

Uso de Hormona de Crescimento em Crianças com Baixa Estatura Idiopática

Growth Hormone Therapy in Children with Idiopathic Short Stature

Manuel Fontoura, Cíntia Castro-Correia
 Unidade de Endocrinologia Pediátrica, Hospital Pediátrico Integrado, Centro Hospitalar de S. João, Porto
 Faculdade de Medicina, Universidade do Porto, Porto

Acta Pediatr Port 2015;46:131-34

Resumo

A baixa estatura é uma das causas mais frequentes de consulta de pediatria e de endocrinologia pediátrica. São variadas as causas que podem diminuir a velocidade de crescimento e originar uma baixa estatura. Por vezes, não é possível encontrar anomalias e, nestas condições, coloca-se o diagnóstico de exclusão de baixa estatura idiopática. Este grupo nosológico engloba uma variedade de situações, nelas se incluindo muitas das variantes “normais” do crescimento, como a baixa estatura familiar e atraso constitucional do crescimento. A hormona do crescimento produzida laboratorialmente por biotecnologia está disponível em quantidades praticamente ilimitadas e as indicações para a sua utilização são cada vez mais alargadas. Algumas crianças com baixa estatura idiopática podem beneficiar deste tipo de tratamento e assim aumentar a sua estatura final. A baixa estatura não é *per se* uma doença incapacitante e não está provado que o seu tratamento se associe a uma melhoria da qualidade de vida. A pressão comercial, social e científica numa época de abundância de fármacos mas de escassez de recursos económicos e financeiros, coloca questões de ética médica e de justiça social que devem ser motivo de reflexão para uma adequada e ponderada atuação.

Palavras-chave: Estatura; Somatotrofina; Qualidade de Vida

Abstract

Short stature is one of the most frequent reasons for paediatric and paediatric endocrinology consultations. There are several causes that can slow growth and cause short stature. Sometimes no anomalies can be found and these conditions are therefore classified as idiopathic short stature. This nosological group encompasses a variety of situations, including many of the ‘normal’ variants of growth, such as familial short stature and constitutional delay of growth. Growth hormone produced by biotechnology laboratories is available in virtually unlimited quantities and the indications for its use are increasingly pervasive. Some children with idiopathic short stature may benefit from this type of treatment and thus increase their final height. Short stature is not in itself a crippling disease and it is not proven that its treatment leads to a better quality of life. Commercial, scientific, and social pressures in an age of abundant medicines but scarce financial resources raise questions of medical ethics and social justice that should be the subject of reflection on the appropriate actions to take.

Keywords: Stature; Growth Hormone; Quality of Life

Atualidade: a era da abundância em hormona do crescimento

A hormona de crescimento (HC) é, desde 1985, sintetizada laboratorialmente, não havendo atualmente quaisquer restrições de fornecimento para uso clínico. Em consequência desta abundância, temos assistido nas últimas décadas ao progressivo alargamento da sua utilização, não só como tratamento hormonal de substituição, mas sobretudo como um fármaco para promover o crescimento.¹⁻³ A pressão económica da indústria farmacêutica, apoiada nas exigências de uma sociedade competitiva que valoriza a estética como benefício, aliada à natural apetência da comunidade médica para a novidade e oportunidade de produção científica, são fatores que, entre outros, explicam a utilização cada vez mais alargada da HC para tratar crianças com baixa estatura.⁴ Além destes factos, a suposição, quer pela comunidade científica quer pela sociedade em geral, e não cientificamente provada, de que: a) a baixa estatura é uma “doença” incapacitante e que deve por isso ser tratada; b) o tratamento com HC é seguro, mesmo usando doses elevadas; e c) um aumento da estatura final se reflete numa melhoria da qualidade de vida, pressionam no sentido de um progressivo uso de HC em crianças pequenas sem deficiência de HC, como acontece nas crianças com baixa estatura idiopática (BEI).⁵ Em Portugal, o tratamento da BEI com HC não está apro-

vado pela Comissão Nacional para a Normalização da Hormona do Crescimento e, como tal, não há qualquer participação financeira do Serviço Nacional de Saúde (SNS). Há no nosso país um cada vez maior número de crianças potencialmente elegíveis para tratamento, mas os elevados custos resultantes de uma eventual aprovação do uso da HC nestas crianças, com encargos financeiros difíceis de sustentar pelas diferentes entidades e com os problemas éticos e sociais daí resultantes, impõem uma reflexão profunda acerca deste tema.⁶⁻⁸

Baixa estatura idiopática

O grupo de crianças e adolescentes com baixa estatura dita idiopática engloba várias e distintas situações clínicas num conjunto muito heterogéneo de indivíduos com diversas etiologias.⁹

O diagnóstico de BEI implica, por definição, a demonstração de uma estatura abaixo de menos dois desvios padrão (-2 DP) em relação à estatura média para a idade, sexo e grupo populacional, sem evidência simultânea da existência de perturbações psicossociais importantes nem de doença sistémica, óssea, endócrina, nutricional ou de alteração cromossómica. É portanto um diagnóstico de exclusão, nele se podendo incluir casos de atraso constitucional de crescimento e maturação (ACCM) e de baixa estatura familiar (BEF).

