

Novas Opções e Preparações na Terapia com Hormônio de Crescimento

RESUMO

Nos últimos 20 anos, o hormônio de crescimento recombinante humano (GHhr) vem sendo utilizado para tratar a deficiência do hormônio de crescimento (GH) em crianças e, mais recentemente, em adultos. Porém, a necessidade de injeções diárias compromete a aderência ao tratamento. Esforços de melhorar esta aderência incluem o uso de canetas e dispositivos desprovidos de agulha, haja vista que as bombas de infusão, nem sempre são fisiológicas e são de uso restrito. Quando a finalidade do tratamento for o crescimento, a terapêutica diária com GHhr continua a mais recomendada. Contudo, a expansão da terapêutica com GH, especialmente nos usos mais recentes e em adultos, necessitará de outras preparações. No momento atual, os secretagogos orais não têm eficácia comprovada para a utilização clínica, e as formulações de depósito de GHRH e de GH, que melhorariam a aderência dos pacientes, ainda requerem mais estudos de eficácia em longo prazo e segurança. (Arq Bras Endocrinol Metab 2008; 52/5:917-924)

Descritores: Deficiência do hormônio de crescimento; Tratamento com hormônio de crescimento.

ABSTRACT

News Options and Preparations in Growth Hormone Therapy.

In the last twenty years, recombinant human Growth hormone (hrGH) has been available for the treatment of Growth Hormone Deficiency (GHD) in children and more recently in adults. However, the necessity of daily injections compromises the patient's compliance. Attempts to improve this compliance includes the use of pens and needle free devices, once the infusion pumps, not always physiologic, are of restricted use. When growth is the purpose of treatment, daily subcutaneous hrGH is still the most indicated. Nevertheless the expansion of GH replacement to new uses and especially in adults will need new preparations. Nowadays, the oral secretagogues have not proved efficacy to be used in clinical practice and the slow- release preparations of GH and GH releasing hormone that could improve the patient's compliance will need to be studied considering long term efficacy and safety. (Arq Bras Endocrinol Metab 2008; 52/5:917-924)

Keywords: Growth hormone deficiency; Growth hormone treatment.

INTRODUÇÃO

HÁ MAIS DE 60 anos foi isolado o hormônio de crescimento (GH) bovino (1). Desde 1986, o GH recombinante humano (GHhr) vem sendo usado para tratar crianças com deficiência de GH (DGH) e déficit de crescimento (2,3). Posteriormente, foi reconhecido que o GH não é somente requerido

perspectiva

MANUEL H. AGUIAR-OLIVEIRA
RAFAEL A. MENEGUZ-MORENO
ADÃO C. NASCIMENTO-JUNIOR

Serviço de Endocrinologia do
Hospital Universitário da
Universidade Federal de Sergipe,
Aracaju, SE, Brasil.

Recebido em 23/5/2008
Aceito em 30/5/2008

durante a infância, e que o tratamento de indivíduos adultos com DGH é atualmente um uso adicional (4).

Além do tratamento do déficit de GH em crianças, outras indicações do tratamento com GH incluem a síndrome de Prader-Willi (5), recém-nascidos pequenos para a idade gestacional, síndrome de Turner (6,7), insuficiência renal crônica (8) e baixa estatura idiopática. Usos não estabelecidos incluem displasias ósseas, fibrose cística e artrite reumatóide juvenil (9). Mais recentemente, o GH começou a ser usado em adultos para o tratamento da DGH e eventualmente no tratamento antienvhecimento, reduzindo os efeitos da “somatopausa” (10), entre eles, modificações na composição corporal, no perfil lipídico, na resistência à insulina e na qualidade de vida (10-13).

A terapia atualmente recomendada com injeções diárias de GHr têm segurança e eficácia estabelecidas (3,4,14), porém pode se tornar estressante e, conseqüentemente, limitante para a aderência ao tratamento (15).

Nesse trabalho, serão discutidas maneiras de melhorar a aderência à via subcutânea convencional, além do uso do chamado GH bioequivalente. A seguir, será analisado o uso dos secretagogos de GH e de formulações de depósito para o GH e o hormônio liberador do GH (GHRH).

ALTERNATIVAS PARA O GH SUBCUTÂNEO DIÁRIO

Canetas

Para tornar mais fácil a aplicação diária do GH recombinante, preconiza-se o uso de um sistema de injeção por meio de canetas com agulhas menores (16-18). Esse tipo de aplicação é mais conveniente, mais barata, melhor aceita pelos pacientes. Há menor desperdício da medicação (19), menor chance de contaminação (20) e preparo menos complexo. Ademais, a aplicação por meio da caneta estaria associada a menores dependências e erros de dosagem (19,21).

