



Artigo Revisão

## Passado, Presente e Futuro: O Impacto das Hormonas de Crescimento de Longa Ação



Teresa Borges <sup>a,\*</sup>, Maria João Oliveira <sup>a</sup>

<sup>a</sup>Assistente Graduada de Pediatria - Unidade de Endocrinologia Pediátrica / Serviço de Pediatria / Centro Materno Infantil do Norte / Unidade Local de Saúde de Santo António

### INFORMAÇÃO SOBRE O ARTIGO

#### Historial do artigo:

Received/ Recebido: 2024-04-17

Accepted/Aceite: 2024-07-31

Publicado / Published: 2024-09-13

© Autor (es) (ou seu (s) empregador (es)) e Revista SPEDM 2023. Reutilização permitida de acordo com CC BY-NC. Nenhuma reutilização comercial.

© Author(s) (or their employer(s)) and SPEDM Journal 2023. Re-use permitted under CC BY-NC. No commercial re-use.

#### Palavras-chave:

Hormona de Crescimento;  
Hormona de Crescimento Humano/uso terapêutico;  
Terapia de Reposição Hormonal.

#### Keywords:

Growth Hormone;  
Hormone Replacement Therapy;  
Human Growth Hormone/therapeutic use.

### R E S U M O

O crescimento linear é um dos marcadores mais importantes da saúde em geral e do estágio nutricional. Existem diversos fatores implicados no crescimento. Dentre os fatores hormonais, a hormona de crescimento, produzida na hipófise anterior, assume um papel preponderante. Em 1958 é utilizada pela primeira vez a hormona de crescimento humana purificada extraída de cadáveres. Entre 1963 e 1985, devido à escassez dos recursos, a hormona de crescimento humana foi utilizada para tratar apenas doentes com défices mais graves, por via intramuscular 2 a 3 vezes por semana. Em 1985, após a identificação da sequência de DNA que codifica para a hormona de crescimento humana, inicia-se uma nova era com a aprovação pela Food and Drug Administration da primeira hormona de crescimento humana recombinante para tratamento do défice de hormona de crescimento na criança. Entre 1993 e 2007 foram-se associando outras indicações como Insuficiência renal crónica, síndrome de Turner, deficiência de hormona de crescimento no adulto, síndrome de Prader Willi, pequeno para a idade gestacional, baixa estatura idiopática, haploinsuficiência do gene *SHOX* e síndrome de Noonan. Durante 35 anos foi utilizada a hormona de crescimento humana recombinante por via subcutânea com uma administração diária. São vários os dados que comprovam a sua eficácia e a sua segurança. A sua eficácia é dependente de um diagnóstico correto, do uso da dose adequada à patologia e da adesão à terapêutica.

Por ser uma terapêutica diária e injetável, o cumprimento terapêutico e a obtenção de bons resultados auxológicos por vezes são deficitários. Assim surgiu a necessidade de desenvolver uma hormona de crescimento recombinante de longa ação, com administrações menos frequentes, mas com perfil de eficácia e segurança semelhantes.

Os autores descrevem as várias hormonas de crescimento de longa ação que foram sendo desenvolvidas, algumas delas já disponíveis para uso em Portugal.

### Past, Present and Future: The Impact of Long-Acting Growth Hormone

#### A B S T R A C T

Linear growth is one of the most important markers of general health and nutritional status. There are several factors involved in growth. Among the hormonal factors, growth hormone, produced in the anterior pituitary gland, plays a dominant role. In 1958, purified human growth hormone was used for the first time. Between 1963 and 1985, due to scarcity of resources, human growth hormone was used to treat only patients with more severe disabilities, intramuscularly 2 to 3 times a week. In 1985, after the identification of the DNA sequence that codifies human growth hormone, a new era began with the approval by the Food and Drug Administration of the first recombinant human growth

\* Autor Correspondente / Corresponding Author.

E-Mail: [emaildateresa@gmail.com](mailto:emaildateresa@gmail.com) (Teresa Borges)

Largo da Maternidade Júlio Dinis 45, 4050-651 Porto, Portugal

<https://doi.org/10.26497/ar240011>

1646-3439/© 2023 Sociedade Portuguesa de Endocrinologia, Diabetes e Metabolismo. Publicado por Sociedade Portuguesa de Endocrinologia, Diabetes e Metabolismo. Este é um artigo Open Access sob uma licença CC BY-NC (<https://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/>).

hormone for the treatment of growth hormone deficit in children. Between 1993 and 2007, other indications were associated, such as chronic renal failure, Turner syndrome, growth hormone deficiency in adults, Prader Willi syndrome, small for gestational age, idiopathic short stature, *SHOX* gene haploinsufficiency and Noonan syndrome. For 35 years, recombinant human growth hormone was used subcutaneously with daily administration. Several data prove its effectiveness and safety. Its effectiveness depends on a correct diagnosis, the use of the appropriate dose for the pathology and adherence to therapy.

As it is a daily and injectable therapy, therapeutic compliance, and achievement of good auxological results are sometimes deficient. It became necessary to develop a long-acting recombinant growth hormone, with less frequent administrations, but with an identical efficiency and safety profile.

The authors describe several long-acting growth hormones that have been developed and some of them are already available for use in Portugal.

