

# Evidências de revisões sistemáticas Cochrane sobre o uso do hormônio do crescimento

Tatiana Hoffmann<sup>I</sup>, Letícia Santos Berbert Faria Evaristo<sup>I</sup>, Rafael Leite Pacheco<sup>I</sup>,  
Andrea Castro Porto Mazzucca<sup>II</sup>, Ângela Maria Spinola e Castro<sup>III</sup>, Rachel Riera<sup>IV</sup>

Disciplina de Medicina Baseada em Evidências da Universidade Federal de São Paulo -  
Escola Paulista de Medicina (Unifesp-EPM)

## RESUMO

**Contexto:** O hormônio do crescimento recombinante humano (rhGH) tem sido considerado como opção terapêutica em diversas situações clínicas. **Objetivo:** Avaliar evidências de revisões sistemáticas (RS) Cochrane sobre eficácia e segurança do rhGH em diversos contextos. **Métodos:** Revisão de revisões sistemáticas (RS) Cochrane com descrição qualitativa dos resultados. A busca foi realizada na Biblioteca Cochrane; três pesquisadores avaliaram as revisões quanto aos critérios de inclusão. **Resultados:** Foram encontradas oito revisões sistemáticas que preencheram os critérios de seleção e concluíram que o uso do rhGH parece ter algum benefício: (a) na doença renal crônica em crianças (aumento da velocidade de crescimento); (b) na fibrose cística (melhora altura, peso e ganho de massa magra); (c) para queimaduras extensas (cicatrização mais rápida da ferida e da área doadora); (d) na síndrome de Turner (aumento da estatura final); (e) na baixa estatura idiopática (aumento da estatura final); (f) na fertilização *in vitro* (aumento das taxas de gravidez e de nascidos vivos). Não há evidências de benefícios do uso de rhGH na síndrome do intestino curto e na hipofosfatemia ligada ao X. **Conclusão:** As RSs sugerem que há benefícios no uso de rhGH em pacientes com síndrome de Turner, baixa estatura idiopática, doença renal crônica em crianças, fibrose cística, queimaduras extensas, e durante procedimentos de fertilização *in vitro*. Porém, para a maioria dos desfechos avaliados nessas situações clínicas, a qualidade das evidências é moderada a muito baixa, confirmando a necessidade de melhores estudos para recomendação dessas intervenções na prática clínica.

**PALAVRAS-CHAVE:** Revisão, hormônio do crescimento, endocrinologia, medicina baseada em evidências, prática clínica baseada em evidências

## INTRODUÇÃO

O hormônio do crescimento (GH) é produzido e secretado pela hipófise anterior, que o libera de forma pulsátil ao longo do dia. É um importante mediador do crescimento e das funções metabólicas do organismo. Suas funções são exercidas

por meio de substâncias intermediárias, sendo as principais as somatomedinas/fatores de crescimento semelhantes à insulina (IGFs), responsáveis também pelo seu *feedback* negativo.<sup>1</sup>

Inicialmente o uso de GH era restrito para situações nas quais havia deficiência, congênita ou adquirida, deste hormônio no organismo.<sup>2</sup> A partir de 1985, com a produção da forma

<sup>I</sup>Alunos de graduação em Medicina da Escola Paulista de Medicina (EPM), Universidade Federal de São Paulo (Unifesp).

<sup>II</sup>Farmacêutica, aluna de pós-graduação do Programa de Pós-Graduação em Saúde Baseada em Evidências da Universidade Federal de São Paulo (Unifesp).

<sup>III</sup>Endocrinologista, professora adjunta do Departamento de Pediatria da Escola Paulista de Medicina (EPM), Universidade Federal de São Paulo (Unifesp).

<sup>IV</sup>Reumatologista, professora adjunta da Disciplina de Medicina Baseada em Evidências da Escola Paulista de Medicina (EPM), Universidade Federal de São Paulo (Unifesp) e coordenadora assistente do Cochrane Brazil.