Administração transdérmica de GHr desprovida de agulha

Assim como as canetas de injeção manual, a administração transdérmica de GHr livre de agulhas foi introduzida em uma tentativa de melhorar a acurácia, a flexibilidade, a facilidade, aconveniência e a aderência ao uso (7,22-26), inclusive em crianças com aversão a agulhas (27). Ao acionar o gatilho, a solução de GH é

expelida sob alta pressão pelo aparelho para o tecido subcutâneo (8,28). É importante ressaltar que essa técnica é bioequivalente à tradicional, e tão efetiva quanto, mantendo-se as concentrações de IGF-1 nos níveis de normalidade e promovendo melhora da taxa de crescimento em crianças (8,27,29), com resultados eventualmente melhores que as injeções convencionais (8,30) e com menos efeitos colaterais, apenas locais (27,31).

Bombas de infusão

Uma vez que a secreção de GH humano é pulsátil e com predomínio noturno (32), a reposição do GH exógeno deveria ser feita também de maneira pulsátil, inicialmente avaliado em ratos (33). Dessa forma, bombas de infusão portáteis, com administração contínua de GH, vêm sendo estudadas (34).

Apesar de o padrão endógeno da secreção de GH ser pulsátil, um estudo em ratos DGH demonstrou que o complexo ternário é induzido mais efetivamente quando houve injeção contínua de GH, em comparação à injeção pulsátil (35), enquanto a infusão contínua foi semelhantemente efetiva em humanos (36).

Há relatos de níveis maiores do fator de crescimento semelhante à insulina tipo I, IGF-1 (37-39) e também da proteína ligadora de IGF-1 tipo 3 (IGFBP3) com a administração contínua no efeito final, tanto em terapia de curta (34) quanto de longa duração, sobre os níveis de IGF-1, IGFBP3, metabolismo ósseo, composição corporal, sensibilidade à insulina, metabolismo de lipoproteínas (11,40) e níveis de ácidos graxos livres (41). Apesar de evitar aplicações diárias (41), não corresponde à indicação viável, sobretudo em regiões com aspectos culturais e climáticos peculiares como as nossas.

GH bioequivalente

As proteínas derivadas de DNA recombinante podem ser expressas em diferentes sistemas biológicos com o produto final exibindo a mesma estrutura e as mesmas propriedades físico-químicas originais. Esses produtos têm sido chamados biossimilares na Europa (42). Valtropin® é um GHr produzido utilizando o fungo *Saccharomyces cerevisiae* e pertence à classe das proteínas biotecnologicamente derivadas. Seu perfil farmacológico e atividade biológica parecem comparáveis aos produtos disponíveis atualmente (14).

Um estudo controlado, randomizado, multicêntrico, duplo-cego comparou o Valtropin® com o GHr Humantropo® em 149 crianças com DGH. O Valtropin®

foi considerado equivalente, seguro e comparável a esta forma de GHhr, garantindo seu uso na prática clínica em crianças com DGH. Estudos de longa duração são necessários para estabelecer sua eficácia e segurança, como ocorreu com as outras formas de GHhr (43,44).

Novas preparações

As opções para evitar as injeções diárias subcutâneas de GH seriam o uso dos secretagogos orais e as formulações de depósitos de GH e de GHRH.

Secretagogos de GH (GHS)

Os trabalhos pioneiros desenvolvidos por Bowers e cols. resultaram a descoberta de peptídios liberadores de GH (GHRPs), incluindo o hexapeptídeo GHRP-6 (45). Pesquisas posteriores levaram ao desenvolvimento de um número considerável de GHRPs e dos secretagogos oralmente ativos de GH (GHS). O receptor para o GHS, do tipo de membrana celular acoplado à proteína G, foi clonado (46). Em seguida, a existência de subtipos desse receptor foi sugerida (46,47) e o ligante endógeno para o receptor GHS, a ghrelina, foi identificado (48).

Com o passar dos anos desenvolveu-se um tripeptídeo, o NN703 (49), para administração oral e potente estímulo da secreção de GH em humanos saudáveis, reduzindo o estímulo na secreção do hormônio ACTH, cortisol e prolactina (45,50-53), conforme demonstrado também com a ghrelina (54). O tratamento-padrão de reposição de GH continua sendo as injeções subcutâneas diárias. Com elas, as concentrações de GH se elevam por mais de 12 horas após a injeção subcutânea (55). Os secretagogos de GH aumentam, sobretudo, a secreção basal de GH (56). Portanto, a administração de um GHS em adultos com DGH pode ser mais conveniente com a peculiaridade de ampliar a liberação basal de GH maior do que a injeção subcutânea (57).

