



DOCUMENTO CIENTÍFICO

DEPARTAMENTO CIENTÍFICO DE ENDOCRINOLOGIA SOCIEDADE DE PEDIATRIA DE SÃO PAULO

USO ABUSIVO DO GH E GRUPOS DE RISCO

Texto divulgado em 16/12/2021

Relatores*

Albertina Gomes Rodrigues

Beatriz Semer

Mário Roberto Hirschheimer

Departamento Científico de Endocrinologia da SPSP.

1. INTRODUÇÃO

O hormônio do crescimento recombinante humano (rhGH) foi sintetizado e disponibilizado a partir de 1985. Desde então, sua utilização, quer seja com a finalidade de promover crescimento estatural em crianças, quer seja pelo seu potencial efeito anabólico, tem sido crescente. Desta forma, é importante descrever as indicações já estabelecidas para o emprego deste hormônio, bem como em que indicações sua utilização poderia ser considerada abusiva.

2. INDICAÇÕES DE USO DO GH NO BRASIL E NO MUNDO

Diversas são as indicações para uso do hormônio de crescimento. No Brasil, fazem parte do Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas (PCDT), do Ministério da Saúde, a deficiência de GH, isolada ou combinada com outras deficiências hipofisárias, congênitas ou adquiridas, e a Síndrome de Turner.¹ Ainda no Brasil, existem outras situações que contemplam o tratamento com rhGH com aprovação em bula pela Anvisa. São elas: crianças que nasceram pequenas para a idade gestacional (PIG) e não apresentaram *catch-up* até os 4 anos, Síndrome de Prader-Willi, baixa estatura idiopática com má previsão de estatura final, insuficiência renal crônica e Síndrome de Noonan.

Na literatura internacional, incluindo EUA, Europa e Japão, há aprovação do uso do rhGH para crianças com deficiência de GH, Síndrome de Turner, em crianças que nasceram pequenas para a idade gestacional (PIG) e não apresentaram *catch-up* até os 4 anos, Síndrome de Prader-Willi e insuficiência renal crônica. Nos EUA e na Europa são também contempladas a desnutrição por HIV, a síndrome do intestino curto e a haploinsuficiência do gene SHOX. Os EUA aprovam também o uso do rhGH para as crianças com baixa estatura idiopática e para os que apresentam Síndrome de Noonan. O Japão é o único país a ter aprovação para acondroplasia.²



3. SEGURANÇA DO USO DO GH

Desde que o rhGH passou a ser empregado, identifica-se que seu uso apresenta boa segurança em crianças e adultos com deficiência do GH, bem como em outras causas de baixa estatura para as quais houve aprovação para uso. Por meio de extensos e universalmente reconhecidos bancos de dados (*KIGS - Key indicators graphical system* e *NCGS - National Cooperative Growth Study*), constituídos por crianças tratadas com rhGH, eventuais efeitos adversos foram notificados durante o tratamento.^{3,4} Além disso, dados de segurança foram estabelecidos através de Consenso Mundial, constituído por especialistas vinculados a sociedades médicas ligadas à Endocrinologia pediátrica.⁵ Ainda, estudo recente analisou risco de mortalidade em adultos jovens tratados com rhGH durante a infância e adolescência.⁶ A seguir, com base na literatura apresentada, descrevemos dados de segurança do uso do rhGH.

Risco para mortalidade (Estudo *Safety and Appropriateness of Growth Hormone Treatments in Europe - SAGhE*)

Publicação recente, multicêntrica, elaborada através de consórcio constituído por oito países europeus, avaliou o risco de mortalidade geral e por causas específicas em adultos jovens que haviam sido tratados com rhGH na infância e adolescência. Foram avaliados um total de 24.232 pacientes. Neste estudo, concluiu-se que indivíduos tratados com rhGH, que apresentavam como diagnóstico deficiência do GH e baixa estatura idiopática, não apresentaram aumento de mortalidade geral. Identificou-se, no entanto, aumento da mortalidade geral nos pacientes tratados com rhGH e que tinham como diagnóstico prévio as seguintes doenças: restrição do crescimento intrauterino, Síndrome de Noonan, Síndrome de Turner, Síndrome de Prader-Willi, Neurofibromatose do tipo 1, portadores de neoplasias e síndromes com risco aumentado para neoplasias (ex: Síndrome de Down, Síndromes com quebra cromossômica). Os autores do estudo associaram esse aumento de mortalidade geral à doença de base e não ao uso do rhGH.⁶