Endereço para correspondência:

Rafael Leite Pacheco

Universidade Federal de São Paulo – Escola Paulista de Medicina (Unifesp-EPM)

Rua Botucatu, 740 — 3º andar — Vila Clementino — São Paulo (SP) — CEP 04023-900

Tel. (11) 5576-4203 — E-mail: rleitepacheco@hotmail.com

Fonte de fomento: nenhuma declarada — Conflito de interesses: nenhum declarado

Entrada: 8 de maio de 2017 — Última modificação — 8 de maio de 2017 — Aceite: 24 de maio de 2017

recombinante, o GH passou a ser usado como opção terapêutica também para outras condições, como síndrome de Prader Willi, baixa estatura idiopática e síndrome de Turner.<sup>3</sup>

Atualmente, o GH também é usado na prática clínica como indutor de crescimento em crianças pré-púberes portadoras de condições como fibrose cística<sup>4</sup> e doença renal crônica;<sup>5-7</sup> seus potenciais benefícios também foram abordados no contexto da síndrome do intestino curto,<sup>8,9</sup> da fertilização *in vitro*<sup>10</sup> e do tratamento de queimaduras.<sup>11,12</sup>

Assim, ao longo dos anos, a literatura sobre as diversas indicações terapêuticas (regulamentadas ou *off-label*) tem se ampliado consideravelmente. Em uma busca rápida no MEDLINE (via PubMed) usando o termo Mesh “growth hormone” e aplicando um filtro para ensaios clínicos, encontramos, nos últimos 20 anos, uma média anual de 136 (96-158) publicações. A grande quantidade de estudos primários e secundários existentes e a variedade e relevância das condições clínicas tratadas com o uso do GH justificam estudos como esta revisão de revisões sistemáticas.

## OBJETIVOS

Buscar e apresentar as evidências de revisões sistemáticas (RS) Cochrane sobre efetividade e segurança do hormônio de crescimento em diferentes situações clínicas.

## MÉTODOS

### Desenho e local do estudo

Revisão de revisões sistemáticas (RSs) Cochrane realizada na Disciplina de Medicina Baseada em Evidências, Escola Paulista de Medicina (EPM), Universidade Federal de São Paulo (Unifesp).

### Crerios para incluir revisões

#### • Tipos de estudos

Foi incluída a versão mais recente de cada RSs Cochrane. Não houve limitação quanto à data de publicação. Protocolos de revisões sistemáticas não foram incluídos.

#### • Tipos de participantes

Não houve limitação quanto ao diagnóstico nem idade do paciente. Foram incluídos pacientes com qualquer situação clínica.

#### • Tipos de intervenções

Estudos sobre hormônio de crescimento foram incluídos, independentemente de esquema de uso, dosagem ou duração do tratamento.

#### • Tipos de desfechos

Qualquer desfecho clínico, psicossocial ou laboratorial avaliado pelas RSs incluídas, foi considerado.

### Busca por estudos

Em 20 de abril de 2017, foi conduzida uma busca por estudos na *Cochrane Database of Systematic Reviews* (CDSR), via Wiley. A estratégia de busca utilizada está apresentada na **Tabela 1**.

### Seleção dos estudos

Três pesquisadores (LE, RLP, TH) selecionaram e avaliaram as RSs quanto à sua adequação aos critérios de inclusão desta *overview*. Discordâncias foram resolvidas por um quarto pesquisador (RR).

### Apresentação dos resultados

Os resultados extraídos das RSs incluídas foram sumarizados e apresentados narrativamente (síntese qualitativa).

## RESULTADOS

### Resultados da busca

A busca inicial resultou em 103 RSs Cochrane, das quais oito preencheram os critérios de elegibilidade.<sup>13-20</sup>

### Resultados dos estudos incluídos

Entre as oito RSs incluídas, cinco avaliaram o uso do GH apenas em crianças/adolescentes<sup>13,14,16,17,19</sup> e duas, apenas em adultos;<sup>15,20</sup> um estudo avaliou o uso de GH nessas duas subpopulações.<sup>18</sup> Quanto ao esquema e dose, seis RSs consideraram o uso do GH isoladamente<sup>13,14,16-19</sup> e duas consideraram tanto o uso isolado quanto combinado a outro tratamento.<sup>15,20</sup> Quanto à situação clínica, uma RS avaliou o uso do GH para doenças intestinais,<sup>20</sup> uma para doenças renais,<sup>14</sup> uma para fibrose cística,<sup>16</sup> uma para tratamento de queimaduras,<sup>18</sup> duas para doenças genéticas (hipofosfatemia ligada ao X e síndrome de Turner)<sup>17,19</sup> e uma para fertilização *in vitro* (FIV).<sup>15</sup> As oito revisões incluíram exclusivamente ensaios clínicos randomizados (ECRs).

A seguir, são descritos os detalhes de cada revisão incluída. A **Tabela 2**<sup>13-21</sup> apresenta as principais características, resultados e qualidade das evidências obtidas pelas revisões.

