e impõe acompanhamento rigoroso podendo inclusive haver necessidade da realização de outros exames complementares para confirmação diagnóstica..

### Adultos:

Resposta normal esperada:  $\text{GH} \geq 3,0 \text{ ng/mL}$ .

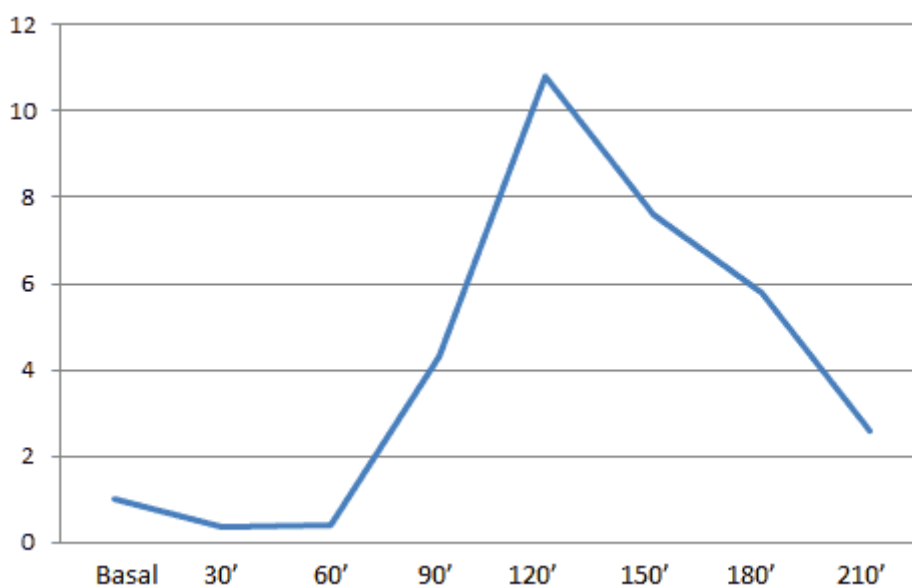
Estudos recentes sugerem que em indivíduos normais com sobrepeso e obesos, e em pacientes muito idosos, os valores de corte para indicar integridade do eixo somatotrófico são mais baixos:  $\text{GH} \geq 1,0 \text{ ng/mL}$ .

## 7. Observações

Um dos maiores inconvenientes da prova de estímulo com Glucagon, motivo pelo qual vem provavelmente sendo pouco utilizado, pelo menos no nosso meio, consiste no fato do teste tradicionalmente ser demorado, consistindo habitualmente em coletas de 30 em 30 minutos até o tempo 180 ou mesmo até o tempo 210 minutos.

No intuito de rever a real necessidade de coleta nestes tempos, revisamos os resultados de 255 pacientes submetidos ao teste de estímulo com glucagon no laboratório Diagnósticos da América SA (DASA) que apresentaram pico de GH acima de 5ng/mL e observamos que 89 % dos pacientes apresentaram pico de resposta entre os tempos 90 e 150 minutos, sendo que

64% dos pacientes apresentaram pico de resposta no tempo 120 minutos (Gráfico 1). Ressaltamos que dentre os 11% que não apresentaram pico de resposta entre os tempos 90 e 150 minutos, somente 3% teriam sido diagnosticados equivocadamente como não responsivos, uma vez que os demais, apesar de não apresentarem pico entre os tempos 90 e 150 minutos, apresentaram resposta (GH > 5ng/mL) em um destes tempos (90, 120 ou 150 minutos). Outros trabalhos como o conduzido por Strich D e cols., onde foram estudadas as respostas do GH pós glucagon em 222 crianças, corroboram os nossos achados.



**Gráfico 1:** Média de valor do GH nos tempos de coleta após estímulo com Glucagon.

Em relação a sensibilidade e especificidade do teste de estímulo do GH com Glucagon, os estudos referentes ao desempenho do teste em crianças ainda são limitados. Já em adultos, estudos mostram sensibilidade e especificidade de 100% para um pico de GH  $\geq$  3 ng/mL após estímulo com Glucagon.

## 8. Sugestão de leitura complementar

Giuffrida FM, Berger K, Monte L, Oliveira CH, et al. Relationship between GH response and glycemic fluctuations in the glucagon stimulation test. *Growth Horm IGF Res* 2009; 19:77-81.

Diri H, Karaca Z, Simsek Y, Tanriverdi F, et al. Can a glucagon stimulation test characterized by a lower GH cut-off value be used for the diagnosis of growth hormone deficiency in adults? *Pituitary* 2015; 18, 84-92.

