

COMPARAÇÃO ENTRE O TESTE DE TOLERÂNCIA À INSULINA E O TESTE DA CLONIDINA NO DIAGNÓSTICO DE CRIANÇAS COM BAIXA ESTATURA POR DEFICIÊNCIA DO HORMÔNIO DO CRESCIMENTO

Sávio Diego do Nascimento Cavalcante¹; Carolina Moraes Guerra¹; Karem Mileo

Felício²; João Soares Felício³

¹Graduação, ²Mestrado, ³Doutorado
Universidade Federal do Pará (UFPA)
svio_c@yahoo.com.br

Introdução: O crescimento envolve aspectos genéticos, hormonais, nutricionais e ambientais. Após considerar e excluir outras causas de baixa estatura (BE), a deficiência do hormônio do crescimento (DGH) deve ser investigada através de estimulação fisiológica. No entanto, é necessária melhor compreensão desses testes, bem como a determinação dos pontos de corte mais adequados para o correto diagnóstico de DGH.

Objetivos: Estabelecer valores de sensibilidade, especificidade e acurácia para diferentes pontos de corte no TTI e Teste da Clonidina (TC) para diagnóstico de DGH.

Métodos: Foi realizada análise de prontuários de pacientes sob investigação de baixa estatura, que foram submetidos aos testes de estimulação de GH (TTI e/ou TC) no laboratório do HUIBB. Outras causas de baixa estatura como hipotireoidismo, doenças sistêmicas crônicas, síndrome de Turner, osteopatias e outras causas de deficiência de crescimento foram descartadas. Os testes foram realizados após um jejum de, no mínimo, 8 horas, com início 30 minutos após posicionamento de cateter venoso com infusão salina lenta, e as amostras de sangue colhidas a cada 30 minutos entre o tempo 0 e 120 minutos. Além dos testes de estimulação de GH, constituíram parte da análise os seguintes dados: altura, altura alvo, idade cronológica, idade óssea, DP (desvio-padrão) de altura, DP médio de altura, DP de altura alvo, DP médio de altura alvo, estadiamento puberal e níveis de TSH. Baseado no número de pacientes com diagnóstico confirmado, foram definidos os valores de sensibilidade, especificidade e acurácia do teste de clonidina e do TTI nos pontos de corte 3, 5, 7 e 10 µg/L, bem como o poder de estímulo de cada teste. Foram definidos também os valores e os instantes em que se observaram os picos máximos de GH em ambos os testes (0, 30, 60, 90 ou 120min.). Para se estabelecer os valores de sensibilidade, especificidade e acurácia dos testes de estímulo, foi classificado como DGH o paciente que obteve acréscimo de pelo menos 0,3 DP (Índice Z) na altura ao final de um ano de tratamento com hormônio do crescimento, ou ganho proporcional em um tempo mínimo de 6 meses. A sensibilidade foi calculada pela razão entre os pacientes com DGH que responderam aos testes dentro de cada ponto de corte (verdadeiros-positivos) e todos os pacientes DGH; A especificidade pela razão entre os pacientes não-DGH que responderam aos testes acima dos pontos de corte (verdadeiros-negativos) e todos os pacientes não-DGH; E a acurácia pela soma dos verdadeiros-positivos e verdadeiros-negativos no total de pacientes submetidos aos testes. **Resultados e Discussão:** Os nossos dados sugerem que para o TTI os níveis de corte utilizados para o diagnóstico de DGH devam ser de ≤ 7 µg/L. Quando o TC for utilizado, níveis de corte ≤ 3 µg/L parecem ser mais adequados. O valor de especificidade do ponto de corte ≤ 7 µg/L no TTI é semelhante ao ponto de corte ≤ 5 µg/L, no entanto é 16% mais sensível, o que justifica sua escolha. Já no teste de clonidina, o ponto de corte ≤ 3 µg/L apresenta especificidade muito superior a todos os outros valores, sendo este o principal parâmetro de escolha de um teste diagnóstico em doenças incomuns. Alguns autores advogam que em ensaios laboratoriais mais sensíveis (IFMA, Quimioluminescência) níveis maiores que 5 µg/L já seriam considerados como resposta normal aos testes de estímulo, porém a maioria dos estudos aceita valores

maiores que 7µg/L ou 10µg/L. A maior dificuldade na definição do cut-off ideal está na sobreposição de resultados que encontramos entre os testes de crianças com DGH e crianças normais, especialmente nas que não tem DGH clássico, sem características fenotípicas ou que iniciam o quadro mais tardiamente, com quadro clínico e laboratorial difícil de distinguir das variantes normais do crescimento. Existe variação entre os imunoenaios provavelmente pela presença de uma ou mais proteínas ligantes de GH e/ou a heterogeneidade das moléculas circulantes de GH além da diferença entre os anticorpos, monoclonal e policlonal. Devido esta variação, o ponto de corte para diagnóstico de DGH deve levar em consideração o ensaio de GH, a potência do estímulo e o considerado “normal” é arbitrário (7µg/L, sendo 3 indivíduos no teste da clonidina e 2 no TTI, representando 15% e 11% dos submetidos aos testes, respectivamente. **Conclusão:** A análise dos dados nos leva a acreditar que há um ponto de corte nos testes de estímulo ao GH mais fidedigno ao diagnóstico de DGH, quando comparado a outros valores. Os nossos dados sugerem que para o TTI os níveis de corte utilizados para o diagnóstico de DGH devam ser de $\leq 7\mu\text{g/L}$. Quando o teste de clonidina for utilizado níveis de corte $\leq 3\mu\text{g/L}$ parecem ser mais adequados. Não foram observadas diferenças importantes no que se refere a sensibilidade, especificidade e acurácia de ambos os testes.

Referências:

1. Cheng Guo, MD; Li Chen, MD. Diagnostic Value of Provocative Test by Insulin Combined with Clonidine for Growth Hormone Deficiency in Children. Iran J Pediatr Jun 2013; Vol 23 (No 3), Pp: 315-320.
2. Ghigo E, Bellone J, Aimaretti G, Bellone S, Loche,S, Cappa M, Bartolotta E, Dammacco F, Camanni F 1996. Reliability of provocative tests to assess growth hormone secretory status. Study in 472 normally growing children J. Clin. Endocrinol. Metab; 81: 3323 - 3327.
3. Juul A, Holm K, Kastrup KW, Pedersen SA, Michaelsen KM, Scheike T, et al. Free insulin-like growth factor I serum levels in 1430 healthy children and adults, and its diagnostic value in patients suspected of growth hormone deficiency. J Clin Endocrinol Metab. 1997;82:2497-502.
4. Obara-Moszynska M, Niedziela M .The usefulness of the GHRH stimulation test in the diagnostics of growth hormone deficiency in children. Endokrynol Pol. 2015 ;66;0423–104.
5. Wacharasindhu S, Supornsilchai V, Aroonparkmongkol S, Srivuthana S 2007. Diagnosis and growth hormone (GH) therapy in children with GH deficiency: experience in King Chulalongkorn Memorial Hospital, Thailand. J Med Assoc Thai.; 90(10):2047-52.