### Baixa estatura idiopática em crianças e adolescentes

A baixa estatura idiopática (BEI) acomete crianças que não apresentam deficiência de GH ou outras causas identificáveis de baixa estatura, que nasceram com peso e estatura

**Tabela 1.** Estratégia de busca para a Biblioteca Cochrane

#1 MeSH descriptor: [Growth Hormone] explode all trees

#2 (Growth Hormone, Recombinant) OR (Recombinant Growth Hormones) or (Growth Hormones, Recombinant) or (Recombinant Growth Hormone)

#3 #2 OR #1

Filter: *in Cochrane Reviews*

apropriadas para a idade gestacional, mas que têm estatura abaixo do percentil 3 para a idade. Essa RS<sup>13</sup> avaliou os efeitos do GH recombinante (rhGH) nessas crianças. Foram incluídos nove ECRs (número total de participantes não relatado) que compararam o uso de rhGH por no mínimo seis meses

com placebo, nenhum tratamento ou doses diferentes de rhGH. Os seguintes resultados foram encontrados:

- Estatura final: meninas que receberam rhGH eram 7,5 cm mais altas que o grupo controle, considerando a estatura próxima da final (grupo GH: 155.3 cm  $\pm$  6.4; grupo controle:

**Tabela 2.** Principais características, resultados e qualidade das evidências de cada revisão incluída

| Situação clínica                               | Comparações                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  | Resultados                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        | Nível de evidência (GRADE*) |
|------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------|
| Baixa estatura idiopática <sup>13</sup>        | <ul style="list-style-type: none"> <li>• rhGH 0,59 - 0,81 UI/kg/semana <i>versus</i> placebo/ ausência de tratamento</li> <li>• rhGH 15 - 30 UI/m<sup>2</sup>/semana <i>versus</i> ausência de tratamento</li> <li>• rhGH 0,6 UI/kg/semana <i>versus</i> 1,2 UI/kg/semana <i>versus</i> placebo</li> <li>• rhGH 20 UI/m<sup>2</sup>/semana <i>versus</i> 40 UI/m<sup>2</sup>/semana</li> <li>• rhGH 1,5 ou 3,0 UI/m<sup>2</sup>/dia/3 meses + descanso de 3 meses + rhGH 1,5 ou 3,0 UI/m<sup>2</sup>/dia/3 meses + descanso de 3 meses + 6,0 UI/m<sup>2</sup>/dia até 2 anos <i>versus</i> ausência de tratamento</li> </ul> | <ul style="list-style-type: none"> <li>• rhGH parece aumentar a estatura final</li> <li>• Não foi relatada superioridade de doses</li> </ul>                                                                                                                                                                                                                                      | Não avaliado                |
| Doença renal crônica em crianças <sup>14</sup> | <ul style="list-style-type: none"> <li>• rhGH 28 UI/m<sup>2</sup>/semana <i>versus</i> placebo</li> <li>• rhGH 28 UI/m<sup>2</sup>/semana <i>versus</i> 14UI/m<sup>2</sup>/semana</li> </ul>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 | <ul style="list-style-type: none"> <li>• rhGH parece aumentar a velocidade de crescimento em seis meses e um ano, no entanto, duração do estudo foi insuficiente para determinar resultados em altura final.</li> <li>• Dose 28 UI parece ser mais efetiva que dose de 14UI, no entanto, duração do estudo foi insuficiente para determinar resultados em altura final</li> </ul> | Baixo a moderado            |
| Fertilização <i>in vitro</i> <sup>15</sup>     | <ul style="list-style-type: none"> <li>• rhGH 4 - 24 UI/dia <i>versus</i> placebo</li> <li>• rhGH 12 UI/dia <i>versus</i> 4,0 UI/dia</li> </ul>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              | <ul style="list-style-type: none"> <li>• O uso de rhGH levou a aumento da taxa de nascidos vivos e da taxa de gravidez.</li> </ul>                                                                                                                                                                                                                                                | Não avaliado                |
| Fibrose cística <sup>16</sup>                  | <ul style="list-style-type: none"> <li>• rhGH 0,77 - 1,0 UI/kg/semana <i>versus</i> ausência de tratamento</li> <li>• rhGH 0,21 UI/kg/dia <i>versus</i> rhGH 0,11 UI/kg/dia <i>versus</i> placebo</li> </ul>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Em todas as comparações, houve aumento de crescimento em todos os grupos usando rhGH.</li> <li>• rhGH parece ser efetivo em melhorar altura, peso e ganho de massa magra</li> </ul>                                                                                                                                                      | Não avaliado                |
| Hipofosfatemia ligada ao X <sup>17</sup>       | <ul style="list-style-type: none"> <li>• rhGH 0,08 mg/kg/dia <i>versus</i> placebo</li> </ul>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                | <ul style="list-style-type: none"> <li>• O uso de rhGH levou a melhora do Z-score em relação à altura</li> <li>• Houve aumento transitório do fosfato sérico</li> </ul>                                                                                                                                                                                                           | Não avaliado                |
| Queimaduras extensas <sup>18</sup>             | <ul style="list-style-type: none"> <li>• rhGH 0,135 - 0,54 UI/kg/dia <i>versus</i> placebo</li> <li>• rhGH 0,1 mg/kg/dia <i>versus</i> rhGH 0,2 mg/kg/dia <i>versus</i> placebo</li> <li>• rhGH 0,2 UI/kg/dia + glutamina <i>versus</i> glutamina <i>versus</i> placebo</li> <li>• rhGH 0,1 mg/kg/dia <i>versus</i> oxandrolona 20 mg</li> </ul>                                                                                                                                                                                                                                                                             | <ul style="list-style-type: none"> <li>• rhGH parece acelerar a cicatrização da ferida e de áreas doadoras</li> <li>• rhGH parece aumentar a incidência de hiperglicemia em adultos</li> </ul>                                                                                                                                                                                    | Baixo                       |
| Síndrome de Turner <sup>19</sup>               | <ul style="list-style-type: none"> <li>• rhGH 0,3 - 0,375 mg/kg/semana <i>versus</i> placebo/nenhum tratamento</li> <li>• rhGH 0,024 - 0,05 mg/kg/dia <i>versus</i> placebo</li> </ul>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       | <ul style="list-style-type: none"> <li>• rhGH parece aumentar a velocidade de crescimento após um e dois anos</li> </ul>                                                                                                                                                                                                                                                          | Não avaliado                |
| Síndrome do intestino curto <sup>20</sup>      | <ul style="list-style-type: none"> <li>• rhGH 0,1 mg/kg/dia + glutamina placebo <i>versus</i> rhGH 0,1 mg/kg/dia + glutamina <i>versus</i> glutamina + GH placebo</li> <li>• rhGH 0,14 mg/kg/dia + glutamina <i>versus</i> placebo</li> </ul>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                | <ul style="list-style-type: none"> <li>• rhGH parece aumentar peso corporal, absorção energética e massa magra no curto prazo</li> </ul>                                                                                                                                                                                                                                          | Não avaliado                |

