

SOCIEDADE DE PEDIATRIA DE SÃO PAULO

ABORDAGEM DO USO DE HORMÔNIO DO CRESCIMENTO RECOMBINANTE HUMANO NA FASE DE TRANSIÇÃO

Texto divulgado em 20/09/2022

Relatores*

Valesca Mansur Kuba

Louise Cominato

Departamento Científico de Endocrinologia da SPSP

Introdução

O hormônio de crescimento (GH) é uma proteína que exerce seus efeitos anabólicos através da ligação ao seu receptor de membrana e fosforilação da Janus quinase 2 (JAK-2), levando à ativação de uma série de vias sinalizadoras, como a quinase ativadora de mitógenos (MAPK), a do substrato do receptor insulínico (IRS), a fosfatidilinositol-3-quinase (PI3-K) e as quinases proteicas, sendo todas importantes para os efeitos proliferativos e metabólicos do GH.^{1,2}

A sua ação principal é promover o crescimento linear ósseo, através do aumento da síntese proteica e da atividade osteoblástica,² exercendo também importante função metabólica: reduz a captação intracelular de glicose, estimula a lipólise, modificando a composição corporal e o metabolismo dos carboidratos e lipídeos.^{2,3} Durante a infância e a puberdade, a terapia com GH recombinante humano (rhGH) utiliza altas doses para estimular o crescimento, enquanto na idade adulta doses muito menores são suficientes para manter a qualidade de vida, a aquisição de massa óssea, bem como o perfil lipídico e a composição corporal normais.

Muitos endocrinologistas suspendiam o tratamento assim que essas crianças chegavam próximo à altura final, pois ainda não se atentavam à necessidade do uso de rhGH na chamada “fase de transição”.⁴ Esta fase é definida quando a velocidade de crescimento for inferior a 2,0 cm/ano, a idade óssea (IO) igual ou maior a 14 anos nas meninas e 16 anos nos meninos, tendo o adolescente alcançado o estágio puberal Tanner V. Nessa época, ocorrem o pico de massa óssea e a maturação completa do organismo.⁵

Documento Científico



No adulto, a síndrome da deficiência do GH é caracterizada por fraqueza muscular, osteoporose, alterações da composição corporal e dislipidemia aterogênica.⁶ A aprovação do rhGH para tratamento de adultos deficientes levantou questionamentos quanto à necessidade de se manter também a reposição hormonal de adolescentes deficientes de GH na fase de transição, com o intuito de se prevenir a síndrome da deficiência no adulto. Como mais de dois terços dos que tiveram o diagnóstico de DGH isolada na infância serão considerados normais, no período de transição, a Sociedade Europeia de Endocrinologia Pediátrica (ESPE) recomenda que esses jovens sejam reavaliados antes de se reinstaurar a terapia hormonal.⁵

Diagnóstico de indivíduos com DGH persistente

O planejamento da terapia com rhGH deve começar assim que é feito o diagnóstico da DGH. Embora o crescimento seja o objetivo principal na infância, deve ser explicado aos pais ou responsáveis que a criança pode persistir com DGH na adolescência.

O período ideal para a reavaliação do eixo somatotrófico ainda não foi estabelecido, podendo ser feita quando se atinge a altura final (a mais utilizada), no meio da puberdade (durante o estágio puberal II de Tanner), ou no fim da fase de transição, aos 20 anos de idade.⁷

O diagnóstico da DGH é baseado no contexto clínico do paciente, levando-se em consideração a sua etiologia e a probabilidade de sua persistência da doença.⁷ Os fatores associados à alta probabilidade são: deficiência de ≥ 3 hormônios hipofisários (deficiência combinada), mutações dos genes POU1F1 (Pit1), PROP-1, LHX-3 e GH-1, anomalias congênitas estruturais hipotálamo-hipofisárias, craniofaciais e da linha média, tumores selares e suprasselares, DGH após tratamento cirúrgico de tumores intracranianos e pico de secreção de GH < 3 ng/mL aos testes de estímulo. Os fatores associados à baixa probabilidade de persistência da DGH são: DGH isolada ou idiopática, ou associada a mais uma deficiência adicional de hormônio hipofisário, neuro-hipófise ectópica, hipófise de volume reduzido, afilamento da haste hipofisária, sela vazia, pós-radioterapia para tratamento de tumores intracranianos.⁸

