

Documento Científico



SOCIEDADE DE PEDIATRIA DE SÃO PAULO

SOCIEDADE DE PEDIATRIA DE SÃO PAULO

HORMÔNIO DE CRESCIMENTO RECOMBINANTE HUMANO:

O QUE SABER ANTES DE PRESCREVER

Texto divulgado em 07/10/2022

Relatores*

Guido de Paula Colares Neto

Nara Michelle de Araújo Evangelista

Departamento Científico de Endocrinologia da SPSP

Introdução

Há mais de três décadas, somatropina ou hormônio de crescimento recombinante humano (rhGH, do inglês, *recombinant human Growth Hormone*) é utilizado como terapia de reposição em condições médicas associadas a déficit de crescimento em crianças e adultos. Inicialmente, o rhGH foi aprovado para portadores de deficiência de hormônio de crescimento (1985) e, em seguida, foi indicado para outras condições associadas à baixa estatura, como a doença renal crônica (1995), a síndrome de Turner (1993), a síndrome de Prader-Willi (2000), o pequeno para a idade gestacional sem *catch-up* (2001), a baixa estatura idiopática (2003), a haploinsuficiência do gene *SHOX* (2006) e a síndrome de Noonan (2007).¹⁻⁴

História

Em 1909, Harvey Cushing concebeu a existência de um hormônio do crescimento (GH, do inglês, *Growth Hormone*), mas apenas na década de 30, Evans e seus colaboradores conseguiram isolar o GH hipofisário bovino e humano e

Documento Científico



reconheceram os seus efeitos promotores do crescimento. Li descreveu a estrutura proteica primária do GH com 191 aminoácidos e duas ligações de sulfeto, enquanto Knobil e Greep mostraram a especificidade do GH para cada espécie.^{3,5,6}

Entre 1950 e 1960 houve otimização da purificação do GH, com o uso bem-sucedido do GH humano derivado de hipófises cadavéricas (pit-hGH, do inglês, *Pituitary growth hormone from human cadavers*), mas a produção era limitada devido ao seu custo elevado e trabalho excessivo.^{3,5,6}

Em 1979, o gene do GH foi clonado e, na década de 80, o desenvolvimento de GH pela tecnologia do ácido desoxirribonucleico recombinante (rhGH) reduziu as limitações quantitativas de produção e riscos, como a doença de Creutzfeldt-Jakob pelo uso de pituitárias contaminadas na composição do pit-hGH. O primeiro rhGH disponível foi a protropina (meta-rhGH), com peso molecular de 22 kDa e 192 aminoácidos pela adição de uma metionina na porção aminoterminal, para facilitar o processo biossintético pela *Escherichia coli*, mas esta forma foi associada ao desenvolvimento de anticorpos.⁵⁻⁹

Atualmente, todas as formas de rhGH utilizadas têm a mesma sequência de 191 aminoácidos, semelhante ao hormônio nativo, com redução significativa de reações clinicamente relevantes promovidas por anticorpos.^{3,7}

Característica e mecanismo de ação

O rhGH é um hormônio polipeptídico com estrutura primária semelhante ao GH endógeno, que contém 191 aminoácidos e peso molecular de 22 kDa. Ele é composto por 4 alfa-hélices, um núcleo hidrofóbico e duas ligações de sulfeto.^{8,10}

O rhGH se liga ao seu receptor de membrana (GHR, do inglês, *Growth Hormone Receptor*), com ativação de tirosina quinase da família JAK (JAK2, do inglês, *Janus kinase 2*) e consequente estímulo aos transdutores de sinal citoplasmático e ativadores de proteínas de transcrição (STAT, do inglês, *Signal Transducer and Activator of Transcription*), particularmente a STAT5b, que se desloca para o núcleo e promove a transcrição de genes envolvidos com o crescimento e o metabolismo.^{3,4,10}