Risco para neoplasia e recorrência de neoplasia

De forma geral, o uso do rhGH não é considerado como de risco para neoplasias, bem como não há evidência de recorrência de neoplasia primária.⁷

Risco para uma segunda neoplasia

A associação entre risco de uma segunda neoplasia e a terapia com rhGH foi identificada em um estudo populacional. Não foi, no entanto, validada em outros estudos similares. A associação identificada, portanto, é insuficiente para impedir o uso do rhGH após tratamento de câncer.⁸



Início da terapia com rhGH após tratamento de câncer

A decisão da terapia leva em consideração as características do tumor, tempo decorrido desde a conclusão do tratamento do câncer e a importância de se iniciar o tratamento com o rhGH.⁵

Uso da terapia do rhGH em pacientes com risco para câncer

Faltam dados definitivos sobre a segurança da terapia com rhGH em pacientes com risco aumentado para câncer (neurofibromatose tipo 1, anemia de Fanconi, Síndrome de Down, Síndrome Shwachman-Diamond, Síndrome de Noonan e Síndrome de Bloom). Desta forma, a decisão de se iniciar o tratamento com rhGH deve ser ponderada com cuidado e discutida com os familiares do paciente, a fim de se decidir o mais adequado para o mesmo.⁵

Risco para acidente vascular cerebral (AVC) e alterações no metabolismo da glicose

Não existem estudos consistentes entre a associação do uso do rhGH e risco para AVC.⁵ Já a incidência de diabetes mellitus tipo 2 e pré-diabetes durante o uso do rhGH é muito baixa. Embora algumas indicações do uso do rhGH tenham maior risco para alterações no metabolismo da glicose, como a Síndrome de Turner e os pacientes com restrição do crescimento intrauterino, o uso do rhGH não aumenta essa incidência.⁴

Hipertensão intracraniana

A hipertensão intracraniana pode ocorrer pelo uso do rhGH. O paciente pode apresentar como sintoma inicial a cefaleia. Desta forma, toda queixa de cefaleia deve ser valorizada e, conforme o quadro, investigada. No entanto, a ausência de papiledema não exclui o diagnóstico. Os sintomas se resolvem com a descontinuação do tratamento. Pode-se então reiniciá-lo com concentração menor do rhGH e progressivo aumento.⁵

Epifisiolistese

A epifisiolistese pode estar associada ao uso do rhGH e se deve ao rápido crescimento do paciente, bem como a condições locais junto à cartilagem de crescimento.⁵

Escoliose

A escoliose é associada ao rápido crescimento do paciente em uso do rhGH. É importante a avaliação clínica prévia de sua coluna, bem como monitoração ao longo da terapia. Alguns pacientes têm, associado ao quadro genético, mais predisposição de base à escoliose, como as meninas com Síndrome de Turner e os pacientes com Síndrome de Prader-Willi.⁵



Apneia obstrutiva do sono

O rhGH pode aumentar o tamanho das tonsilas faríngea e palatinas, agravando a obstrução de vias aéreas superiores já existente em pacientes obesos, em particular nos pacientes com Prader-Willi. Nestes, é mandatória a polissonografia antes da introdução da terapia com rhGH.⁹

Pancreatite

É uma complicação rara do uso do rhGH. Deve, no entanto, ser lembrada quando o paciente apresenta sintomas sugestivos.

Hipocortisolismo e hipotireoidismo central

O GH pode converter o cortisol em cortisona inativa, diminuindo a concentração de cortisol plasmático. Desta forma, pacientes que apresentem deficiência de ACTH (hipopituitarismo) e que sejam assintomáticos podem apresentar clínica de insuficiência adrenal quando do início da terapia com o rhGH.