A particular obrigatoriedade de exclusão de outras causas de baixa estatura torna evidente a fragilidade do diagnóstico que depende, entre outros, da metodologia mais ou menos exaustiva utilizada na sua avaliação.⁹ É assim difícil identificar e seleccionar, de forma objetiva, os subgrupos de crianças que deveriam beneficiar de um tratamento com hormona do crescimento (a minoria), em contraponto com outras que não teriam qualquer benefício em usar esta terapêutica (a maioria)

Baixa estatura e hormona do crescimento

A baixa estatura não é, *per se*, uma “doença” embora lhe possa estar implicitamente conotada uma associação com maior prejuízo social e diminuição das capacidades individuais.

É importante fazer uma reflexão sobre quais as consequências negativas do ponto de vista médico, psicológico e social eventualmente associadas à baixa estatura. O conceito, há muito enraizado na nossa percepção, da associação de baixa estatura e desajuste psicossocial resultou de observações efetuadas em algumas crianças com grave deficiência de HC (na era da escassez da HC) e não pode ser generalizado nem extrapolado para a atualidade.

A maioria dos trabalhos referindo problemas nas crianças com baixa estatura baseia-se naquelas que foram

referenciadas a uma consulta de endocrinologia pediátrica. Existem muitas outras, com o mesmo nível de estatura que, por se sentirem bem, assim como os seus pais, não recorrem a este tipo de consulta.

Há vários trabalhos que não evidenciaram melhoria no bem-estar psicológico das crianças com baixa estatura idiopática após tratamento com HC. Este tratamento com HC pode ser um meio para se tentar ganhar mais alguns centímetros, mas pode não ser uma opção eficaz para resolver problemas psicológicos subjacentes.

Devemos interferir no que é normal? Os problemas psicológicos e sociais eventualmente ligados à baixa estatura revertem com o tratamento com HC?

Uso de hormona do crescimento em crianças com baixa estatura idiopática

A deficiência de HC é uma doença provocada por uma comprovada deficiência hormonal, que resulta em baixa estatura final e que, não menos importante, se acompanha de graves repercussões metabólicas que implicam o tratamento hormonal de substituição.

As crianças com BEI podem ter um nível estatural idêntico mas sem quaisquer repercussões metabólicas de deficiência hormonal, apesar de se procurar justificar o tratamento conotando a BEI como uma deficiência adaptativa resultante de perturbações biológicas quer de origem genética ou hipofisária, não totalmente demonstradas. Assim, o critério elegível para intervenção terapêutica com hormona do crescimento nestes casos baseia-se apenas no seu nível estatural, que se pensa ser suficientemente grave de forma a causar danos psicossociais. Que nível estatural se deverá assumir como limite para que lhe sejam imputadas as repercussões significativas de ordem psicossocial? Como se estabelece a relação de causa efeito, sabendo que há alterações psicossociais idênticas em crianças com estatura “normal” e crianças psicologicamente “normais” com esse baixo nível estatural? E definindo esse limite trataremos todos, mesmo os “assintomáticos” ou apenas os disfuncionais?

É óbvio que nestes casos o tratamento seria de utilização da HC como “fármaco” ou “psicofármaco” e não como hormona fisiológica para substituição da hormona em falta.

Em 2003, nos Estados Unidos da América, a Food and Drug Administration (FDA) aprovou a utilização de HC no tratamento da baixa estatura idiopática em crianças, o que se torna relevante pela natural tendência para o assumir desta posição noutros continentes e países. Um trabalho publicado em 2010 relata que em crianças com BEI tratadas em idade pré-pubere com doses elevadas de HC a estatura final (adultas) dos que foram tratados

não diferia do grupo controlo não tratado.¹⁰

Numa revisão da literatura, englobando os anos de 1985 a 2010, sobre o impacto da terapêutica com HC na baixa estatura idiopática concluiu-se que: 1) a terapêutica com HC condiciona uma aquisição estatural média entre 3,4 e 4,2 cm; 2) os estudos englobaram populações muito heterogéneas; 3) as amostras foram muito pequenas; 4) há a noção de que os artigos com “maus resultados” não chegaram a ser publicados.

Assumir as diferenças

Não está claramente demonstrado que o aumento da estatura resultante do tratamento com HC se acompanhe de igual incremento na qualidade de vida. Tanto em jovens com síndrome de Turner como em adultos que tiveram BEI ou nasceram pequenos para a idade gestacional e que foram tratados com HC não se verificou qualquer efeito, positivo ou negativo, a nível psicossocial. É pois no mínimo questionável pensar que o tratamento com HC possa transformar crianças pequenas com problemas psicossociais em crianças maiores com os mesmos problemas.