Em adultos com DGH idiopática, o tratamento com um GHS oralmente ativo, o MK-0677, aumentou a média de concentração de GH por 24 horas, assim como o nível sérico de IGF-1 (58). Portanto, alguns pacientes com DGH podem apresentar resultados significativos em resposta aos GHS (57).

Entretanto, apesar de o interesse despertado pelos GHS, nenhum estudo demonstra, de modo convincente, sua utilização. Svensson e cols., em um estudo recente, verificaram que apenas 11% de 83 pacientes responderam com pico de concentração de GH após a

primeira e/ou última administração de NN703 (57). Portanto, somente a minoria dos pacientes com deficiência moderada de GH poderia se beneficiar com o uso do NN703. Observou-se que os pacientes com DGH isolada, genética e grave, por causa da mutação no gene do receptor do GHRH, apresentaram resposta pequena, porém significativa, na secreção de GH, quando estimulada pela administração endovenosa do *growth hormone-releasing peptide-2* (GHRP-2). Esta resposta sugere que o sistema de sinalização intacto do GHRH não é condição absolutamente necessária para a ação do GHRP-2. Porém, a diferença entre os picos de GH no grupo com DGH (4,5 vezes) e no grupo-controle (79 vezes), em relação aos valores basais do GH, indica a não possibilidade de utilização terapêutica dos GHS neste modelo, seja por via endovenosa ou por via oral (59).

Utilizando uma formulação de depósito, o GHRP-6 (*growth hormone-releasing peptide-6*) peguilado, Park e cols. desenvolveram microesferas de ácido poliláctico-co-glicolídeo (PLGA), semelhantes às utilizadas no GH de depósito, para albergar esta formulação, ainda em fase de testes *in vitro* (60).

GH de depósito

O processo de desenvolvimento das formas de liberação lenta é complexo e no caso específico do GH, por se tratar de proteína, exige mais cautela, pois condições estressantes (temperatura, pH, solventes orgânicos) podem gerar desnaturação, oxidação ou agregação protéica, e tornar esta molécula inativa, ou até mesmo imunogênica. Graças ao desenvolvimento da biologia molecular, a engenharia genética permitiu o desenvolvimento de diversas formas de GH de longa ação sem prejudicar sua segurança e seu resultado terapêutico. No entanto, esta é uma área em expansão, e muito ainda há a evoluir. Entre as novas formas, se destacam: o GH peguilado, o GH conjugado com hialuronato e o GH em microesferas. Outras formas de GH, que ainda estão em fase de teste em animais ou em elaboração são: micropartículas de GH macrolídeo, GH cristalino, GH inalável e transdérmico (61).

O GH peguilado é desenvolvido a partir da modificação da molécula de GH pela adição de um polímero, o polietileno glicol, o que permite a redução do *clearance* renal desta droga, aumentando sua meia-vida plasmática, apesar de reduzir sua atividade molecular (62). Por ser recente, há poucos estudos que avaliaram sua eficácia e segurança. Um estudo analisando a administração de GH peguilado em 56 adultos normais sub-

metidos a diferentes doses, demonstrou que 60 µg/kg/dose era eficaz em elevar os níveis de IGF-1 e não acarretava efeitos colaterais significativos (63). Em seguida, esta dose utilizada em oito indivíduos com DGH de início na idade adulta, propiciou pico de IGF-1 em 48 horas e cujos níveis permaneceram acima do nível basal por 14 dias, com média de sete dias, sugerindo, portanto que o GH peguilado poderá ser utilizado em ensaios clínicos na dose de 60 µg/kg com injeções subcutâneas a cada sete dias (64).

A conjugação do GH com hialuronato de sódio (HS) ofereceu outra forma de administração do GH. O ácido hialurônico está presente no líquido sinovial e no tecido conjuntivo, sendo degradado pela hialuronidase. Esta mesma enzima atua sobre a molécula formada pelo GH e pelo HS, permitindo a paulatina, mas completa, liberação do GH para a corrente sanguínea (65). Bidlingmaier e cols. demonstraram que esta formulação tem meia-vida plasmática de 48 a 60 horas, superior às 12 horas alcançadas pelo GH recombinante diário (15). Além disso, apresentou elevação dos níveis de IGF-1 até a faixa-alvo durante três a cinco dias, demonstrando-se segura e com boa tolerabilidade, tornando-se, portanto, forte candidato a ser utilizado em grandes ensaios clínicos, como uma formulação de longa ação.