O GH potencializa a conversão tetraiodotironina (T4) em triiodotironina (T3). Em decorrência disso, a introdução do rhGH pode desmascarar um hipotireoidismo central ainda não diagnosticado, que apresentasse T4 limítrofe.⁵

4. USO ABUSIVO DO HORMÔNIO DO CRESCIMENTO

O uso abusivo do hormônio do crescimento recombinante humano é considerado quando este é utilizado de forma imprópria, quer seja na indicação, quantidade (dose) diária ou ainda no esquema terapêutico empregado.

Utilização para efeitos anabólicos

A utilização do rhGH entre atletas profissionais, bem como por jovens que praticam atividade física de forma recreativa é documentada em alguns estudos. No entanto, como é prática ilegal, esses estudos são limitados. Nas publicações internacionais encontradas, a porcentagem de jovens em ensino médio que utilizam o rhGH para aumento de sua performance física, bem como para fins estéticos, variou de 0,4 a 5%, conforme o estudo.^{10,11} Muitas vezes, o uso abusivo do rhGH para fins anabólicos é associado a esteroides, o que torna a prática mais preocupante ainda.

Os efeitos sobre a performance atlética em indivíduos adultos normais parecem estar relacionados a um aumento de massa magra e aumento da capacidade de “*sprint*”, quando associados a esteroides. No entanto, esse efeito desaparece após seis semanas de retirada do medicamento.^{12,13} Não existem dados sobre a população adolescente.

Não existem estudos sobre os efeitos adversos em adolescentes normais em uso do rhGH para fins estéticos ou performance atlética. Os efeitos que já são descritos na literatura foram identificados em deficientes de GH ou grupos específicos de pacientes com indicação de uso do GH. Desta forma, os dados de efeitos adversos já estabelecidos não podem ser extrapolados para



os jovens que utilizam o GH em regime de tratamento variado, doses suprafisiológicas e, eventualmente, associado a esteroides.

Posicionamento recente da Associação Americana de Endocrinologistas Clínicos e do Colégio Americano de Endocrinologia recomenda que não se utilize o rhGH com finalidade de proporcionar aumento da performance física e estética. Este posicionamento orienta ainda que os profissionais médicos sigam orientando seus pacientes para a não utilização com esse fim. Ainda: devem alertar sobre os riscos do uso *off label* do rhGH isolado ou associado a outros hormônios.¹⁴

Utilização do rhGH para aumento de estatura em crianças normais

O uso do hormônio de crescimento com o objetivo de aumentar estatura em crianças com estatura dentro da normalidade também pode ser considerado um abuso. Não existem evidências que estas crianças serão beneficiadas em termos de ganho estatural. Dada a ausência de evidência de benefício, não há justificativa para tolerar, mesmo que em pequeno grau, um potencial risco para efeitos adversos com o tratamento do rhGH em crianças normais com previsão de estatura final dentro da normalidade.¹⁵

Utilização do rhGH para aumento de estatura em crianças com baixa estatura cuja etiologia não tem indicação estabelecida para uso do rhGH

O uso do hormônio de crescimento com o objetivo de aumentar estatura em crianças com baixa estatura cuja etiologia não tem indicação estabelecida para uso do rhGH deve ser desencorajado. Em parte, por não existirem evidências de ganho estatural neste grupo de crianças. Também, porque nesse perfil de pacientes não foram estudados os efeitos adversos que eventualmente possam apresentar. E ainda, ao avaliar esse perfil de paciente, deve-se excluir a possibilidade de tratar aqueles que fazem parte do grupo de risco para uso do rhGH e que também apresentam baixa estatura.¹⁵

5. GRUPOS DE RISCO PARA USO DO GH

Crianças com risco aumentado de desenvolver neoplasia

Algumas síndromes associadas a um risco aumentado para neoplasia também conferem ao paciente baixa estatura. O reconhecimento destas doenças na avaliação do paciente com déficit de crescimento é extremamente importante, tendo em vista o risco de se fazer uso do rhGH. Dentre as síndromes mais conhecidas, podemos citar:



Síndrome de Down

Os pacientes com Síndrome de Down têm risco aumentado de desenvolver leucemia linfocítica aguda, leucemia megacarioblástica, bem como leucemia mieloide aguda.¹⁶

Anemia de Fanconi e Síndrome de Shwachman-Diamond

Estas duas doenças apresentam como característica comum uma falência hereditária da medula óssea. Ambas apresentam predisposição para síndrome mielodisplásica, leucemia mieloide aguda e ainda para tumores sólidos.¹⁷

Síndrome de Bloom

Na síndrome de Bloom os pacientes têm predisposição aumentada para tumores sólidos e hematológicos.¹⁸

RASopatias

As RASopatias são um grupo de síndromes genéticas causadas por mutações germinativas em genes que codificam componentes reguladores da via Ras/MAPK (cadeia de proteínas na célula que comunica um sinal de um receptor na superfície da célula para o DNA no núcleo da célula, que tem influência no controle, proliferação e diferenciação celulares). São elas: síndrome de Noonan, Síndrome de Costello, neurofibromatose tipo I, síndrome de Legius, síndrome linfoproliferativa autoimune (ALPS), malformação arteriovenosa (CM-AVM), síndrome de LEOPARD (Lentiginose = múltiplos lentigos, distúrbios de condução no ECG, hipertelorismo Ocular, estenose Pulmonar, Anormalidade genital, Retardo do crescimento e Déficit auditivo sensorial), síndrome cárdio-fácio-cutâneo e fibromatose gengival tipo I. Existe uma associação dessas síndromes ao desenvolvimento de doença neoplásica, como neuroblastoma, glioma e leucemia.¹⁹ Torna-se muito importante o estudo genético destes pacientes, a fim de identificar o risco real dentro de cada variante patogênica do gene que determinou a síndrome.

Diabetes mellitus tipo I (DM1)

É importante avaliar, no cuidado ao paciente com DM1, o ganho pômdero-estatural e o desenvolvimento puberal. O crescimento neste grupo pode ser prejudicado por alguns fatores: mau controle metabólico, doenças autoimunes associadas (tireoidite, doença celíaca, entre outras), distúrbios alimentares e outras doenças endócrinas, como deficiência de GH. O uso de GH nestas crianças é controverso, devido a possível piora no controle glicêmico. No entanto, estudos demonstraram que com aumento na dose de insulina não houve piora metabólica relevante. De qualquer forma, a terapia deve ser reservada para as indicações já estabelecidas e a decisão deve ser feita em conjunto com a família e a monitorização deve ser frequente e cautelosa.^{20,21}



6. CONCLUSÕES

Ao indicar a terapia com o rhGH é importante lembrar: os efeitos adversos, a rara possibilidade de estar diante de paciente que faz parte do grupo de risco para o emprego do hormônio e, ainda, das indicações já bem estabelecidas pela literatura.

Em adultos, os usos de rhGH são indicados no definhamento relacionado à AIDS e deficiência de hormônio do crescimento (geralmente devido a um tumor hipofisário).²²

Outras indicações terapêuticas de rhGH vêm se mostrando úteis para crianças e adolescentes com doenças crônicas e prejuízo no crescimento, considerando o impacto psicossocial da baixa estatura, como na artrite idiopática juvenil.²³

Além dos usos terapêuticos geralmente aceitos do rhGH, muitos usos propostos não foram bem estabelecidos. É indiscutivelmente um hormônio potente com uma ampla variedade de efeitos biológicos. Suas ações anabólicas o tornaram atraente como um agente potencial para problemas catabólicos em uma ampla gama de condições clínicas, incluindo pacientes gravemente catabólicos, queimaduras, fibrose cística, doença inflamatória intestinal, osteoporose.