ATSC = área total da superfície corporal; DMO = densidade mineral óssea; rhGH = hormônio do crescimento humano recombinante. \*GRADE (Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation)<sup>21</sup> é uma ferramenta que visa à criação de um sistema universal, transparente e sensível para graduar a qualidade das evidências e a força das recomendações. A qualidade da evidência é classificada em quatro níveis: alto (forte confiança de que o verdadeiro efeito esteja próximo daquele estimado), moderado (há confiança moderada no efeito estimado), baixo (a confiança no efeito é baixa) e muito baixo (a confiança na estimativa de efeito é muito limitada; há importante grau de incerteza nos achados).

147.8 cm  $\pm$  2.6; um ECR; número de participantes não relatado;  $P = 0.003$ ).

- Escore do desvio padrão da estatura adulta: crianças tratadas com GH eram 3,7 cm mais altas do que as tratadas com placebo, considerando o escore de desvio padrão da estatura adulta (intervalo de confiança de 95% [IC 95%]: 0,03 a 1,10;  $P < 0,04$ ; um ECR).
- Qualidade de vida: sem diferença entre os grupos de rhGH e controle.
- Adaptação psicológica e auto percepção: baixa estatura idiopática não foi associada a problemas de adaptação psicológica
- Eventos adversos: não foram observados eventos adversos graves decorrentes do tratamento.

Os autores concluíram que a terapia com rhGH proporciona aumento da estatura em crianças com BEI; porém, esse aumento é pequeno (com relevância clínica questionável), e mesmo as crianças com BEI tratadas com rhGH ainda são consideravelmente menores do que indivíduos sem BEI da mesma idade, colocando em dúvida a relação custo/benefício da intervenção. Para informações adicionais, acesse o artigo original em <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/14651858.CD004440.pub2/full>.