As microesferas constituem o modo mais antigo de liberação prolongada de GH, sendo também o método mais conhecido (66). O primeiro trabalho com esta forma de administração data de 1979 (67), porém foi pelos trabalhos de Johnson e cols., em 1996, que essas formulações ganharam mais estabilidade e conseguiram induzir elevação de IGF-1 (68). Essas microesferas consistem de uma matriz que alberga o GH e à medida que esta matriz é degradada o GH é liberado para a corrente sanguínea. Essa matriz pode ser hidrofílica, como o hidrogel, ou hidrofóbica, como o ácido polilactídeo co-glicolídeo (PLGA). Há, essencialmente, três apresentações em microesferas, uma que utiliza o hidrogel (hrGH dextran) e duas que se utilizam do PLGA, hrGH Biosphere® e Nutropin Depot®.

O hrGH dextran ainda está em fase de estudo pré-clínico, mas esta formulação hidrofílica tem apresentado bons resultados em estudos com voluntários saudáveis (66), mas ainda não teve seus aspectos farmacocinéticos e farmacodinâmicos avaliados. No entanto, o hrGH Biosphere® e o Nutropin Depot® já tiveram estes aspectos estudados. O primeiro permite a liberação de GH por um período de três a quatro semanas, com pequena variação de amplitude nos níveis de GH,

não apresentando, portanto, flutuações significativas nos níveis deste hormônio. Os níveis de IGF-1 alcançaram valor máximo no décimo dia, mantiveram-se em platô e começaram a declinar no 15º dia, sugerindo que aplicações subcutâneas em intervalos de duas a três semanas poderiam ser usadas em ensaios clínicos (69).

O Nutropin Depot® é a única formulação aprovada pela Food and Drugs Administration (FDA) para uso em crianças e adultos com DGH. O perfil farmacocinético permite o pico de concentração de GH em 12 horas após injeção, voltando aos níveis normais em duas a três semanas. Os níveis de IGF-1 atingem pico após dois a seis dias e permanecem acima do valor basal por três a quatro semanas. No entanto, 79% desta droga são liberados na primeira semana, ocasionando maiores flutuações nos níveis de GH (70,71). Ensaios clínicos foram realizados com esta preparação. Reiter e cols. avaliaram o *catch-up* em crianças com DGH e obtiveram crescimento inferior ao encontrado em dois outros estudos anteriores em que foram utilizadas injeções diárias (7,8 ± 1,8 cm/ano *versus* 8,2 e 10,9 cm/ano). No entanto, estes dois últimos estudos trataram crianças portadoras de quadros mais graves de DGH, nos quais se espera uma resposta de maior *catch-up* (72-74).

Por sua vez, Hoffman e cols. analisaram 135 indivíduos com DGH de início na idade adulta, e administraram em um estudo randomizado, GH de depósito a 51 indivíduos a cada 14 dias, GH diário a 53 indivíduos e outros 31 serviram como controle durante o período de 32 semanas. Neste estudo concluíram que o GH de depósito (Nutropin Depot®) é tão eficaz e seguro quanto o GH em injeções diárias, sendo capaz de reduzir a adiposidade visceral e periférica, além de aumentar a massa magra (75). Em estudo realizado com 20 adultos portadores de deficiência isolada e vitalícia do hormônio de crescimento, observou-se que após seis meses de reposição com GH de depósito, este induz efeitos benéficos na composição corporal e perfil metabólico, mas causa aumento progressivo da espessura médio-intimal das carótidas e do número de placas ateroscleróticas, limitado pela suspensão do tratamento (76). Por outro lado, esse tratamento apresentou resultado favorável sobre a resistência e o metabolismo ósseo com o predomínio da formação sobre a reabsorção óssea (77). Ressalta-se que este esquema apresentou efeitos colaterais, como dor local, artralgia e edema de membros inferiores em 25% e mialgia e cefaléia em 10% dos casos. Não foi obtido nenhum efeito adverso em crianças com DGH do

mesmo grupo, com o tratamento com o GHr subcutâneo diário (78). Recentemente, o Nutropin Depot® teve sua produção suspensa em razão de problemas com recursos materiais, e foi utilizado o último suprimento disponível comercialmente.