Johnstone HC, Cheetham TD. GH and cortisol response to glucagon administration in short children. *Horm Res* 2004 62:27-32

Leong KS, Walker AB, Martin I, Weil D, et al. An audit of 500 subcutaneous glucagon stimulation tests to assess growth hormone and ACTH secretion in patients with hypothalamic-pituitary disease. *Clin Endocrinol* 2001; 54:463-8.

Secco A, di Iorgi N, Napoli F, Calandra E, et al. The Glucagon Test in the Diagnosis of Growth Hormone Deficiency in Children with Short Stature Younger than 6 Years. *J Clin Endocrinol Metab* 2009;94: 4251-4257.

Strich D, Terepollsky N et al. Glucagon Stimulation Test for Childhood Growth Hormone Deficiency: Timing of the Peak is Important. *J Pediatr* 2009;154:415-9.

Tavares ABW, Seixas-da-Silva IA, Silvestre DHS, Pinheiro MFC, et al. Growth hormone and cortisol secretion in the elderly evaluated using the glucagon stimulation test. *Endocrine* 2017 May;56(2):317-324.

Yuen KC, Biller MMK, Katznelson L, et al. Clinical characteristics, timing of peak responses and safety aspects of two regimens of the glucagon stimulation test in evaluation growth hormone and cortisol secretion in adults. *Pituitary* 2013;16, 220-230.

Yuen KC, Tritos NA, Samson SL, Hoffman AR, Katznelson L. AMERICAN ASSOCIATION OF CLINICAL ENDOCRINOLOGISTS AND AMERICAN COLLEGE OF ENDOCRINOLOGY DISEASE STATE CLINICAL REVIEW: UPDATE ON GROWTH HORMONE STIMULATION TESTING AND PROPOSED REVISED CUT-POINT FOR THE GLUCAGON STIMULATION TEST IN THE DIAGNOSIS OF ADULT GROWTH HORMONE DEFICIENCY. *Endocr Pract.* 2016 Oct;22(10):1235-1244.

## Prova de supressão do GH

### Introdução

O diagnóstico de acromegalia deve ser suspeitado em indivíduos que apresentam as características clínicas típicas do excesso de hormônio de crescimento (GH), que incluem o aumento, durante a idade adulta, da mandíbula (macrogнатia), das mãos e dos pés, o que resulta em aumento do tamanho dos calçados e a necessidade de ampliar os anéis. As características faciais tornam-se grosseiras, com o alargamento do nariz e dos ossos frontais, bem como da mandíbula, e os incisivos superiores podem se afastar. Apesar da proeminência desses achados no momento do diagnóstico, a taxa de mudança é tão lenta que poucos pacientes procuram atendimento porque sua aparência mudou.

A investigação diagnóstica deve ser realizada em pacientes que apresentam um agrupamento das seguintes condições, mesmo que eles não tenham as manifestações típicas da acromegalia (por exemplo, características acrais e faciais):

- Apnéia do sono, diabetes descontrolado, síndrome do túnel do carpo, pólipos do cólon, insuficiência cardíaca com hipertensão.
- Prognatismo mandibular ou ronco grave de início recente ou apnéia do sono em paciente não obeso.
- Macroadenoma hipofisário.
- O diagnóstico também deve ser considerado quando uma massa hipofisária é identificada em um estudo de imagem; 75 a 80% dos adenomas somatotróficos são

macroadenomas no momento do diagnóstico. Alguns pacientes podem ser assintomáticos, apesar dos níveis elevados de GH e fator de crescimento semelhante à insulina-1 (IGF-1).

A investigação laboratorial inclui a dosagem sérica de fator de crescimento semelhante à insulina-1 (IGF-1) como primeiro passo. Uma concentração sérica normal de IGF-1 é uma forte evidência de que o paciente não tem acromegalia. No entanto, se a concentração sérica de IGF-1 for alta (ou duvidosa), o GH sérico deve ser medido após administração oral de glicose. O teste oral de tolerância a glicose (TOTG) para supressão de GH é o teste dinâmico mais específico para estabelecer o diagnóstico de acromegalia. A supressão inadequada do GH após uma carga de glicose confirma o diagnóstico de acromegalia.

O TOTG para supressão do GH também é útil na avaliação dos pacientes submetidos a tratamento cirúrgico para acromegalia, sendo considerado padrão ouro para determinar o controle da secreção de GH nesses casos. No entanto, não parece ser útil na avaliação do controle bioquímico em pacientes que recebem terapia medicamentosa com análogos da somatostatina.