### Doença renal crônica em crianças

O retardo no crescimento é uma complicação comum da doença renal crônica (DRC) em crianças. Essa revisão<sup>14</sup> avaliou os efeitos do rhGH em crianças com DRC e incluiu 16 ECRs (809 participantes, com até 18 anos de idade e com DRC dialítica, não-dialítica ou pós-transplante). Os ECRs, de moderada qualidade metodológica, compararam o uso de rhGH com placebo ou nenhum tratamento, ou compararam diferentes doses de rhGH. Os seguintes resultados foram observados na comparação rhGH de 28 UI/m<sup>2</sup>/semana *versus* placebo:

- Estatura após um ano: maior no grupo rhGH (diferença de desvio-padrão: 0,82; IC 95%: 0,56 a 1,07; oito ECRs, 391 participantes).
- Velocidade de crescimento em seis meses: maior no grupo rhGH (diferença de média [DM]: 2,85 cm; IC 95%: 2,22 a 3,48; dois ECRs; 27 participantes).
- Velocidade de crescimento em um ano: maior no grupo rhGH (DM: 3,88 cm/ano; IC 95%: 3,32 a 4,44; sete ECRs; 287 participantes).

Os seguintes resultados foram observados na comparação rhGH de 28 UI/m<sup>2</sup>/semana *versus* 14 UI/m<sup>2</sup>/semana:

- Velocidade de crescimento em um ano: maior no grupo rhGH 28 UI/m<sup>2</sup>/semana (DM: 1,18 cm/ano; IC95%: 0,52 a 1,84; três ECRs; 150 participantes).

- Eventos adversos: semelhantes entre os dois grupos.

Os autores concluíram que o uso de 28/UI/m<sup>2</sup>/semana de GH recombinante em crianças com DRC resultou em aumento da velocidade de crescimento de 3,88 cm/ano quando comparado à ausência de tratamento. No entanto, os estudos foram muito curtos (um ano) para determinar se o uso continuado de rhGH resulta em aumento da altura final. Para informações adicionais, acesse o artigo original em <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/14651858.CD003264.pub3/full>.

### Fertilização *in vitro*

A revisão<sup>15</sup> avaliou a eficácia do rhGH adjuvante em protocolos de fertilização *in vitro*. Foram incluídos 10 ECRs (440 casais). O uso de rhGH levou a aumento estatisticamente significativo nas taxas de nascidos vivos (*odds ratio* [OR]: 5,39; IC 95%: 1,89 a 15,35) e nas taxas de gravidez (OR: 3,28; IC 95%: 1,74 a 6,20). Esse resultado favorece o uso do GH para fertilização *in vitro* em mulheres que não respondem tão bem ao método. Ainda não foi possível identificar se há um subgrupo de mulheres que se beneficiaria mais do GH adjuvante. Os autores concluíram que os resultados da revisão devem ser interpretados com cautela, pois há poucos estudos incluídos e eles apresentam uma amostra pequena. Por esse motivo, antes que o rhGH adjuvante seja recomendado na fertilização *in vitro*, mais pesquisas que definam o seu papel são necessárias. Para informações adicionais, acesse o artigo original em: <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/14651858.CD000099.pub3/full>.

### Fibrose cística em crianças e adultos jovens

Fibrose cística (FC) é uma condição hereditária que afeta principalmente pulmões, trato digestivo e pâncreas. Indivíduos com FC frequentemente apresentam desnutrição e atraso de crescimento. O objetivo da revisão<sup>16</sup> foi avaliar a efetividade e a segurança do uso de rhGH em crianças e adultos jovens (até 25 anos) com fibrose cística. Foram incluídos quatro ECRs ou ensaios clínicos *quasi*-randomizados, com risco incerto de viés (total de 161 participantes), que

- Compararam o rhGH com placebo ou nenhum tratamento;
- Compararam doses diferentes de rhGH, ou
- Compararam diferentes durações de tratamento com rhGH.

Em todas as comparações, houve maior ganho de altura no grupo que usou rhGH, mas os benefícios no ganho de peso e na massa magra foram apenas observados na comparação de rhGH (dose padrão) *versus* nenhum tratamento.

Não foram observados benefícios consistentes na função pulmonar e na qualidade de vida. Os autores concluíram que o uso de rhGH parece ser efetivo em melhorar altura, peso e ganho de massa magra. No entanto, as evidências disponíveis

até este momento não são suficientemente robustas e confiáveis para justificar o uso rotineiro de rhGH para todas as crianças e adultos jovens com fibrose cística. Para informações adicionais, acesse o artigo original em: <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/14651858.CD008901.pub3/full>.