Em diferentes tecidos, como a placa de crescimento, o rhGH exerce ações diretas e indiretas através do IGF-1 (do inglês, *Insulin-like Growth Factor 1*), que tem produção hepática majoritária. A fim de aumentar a sua meia-vida e ter suas ações moduladas, o IGF-1 forma um complexo ternário com proteínas transportadoras, como IGFBP-3 (do inglês, *Insulin-like Growth Factor Binding Protein 3*) e proteína subunidade ácido lábil, que mantém a integridade do complexo.^{4,8,10}

Documento Científico



SOCIEDADE DE PEDIATRIA DE SÃO PAULO

O principal efeito do rhGH é o aumento da velocidade de crescimento através da proliferação e hipertrofia de condrócitos, com consequente alongamento da placa epifisária e da ossificação endocondral. Além disso, ele exerce efeitos metabólicos como o aumento da massa muscular, através da retenção de nitrogênio e aumento da síntese proteica, e redução da massa adiposa através do aumento da resistência insulínica e consequente lipólise.^{2,3,8}

Objetivo

O objetivo do tratamento com rhGH é a adequação da estatura do paciente para a idade, sexo e estágio puberal, de acordo com a população geral e o seu canal familiar. Também se busca a readequação da composição corpórea e melhora da qualidade de vida. Geralmente, estes objetivos são atingidos com a individualização das doses da medicação através da velocidade de crescimento e do ajuste dos níveis de IGF-1 para valores próximos à média para a idade e sexo.^{3,8}

Dosagem

O início do rhGH deve ser precoce, preferencialmente no período pré-puberal, para o alcance da melhor estatura final para o canal familiar do paciente. A administração da medicação é diária por via subcutânea, 6 a 7 vezes por semana e a dose recomendada varia entre 0,1 e 0,2 UI/kg/dia ou 0,033 e 0,066 mg/kg/dia (1 mg = 3 UI), a depender da indicação clínica. Os pacientes com deficiência de GH são sensíveis a menores doses de rhGH (0,1 a 0,15 UI/kg/dia), enquanto portadores de outras comorbidades associadas à baixa estatura, como a síndrome de Turner e a doença renal crônica, necessitam de doses mais elevadas (0,15 a 0,2 UI/kg/dia). O uso noturno da medicação é sugerido para mimetizar o padrão fisiológico de secreção do GH. Apesar disso, não há evidências sólidas de que esta abordagem é mais efetiva do que o uso em outros horários.^{2,4,10,11}

Diluição

Algumas apresentações necessitam de mistura do pó da medicação com diluentes antes da aplicação, enquanto outras são pré-misturadas. Atualmente, no Brasil, o rhGH fornecido pelo Ministério da Saúde, devido à indicação pelos

Documento Científico



Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas (PCDT), necessita de mistura do pó em diluente para reconstituição e aplicação com seringas.¹²

Erros na reconstituição do rhGH antes da aplicação são mais prevalentes entre pacientes com pouca compreensão a respeito do tratamento, o que deve ser prevenido com ampla e frequente orientação do uso da medicação durante as consultas médicas.¹²

Aplicação

Na década de 60, os primeiros dispositivos para uso do GH eram injeções intramusculares duas a três vezes por semana. Entretanto, a partir da década de 80, as aplicações tornaram-se diárias por via subcutânea, realizadas pelo paciente ou pelos seus cuidadores, o que contribuiu para uma melhor resposta ao tratamento, devido à redução da dor local.^{6,11,12}

Os dispositivos para aplicação do rhGH progrediram de seringas convencionais e canetas para injeção com agulhas para injetores eletrônicos e injetores livres de agulhas. Atualmente, no Brasil, só não dispomos dos últimos.^{6,10,12}

As canetas de aplicação são operadas por discagem da dose com graduação lateral e administração da dose selecionada através do pressionamento de botão injetor. As canetas injetoras, principalmente aquelas sem necessidade de diluição prévia, são mais simples de usar do que as seringas. Esses dispositivos incentivam a autoaplicação pelos pacientes, com melhora da aderência ao tratamento.^{6,10-12}

Além disso, a fobia ou ansiedade por agulhas pode ser minimizada com envoltórios que ocultam a agulha antes e durante a inserção manual ou com sistemas para inserção automática da agulha, os quais podem diminuir a dor local.^{11,12}