Primeiramente, suspende-se o rhGH por um a três meses, quando a VC ≤ 2 cm/ano, não sendo a dosagem da IGF-1 necessária na fase de transição.⁵ Em seguida, deve-se separar os pacientes conforme a probabilidade de DGH permanente. Para aqueles com alta probabilidade, valores de IGF-1 ≤ -2 desvios padrões (DP) para idade e sexo confirmam o diagnóstico de DGH, e o tratamento deve ser reinstaurado. Se o IGF-1 estiver entre -2 DP e a média para idade e sexo, o teste de estímulo deve ser realizado para confirmação do diagnóstico e o rhGH deve ser reiniciado somente se o pico do GH for abaixo do ponto de corte

Documento Científico

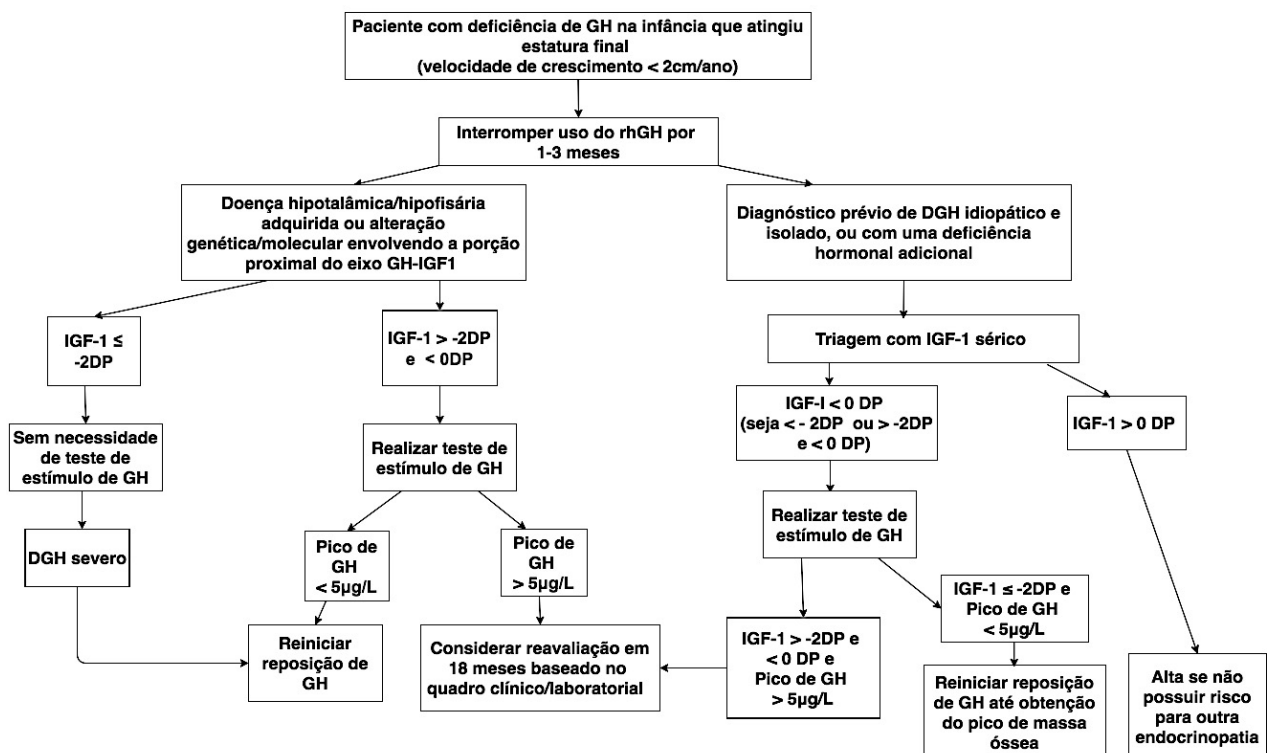


estabelecido. Nesse caso, se houver discordância entre IGF-I e o teste provocativo, o paciente deverá ser acompanhado clínica e laboratorialmente, porque o perfil metabólico desses indivíduos ainda não está bem definido a longo prazo.^{5,9}