## Introdução

O crescimento normal corresponde à progressão da estatura, peso e perímetro cefálico de acordo com as referências padronizadas para uma determinada população. Em Portugal, em 2013,<sup>1</sup> foram adotadas as curvas da Organização Mundial de Saúde (OMS). Estas curvas foram baseadas na informação obtida de um estudo multicêntrico que incluiu dados de uma população de 8440 lactentes sob aleitamento materno e crianças jovens provenientes de 6 países (Brasil, Gana, Índia, Noruega, Omã e Estados Unidos da América). Esta população foi escolhida de forma a refletir o crescimento de crianças a viverem sob condições ambientais ótimas.<sup>2</sup>

A progressão do crescimento deve ser sempre interpretada no contexto do potencial genético da criança<sup>3</sup> e para o efeito é fundamental a avaliação da estatura da mãe e do pai para o cálculo da estatura alvo familiar. No sexo feminino, é calculada subtraindo 13 à soma da altura da mãe e pai dividindo por dois e no sexo masculino é calculada somando 13. As crianças atingem na idade adulta a estatura alvo familiar +/- 8,5 cm.<sup>4</sup>

O crescimento linear é um marcador muito sensível da saúde geral e do estágio nutricional da criança. Existem vários fatores implicados no crescimento somático e na maturação biológica que atuam quer independente quer concomitantemente de forma a modificar o património genético. Estão incluídos fatores genéticos, nutricionais, hormonais e psicossociais.

A baixa estatura é definida por uma estatura igual ou inferior a -2 SDS (*Standard Deviation Score*) para a idade e sexo.

Uma meta análise, publicada em 2021, que englobou vários estudos sugere que os adultos e as crianças com baixa estatura experienciam pior qualidade de vida comparativamente com aqueles que têm uma estatura normal. As evidências também sugerem um aumento do stress nos cuidadores de crianças com baixa estatura em comparação com os cuidadores de crianças com estatura normal.<sup>5</sup>

## Hormona de Crescimento

A hormona de crescimento (HC) é um dos fatores hormonais que mais influencia o crescimento somático. É produzida pelas células somatotróficas da hipófise anterior. A sua produção inicia-se na vida fetal precoce e continua ao longo da vida, mesmo após a finalização do crescimento. A sua secreção é estimulada pela GHRH (*growth hormone – releasing hormone*), pela grelina (sintetizada no estômago e importante regulador nutricional), pelos estrogénios, dopamina, agonistas  $\alpha$ -adrenérgicos e antagonistas  $\beta$ -adrenérgicos e é inibida pela somatostatina, pelo *insulin growth factor-1* (IGF-1) e pelos glucocorticóides.<sup>6</sup> A sua secreção também é influenciada por fatores nutricionais.<sup>7</sup>

É produzida de forma pulsátil com níveis indetectáveis entre pulsos de maior secreção. O seu pico máximo diário ocorre cerca

de 1 hora após o início do sono.<sup>6</sup>

A HC estimula o crescimento linear na criança, atuando diretamente na placa epifisária de crescimento dos ossos longos e atuando indiretamente através da estimulação da produção de IGF-1 a nível hepático. O IGF-1 circulante atua diretamente nas placas de crescimento. A HC tem ainda um papel importante no aumento da massa óssea, otimizando o seu pico na idade adulta. Em particular no adulto, tem efeitos metabólicos relevantes como o aumento da lipólise e da oxidação lipídica, a estimulação da síntese proteica, a estimulação da retenção de fósforo, água e sódio, e antagonizando a ação da insulina.<sup>8</sup>

## Hormona de Crescimento: Passado

A investigação relativa à função da hipófise e da HC começou com a observação clínica e descrição anatómica de pessoas com gigantismo e adultos com manifestações acromegálicas. Em 1884, Fritsche descreveu em grande detalhe o caso clínico de um homem de 44 anos que desenvolveu manifestações de acromegalia e cuja observação pós-morte revelou uma hipófise aumentada.<sup>9</sup> Mais tarde Babinski e Fröhlich através do reconhecimento da associação de baixa estatura e obesidade causada por tumores da região hipotálamo-hipófise, sugerem que a hipófise tem outros efeitos para além de promover o crescimento.<sup>10,11</sup> Em 1921, Evans e Long, na Universidade de São Francisco – Califórnia, demonstraram o efeito promotor do crescimento de extratos bovinos de hipófise anterior em ratos.<sup>12</sup> Li, um químico do grupo de Evans, isola a HC hipofisária bovina e humana e descreve a sua estrutura primária – uma proteína com 191 aminoácidos com duas ligações sulfídicas.<sup>13,14</sup>

Entre 1940 e 1950, a HC de diferentes espécies foi purificada e testada em animais e humanos. Em 1958, Raben e Beck deram início a uma nova era ao utilizarem pela primeira vez a HC humana purificada.<sup>15</sup> Entre 1963 e 1985 foram comercializadas preparações de HC humana obtidas a partir de glândulas congeladas utilizando técnicas de isolamento. Devido à escassez da hormona, os pacientes tratados nesta era tinham idade  $\geq 10$  anos, baixa estatura acentuada ( $< -4$  SDS) e geralmente associada a outros défices hipofisários.<sup>16,17</sup> A hormona humana era administrada por via intramuscular 2 a 3 vezes por semana. Em 1983 provou-se a supremacia da eficácia da administração subcutânea diária da HC humana relativamente à administração intramuscular 2-3 x/semana.<sup>18</sup>

Em 1979, a tecnologia recombinante permitiu identificar a sequência de DNA que codifica para a HC humana.<sup>19</sup>

Em 1985, a primeira HC humana recombinante (HChr) produzida a partir de *E. Coli* foi aprovada pela Food and Drug Administration (FDA), nos Estados Unidos da América, para tratamento do défice de HC na criança.