Os usos de rhGH (somatotropina) aprovados pela Anvisa são:²⁴

1. *Tratamento de longo prazo de crianças com distúrbios do crescimento devido às seguintes condições:*

- Secreção insuficiente do hormônio de crescimento;
- Síndrome de Turner;
- Crianças nascidas pequenas para a idade gestacional que não recuperaram a altura nos primeiros quatro anos de vida;
- Síndrome de Prader-Willi;

2. *Terapia de reposição em adultos com deficiência de hormônio de crescimento;*

3. *Tratamento de baixa estatura idiopática.*

Caso o medicamento seja usado fora de tais indicações, configura-se uso fora da bula (*off label*), não aprovado pela Anvisa, isto é, uso terapêutico do medicamento não é reconhecido como seguro e eficaz por essa agência reguladora vinculada ao Ministério da Saúde. Nesse sentido, o uso e as consequências clínicas de utilização dessa medicação para tratamento não aprovado e não registrado na Anvisa são de responsabilidade do médico. Por isso, requer registro em prontuário das motivações para tal conduta e o consentimento esclarecido do paciente ou, em razão de impedimento legal dos menores de idade, de seus representantes legais.²⁵

O uso *off label* de medicamentos não é incorreto e não há norma que proíba o médico de prescrevê-lo. A questão que se apresenta é que a Anvisa ainda não aprovou porque o laboratório não solicitou sua aprovação ou porque ainda não existem evidências de sua segurança ou eficácia.²⁵

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. Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no Sistema Único de Saúde (CONITEC)– Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas (PCDT). Available from: <http://conitec.gov.br/index.php/protocolos-e-diretrizes#D>
02. Cianfarani S. Risk of cancer in patients treated with recombinant human growth hormone in childhood. *Ann Pediatr Endocrinol Metab.* 2019;24:92-8.
03. Ranke MB, Price DA, Reiter EO, editors. *Growth Hormone Therapy in Pediatrics - 20 Years of KIGS.* Basel: Karger; 2007.
04. Bell J, Parker KL, Swinford RD, Hoffman AR, Maneatis T, Lippe B. Long-term safety of recombinant human growth hormone in children. *J Clin Endocrinol Metab.* 2010;95:167-77.
05. Allen DB, Backeljauw P, Bidlingmaier M, Biller BM, Boguszewski M, Burman P, et al. GH safety workshop position paper: a critical appraisal of recombinant human GH therapy in children and adults. *Eur J Endocrinol.* 2016;174:P1-9.
06. Säwendahl L, Cooke R, Tidblad A, Beckers D, Butler G, Cianfarani S, et al. Long-term mortality after childhood growth hormone treatment: the SAGhE cohort study. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2020;8:683-92.
07. Stochholm K, Johannsson G. Reviewing the safety of GH replacement therapy in adults. *Growth Horm IGF Res.* 2015;25:149-57.
08. Patterson BC, Chen Y, Sklar CA, Neglia J, Yasui Y, Mertens A, et al. Growth hormone exposure as a risk factor for the development of subsequent neoplasms of the central nervous system: a report from the childhood cancer survivor study. *J Clin Endocrinol Metab.* 2014;99:2030-7.
09. Deal CL, Tony M, Höybye C, Allen DB, Tauber M, Christiansen JS, et al. Growth Hormone Research Society workshop summary: consensus guidelines for recombinant human growth hormone therapy in Prader-Willi syndrome. *J Clin Endocrinol Metab.* 2013;98:E1072-87.
10. Rickert VI, Pawlak-Morello C, Sheppard V, Jay MS. Human growth hormone: a new substance of abuse among adolescents? *Clin Pediatr (Phila).* 1992;31:723-6.
11. Wanjek B, Rosendahl J, Strauss B, Gabriel HH. Doping, drugs and drug abuse among adolescents in the State of Thuringia (Germany): prevalence, knowledge and attitudes. *Int J Sports Med.* 2007;28:346-53.
12. Hermansen K, Bengtsen M, Kjær M, Vestergaard P, Jørgensen JO. Impact of GH administration on athletic performance in healthy young adults: a systematic review and meta-analysis of placebo-controlled trials. *Growth Horm IGF Res.* 2017;34:38-44.
13. Meinhardt U, Nelson AE, Hansen JL, Birzniece V, Clifford D, Leung KC, et al. The effects of growth hormone on body composition and physical performance in recreational athletes: a randomized trial. *Ann Intern Med.* 2010;152:568-77.