Para os adolescentes com baixa probabilidade de persistirem deficientes (concentrações de IGF-I < -2DP ou menores que a média para sexo e idade apenas sugerem persistência de DGH, estando indicado o teste de estímulo),^{5,10} o tratamento deve ser reiniciado se ambos, IGF-I e o pico de secreção do GH estiverem alterados. Em caso de discordância entre os resultados de ambos, o paciente também deverá ser acompanhado clínica e laboratorialmente, com dosagens periódicas de IGF-I e teste dinâmico, quando necessário. São considerados suficientes de GH aqueles que apresentarem valor de IGF-I acima da média para idade e sexo, podendo o tratamento ser interrompido.^{5,10}

O teste de tolerância à insulina (ITT) é considerado o padrão ouro para o diagnóstico da DGH, estabelecendo-se como o ponto de corte 5 µg/L.⁵ No entanto, é contraindicado na presença de convulsões e doenças cardíacas, pelo risco de hipoglicemia grave. Nesses casos, a alternativa no Brasil é o teste do glucagon, que também pode reavaliar a secreção adrenal. Como o peso corporal pode influenciar na resposta do GH ao glucagon, para indivíduos com IMC > 25 kg/m² e alta probabilidade de DGH, considera-se o ponto de corte de 3 µg/L, e para aqueles com baixa probabilidade, < 1 µg/L.^{5,11} O glucagon requer injeção subcutânea ou intramuscular, pode provocar náuseas, vômitos e cefaleia, além de ser um teste mais longo, com necessidade de várias coletas de sangue.¹² Mais recentemente, tem sido empregado em adultos, o teste da macimorelina (não disponível no Brasil), um análogo da ghrelina, cujas vantagens residem na administração oral, não ser influenciado por IMC, idade e sexo, e provocar apenas disgeusia transitória.¹²

O fluxograma abaixo descreve a abordagem diagnóstica da DGH na fase de transição.



Adaptado de Ahmid M, Ahmed SF, Shaikh MG (23) e Grimberg A et al (5)

Tratamento com rhGH

Os benefícios a longo prazo devem ser esclarecidos ao paciente e responsáveis, que devem participar ativamente da tomada de decisões, visto que muitos adolescentes abandonam o tratamento por não desejarem mais as injeções diárias do rhGH.¹³

O reinício da terapia requer doses menores do que as usadas durante a infância, baseadas na resposta clínica individual do paciente, nas concentrações séricas de IGF-I para a idade e sexo, assim como no surgimento de efeitos adversos. Em geral, as doses iniciais são semelhantes às usadas em adultos deficientes de GH, de 0,4 a 0,5 mg/dia, devendo ser tituladas dois a três meses após, de forma a manter os valores de IGF-I entre a média e o limite superior. Uma vez alcançada a dose ideal sem efeitos colaterais, a frequência das visitas pode

Documento Científico



SOCIEDADE DE PEDIATRIA DE SÃO PAULO

ser espaçada para um a dois anos. Em cada visita, devem ser solicitados IGF-I, glicose, HbA1c, perfil lipídico, cálcio, fósforo, T4-L, cortisol e 25(OH)D. A densitometria óssea deve ser feita pelo menos em 18 meses, para definir a resposta ao tratamento.^{5,14}

Na tabela 1 encontra-se o resumo do acompanhamento do tratamento com rhGH.

Tabela 1. Monitorização do tratamento com rhGH na transição

No primeiro mês e em dois meses de tratamento: dosagem de IGF-I para titular a dose e a cada seis meses após chegar à dose de manutenção.