Posteriormente, foram efetuados vários ensaios clínicos alea-

torizados e controlados que avaliaram o potencial efeito da HChr a melhorar o crescimento de crianças com baixa estatura cuja patogénese é ainda desconhecida e provavelmente não relacionada com o eixo HC-IGF-1, como a síndrome de Turner, o pequeno para a idade gestacional, a baixa estatura idiopática e a haploinsuficiência do gene *SHOX*. Estes estudos evidenciaram o efeito da HC na aceleração da velocidade de crescimento (VC) nos primeiros anos de tratamento com um ganho final de estatura na idade adulta de cerca 1 SDS (6-7 cm).<sup>20,21</sup> Noutras patologias em que as alterações do eixo HC-IGF-1 parecem ter um papel importante na afetação do crescimento, como a insuficiência renal crónica, síndrome de Prader-Willi e síndrome de Noonan, os estudos evidenciaram uma resposta positiva da HC ao nível do crescimento.<sup>22-24</sup>

Consequentemente entre 1993 e 2007 foram-se associando outras indicações para a terapêutica com HC (Tabela 1) nomeadamente a insuficiência renal crónica, a síndrome de Turner, a deficiência de HC no adulto, a síndrome de Prader-Willi, o pequeno para a idade gestacional, a baixa estatura idiopática, a haploinsuficiência do gene *SHOX* e a síndrome de Noonan.

Tabela 1. Ano e indicações da aprovação da HChr por região, ao longo dos anos.

Aprovação HChr	Indicação	Região
1985	Deficiência de HC – criança	EUA (FDA) / Europa (EMA) / Japão
1993	Insuficiência Renal Crónica	EUA (FDA) / Europa (EMA) / Japão
1996	Síndrome de Turner	EUA (FDA) / Europa (EMA) / Japão
1996	Deficiência de HC – adulto	EUA (FDA) / Europa (EMA) / Japão
1996	Síndrome perdedor – Infecção HIV	EUA (FDA) / Europa (EMA)
1997	Acondroplasia	Japão
2000	Síndrome de Prader-Willi	EUA (FDA) / Europa (EMA) / Japão
2001	Pequeno para a Idade Gestacional	EUA (FDA) / Europa (EMA) / Japão
2003	Baixa estatura idiopática	EUA (FDA)
2004	Síndrome do Intestino Curto	EUA (FDA) / Europa (EMA)
2005	Deficiência de HC – transição	EUA (FDA) / Europa (EMA)
2006	Haploinsuficiência Gene <i>SHOX</i>	EUA (FDA) / Europa (EMA)
2007	Síndrome de Noonan	EUA (FDA) / Europa (EMA) – 2020

Em Portugal, em 1992, foi constituída a Comissão Nacional de Normalização da Hormona de Crescimento (CNNHC), por despacho no Diário da República, à semelhança das existentes em outros países europeus. Nesse mesmo ano é aprovada a terapêutica nas crianças com deficiência de HC e com síndrome de Turner. Em 2000 é aprovada a indicação na insuficiência renal crónica e em 2010 associam-se outras indicações como o pequeno para a idade gestacional, a síndrome de Prader-Willi e deficiência de HC no adulto de instalação na infância. Em 2018 a CNNHC é integrada no INFARMED e surgem outras aprovações como a mutação do gene *SHOX* e a deficiência de HC no adulto.<sup>25</sup>

Durante 35 anos utilizou-se a HChr de administração subcutânea diária (1x/dia). Apesar dos esquemas terapêuticos com HC recomendados em todo o mundo não serem fisiológicos, existem muitos dados que comprovam a sua segurança e eficácia em promover o crescimento linear, sem efeitos laterais adversos significativos e com excelentes efeitos metabólicos em crianças e em adultos.<sup>26</sup>

## Hormona de Crescimento: Presente

A eficácia da terapêutica com HChr é dependente de um diagnóstico correto, do uso de dose apropriada e da adesão e cumprimento terapêutico.

A baixa adesão à terapêutica com HC recombinante reduz a sua eficácia em crianças e adolescentes, e publicações recentes sugerem que apenas 30% dos doentes demonstram uma boa adesão (falhas < 1 dose por semana).<sup>27-35</sup>

McNamara e seus colaboradores aplicaram um questionário a crianças e seus cuidadores, adolescentes e adultos com défice de hormona de crescimento sob terapêutica subcutânea diária. O questionário teve por objetivo avaliar as preferências dos doentes e seus cuidadores relativamente à frequência de administração e tipo de dispositivos a utilizar para a administração. Constatou-se uma franca preferência por administrações menos frequentes.<sup>36</sup>

Assim surgiu a necessidade de desenvolver uma HC recombinante de longa ação, de forma a diminuir os inconvenientes das injeções diárias e que permitisse otimizar o cumprimento terapêutico.