GHRH de depósito

A terapia com GHRH poderá representar alternativa ao GH em indivíduos com função hipofisária íntata, nos quais a DGH ocorre por causa da redução na secreção hipotalâmica do GHRH. Este constitui um peptídeo de 44 aminoácidos, cuja meia-vida plasmática é de 10 a 12 minutos (79,80) e o principal estímulo à secreção do GH. Dessa forma, a administração de GHRH parece produzir padrão de tratamento mais fisiológico em relação à terapia diária com GH, além de diminuir o risco de efeitos adversos associado a níveis elevados de GH na circulação. A eficácia e a segurança da administração de GHRH em crianças com deficiência do GH têm sido documentadas por alguns grupos (81-83). A meia-vida plasmática curta do GHRH representa a maior limitação ao uso deste agente terapêutico na prática clínica. Preparações de ação longa vêm sendo desenvolvidas na tentativa de superar esta limitação e incluem o análogo do GHRH que se liga à albumina sérica e o GHRH peguilado.

O CJC-1225 representa um análogo do GHRH com capacidade de se ligar à albumina sérica após administração subcutânea, o que permite permanência mais prolongada deste agente na circulação sanguínea. Dois estudos com voluntários saudáveis foram realizados com a finalidade de avaliar a capacidade deste composto em aumentar a secreção de GH. Os autores concluíram que este composto é capaz de aumentar significativamente a secreção de GH e de IGF-1, visto que este último permanece elevado pelo período de sete dias. Entretanto, altas doses deste composto estão associadas à ocorrência de cefaléia, diarreia e reações cutâneas no local da injeção (84,85).

Quanto ao GHRH peguilado, há apenas estudos com o objetivo de avaliação farmacodinâmica e farmacocinética. Munafó e cols. avaliaram esta formulação, que é obtida de maneira idêntica ao GH peguilado, ou seja, pela conjugação de um radical de polietilenoglicol. Foram observadas elevações dos níveis de IGF-1 pelo período de seis dias. Esta formulação foi bem tolerada, não causou taquifilaxia, nem eventos adversos significativos (86).

CONSIDERAÇÕES FINAIS

Os esforços de melhorar o tratamento convencional com a reposição diária do GHr incluem o uso de canetas e dispositivos desprovidos de agulha, haja vista que as bombas de infusão, nem sempre fisiológicas, comprometem ainda mais a adesão, o que dificulta a expansão da terapêutica com GHr, especialmente nos usos mais recentes e em adultos, em que o impacto sobre o crescimento não é considerado. Quando este for a finalidade do tratamento, a terapêutica diária com GHr continua a mais recomendada. Por outro lado, os secretagogos orais não têm eficácia comprovada para a utilização clínica, e as formulações de depósito de GHRH e de GH, que melhorariam a adesão dos pacientes, ainda requerem mais estudos de eficácia em longo prazo e segurança.

REFERÊNCIAS

1. Li CH. A simplified procedure for the isolation of hypophyseal growth hormone. *J Biol Chem.* 1954;211(Suppl 2):555-8.
2. Waters MJ. Endocrinology: the next 60 years – the helix and the chip. *J Endocrinol.* 2006;190:11-2.
3. Growth Hormone Research Society: consensus guidelines for the diagnosis and treatment of growth hormone deficiency in childhood and adolescence – Summary statement of the Growth Hormone Research Society. *J Clin Endocrinol Metab.* 2000;85:3990-3.
4. GH Research Society: consensus guidelines for the diagnosis and treatment of adults with growth hormone deficiency: summary statement of the GH Research Society workshop on adult growth hormone deficiency. *J Clin Endocrinol Metab.* 1998;83:379-81.
5. Whitman BY, Myers S, Carrel A, Allen D. The behavioral impact of growth hormone treatment for children and adolescents with Prader-Willi syndrome: a 2-year, controlled study. *Pediatrics.* 2002;109(Suppl 2):E35.
6. Binder G, Baur F, Schweizer R, Ranke MB. The d3-growth hormone (GH) receptor polymorphism is associated with increased responsiveness to GH in Turner syndrome and short small-for-gestational-age children. *J Clin Endocrinol Metab.* 2006;91(Suppl 2):659-64.
7. Dorr HG, Zabransky S, Keller E, Otten BJ, Partsch CJ, Nyman L, et al. Are needle-free injections a useful alternative for growth hormone therapy in children? Safety and pharmacokinetics of growth hormone delivered by a new needlefree injection device compared to a fine gauge needle. *J Pediatr Endocrinol Metab.* 2003;16(Suppl 3):383-92.
8. Brearley C, Priestley A, Leighton-Scott J, Christen M. Pharmacokinetics of recombinant human growth hormone administered by cool.click™ 2, a new needle-free device, compared with subcutaneous administration using a conventional syringe and needle. *BMC Clin Pharmacol.* 2007;7:10.
9. Gary B. Indications for growth hormone therapy. *J Paediatrics and Child Health.* 2007;17(Suppl 9):356-60.