Avaliação semestral:

- avaliação clínica: IMC, circunferência abdominal, pressão arterial
- efeitos colaterais do rhGH
- cortisol
- TSH, T4-L
- IGF-I
- Cálcio, fósforo, 25(OH)D

Avaliação anual:

- perfil lipídico
- glicemia

Início e a cada 18 meses: densitometria de corpo inteiro

***Adaptado das recomendações da Endocrine Society)⁴**

Efeitos adversos e segurança do uso do rhGH

A segurança do uso prolongado do rhGH já foi avaliada e demonstrada em diversos estudos com pacientes com baixa estatura com e sem DGH. Bancos de dados internacionais com registro de um grande número de pacientes têm sido usados para avaliar as consequências do uso do rhGH, tanto a curto como a longo prazo (KIGS - *Pfizer International Growth Database*; KIMS - *Pfizer International Metabolic Database*), com informações de mais de 76 mil pacientes registrados.

Existe uma clara relação entre a dose administrada e a incidência de efeitos colaterais em adultos com DGH,¹⁵ porém essa associação não é demonstrada na população pediátrica, grupo no qual os efeitos adversos são mais raros:

- **Metabolismo da glicose:**

Apesar do hiperinsulinismo ser um efeito claro do rhGH, o desenvolvimento de diabetes mellitus tipo 2 é infrequente, uma vez que a dose usada é menor nessa população, melhorando consequentemente a composição corporal e a capacidade da realização de exercícios físicos. Em caso de DM, a dose do rhGH deve ser reduzida para 0,1 a 0,2 mg, e se necessário otimizar o tratamento antidiabético.¹¹

- **GH e câncer:**

Não há evidências de que a reposição de GH em adultos aumente o risco de doença maligna *de novo* ou recorrente. Muitos dos pacientes avaliados em estudos necessitam de radioterapia e por isso é difícil avaliar qual o real papel do uso do rhGH no desenvolvimento de um novo tumor. No entanto, a ação mitogênica do rhGH é conhecida, sendo necessários mais estudos na fase de transição, que usa doses baixas. O rhGH deve ser suspenso em qualquer paciente com doença maligna ativa até que haja controle da mesma e liberação do uso do hormônio pelo oncologista.¹⁵

- **Outros efeitos adversos:**

Os efeitos colaterais mais comuns na fase de transição e em adultos são o de retenção hídrica. São incomuns artralgia, síndrome do túnel do carpo e parestesia,^{15,16} que geralmente aparecem logo no início do tratamento, especialmente em adultos obesos e idosos. A diminuição da dose geralmente é suficiente para a melhora dos sintomas.

Documento Científico



- **Funções tireoidiana e adrenal:**

O rhGH pode aumentar a conversão de T4 em T3 reverso, podendo gerar menores concentrações de T4 livre. Por isso, é importante monitorizar periodicamente a função tireoidiana durante o seu uso e reajustar a dose da levotiroxina, nos hipotireóides, se necessário. O GH também inibe a enzima 11 β -hidroxiesteroide desidrogenase tipo 1, reduzindo os níveis de cortisol e, por isso, é necessário aumentar as doses do glicocorticoide nos portadores de pan-hipopituitarismo, recomendando-se também testar a função adrenal antes de se instituir o tratamento com rhGH.^{11,17}

- **Uso de medicações concomitantes ao rhGH:**

Pacientes em uso de estrogênio oral, tanto para contracepção quanto para reposição, podem apresentar maior resistência ao GH e necessitar de doses maiores da medicação. Por outro lado, os andrógenos potencializam as ações do GH e levam a uma exacerbação de efeitos colaterais. Pacientes que iniciam reposição de testosterona podem necessitar de diminuição da dose de rhGH.¹⁷

- **GH e risco cardiovascular:**

A secreção endógena de GH, tanto basal quanto após estímulo, se correlaciona inversamente ao índice de massa corpórea em crianças e adultos. O tratamento favorece o ganho de massa magra e a diminuição de massa gorda, principalmente durante a transição. Em adolescentes com DGH grave, a interrupção do rhGH é associada a perfil lipídico mais aterogênico, maiores concentrações de LDL e apo B. Esses pacientes possuem uma maior taxa de produção e menor taxa de eliminação do complexo VLDL-apo B.¹⁸ O mesmo não ocorre, no entanto, em adolescentes com formas leves de DGH, o que explica as controvérsias existentes sobre as respostas à descontinuação do GH na transição. Estudos relacionados à espessura da camada média-intimal das carótidas também não demonstraram diferença entre adolescentes com DGH tratados e não tratados, embora tenha sido observada em adultos com deficiência de GH sem reposição hormonal.¹⁰

- **GH e qualidade de vida:**

Os pacientes com DGH relatam menos energia e pior desempenho em questionários para avaliar qualidade de vida. O eixo GH-IGF-I tem influência no desenvolvimento cognitivo e psicológico.