Os mecanismos subjacentes ao prolongamento da ação da hormona estão representados na Fig. 1 e podem ser classificados em dois grupos abrangentes: (1) formulações que promovem a retenção da molécula da HC, modificada ou não, a nível subcutâneo e permitem a sua libertação lenta e gradual na circulação; ou (2) formulações que promovem a rápida absorção subcutânea da HC, no entanto aumentam o tempo de semivida, através da modificação da proteína (por exemplo através da ligação à albumina) ou combinando a HC não modificada a uma tecnologia de prolongamento do tempo de semivida.<sup>26,37,41,42</sup> Ao longo dos anos foram desenvolvidas várias formulações de HC de longa ação.

O indicador que tem sido utilizado para avaliar a eficácia da terapêutica com HC de longa ação e que é facilmente mensurável é o crescimento linear (velocidade de crescimento e variação do SDS da estatura), sendo a resposta durante o 1º ano a mais importante.

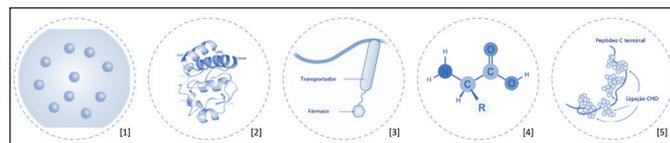


Figura 1. Mecanismos de prolongamento do tempo de semi-vida da HC.

[1] Formulações depot/microesferas; [2] Formulações PEGiladas; [3] Formulações pró-fármaco; [4] Formulações com ligação à albumina; [5] Formulações com proteínas de fusão.

## Formulações Depot/Microesferas

Múltiplas preparações usando microesferas feitas com diferentes componentes e concentrações de zinco foram desenvolvidas. A dificuldade em manter a integridade e a bioatividade limitaram algumas tentativas.<sup>37</sup>

Em 1979, Lippe e os seus colaboradores estudaram a utilização de uma formulação depot de HC, sob a forma de um gel intramuscular, administrado duas vezes por semana, em 15 crianças com défice de HC. Apesar dos bons resultados obtidos no 1º ano de tratamento, verificou-se uma redução da VC a partir do segundo ano, que se manteve mesmo após ajuste da dose em função do peso.<sup>26,38</sup>

A empresa Genentech desenvolveu em 1999 a Nutropin Depot<sup>®</sup>, uma HC recombinante encapsulada em microesferas biodegradáveis, que resultava numa libertação sustentada da mesma durante 4 semanas. Obtiveram-se bons resultados, com aumento significativo da VC, sem maturação esquelética excessiva e sem efeitos adversos graves.<sup>26,38</sup> No entanto, a injeção era muito dolorosa, eram necessárias múltiplas injeções se o volume a administrar fosse  $\geq 1$  mL e observaram-se reações adversas nos locais de administração (dor, eritema, nódulos e atrofia). Estes factos associados a dificuldades na produção, fez com que o produto fosse descontinuado em 2004.<sup>26</sup>

Um protótipo de uma HC de longa ação foi criado pela LG Life Sciences em 2014 e aprovado pela European Medicines Agency

(EMA) em 2016.<sup>26</sup> O esquema de uma administração semanal na dose de 0,7 mg/kg revelou-se seguro e eficaz na promoção do crescimento linear, com resultados não inferiores à HC diária na dose de 0,37 mg/kg/semana<sup>40</sup> mas foi apenas comercializada na Coreia do Sul.<sup>26</sup>

### Formulações PEGiladas

O polietilenoglicol (PEG) é um polímero hidrofílico, com baixa imunogenicidade, usado para modificar proteínas e peptídeos terapêuticos: aumenta a solubilidade, diminui a toxicidade e aumenta o peso molecular. A PEGilação prolonga in vivo o tempo médio de circulação da HC, através da capacidade de aumentar o período de absorção e conferindo proteção contra a proteólise.<sup>26,37</sup>

A Jintrolong® (Gene Sciences) é uma hormona de crescimento irreversivelmente PEGilada, de administração semanal, aprovada para uso na China,<sup>26</sup> que na dose de 0,2 mg/kg/semana durante 25 semanas revelou segurança e eficácia não-inferior à HChr diária<sup>42</sup>. Verificou-se uma influência negativa na homeostase da glicose, estando recomendada uma maior vigilância e monitorização.<sup>43</sup> O uso desta formulação foi descontinuado na Europa, após um parecer desfavorável da EMA sobre a utilização de produtos farmacológicos PEGilados em idade pediátrica.<sup>42</sup>

### Formulações Pró-Fármaco

Consiste na ligação reversível de HChr a um transportador de longa ação para formar um pró-fármaco, que irá libertar a hormona durante um período definido.<sup>26,37</sup>