A técnica correta de aplicação subcutânea é necessária para a eficácia do tratamento. Os locais recomendados para administração são a região lateral do abdome, a região frontal e lateral externa das coxas, a região posterior do braço e a região superior externa das nádegas. O rodízio dos pontos de aplicação é essencial para evitar lipodistrofias, que, entre outras coisas, diminuem a absorção e efetividade da medicação.¹⁰⁻¹²

Documento Científico



SOCIEDADE DE PEDIATRIA DE SÃO PAULO

Conservação

O rhGH é geralmente conservado refrigerado em temperaturas entre 2°C e 8°C em embalagem fechada ou aberta.

Após abertas, algumas apresentações podem ser mantidas em temperaturas até 30°C (Quadro 1). O rhGH não deve ser congelado e tem validade de 28 dias após sua abertura, mas é necessário seguir as recomendações de cada fabricante.^{4,12}

Quadro 1 – Formulações de rhGH disponíveis no Brasil e seus dispositivos

Fabricante	Nome comercial	Injeção em um passo	Uso em canetas	Uso apenas em seringas	Sem necessidade de reconstituição	Dispositivos que escondem a agulha	Medida de aderência	Descartável	Flexibilidade de armazenamento	Livre de agulha	Autoaplicador eletrônico
Bergamo®	Hormotrop®			x							
Cristália®	Criscy®			x							
Merck Serono®	Saizen® Easypod	x			x	x	x				x
	Saizen® Aluetta	x	x		x						
Novo Nordisk®	Norditropin®	x	x		x	x		x	x		
Pfizer®	Genotropin®		x			x		x			
Sandoz®	Omnitrope®	x	x		x	x					

Adaptado de Rohrer et al., 2017¹²

Documento Científico



Monitoração do tratamento

A resposta ao rhGH está relacionada às características do tratamento (idade de início, aderência, dose utilizada, metabólitos induzidos e modo de aplicação) ou características do usuário (idade, sexo, condição clínica, constituição genética, presença de comorbidades, maturação esquelética, terapias concomitantes e sensibilidade individual ao rhGH).^{2,3,11,13}

O aumento mínimo de 0,4 desvios padrão no escore Z de estatura é considerado uma resposta adequada ao uso do rhGH, principalmente no primeiro ano de tratamento.¹⁰

A otimização do tratamento com rhGH deve ser realizada com ajuste de dose a cada três a seis meses, a fim de diminuir as diferenças na resposta à medicação e evitar o sub ou o supertratamento. Ela deve ser baseada em preditores clínicos, como a velocidade de crescimento e aumento do escore Z de estatura, na manutenção dos níveis séricos de IGF-1 na média para a idade e sexo e na presença de efeitos adversos.^{3,4,10,11}

Além disso, a variabilidade da resposta ao uso do rhGH é poligênica. Ela pode ser influenciada por variáveis genéticas envolvidas na sua modulação, como a presença de deleção do exón 3 no gene *GHR* e a presença de homozigose para o alelo IGFBP-3 – 202 A, que estão associadas a maior resposta ao rhGH durante o primeiro ano de tratamento.^{2,13}

A suspensão do rhGH deve ser realizada quando a velocidade de crescimento estiver abaixo de 2 cm/ano ou quando a idade óssea for maior ou igual a 15 anos no sexo feminino e 16 anos no sexo masculino.^{10,14}

Segurança

Estudos de vigilância a longo prazo para avaliação da segurança e dos efeitos adversos do rhGH foram conduzidos por mais de 25 anos, aproximadamente, através de registros realizados por diferentes países e pela indústria farmacêutica, como o *National Cooperative Growth Study* (NCGS) e o *Kabi International Growth Study* (KIGS). Além disso, o *Safety and Appropriateness of Growth hormone treatments in Europe* (SAGhE) initiative, composto por oito países europeus (França, Bélgica, Holanda, Alemanha, Itália, Suíça, Reino Unido e Suécia) analisou a eficácia da medicação na estatura dos usuários, seus efeitos na qualidade de vida e a sua influência na morbimortalidade em 24.000 jovens adultos tratados com rhGH durante a infância e adolescência.^{1,2,8,15}