### Hipofosfatemia ligada ao X em crianças

O uso de fosfato e calcitriol em crianças com hipofosfatemia ligada ao X pode ser efetivo no tratamento do raquitismo, mas nem sempre eleva os níveis de fosfato circulantes de modo significativo e não proporciona crescimento linear adequado. Alguns estudos sugerem que adicionar GH recombinante ao tratamento convencional pode melhorar a velocidade de crescimento, a retenção de fosfato e a densidade mineral óssea; outros estudos sugerem que essa combinação poderia agravar a desproporcionalidade preexistente da estatura dessas crianças. O objetivo da revisão sistemática<sup>17</sup> foi avaliar a efetividade do rhGH em crianças com hipofosfatemia ligada ao X. Apenas um ECR foi encontrado (cinco participantes), e mostrou melhora do Z-score em relação à estatura e aumento transitório do fosfato sérico nas crianças que usaram rhGH. Assim, os autores concluíram que não foram encontradas evidências que indiquem que o uso de rhGH em crianças com hipofosfatemia ligada ao X esteja relacionado a benefícios no crescimento longitudinal, no metabolismo mineral, na função endócrina e renal, na densidade mineral óssea e nas proporções corpóreas. Para informações adicionais, acesse o artigo original em <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/14651858.CD004447.pub2/full>.

### Queimaduras extensas

Nas queimaduras com área total da superfície corporal (ATSC) maior que 40% há frequentemente destruição e diminuição de síntese proteica, fatores relacionados a pior evolução da ferida e do sítio doador. O objetivo da revisão<sup>18</sup> foi avaliar os efeitos do uso de rhGH em pacientes com queimaduras. Foram incluídos 13 ECRs que recrutaram 701 participantes com ATSC superior a 49%. Seis ECR incluíram participantes de 1 a 18 anos de idade e sete incluíram adultos até 65 anos de idade. ECRs compararam rhGH com placebo e um estudo comparou rhGH com oxandrolona. Em comparação ao placebo, o uso de rhGH se associou a cicatrização mais rápida da ferida (DM: 9,07 dias; IC 95%: 4,39 a 13,76; dois ECRs) e da área doadora em adultos (DM: 3,15; IC 95%: 1,54 a 4,75). Em crianças, o tempo para cicatrização da área doadora também foi mais rápido com o uso do rhGH (DM: 1,07 dias; IC 95%: 0,87 a 2,53; dois ECRs). Nenhum estudo avaliou taxas de infecção da ferida. Em adultos, a incidência de hiperglicemia foi maior durante o tratamento com rhGH do que com placebo (risco relativo [RR]: 2,43; IC 95%: 1,54 a 3,85), o que não ocorreu em crianças. Os autores concluíram que o uso de rhGH em indivíduos com queimaduras extensas (mais de

40% da superfície corporal) pode resultar em cura mais rápida da ferida e das áreas doadoras em crianças e adultos, havendo, concomitantemente, risco aumentado de hiperglicemia em adultos. Esses resultados são baseados em estudos com amostras pequenas e risco de viés, e requerem confirmação de estudos de melhor qualidade e maior tamanho amostral. Para informações adicionais, acesse o artigo original em <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/14651858.CD008990.pub3/full>.

### Síndrome de Turner

A síndrome de Turner afeta cerca de 1 em cada 1.500 a 2.500 meninas nascidas vivas, e uma de suas características mais prevalentes é a baixa estatura extrema. A revisão sistemática<sup>19</sup> procurou avaliar os efeitos do rhGH em crianças e adolescentes com síndrome de Turner e que ainda não alcançaram a estatura final. Foram incluídos quatro ECR (365 participantes) que mostraram que o uso de rhGH, na dose de 0,3-0,375 mg/kg/semana por um período mínimo de seis meses, apresentou os seguintes resultados:

- Velocidade de crescimento imediatamente após o término do tratamento (um ano): aumento de 3 cm/ano (dois ECR; IC 95% 2 a 4; número de participantes não relatado).
- Velocidade de crescimento um ano após o término do tratamento (dois anos): aumento de 2 cm/ano (1 ECR; IC 95% 1,3 a 2,3; número de participantes não relatado).
- Estatura final: a diferença média entre as estaturas finais de mulheres tratadas e não tratadas foi de 7 cm em um ECR (IC 95%: 6 a 8; número de participantes não relatado); porém, apesar deste aumento, a estatura final das mulheres tratadas foi ainda inferior aos limites de normalidade.

Não houve aceleração da maturidade esquelética, e os efeitos adversos foram reportados de modo insuficiente. Os autores da revisão concluíram que estudos adicionais são necessários para que os benefícios do tratamento sejam confirmados frente à sua longa duração e considerável alto custo, e a decisão clínica possa ser tomada com base em melhores fundamentos. Para informações adicionais, acesse o artigo original em <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/14651858.CD003887.pub2/full>.