A lonapegsomatropina (Skytrofa®, Ascendis Pharma) consiste em somatropina conjugada transitoriamente com um transportador metoxipolietileno glicol (mPEG) através de um ligante TransCon patenteado, de administração semanal, aprovada para o tratamento do défice de HC em crianças, pela FDA em 2021 e pela EMA em janeiro de 2022, neste último caso a partir dos 3 anos de idade ou peso  $\geq 11,5$  kg. O transportador mPEG reduz a excreção renal e a clearance mediada pelo recetor do fármaco, aumentando o tempo de semivida, que é de aproximadamente 25 horas, comparado com 3 horas da somatropina diária.<sup>26,41</sup> A aprovação desta formulação foi baseada num ensaio clínico de fase 3,<sup>40</sup> em que 161 crianças pré-púberes, sem tratamento prévio com HC, com défice de HC, foram aleatorizadas 2:1 para receber lonapegsomatropina 0,24 mg/kg/semana ou a dose equivalente de somatropina administrada diariamente (0,034 mg/kg/dia). Foi avaliada a VC após 52 semanas de tratamento e a variação do SDS da altura. A VC foi de 11,2 cm/ano com a HC de longa ação e de 10,13 cm/ano com a HC de administração diária, demonstrado não-inferioridade. O delta SDS de altura foi de +1,1 com a lonapegsomatropina e +0,96 com a somatropina. Não se verificou um aumento de eventos adversos, imunogenicidade, complicações metabólicas ou reações nos locais de injeção, quando comparado com a somatropina diária.<sup>41</sup> É o primeiro tratamento semanal aprovado pela FDA para défice de HC em idade pediátrica.

### Formulações com Ligação à Albumina

Um método de prolongar o tempo de semivida dos fármacos é aumentar a sua afinidade a uma proteína sérica comum como a albumina.<sup>37</sup>

O somapacitano (Sogroya®, NovoNordisk) consiste em 191 aminoácidos semelhantes à HC humana endógena, com uma substituição na cadeia principal de aminoácidos à qual foi anexada

uma fração ligada à albumina. A fração ligada à albumina (cadeia lateral) consiste numa fração de ácidos gordos e um espaçador hidrofílico anexado à posição 101 da proteína.

Miller *et al*<sup>43</sup> publicaram recentemente os resultados do ensaio clínico de fase 3, REAL4, um estudo aleatorizado, multinacional, aberto, com um grupo controlo simultâneo. Foram incluídas 200 crianças pré-púberes, sem tratamento prévio com HC, com défice de HC, as quais foram aleatorizadas 2:1 para receberem somapacitano (0,16 mg/kg/semana) ou HC diária (0,034 mg/kg/dia), via subcutânea. A VC foi de 11,2 cm/ano com somapacitano e de 11,7 cm/ano com a HC diária, confirmando não-inferioridade. A variação do SDS da VC, SDS de altura, idade óssea e SDS IGF-1 entre o início e semana 52 de tratamento foi semelhante nos 2 grupos. O perfil de segurança foi semelhante nas duas formulações.

Na criança com défice de HC o somapacitano está aprovado pela FDA desde 2022 e pela EMA desde maio de 2023. Neste momento estão a decorrer ensaios clínicos multinacionais, aleatorizados e controlados com o uso de somapacitano noutras indicações, como a síndrome de Turner, a baixa estatura idiopática, o pequeno para a idade gestacional e a síndrome de Noonan.

Em adultos, o somapacitano foi a 1ª HC de longa ação aprovada para o tratamento do défice de HC nos Estados Unidos, Europa e Japão.<sup>47</sup>

### Formulações com Proteínas de Fusão

As proteínas de fusão prolongam a semivida e reduzem a clearance da HChr, podendo aumentar o peso molecular relacionado com a distribuição nos tecidos. Foram desenvolvidas proteínas de fusão com a albumina, fragmentos de imunoglobulinas customizados, o peptídeo C terminal (CTP) da cadeia da gonadotrofina coriónica humana, entre outros.<sup>37</sup>

O somatrogon (Ngenla®, Pfizer) é uma glicoproteína composta pela sequência de aminoácidos da HC humana com três cópias do CTP, com peso de 47,5 kDa. A glicosilação e os domínios CTP são responsáveis pelo prolongamento da semivida do somatrogon, permitindo uma posologia semanal.

Foi efetuado um estudo aleatorizado multicêntrico, em regime aberto e controlado de fase 3, em que os pacientes foram aleatorizados 1:1 para efetuarem terapêutica com somatrogon (0,66 mg/kg/semana) ou somatropina 1x/dia (0,24 mg/kg/semana) durante 12 meses. Foram incluídas 224 crianças com défice de HC. O objetivo primário foi a avaliação da VC ao fim de 12 meses. A VC foi de 10,10 cm e de 9,78 cm/ano respetivamente, no grupo do somatrogon e no grupo da somatropina. Ambas as terapêuticas foram bem toleradas, com uma percentagem similar de eventos adversos ligeiros a moderados (somatrogon: 78,9%, somatropina: 79,1%). Os autores concluem que a eficácia do somatrogon de administração semanal não foi inferior à somatropina diária, e que apresentam perfis semelhantes de segurança e tolerabilidade.<sup>48</sup>

O somatrogon está aprovado para uso na criança com défice de HC pela EMA desde fevereiro de 2022 e pela FDA desde junho 2023 e é a primeira HC de longa ação aprovada em Portugal, em crianças a partir dos 3 anos de idade.