Naturalmente, devemos assumir as nossas diferenças populacionais e aceitar o desafio da biodiversidade. O nosso papel enquanto médicos e pediatras é assegurar que as crianças adquiram todas as capacidades que lhes permitam competir “normalmente” na sociedade e não transformá-las em “iguais” competidores.

Na análise de custo benefício do tratamento com HC, além do preço do fármaco devem ser contabilizados os custos associados ao tratamento, tais como as consultas hospitalares, o controlo clínico que inclui radiografias para determinação anual de idade óssea, avaliação semestral da função tiroideia e dos níveis de fator de crescimento semelhante à insulina tipo 1 (IGF-1). Deverão também ser contabilizados os custos dos transportes, a perda de dias de trabalho e o custo associado aos doentes que não aderem ao tratamento.

Como os benefícios do tratamento com HC de alguns são relativos porque socialmente obtidos à custa de recursos de todos os outros (que agora ficarão mais baixos), nem sempre o interesse individual se pode conciliar ou sobrepor ao interesse coletivo.

Segurança

Não nos podemos esquecer das repercussões de um tratamento que se faz por injeção subcutânea diária e durante vários anos.

Os dados de que dispomos na atualidade indicam que o tratamento com HC não parece aumentar o risco de malignidade na ausência de fatores de risco.

No entanto, os estudos de farmacovigilância, embora

refiram a segurança durante o tratamento com HC em crianças, não incluem o seguimento destas, a longo prazo, depois de finalizado o tratamento (o que torna possível que os médicos possam desvalorizar eventuais efeitos adversos). Ademais, os principais estudos de efeitos indesejáveis realizados até à data incidem sobretudo sobre crianças com défice de HC tratadas com dose fisiológica. Em crianças com BEI, é preciso usar doses supra fisiológicas de HC, com o risco de segurança e efeitos indesejáveis que isso acarreta.

Conclusão

A baixa estatura idiopática é um diagnóstico de exclusão, sendo necessário desenvolver metodologias que possam antecipadamente identificar quais os casos que podem beneficiar de tratamento com HC.

A indicação de utilização terapêutica da HC nesta situação permanece controversa, em parte devido à variabilidade da resposta obtida, mas também em consequência da indefinição dos parâmetros selecionados para avaliação do sucesso terapêutico (melhoria psicológica) e do nível de estatura a atingir (estatura normal ou máxima estatura possível?).

Não estando demonstrado que uma maior estatura esteja necessariamente associada a modificações positivas na qualidade de vida e atendendo à natureza do tratamento, a intervenção psicológica e reforço de medidas de suporte constitui um marco fundamental na abordagem destas crianças e famílias.

Não se pode ainda, nos tempos atuais de diminuição significativa de recursos económicos, deixar de ponderar as questões éticas, de justiça social e económica resultantes da generalização de um tratamento desta natureza e numa escala a curto prazo incontrolável.

Conflitos de Interesse

Os autores declaram a inexistência de conflitos de interesse na realização do presente trabalho.

Fontes de Financiamento

Não existiram fontes externas de financiamento para a realização deste artigo.

Correspondência

Manuel Fontoura
manuelfontoura@hotmail.com

Recebido: 06/06/2014

Aceite: 09/12/2014

Referências

1. Collet-Solberg PF. Update in growth hormone therapy of children. *J Clin Endocrinol Metab* 2011;96:573-9.
2. Kemp SF, Frindik JP. Emerging options in growth hormone therapy: an update. *Drug Des Devel Ther* 2011;5:411-9.
3. Kirk J. Indications for growth hormone therapy in children. *Arch Dis Child* 2012; 97:63-8.
4. Navarro R, Dunn J, Lee P, Owens G, Rapaport R. Translating clinical guidelines into practice: the effective and appropriate use of human growth hormone. *Am J Manag Care* 2013;19:s281-9.
5. Allen DB. Lessons learned from the hGH Era. *J Clin Endocrinol Metab* 2011;96: 3042-7.
6. Kelnar CJ. Growth hormone for short children – whom should we be treating and why? *J R Coll Physicians Edinb* 2012;42:32-3.
7. Cohen S, Cosgrove C. Too tall, too small? The temptation to tinker with a child's height. *Lancet* 2010;375;454-5.
8. Allen D, Fost D. hGH for short stature: ethical issues raised by expanded access. *J Pediatr* 2004;144:648-52.
9. Oostdijk W, Grote FK, de Muinck Keizer-Scharma SM, Wit JM. Diagnostic approach in children with short stature. *Horm Res* 2009;72:206-17.
10. van Gool SA, Kamp GA, Odink RJ, de Muinck Keizer-Scharma SM, Delemarre- van de Waal HA, Oostdijk W, Wit JM. High dose hGH treatment limited to the prepubertal period in young children with idiopathic short stature does not increase adult height. *Eur J Endocrinol* 2010;162:653-60.
11. Deodati A, Cianfarani S. Impact of growth hormone therapy on adult height of children with idiopathic short stature: systematic review. *BMJ* 2011;242:7157-62.