### Síndrome do intestino curto

Existe um grande entusiasmo dos clínicos em relação ao uso de GH exógeno, associado ou não à glutamina, no tratamento da síndrome do intestino curto (SIC), com o intuito de reduzir a dependência de nutrição parenteral. O objetivo da revisão<sup>20</sup> foi avaliar a eficácia do GH, com ou sem associação à glutamina, em adultos com SIC. Foram incluídos cinco ECRs e os resultados apontam que parece haver benefício do GH, associado ou não à glutamina, para os seguintes desfechos:

- Ganho de peso (DM: 1,66 kg; IC 95%: 0,69 - 2,63; P = 0.0008).

- Ganho de massa magra (DM: 1,93 kg; IC 95%: 0,97 a 2,90; P = 0,0001).
- Aumento da absorção energética (DM: 4,2 kcal; IC 95%: 0,26 a 8,58; P = 0,04)
- Aumento da absorção de nitrogênio (DM: 44,85 g; IC 95%: 0,20 a 9,49; P = 0,04).
- Redução da necessidade de nutrição parenteral (redução do volume e do número de infusões de nutrição) no curto prazo. No entanto, somente pacientes que receberam GH associado à glutamina mantiveram este benefício após três meses de seguimento.

Os autores concluíram que, apesar de os resultados sugerirem benefício do uso de GH associado ou não à glutamina para pessoas com síndrome do intestino curto, esses efeitos são de curto prazo, retornando a valores semelhantes aos iniciais após o término da terapia. Dessa forma, os autores consideraram que a evidência é inconclusiva para recomendar o uso desta terapia nessa população. Para informações adicionais, acesse o artigo original em <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/14651858.CD006321.pub2/full>.

## DISCUSSÃO

Esta revisão de revisões sistemáticas Cochrane teve como objetivo compilar evidências acerca do uso de GH em qualquer situação clínica. Foram incluídas apenas oito RS Cochrane.

Apesar do grande potencial do uso de GH em diversas circunstâncias, as evidências encontradas foram insuficientes para recomendar o uso do hormônio na prática. A maioria das intervenções mostrou melhora dos parâmetros analisados, mas todos os estudos primários apresentaram limitações metodológicas importantes relacionadas ao tamanho das amostras, ao tempo de intervenção e à falta de relato de efeitos adversos. Consequentemente, os autores das RS não puderam recomendar o uso rotineiro de GH para nenhuma

das condições analisadas. Não foram encontradas outras revisões de revisões sistemáticas que abordassem o uso do GH.

Foi encontrado um protocolo de uma RS Cochrane,<sup>22</sup> publicado em julho de 2016, que tem como objetivo avaliar os riscos e benefícios do uso de GH nas diversas formas de talassemia. Após a publicação do estudo final, provavelmente, ele preencherá os critérios de inclusão desta *overview*, e seus resultados possivelmente serão relevantes para o contexto que foi abordado neste estudo.

As limitações deste estudo estão relacionadas com a baixa qualidade metodológica dos ECR considerados pelas revisões Cochrane incluídas, o que diminuiu a qualidade da evidência e impediu qualquer recomendação para a prática. Deste modo, apesar de potenciais benefícios encontrados em algumas intervenções, a realização de ensaios clínicos bem desenhados deve ser estimulada levando em consideração:

- A grande aplicabilidade proposta para o GH;
- O grande impacto das condições clínicas estudadas e
- Os possíveis efeitos adversos aos quais seu uso pode levar.

## CONCLUSÃO

Esta revisão incluiu oito revisões sistemáticas Cochrane, que forneceram nenhuma evidência de alta qualidade para qualquer desfecho avaliado. O uso de GH pode aumentar a estatura de crianças com baixa estatura idiopática, fibrose cística e síndrome de Turner; pode aumentar a velocidade de crescimento de crianças com doença renal crônica; pode acelerar a cura de feridas por queimaduras; e pode ser vantajoso na fertilização *in vitro* em mulheres que não respondem bem ao tratamento convencional. Na síndrome do intestino curto, a curto prazo, o uso do GH levou a aumento de ganho de peso e de massa magra e aumento de absorção energética. Não foi demonstrada vantagem do uso do hormônio na hipofosfatemia ligada ao X. Estudos primários com rigorosa qualidade metodológica devem ser estimulados para se avaliar melhor a efetividade e a segurança do uso do GH.