Estão a ser desenhados ensaios clínicos multinacionais com somatrogon noutras indicações e já começaram também a ser publicados estudos que demonstram uma relação custo-benefício favorável desta formulação em relação à HC de administração diária, da qual destacamos o estudo efetuado numa população pediátrica espanhola com défice de HC.<sup>49</sup>

Após a administração da HC de longa ação, os níveis séricos e o pico da HC e de IGF-1 ao longo dos dias variam de acordo com

o mecanismo usado para prolongamento da ação da hormona de crescimento.<sup>26,37</sup>

Após a administração de Jintrolong<sup>®</sup>, a concentração sérica de IGF-1 aumenta de forma sustentada e o pico máximo ocorre 2 dias após a administração, permanecendo elevado até ao 7º dia.<sup>43</sup>

Atualmente está recomendado monitorizar os níveis de IGF-1 4,5 dias após a administração da lonapegsomatropina.<sup>41</sup>

Nos casos de administração semanal de somatogron, as amostras colhidas no 2º e 3º dias irão fornecer uma estimativa do pico sérico de IGF-1 e as amostras recolhidas cerca de 96 horas (4 dias) após a toma irão estimar a média do SDS IGF-1. A colheita num dia aleatório após a toma irá necessitar da utilização de modelos matemáticos de farmacocinética/farmacodinâmica que foram criados para o efeito e que estão atualmente em fase de aperfeiçoamento pela Pfizer.<sup>48</sup>

De forma idêntica para o somapacitano, o valor médio do SDS IGF-1 é obtido 4 a 5 dias após a toma, permitindo aos clínicos o ajuste da dose.<sup>46</sup>

## Hormona de Crescimento: Futuro

A investigação relacionada com a HC de longa ação tem sido extensa, quer na procura de novos métodos de desenvolvimento de formulações, quer no desenho de ensaios clínicos para o estudo da utilização de HC de longa ação noutras indicações.<sup>37</sup>

No entanto várias questões ainda estão por responder. Que grupo de doentes irá beneficiar mais com a injeção semanal; haverá uma melhor adesão à terapêutica; a eficácia a longo prazo, a monitorização e o perfil de segurança será idêntico para as diferentes formulações da HC de longa ação; irão as novas formulações originar efeitos laterais adversos não observados com a HC diária e por fim qual o seu custo-benefício.<sup>50,51</sup>

É essencial a monitorização da experiência na utilização das hormonas de crescimento na prática clínica e os registos são ferramentas valiosas para a compilação de dados dos doentes, que permitem avaliar a efetividade e segurança do tratamento e ainda descrever aspetos epidemiológicos relacionados com crescimento, com o objetivo de medir os resultados do tratamento e explorar formas de melhorar os cuidados de saúde prestados aos doentes.<sup>52</sup>

## Conclusão

Os estudos publicados do uso da HC de longa ação em doentes com défice de HC têm demonstrado a não inferioridade da sua eficácia e um perfil de segurança e tolerabilidade semelhante à HC diária.<sup>51</sup> A diminuição do número de administrações de 365 para 52 por ano irá seguramente ter uma menor interferência no dia-a-dia das crianças e dos seus cuidadores, permitirá uma melhoria da qualidade de vida e otimização da adesão à terapêutica com o objetivo final de melhorar os resultados obtidos com a terapêutica.

## Contributorship Statement / Declaração de Contribuição:

Teresa Borges, Maria João Oliveira: pesquisa de literatura e redação do artigo.

Maria João Oliveira: revisão crítica.

Teresa Borges: revisão crítica e aprovação final.

Todos os autores aprovaram a versão final.

## Responsabilidades Éticas

**Conflitos de Interesse:** Os autores declaram não possuir conflitos de interesse.

**Suporte Financeiro:** Laboratórios Pfizer (os autores foram pagos como consultores pela Pfizer para o desenvolvimento deste artigo de revisão).

**Proveniência e Revisão por Pares:** Não comissionado; revisão externa por pares.

## Ethical Disclosures

**Conflicts of Interest:** The authors have no conflicts of interest to declare.

**Financial Support:** Pfizer Laboratories (the authors were paid as consultants by Pfizer for the development of this review article).