A influência da reposição durante a fase de transição é conflitante em diversos estudos. Apesar da heterogeneidade de resposta, os benefícios foram evidentes quando os pacientes foram avaliados através de

Documento Científico



SOCIEDADE DE PEDIATRIA DE SÃO PAULO

parâmetros objetivos, como número de faltas ao trabalho e questionários para avaliação da qualidade de vida. As maiores mudanças ocorrem no primeiro ano de tratamento e geralmente se mantêm a longo prazo.¹⁶

- **Massa óssea:**

A osteoporose é uma doença sistêmica, que compromete a microarquitetura óssea, levando à fragilidade do osso. Constitui um dos principais problemas de saúde pública, visto que 30% da população sofrerá algum tipo de fratura a partir dos 50 anos, com taxa de mortalidade elevada.

O risco de fraturas está intimamente relacionado à massa óssea do indivíduo e depende da velocidade da perda que ocorre durante a vida, e da quantidade máxima de osso adquirido na fase de transição.¹⁶ Portanto, a transição é um período crítico para o pico de massa óssea, visto que mais de 90% são adquiridos até os 30 anos de idade, a partir da qual se inicia a perda do osso trabecular em ambos os sexos.¹⁹

Os esteroides sexuais constituem um dos maiores reguladores da aquisição do pico de massa óssea na puberdade, mas o ganho mineral ósseo continua na vida adulta e, nesse aspecto, o GH vem sendo implicado tanto no ganho de osso trabecular, quanto de compacto.²⁰ O GH e a IGF-I estimulam a proliferação dos condrócitos e osteoblastos, o crescimento periosteal, a remodelação óssea e, conseqüentemente, o volume, o tamanho, a massa e a resistência óssea,²¹ como também o aumento da força muscular. Apesar disso, os estudos sobre o impacto do tratamento com o rhGH são controversos na transição. Ao que tudo indica, existe até um ganho discreto no conteúdo mineral ósseo, mesmo que o paciente fique sem o rhGH por até dois anos.²² No entanto, o acréscimo necessário ao pico de massa óssea é mais significativo com a reinstituição do rhGH, dependendo a sua efetividade de vários fatores, como idade do reinício do tratamento, tempo que o indivíduo permaneceu sem o rhGH, se a deficiência hormonal hipofisária é múltipla ou isolada, do 'status' gonadal e da reposição de outros hormônios, como cortisol, levotiroxina e esteroides sexuais.⁵

As avaliações do perfil osteometabólico e de fatores ambientais também são importantes para a aquisição do pico de massa óssea, como prática de exercícios físicos aeróbicos e de resistência, a ingestão diária de cálcio e de níveis séricos de vitamina D adequados à idade.

Finalmente, uma questão a ser levantada é a adesão ao tratamento na fase de transição, visto que os adolescentes têm dificuldade em manter as injeções subcutâneas diárias do rhGH. Vários estudos para o desenvolvimento semanal do rhGH estão em curso e pode ser uma alternativa futura para os pacientes na fase de transição.¹⁰