Documento Científico



O tratamento com rhGH é considerado seguro, mas é necessária a monitoração de possíveis efeitos adversos, como cefaleia, hipertensão intracraniana idiopática (*pseudotumor cerebri*) e aumento da pressão intraocular por retenção de sódio e água. Resistência insulínica e alterações na tolerância à glicose podem ocorrer, mas a sua significância clínica é baixa. Também a epifisiólise da cabeça do fêmur e piora de escoliose preexistente podem ocorrer como consequência do próprio rhGH ou do aumento da velocidade de crescimento induzida pela medicação.^{3,4,8,10,16}

Síndrome do túnel do carpo, edema e artralgia são efeitos mais comuns em adultos tratados com rhGH. Outros efeitos menos comuns são pancreatite, ginecomastia transitória e aumento e pigmentação de nevi sem degeneração maligna. A prevalência de efeitos colaterais parece estar relacionada à doença de base, sendo menor em pacientes com baixa estatura idiopática e maior em portadores de craniofaringioma ou síndrome de Prader-Willi.^{2,3,8}

O risco de neoplasia *de novo* ou recidivas de doenças oncológicas preexistentes, como a leucemia linfoide aguda e a mortalidade cardiovascular não foram significantemente aumentados com o uso do rhGH, segundo a indicação clínica, o modo de uso e a dose utilizada, principalmente entre pacientes com deficiência de GH isolada e baixa estatura idiopática. Aparentemente, a morbimortalidade está mais relacionada à doença de base dos pacientes tratados.^{2,3,8,9,15-18}

Estudos sobre o uso de rhGH em sobreviventes de câncer têm resultados conflitantes sobre o desenvolvimento de uma segunda neoplasia maligna, sendo que os meningiomas parecem ocorrer mais precocemente em pacientes tratados com radioterapia e rhGH.

Desta forma, a monitoração destes casos deve ser cuidadosamente realizada. Em portadores de síndromes genéticas associadas a malignidades, o rhGH tem contraindicação relativa e o seu uso deve ser individualizado.^{9,15-18}

Preparações com ação prolongada

As preparações de GH com ação prolongada (LAGH, do inglês, *Long-Acting Growth Hormone*) com efeitos por uma a duas semanas ou mensais prometem redução da má aderência e melhora da estatura final. Diferentes técnicas têm sido utilizadas para prolongar a ação do GH, como o seu encapsulamento com o uso de microesferas degradáveis; adição de polietilenoglicóis; ligação não covalente do GH com albumina e fusão do GH com diferentes proteínas. Supostamente, este

Documento Científico



tipo de formulação poderá ser usado em todas as indicações atuais da terapia com rhGH, mas ainda não há dados suficientes referentes ao uso em sobreviventes de câncer e seus efeitos e segurança a longo prazo.^{5,16,19,20}

Conclusão

Nas últimas décadas, grandes avanços no estudo do rhGH proporcionaram uma melhor compreensão dos seus benefícios e segurança em diferentes condições clínicas. Apesar disso, a sua indicação deve ser feita de forma cautelosa, com monitoração da resposta ao tratamento e observação de possíveis efeitos adversos.

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

1. Shalet S. 60 years on growth hormone inches its way to safety. Lancet Diabetes Endocrinol. 2020;8(8):651-652. ISSN 2213-8595. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32707104>>.
2. Richmond E, Rogol AD. Treatment of growth hormone deficiency in children, adolescents and at the transitional age. Best Pract Res Clin Endocrinol Metab. 2016;30(6):749-755. ISSN 1878-1594. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27974188>>.
3. Ranke MB, Wiy JM. Growth hormone - past, present and future. Nat Rev Endocrinol. 2018;14(5):285-300. ISSN 1759-5037. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29546874>>.
4. Franklin SL, Geffner ME. Growth hormone: the expansion of available products and indications. Pediatr Clin North Am. 2011;58(5):1141-65. ISSN 1557-8240. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21981953>>.
5. Gruber E, Reiter EO, Rogol AD. Human growth and growth hormone: from antiquity to the recombinant age to the future. Front Endocrinol (Lausanne). 2021;12:709936. ISSN 1664-2392. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/34290673>>.
6. Saenger P. Ten years of biosimilar recombinant human growth hormone in Europe. Drug Des Devel Ther. 2017;11:1505-1507. ISSN 1177-8881. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28553081>>.