10. Bronstein MD. Reposição de GH na "somatopausa": solução ou problema? *Arq Bras Endocrinol Metab.* 2003;47(Suppl 4):323-30.
11. Attanasio AF, Bates PC, Ho KKY, Webb SM, Ross RJ, Strasburger CJ, et al. Human growth hormone replacement in adult hypopituitary patients: long-term effects on body composition and lipid status: 3-year results from the hypoccs database. *J Clin Endocrinol Metab.* 2002;87(Suppl 4):1600-6.
12. Franco C, Johannsson G, Bengtsson B, Svensson J. Baseline characteristics and effects of growth hormone therapy over two years in younger and elderly adults with adult onset GH deficiency. *J Clin Endocrinol Metab.* 2006;91(Suppl 11):4408-14.
13. Murray RD, Bidlingmaier M, Strasburger CJ, Shalet SM. The diagnosis of partial growth hormone deficiency in adults with a putative insult to the hypothalamo-pituitary axis. *J Clin Endocrinol Metab.* 2007;92(Suppl 5):1705-9.
14. Peterkova V, Bolshova-Zubkovskaya E, Arslanoglu I, Romer T, Zdravkovic D, Kratzsch H, et al. A randomized, double-blind study to assess the efficacy and safety of valtropin, a biosimilar growth hormone, in children with growth hormone deficiency. *Horm Res.* 2007;68:288-93.
15. Bidlingmaier M, Kim J, Savoy C, Kim MJ, Ebrecht N, de la Motte S, et al. Comparative pharmacokinetics and pharmacodynamics of a new sustained-release growth hormone (GH), LB03002, versus daily GH in adults with GH deficiency. *J Clin Endocrinol Metab.* 2006;91(Suppl 8):2926-30.
16. Jorgensen JO, Mooller J, Jensen FS, Joergensen JT, Christiansen JS. Growth hormone administration by means of an injection pen. *Pharmacol Toxicol.* 1989;65:96-9.
17. Müller NE, Skakkebaek BB, Jacobsen E, Keller U, Heinrich K, Hartmann ACS, et al. Norditropin® SimpleXx™: a liquid human growth hormone formulation, a pen system and an auto-insertion device. *Horm Res.* 1999;51(Suppl 3):109-12.
18. Stanhope R, Buchanan C, Butler G, Costigan C, Dunger D, Greene S, et al. An open-label acceptability study of Norditropin SimpleXx – a new liquid growth hormone formulation. *J Pediatr Endocrinol Metab.* 2001;14:735-40.
19. Marchisotti FG, Carvalho LRS, Berger K, Arnhold IJP, Mendonça BB. Tratamento da deficiência do hormônio de crescimento (GH) em crianças: comparação entre o uso de canetas versus frascos/seringas para a aplicação do GH. *Arq Bras Endocrinol Metab.* 2007;51(Suppl 7):1093-6.
20. Zweens MJ, Drayer NM, Dankert J. Bacterial contamination of growth hormone solution and injection equipment during use by growth hormone deficient children. *J Hosp Infect.* 1991;18:123-30.
21. Gluckman PD, Cutfield WS. Evaluation of a pen injector system for growth hormone treatment. *Arch Dis Child.* 1991;66:686-8.
22. Fidotti E. A history of growth hormone injection devices. *J Pediatr Endocrinol Metab.* 2001;14(Suppl 5):497-501.
23. Sjoblom K, Albertsson-Wikland K, Bengtsson BA, Johannsson G, Thoren M, Degerblad M, et al. Patient evaluation of a new injection pen for growth hormone treatment in children and adults. *Acta Paediatr.* 1995;411:63-5.
24. Verhagen A, Ebels JT, Dogterom AA, Jonkman JH. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of a single dose of recombinant human growth hormone after subcutaneous administration by jet-injection: comparison with conventional needle-injection. *Eur J Clin Pharmacol.* 1995;49:69-72.
25. Bareille P, MacSwiney M, Albanese A, De Vile C, Stanhope R. Growth hormone treatment without a needle using the precijet 50 transjector. *Arch Dis Child.* 1997;76(Suppl 1):65-6.