**Provenance and Peer Review:** Not commissioned; externally peer reviewed.

## References / Referências

1. Direção Geral da Saúde. Norma DGS – 10/2013 de 31/05/2013. Lisboa:DGS; 2013.
2. World Health Organization. The WHO child growth standards. [Accessed on February 21, 2008] Available at: [www.who.int/childgrowth/standards/en/](http://www.who.int/childgrowth/standards/en/)
3. Lifshitz F, Cervantes CD. Short stature. In: Lifshitz F, editor. Pediatric Endocrinology. New York: Marcel Dekker;1996. p.3.
4. Tanner JM, Goldstein H, Whitehouse RH. Standards for children's height at ages 2-9 years allowing for heights of parents. Arch Dis Child. 1970; 45:755.
5. Backeljauw P, Cappa M, Kiess W, Law L, Cookson C, Sert C, et al. Impact of short stature on quality of life: A systematic literature review. Growth Horm IGF Res. 2021;57-58:101392. doi: 10.1016/j.ghir.2021.101392.
6. Hartman ML, Veldhuis JD, Thorner MO. Normal control of growth hormone secretion. Horm Res. 1993;40:37-47. doi: 10.1159/000183766.
7. Giustina A, Veldhuis JD. Pathophysiology of the neuroregulation of growth hormone secretion in experimental animals and the human. Endocr Rev. 1998;19:717.
8. Ho KK, O'Sullivan AJ, Burt MG. The physiology of growth hormone (GH) in adults: translational journey to GH replacement therapy. J Endocrinol. 2023;257:e220197. doi: 10.1530/JOE-22-0197.
9. Fritsche CF, Klebs E. Ein Beitrag zur Pathologie des Riesenwuchses. Klinische und Pathologisch Anatomische Untersuchungen. Berlin: Vogel;1884.
10. Babinski JF. Tumeur du corps pituitaire sans acromégalie et avec arrêt de développement des organes génitaux. Revue Neurol. 1900;8:531-3.
11. Fröhlich A. Ein fall von tumor der hypophysis cerebri ohne akromegalie. Wiener Klinische Rundschau. 1901;15:833-6.
12. Evans HM, Long JA. The effect of the anterior lobe administered intraperitoneally upon growth, maturity, and oestrus cycles of the rat. Anat Res. 1921;21:62-3.
13. Li CH, Evans HM. The isolation of pituitary growth hormone. Science.1944;99:183-4.
14. Li CH, Dixon JS. Human pituitary growth hormone. 32. The primary structure of the hormone: revision. Arch Biochem Biophys. 1971;146:233-6.
15. Raben MS. Treatment of a pituitary dwarf with human growth hormone. J Clin Endocrinol Metab. 1958;18:901-3.
16. Roos P, Fevold HR, Gemzell CA. Preparation of human growth hormone by gel filtration. Biochim Biophys Acta. 1963;74:525-31.
17. Soyka LF, Ziskind A, Crawford JD. Treatment of short stature in children and adolescents with human pituitary hormone (Raben). N Engl J Med. 1964;271:754-64.
18. Kastrup DW, Christiansen JS, Anderson JK, Orskov, H. Increased growth rate following transfer to daily sc. administration from three weekly injection of hGH in growth hormone deficient children. Acta Endocrinol. 1983;104:148-52.
19. Goeddel DV, Heyneker HL, Hozumi T, Arentzen R, Itakura K, Yansura DG, et al. Direct expression in Escherichia coli of a DNA sequence coding for human growth hormone. Nature. 1979;281:544-8. doi: 10.1038/281544a0.