Documento Científico



- 7 Reh CS, Geffner ME. Somatotropin in the treatment of growth hormone deficiency and Turner syndrome in pediatric patients: a review. *Clin Pharmacol.* 2010;2:111-22. ISSN 1179-1438. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22291494>>.
8. Tidblad A. The history, physiology and treatment safety of growth hormone. *Acta Paediatr.* 2022;111(2):215-224. ISSN 1651-2227. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/34028879>>.
9. Cianfarani S. Safety of pediatric rhGH therapy: An overview and the need for long-term surveillance. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2021;12:811846. ISSN 1664-2392. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/35002983>>.
10. Hage C. et al. Advances in differential diagnosis and management of growth hormone deficiency in children. *Nat Rev Endocrinol*, 2021;17(10):608-624. ISSN 1759-5037. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/34417587>>.
11. Ranke MB. Short and long-term effects of growth hormone in children and adolescents with GH deficiency. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2021;12:720419. ISSN 1664-2392. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/34539573>>.
12. Rohrer TR, Horikawa R, Kappelgaard AM. Growth hormone delivery devices: current features and potential for enhanced treatment adherence. *Expert Opin Drug Deliv.* 2017;14(11):1253-1264. ISSN 1744-7593. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27718757>>.
13. Stevens A et al. Pharmacogenomics applied to recombinant human growth hormone responses in children with short stature. *Rev Endocr Metab Disord.* 2021;22(1):135-143. ISSN 1573-2606. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/33712998>>.
14. Tavares ABW, Collett-Solberg PF. Growth hormone deficiency and the transition from pediatric to adult care. *J Pediatr (Rio J)*. 2021;97(6):595-602. ISSN 1678-4782. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/33773961>>.
15. Sävendahl L et al. Long-term mortality after childhood growth hormone treatment: the SAGhE cohort study. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2020;8(8):683-692. ISSN 2213-8595. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32707116>>.
16. Boguszewski MCS et al. Safety of growth hormone replacement in survivors of cancer and intracranial and pituitary tumours: a consensus statement. *Eur J Endocrinol.* 2022;186(6):35-52. ISSN 1479-683X. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/35319491>>.

Documento Científico



17. Raman S et al. Risk of neoplasia in pediatric patients receiving growth hormone therapy--a report from the Pediatric Endocrine Society Drug and Therapeutics Committee. *J Clin Endocrinol Metab.* 2015;100(6):2192-203. ISSN 1945-7197. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25839904>>.
18. Pollock NI, Cohen LE. Growth hormone deficiency and treatment in childhood cancer survivors. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2021;12:745932. ISSN 1664-2392. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/34745010>>.
19. Lal RA, Hoffman AR. Perspectives on long-acting growth hormone therapy in children and adults. *Arch Endocrinol Metab.* 2019;63(6):601-607. ISSN 2359-4292. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31939485>>.
20. Pampanini V et al. Long-acting growth hormone preparations and their use in children with growth hormone deficiency. *Horm Res Paediatr.* 2022 Feb. ISSN 1663-2826. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/35220308>>.

*Relatores:

Guido de Paula Colares Neto

Endocrinologista Pediátrico e Doutor em Endocrinologia pela Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo. Médico Assistente do Serviço de Endocrinologia Pediátrica do Hospital Infantil Darcy Vargas. Membro do Departamento Científico de Endocrinologia da SPSP.

Nara Michelle de Araújo Evangelista

Endocrinologista Pediátrica e Mestre pela Faculdade de Medicina da Santa Casa de São Paulo. Médica Assistente do Serviço de Endocrinologia Pediátrica do Hospital Infantil Darcy Vargas.