26. Silverstein JH, Murray FT, Malasanos T, Myers S, Johnson SB, Frye K, et al. Clinical testing results and high patient satisfaction with a new needle-free device for growth hormone in young children. *Endocrine.* 2001;15(Suppl 1):15-7.
27. Pereira AM, van der Klaauw AA, Koppeschaar HP, Smit JW, van Thiel SW, van Doorn J, et al. Efficacy of needle-free administration of recombinant human growth hormone in adults with growth hormone deficiency. *Br J Clin Pharmacol.* 2006;61(Suppl 4):451-5.
28. Bremseth DL, Pass F. Delivery of insulin by jet injection: recent observations. *Diabetes Technol Ther.* 2001;3:225-32.
29. Yutaka Igarashi. Clinical evaluation of the needle-free injection system Vision® for growth hormone therapy in children. *Clin Pediatr Endocrinol.* 2006;15(Suppl 3):117-22.
30. Desrosiers P, O'Brien F, Blethen S. Patient outcomes in the GH-Monitor: the effect of delivery device on compliance and growth. *Pediatr Endocrinol Rev.* 2005;2(Suppl 3):327-31.
31. Verrips GH, Hirasing RA, Fekkes M, Vogels T, Verloove-Vanhorick SP, Delemarre-Van de Waal HA. Psychological responses to the needle-free Medi-Jector or the multidose Disetronic injection pen in human growth hormone therapy. *Acta Paediatr.* 1998;87:154-8.
32. Finkelstein JW, Roffwarg HP, Boyar RM, Kream J, Hellman L. Age-related change in the twenty-four-hour spontaneous secretion of growth hormone. *J Clin Endocrinol Metab.* 1972;35(Suppl 5):665-70.
33. Clark RG, Jansson JO, Isaksson O, Robinson ICAF. Intravenous growth hormone (GH): growth responses to patterned infusions in hypophysectomized rats. *J Endocrinol.* 1985;104:53-61.
34. Laursen T, Gravholt CH, Heickendorff L, Drustrup J, Kappelgaard A-M, Jørgensen JOL, et al. Long-term effects of continuous subcutaneous infusion versus daily subcutaneous injections of growth hormone (GH) on the insulin-like growth factor system, insulin sensitivity, body composition, and bone and lipoprotein metabolism in GH-deficient adults. *J Clin Endocrinol Metab.* 2001;86:1222-8.
35. Gargosky SE, Tapanainen P, Rosenfeld RG. Administration of growth hormone (GH), but not insulin-like growth factor I (IGF-I), by continuous infusion can induce the formation of the 150-kilodalton IGF-binding protein 3 complex in GH-deficient rats. *Endocrinology.* 1994;34:2267-76.
36. Jørgensen JO, Møller N, Lauritzen T, Christiansen JS. Pulsatile versus continuous intravenous administration of growth hormone (GH) in GH-deficient patients: effects on circulating insulin-like growth factor I and metabolic indices. *J Clin Endocrinol Metab.* 1990;70:1616-23.
37. Laursen T, Flyvbjerg A, Jørgensen JOL, Baxter RC, Christiansen JS. Stimulation of the 150-kilodalton insulin-like growth factor-binding protein-3 ternary complex by continuous and pulsatile patterns of growth hormone (GH) administration in GH-deficient patients. *J Clin Endocrinol Metab.* 2000;8(Suppl 11):4310-4.
38. Tauber M, De Bouet Du Portal H, Sallerin Cauté B, Rochiccioli P, Bastide R. Differential regulation of serum growth hormone (GH)-binding protein during continuous infusion vs. daily injection of recombinant human GH in GH-deficient children. *J Clin Endocrinol Metab.* 1993;76:1135-9.
39. Laursen T, Jorgensen JO, Christiansen JS. Metabolic response to growth hormone. Jørgensen JO, Oscarsson J, Bjarnason R, Bengtsson BA. Two weeks of daily injections and continuous infusion of recombinant human growth hormone (GH) in GH-deficient adults: I. Effects on insulin-like growth factor-I (IGF-I), GH and IGF binding proteins, and glucose homeostasis. *Metabolism.* 1996;45:362-9.