20. Wit JM. Growth hormone therapy. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab.* 2002;16:483-503. doi: 10.1053/beem.2002.0206.
21. Blum WF, Crowe BJ, Quigley CA, Jung H, Cao D, Ross JL, et al. Growth hormone is effective in treatment of short stature associated with short stature homeobox-containing gene deficiency: Two-year results of a randomized, controlled, multicenter trial. *J Clin Endocrinol Metab.* 2007;92:219-28. doi: 10.1210/jc.2006-1409.
22. Schaefer F, Chen Y, Tsao T, Nouri P, Rabkin R. Impaired JAK-STAT signal transduction contributes to growth hormone resistance in chronic uremia. *J Clin Invest.* 2001;108:467-75. doi: 10.1172/JCI11895.
23. Angulo MA, Butler MG, Cataletto ME. Prader-Willi syndrome: a review of clinical, genetic, and endocrine findings. *J Endocrinol Invest.* 2015;38:1249-63. doi: 10.1007/s40618-015-0312-9.
24. Binder G, Neuer K, Ranke MB, Wittekindt NE. PTPN11 mutations are associated with mild growth hormone resistance in individuals with Noonan syndrome. *J Clin Endocrinol Metab.* 2005;90:5377-81. doi: 10.1210/jc.2005-0995.
25. Bastos M. Newsletter: Comissão Nacional de Normalização para a Hormona de Crescimento. [consultado Jan 2024] Disponível em: <https://www.spedp.pt/>
26. Steiner M, Frank J, Saenger P. Long-acting growth hormone in 2022. *Pediatr Investig.* 2023;7:36-42. doi: 10.1002/ped4.12358.
27. Savage MO, Bang P. The variability of responses to growth hormone therapy in children with short stature. *Indian J Endocrinol Metab.* 2012;16:S178-S184.
28. Acerini CL, Wac K, Bang P, Lehwalder D. Optimizing patient management and adherence for children receiving growth hormone. *Front Endocrinol.* 2017;8:313.
29. Cutfield WS, Derraik JG, Gunn AJ, Reid K, Delany T, Robinson E, et al. Non-compliance with growth hormone treatment in children is common and impairs linear growth. *PLoS One.* 2011;6:e16223. doi: 10.1371/journal.pone.0016223.
30. Haverkamp F, Johansson L, Dumas H, Langham S, Tauber M, Veimo D, et al. Observations of nonadherence to recombinant human growth hormone therapy in clinical practice. *Clin Ther.* 2008;30:307-16. doi: 10.1016/j.clinthera.2008.02.017.
31. van Dommelen P, Koledova E, Wit JM. Effect of adherence to growth hormone treatment on 0-2 year catch-up growth in children with growth hormone deficiency. *Plos One.* 2018;13:e0206009. doi: 10.1371/journal.pone.0206009.
32. Farfel A, Shalitin S, Morag N, Meyerovitch J. Long-term adherence to growth hormone therapy in a large health maintenance organization cohort. *Growth Horm IGF Res.* 2019; 44:1-5. doi: 10.1016/j.ghir.2018.10.004.
33. Rosenfeld RG, Bakker B. Compliance and persistence in pediatric and adult patients receiving growth hormone therapy. *Endocr Pract.* 2008;14:143-54.
34. Mancini A, Vergani E, Bruno C, Palladino A, Brunetti A. Relevance of adherence monitoring in adult patients with growth hormone deficiency under replacement therapy: preliminary monocentric data with Easypod™ connect. *Front Endocrinol.* 2019; 10:416.
35. Graham S, Weinman J, Auyeung V. Identifying potentially modifiable factors associated with treatment non-adherence in paediatric growth hormone deficiency: a systematic review. *Horm Res Paediatr.* 2018;90:221-7.
36. McNamara M, Turner-Bowker DM, Westhead H, Yaworsky A, Palladino A, Gross H, et al. Factors Driving Patient Preferences for Growth Hormone Deficiency (GHD) Injection Regimen and Injection Device Features: A Discrete Choice Experiment. *Patient Prefer Adherence.* 2020;14:781-93. doi: 10.21147/PPA.S239196.
37. Miller B S, Velazquez E, Yuen K CJ. Long-acting growth hormone preparations – current status and future considerations. *J Clin Endocrinol Metab.* 2020; 105:e2121-33. doi: 10.1210/clinem/dg149.
38. Lippe B, Frasier S D, Kaplan S A. Use of growth hormone-gel. *Arch Dis Childhood.* 1979; 54:609-13.
39. Reiter EO, Attie KM, Moshang T Jr, Silverman BL, Kemp SF, Neuwirth RB, et al. A multicenter study of the efficacy of sustained release GH in the treatment of naïve pediatric patients with GH deficiency. *J Clin Endocrinol Metab.* 2001; 86:4700-6.
40. Hwang JS, Lee HS, Lee K, Yoo H, Lee D, Suh B, et al. Once-weekly administration of sustained-release growth hormone in Korean prepubertal children with idiopathic short stature: a randomized, controlled phase II study. *Horm Res Paediatr.* 2018; 90:54-63.
41. Thornton PS, Maniatis AK, Aghajanova E, Chertok E, Vlachopapad E, Lin Z, et al. Weekly Lonapegsomatroin in treatment-naïve children with growth hormone deficiency: the phase 3 heiGHt trial. *J Clin Endocrinol Metab.* 2021; 106: 3184-95. doi: 10.1210/clinem/dgab529.
42. Yuen KC, Miller BS, Boguszewski CL, Hoffman AR. Usefulness and potential pitfalls of long-acting growth hormone analogs. *Front Endocrinol.* 2021;12:637209. doi: 10.3389/fendo.2021.637209.
43. Luo X, Hou L, Liang L, Dong G, Shen S, Zhao Z, et al. Long-acting PEGylated recombinant human growth hormone (Jintrolong) for children with growth hormone deficiency: phase II and phase II multicenter, randomized studies. *Eur J Endocrinol.* 2017; 177:195-205.
44. Du H, Wu D, Yi P, Bai X, Luo Y, Yang H, Chen S, Pan H, Zhu H. Evaluation of efficacy and safety of long-acting PEGylated recombinant human growth hormone (Jintrolong) for patients with growth hormone deficiency. *J Pediatr Endocrinol Metab.* 2022; 35:511-7. doi: 10.1515/jpem-2021-0735.
45. European Medicines Agency. CHMP Safety Working Party Response to the Paediatric Committee regarding the use of PEGylated drug products in the paediatric population. [accessed Jan 2024] Available at: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/minutes/minutes-chmp-meeting-14-17-december-2015\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/minutes/minutes-chmp-meeting-14-17-december-2015_en.pdf)
46. Miller BS, Blair JC, Rasmussen MH, Maniatis A, Kildemoes RJ, Mori J, et al. Weekly somapacitan is effective and well tolerated in children with GH deficiency: the randomized phase 3 REAL4 Trial. *J Clin Endocrinol Metab.* 2022; 107:3378-88. doi: 10.1210/clinem/dgad095.
47. Bidlingmaier M, Biller BM, Clemmons D, Jorgensen JO, Nishioka H, Takahashi Y. Guidance for the treatment of adult growth hormone deficiency with somapacitan, a long-acting growth hormone preparation. *Front Endocrinol.* 2022; 13:1040046. doi: 10.3389/fendo.2022.1040046.
48. Deal CL, Steelman J, Vlachopapadopoulou E, Stawerska R, Silverman LA, Phillip M, et al. Efficacy and Safety of Weekly Somatrogen vs Daily Somatropin in Children With Growth Hormone Deficiency: A Phase 3 Study. *J Clin Endocrinol Metab.* 2022;107:e2717-28. doi: 10.1210/clinem/dgac220.
49. Crespo A M A, Castro-Feijóo L, Labarta-Aizpun J I, Peral C, Barrueta J A, Rubio-Rodriúes D, Rubio-Terres C. Cost-effectiveness of somatrogen in the Spanish pediatric population with growth hormone deficiency. *Expert Rev Pharmacoecon Outcomes Res.* 2023;23:1139-46. doi: 10.1080/14737167.2023.2256473
50. Boguszewski MC, Boguszewski CL. Update on the use of long-acting growth hormone in children. *Curr Opin Pediatr.* 2024; 36:437-41. doi: 10.1097/MOP.0000000000001362.
51. Steiner M, Frank J, Saenger P. Long-acting growth hormone in 2022. *Pediatr Investig.* 2023; 7:36-42. doi: 10.1002/ped4.12358.
52. Eslami P, Sayarifard F, Safdari R, Shahmoradi L, Karbasi Z. Global perspective on pediatric growth hormone registries: a systematic review. *J Pediatr Endocrinol Metab.* 2022; 35:709-26. doi: 10.1515/jpem-2022-0045.