## REFERÊNCIAS

1. Melmed S, Polonsky K, Reed Larsen P, Kronenberg H. Williams Textbook of Endocrinology. 12<sup>th</sup> ed. St. Louis: Elsevier; 2011.
2. Loche S, Carta L, Ibba A, Guzzetti C. Growth hormone treatment in non-growth hormone-deficient children. *Ann Pediatr Endocrinol Metab*. 2014;19(1):1-7.
3. Bryant J, Cave C, Mihaylova B, et al. Clinical effectiveness and cost-effectiveness of growth hormone in children: a systematic review and economic evaluation. *Health Technol Assess*. 2002;6(18):1-168.
4. Hardin DS. GH improves growth and clinical status in children with cystic fibrosis -- a review of published studies. *Eur J Endocrinol*. 2004;151 Suppl 1:S81-5.
5. Bérard E, André JL, Guest G, et al. Long-term results of rhGH treatment in children with renal failure: experience of the French Society of Pediatric Nephrology. *Pediatr Nephrol*. 2008;23(11):2031-8.
6. Fine RN. Recombinant human growth hormone (rhGH) in dialysis patients: update 1995. *Adv Perit Dial*. 1995;11:261-5.

7. Haffner D, Schaefer F, Nissel R, et al. Effect of growth hormone treatment on the adult height of children with chronic renal failure. German Study Group for Growth Hormone Treatment in Chronic Renal Failure. *N Engl J Med*. 2000;343(13):923-30.
8. Byrne TA, Morrissey TB, Nattakom T V, Ziegler TR, Wilmore DW. Growth hormone, glutamine, and a modified diet enhance nutrient absorption in patients with severe short bowel syndrome. *JPEN J Parenter Enteral Nutr*. 1995;19(4):296-302.
9. Byrne TA, Persinger RL, Young LS, Ziegler TR, Wilmore DW. A new treatment for patients with short-bowel syndrome. Growth hormone, glutamine, and a modified diet. *Ann Surg*. 1995;222(3):243-54; discussion 254-5.
10. Cotreatment with growth hormone and gonadotropin for ovulation induction in hypogonadotropic patients: a prospective, randomized, placebo-controlled, dose-response study. European and Australian Multicenter Study. *Fertil Steril*. 1995;64(5):917-23.
11. Demling RH, Seigne P. Metabolic management of patients with severe burns. *World J Surg*. 2000;24(6):673-80.
12. Pereira CT, Murphy KD, Herndon DN. Altering metabolism. *J Burn Care Rehabil*. 2005;26(3):194-9.
13. Bryant J, Baxter L, Cave CB, Milne R. Recombinant growth hormone for idiopathic short stature in children and adolescents. *Cochrane Database Syst Rev*. 2007;(3):CD004440.
14. Hodson EM, Willis NS, Craig JC. Growth hormone for children with chronic kidney disease. *Cochrane Database Syst Rev*. 2012;(2):CD003264.
15. Duffy JM, Ahmad G, Mohiyiddeen L, Nardo LG, Watson A. Growth hormone for in vitro fertilization. *Cochrane Database Syst Rev*. 2010;(1):CD000099.
16. Thaker V, Haagenen AL, Carter B, Fedorowicz Z, Houston BW. Recombinant growth hormone therapy for cystic fibrosis in children and young adults. *Cochrane Database Syst Rev*. 2015;(5):CD008901.
17. Huiming Y, Chaomin W. Recombinant growth hormone therapy for X-linked hypophosphatemia in children. *Cochrane Database Syst Rev*. 2005;(1):CD004447.
18. Breederveld RS, Tuinebreijer WE. Recombinant human growth hormone for treating burns and donor sites. *Cochrane Database Syst Rev*. 2014;(9):CD008990.
19. Baxter L, Bryant J, Cave CB, Milne R. Recombinant growth hormone for children and adolescents with Turner syndrome. *Cochrane Database Syst Rev*. 2007;(1):CD003887.
20. Wales PW, Nasr A, de Silva N, Yamada J. Human growth hormone and glutamine for patients with short bowel syndrome. *Cochrane Database Syst Rev*. 2010;(6):CD006321.
21. Atkins D, Best D, Briss PA, et al. Grading quality of evidence and strength of recommendations. *BMJ*. 2004;328(7454):1490.
22. Ngim CF, Lai NM, Hong JY, et al. Growth hormone therapy for people with thalassaemia. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2016;7:CD012284. Disponível em: <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/14651858.CD012284/pdf>. Acessado em 2017 (16 mai).