## **1) GH APÓS SOBRECARGA ORAL DE GLICOSE**

### **1. Indicação**

- Suspeita de acromegalia.
- Avaliação de sucesso do tratamento cirúrgico da acromegalia.

### **2. Racional**

Níveis de GH e níveis de glicose no sangue estão conectados. Em alguém sem acromegalia, um nível mais alto de glicose no sangue geralmente faz com que o corpo reduza a produção de GH. Na acromegalia ocorre falha na supressão, e ainda pode haver um aumento paradoxal do GH em resposta a sobrecarga de glicose.

### **3. Modo de execução**

#### **3.1 Preparo do paciente**

- Jejum de 8 horas.
- Prova realizada pela manhã.
- Trazer pedido médico solicitando o TOTG para supressão de GH.

#### **3.2 Procedimentos**

- Punção venosa com scalp e manutenção do acesso venoso durante todo o exame, uma vez que serão realizadas coletas de 30 em 30 minutos.

#### **3.3 Substância administrada e dose**

- É administrada 75 g de glicose anidra (Dextrosol = 82,5 g, ou produto similar em dose correspondente) em solução, por via oral. A hiperglicemia leva a redução dos níveis séricos de GH em indivíduos normais, o que não acontece nos pacientes com acromegalia.

### 3.4 Tempos de coleta

## 4. Efeitos adversos

Náuseas e vômitos pelo efeito nauseante da glicose.

## 5. Contraindicações

Exame contraindicado em pacientes com glicemia basal > 180 mg/dL.

## 6. Interpretação

Qualquer valor de GH < 1,0 ng/mL/L exclui acromegalia ou indica bom controle em pacientes em tratamento\*. Em mais de 85% dos pacientes com acromegalia são identificados valores de GH superiores a 2 ng/mL após a sobrecarga de glicose.

### Resultados falso-positivos:

Diabetes mellitus descompensada, doença hepática ou renal, desnutrição, anorexia nervosa, puberdade.

### Resultados falso-negativos:

Alguns casos de acromegalia leve podem apresentar supressão do GH abaixo de 1,0 ng/mL no TOTG; sempre analisar em conjunto com a dosagem de IGF-I e dados clínicos.

## 7. Observações

Não se aplica.

## 8. Sugestão de leitura complementar

Biermasz N. Pituitary gland: New consensus in acromegaly: criteria for cure and control. Nat Rev Endocrinol. 2010 Sep;6(9):480-1.

Giustina A, Chanson P, Bronstein MD et al. A consensus on criteria for cure of acromegaly. J Clin Endocrinol Metab. 2010;95(7):3141-8.

Katznelson L, Laws Jr ER, Melmed S et al. Acromegaly: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline. J Clin Endocrinol Metab. 2014 Nov;99(11):3933-51.

## Observação final sobre as provas de estímulo de GH

A interpretação das provas de estímulo do GH deve ser feita com base na probabilidade pré-teste (ou seja, se os critérios utilizados para indicar a prova eram altamente sugestivos de DGH ou não), interferentes pré-analíticos e analíticos.

Sabe-se que 10% a 35% das crianças sem DGH podem falhar em obter resposta adequada durante uma prova de estímulo. Mesmo quando submetidos a 2 provas distintas, 3% a 10% das crianças sem DGH podem falhar em demonstrar uma resposta normal em ambas. É por isso que não se pode fazer o diagnóstico apenas baseado no resultado das provas. A avaliação clínica (estatura, história familiar, investigação de diagnósticos diferenciais) é fundamental para confirmar o diagnóstico.

Um importante diagnóstico diferencial de provas de estímulo alteradas sem ser DGH é o Retardo Constitucional do Crescimento e da Puberdade (RCCP). Em crianças com idade próxima da puberdade ocorre declínio normal da velocidade de crescimento (VC). No RCCP este declínio é prolongado e pode gerar uma VC bem baixa. Esta fase é acompanhada por uma redução na sensibilidade da hipófise a estímulos para o GH.

Por isso, em crianças pré-púberes e geralmente com história familiar de RCCP, sugere-se que as provas de estímulo do GH sejam precedidas por um breve tratamento com esteróides sexuais, denominado *priming*. É importante sinalizar que a decisão pela prescrição, ou não, do *priming* é exclusiva do médico assistente e, portanto, o laboratório não exigirá a realização do mesmo.

### Sugestões de Priming:

- **Para meninos:** cipionato de testosterona 50 mg IM em 2 doses (no 16º dia antes e 48h antes da prova).
- **Para meninas:** estrógenos conjugados 1,25 mg/m<sup>2</sup>/dia em 3 doses (nos 3 dias que antecedem a prova).