14. Irwig MS, Fleseriu M, Jonklaas J, Tritos NA, Yuen KC, Correa R, et al. Off-label use and misuse of testosterone, growth hormone, thyroid hormone, and adrenal supplements: risks and costs of a growing problem. *Endocr Pract.* 2020;26:340-53.
15. Grimberg A, DiVall SA, Polychronakos C, Allen DB, Cohen LE, Quintos JB, 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.
16. Marlow EC, Ducore J, Kwan ML, Cheng SY, Bowles EJA, Greenlee RT, et al. Leukemia risk in a cohort of 3.9 million children with and without Down Syndrome. *J Pediatr.* 2021;234:172-80.
17. Bezzeri V, Api M, Allegri M, Fabrizzi B, Corey SJ, Cipolli M. Nonsense suppression therapy: new hypothesis for the treatment of inherited bone marrow failure syndromes. *Int J Mol Sci.* 2020;21:4672.
18. Sharma R, Lewis S, Wlodarski MW. DNA Repair Syndromes and Cancer: insights into genetics and phenotype patterns. *Front Pediatr.* 2020;8:570084.
19. Cizmarova M, Kostalova L, Pribilincova Z, Lasabova Z, Hlavata A, Kovacs L, et al. Rasopathies - dysmorphic syndromes with short stature and risk of malignancy. *Endocr Regul.* 2013;47:217-22.
20. Bonfig W, Lindberg A, Carlsson M, Cutfield W, Dunger D, Camacho-Hübner C, et al. Efficacy of growth hormone treatment in children with type 1 diabetes mellitus and growth hormone deficiency-an analysis of KIGS Data. *J Pediatr.* 2018;198:260-4.
21. Zucchini S, Iafusco D, Vannelli S, Rabbone I, Salzano G, Pozzobon G, et al. Combined therapy with insulin and growth hormone in 17 patients with type-1 diabetes and growth disorders. *Horm Res Paediatr.* 2014;82:53-8.
22. Hintz R. Growth hormone: uses and abuses - It has anabolic effects, but its use in ageing and other conditions is not established. *BMJ.* 2004;328:907-8.
23. Frittoli, RB, Longhi BS, Silva AM, Barros Filho AZ, Monteiro MA, Appenzeller S. Efeitos do uso do hormônio de crescimento em crianças e adolescentes com artrite idiopática juvenil: revisão sistemática. *Rev Bras Reumatol.* 2017;57.
24. Brasil - Ministério da Saúde. Consultoria Jurídica. Advocacia Geral da União. Nota Técnica Nº 335/2014 - (atualizada em 01/12/2015). Disponível em: <https://portalarquivos2.saude.gov.br/images/pdf/2016/janeiro/12/Somatropina.pdf>
25. Sociedade Brasileira de Pediatria. Departamento Científico de Bioética. Bioética e Pesquisas Clínicas em Crianças e Adolescentes. Documento Científico nº 4, de outubro de 2020. Disponível em: https://www.sbp.com.br/fileadmin/user_upload/22718b-DocCient-Bioetica_e_pesq_clinicas_em_crc_e_adl.pdf



***Relatores:**

Albertina Gomes Rodrigues

Responsável pelo Ambulatório de Endocrinologia Pediátrica do Conjunto Hospitalar do Mandaqui – SP. Vice-presidente do Departamento Científico de Endocrinologia Sociedade de Pediatria de São Paulo.

Beatriz Semer

Médica Assistente da Unidade de Endocrinologia Pediátrica do Instituto da Criança do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo. Departamento Científico de Endocrinologia Sociedade de Pediatria de São Paulo.

Mário Roberto Hirschheimer

Membro da Câmara Técnica de Pediatria do CREMESP. Membro da Diretoria Executiva e do Departamento Científico de Endocrinologia Sociedade de Pediatria de São Paulo.