Documento Científico



SOCIEDADE DE PEDIATRIA DE SÃO PAULO

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 Bibliográficas

1. Kronenberg HM, Melmed S, Larsen RL, Polansky KS. Principles of endocrinology. In: _____. Williams text book of endocrinology. Estados Unidos: Elsevier; 2011. p. 3-12.
2. Jorge AAL. Fisiologia do crescimento normal. In: Damiani D. Endocrinologia na prática pediátrica. São Paulo: Manole, 2008. P.12-26.
3. Aron DC, Finfling JW, Tyrrell B. Hypothalamus and pituitary. In: Greenspan FS, Gardner DG. Basic and clinical endocrinology. Nova Iorque: McGraw-Hill, 2001, p. 112.
4. Molitch ME. Growth hormone treatment in adults with growth hormone deficiency: the transition. J Endocrinol Invest 2011;34:150-54.
5. Grimberg A, Divall AS, Polychronakos 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.
6. Underwood LE, Attie KM, Baptista. Growth hormone (GH) dose-response in young adults with childhood-onset GH deficiency: a two-year, multicenter, multiple-dose, placebo-controlled study. J Clin Endocrinol Metab 2003;88:5273-5280.
7. Penta L, Cofini M, Lucchetti L et al. Growth hormone (GH) therapy during the transition period: should we think about early retesting in patients with idiopathic and isolated GH deficiency? Int J Environ Public Health 2019;16:307.
8. Quigley CA et al. United States multicenter study of factors predicting the persistence of GH deficiency during the transition period between childhood and adulthood. Int J Ped Endocrinol 2013;6:1-12.
9. Tavares AB, Collett-Solberg PF. Growth hormone deficiency and the transition from pediatric to adult care. [http:// doi.org/10.1016/j.jpeds.2021.02.007](http://doi.org/10.1016/j.jpeds.2021.02.007).
10. Hauffa BP, Touraine P, Urkuhart-Kelly T, Koledova E. Managing transition in patients treated with growth hormone. Frontiers in Endocrinology. 2017;8:346.

Documento Científico



11. Yuen KC et al. American Association of clinical endocrinologists and American College of endocrinology guidelines for management of growth hormone deficiency in adults and patients transitioning from pediatric to adult care. *Endocr Pract.* 2019;1191-232.
12. Garcia JM et al. Sensitivity and specificity of the macimorelin test for diagnosis of AGHD. *Endocr Connect.* 2021;76-83.
13. Inzaghi E, Cianfarani S. The challenge of growth hormone deficiency diagnosis treatment during the transition from puberty into adulthood. *Frontiers in endocrinology* 2013;4:1-8.
14. Cook DM, Rose SR. A review of guidelines for use of growth hormone in pediatric and transition patients. *Pituitary.* 2012;15:301-10.
15. Abs R, Bengtsson BA, Hernberg-Stahl E et al. GH replacement in 1034 growth hormone deficient hypopituitary adults: demographic and clinical characteristics, dosing and safety. *Clin Endocrinol,* 1999;50(6):703–713.
16. Shea H, Levy R. Transition care of patients with growth hormone deficiency from pediatric endocrinologists to adult endocrinologists. *Endocrine Practice,* 2012;18(2):256–268.
17. Stanley T L, Levitsky LL, Grinspoon SK et al. Effect of body mass index on peak growth hormone response to provocative testing in children with short stature. *J Clin Endocrinol Metab,* 2009;94(12):4875–4881.
18. Colao A, Di Somma C, Salerno M et al. The cardiovascular risk of GH-deficient adolescents. *J Clin Endocrinol Metab,* 2002;87(8):3650–3655.
19. Attanasio AF, Shalet SM. Growth hormone and the transition from puberty to adulthood. *Endocrinol Metab Clin N Am.* 2007;36:187-201.
20. Drake WM, Carroll PV, Maher KT et al. The effect of cessation of growth hormone (GH) therapy on bone mineral accretion in GH-deficient adolescents at the completion of linear growth. *J Clin Endocrinol Metab* 2003;88:1658-63.
21. Bex M, Boillon R. Growth hormone and bone health. *Horm Res* 2003;60:80-6.
22. Maeda SS, Borba, Brasília RC et al. Recomendações da Sociedade Brasileira de Endocrinologia e Metabologia (SBEM) para o diagnóstico e tratamento da hipovitaminose D. *Arq Bras Endocrinol Metab* 2014;58:411-33.

Documento Científico



***Relatores:**

Valesca Mansur Kuba

Doutora em Ciências pela Universidade de São Paulo.

Professora Adjunta de Endocrinologia da Faculdade de Medicina Campos.

Louise Cominato

Mestre e Doutora em Ciências pela Universidade de São Paulo (FMUSP).

Endocrinologista infantil, assistente do Instituto da Criança - FMUSP.

Presidente do Departamento de Endocrinologia da SPSP.