40. Johansson JO, Oscarsson J, Bjarnason R, Bengtsson BA. Two weeks of daily injections and continuous infusion of recombinant human growth hormone (GH) in GH-deficient adults: I. Effects on insulin-like growth factor-I (IGF-I), GH and IGF binding proteins, and glucose homeostasis. *Metabolism*. 1996; 45:362-9.
41. Jorgensen JO. Human growth hormone replacement therapy: pharmacological and clinical aspects. *Endocr Rev*. 1991;12(Suppl 3):189-207.
42. Guideline on similar biological medicinal products containing biotechnology-derived proteins as active substance. Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP), European Medicine Agency (EMA), CHMP/437, 2004.
43. Guideline on comparability of medicinal products containing biotechnology-derived proteins as active substance: clinical and non-clinical issues. Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP), European Medicine Agency (EMA), CHMP/3097, 2003.
44. Guideline on similar biological medicinal products containing biotechnology-derived proteins as active substance: quality issues. Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP), European Medicine Agency (EMA), CHMP/49348, 2005.
45. Bowers C, Sartor A, Reynolds G, Badger T. On the actions of the growth hormone-releasing hexapeptide, GHRP-6. *Endocrinology*. 1991;128:2027-35.
46. Bodart V, Bouchard J, McNicoll N, Escher E, Carriere P, Ghigo E, et al. Identification and characterization of a new growth hormone-releasing peptide receptor in the heart. *Circ Res*. 1999;85:796-802.
47. Ong H, McNicoli N, Escher E, Collu R, Deghenghi R, Locatelli V, et al. Identification of a pituitary growth hormone-releasing peptide (GHRP) receptor subtype by photoaffinity labeling. *Endocrinology*. 1998;139:432-5.
48. Kojima M, Hosoda H, Date Y, Nakazato M, Matsuo H, Kangawa K. Ghrelin is a growth-hormone-releasing acylated peptide from stomach. *Nature*. 1999;402:656-60.
49. Hansen BS, Raun K, Nielsen KK, Johansen PB, Hansen KT, Peschke B, et al. Pharmacological characterisation of a new oral GH secretagogue, NN703. *Eur J Endocrinol*. 1999;141(2): 180-9.
50. Zdravkovic M, Sogaard B, Ynddal L, Christiansen T, Agerso H, Thomsen M, et al. The pharmacokinetics, pharmacodynamics, safety and tolerability of a single dose of NN703, a novel orally active growth hormone secretagogue in healthy male volunteers. *Growth Horm IGF Res*. 2000;10:193-8.
51. Zdravkovic M, Christiansen T, Eliot L, Agersoe H, Thomsen M, Falch J, et al. The pharmacokinetics, pharmacodynamics, safety and tolerability following 7 days daily oral treatment with NN703 in healthy male subjects. *Growth Horm IGF Res*. 2001;11:41-8.
52. Ghigo E, Arvat E, Gianotti E, Imbimbo B, Lenaerts V, Deghenghi R, et al. Growth hormone-releasing activity of hexarelin, a new synthetic hexapeptide, after intravenous, subcutaneous, intranasal, and oral administration in man. *J Clin Endocrinol Metab*. 1994;78:693-8.
53. Svensson J, Lönn L, Jansson J.-O, Murphy G, Wyss D, Krupa D, et al. Two-month treatment of obese subjects with the oral growth hormone (GH) secretagogue MK-677 increases GH secretion, fat-free mass, and energy expenditure. *J Clin Endocrinol Metab*. 1998;83:362-9.
54. Arvat E, Maccario M, Di Vito L, Broglio F, Benso A, Gottero C, et al. Endocrine activities of ghrelin, a natural GH secretagogue, in humans: comparison and interactions with hexarelin, a non natural peptidyl GHS, and GH-releasing hormone. *J Clin Endocrinol Metab*. 2001;86:1169-74.
55. Oscarsson J, Johansson G, Johansson J.-O, Lundberg P.-A, Lindstedt G, Bengtsson B.-Å. Diurnal variation in serum insulin-like growth factor (IGF)-I and IGF binding protein-3 concentrations during daily subcutaneous injections of recombinant human growth hormone in GH-deficient adults. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 1997;46:63-8.
56. Smith R, Van Der Ploeg L, Howard A, Feighner S, Cheng K, Hickey G, et al. Peptidomimetic regulation of growth hormone secretion. *Endocrine Rev*. 1998;18:621-45.
57. Svensson J, Monson JP, Vetter T, Hansen TK, Savine R, Kann P, et al. Oral administration of the growth hormone secretagogue NN703 in adult patients with growth hormone deficiency. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2003;58:572-80.
58. Chapman I, Pescovitz O, Murphy G, Treep T, Cerchio K, Krupa D, et al. Oral administration of growth hormone (GH)-releasing peptidomimetic MK-677 stimulates the GH/insulin-like growth factor-I axis in selected GH-deficient adults. *J Clin Endocrinol Metab*. 1997;82:3455-63.
59. Gondo RG, Aguiar-Oliveira MH, Hayashida CY, Toledo SPA, Abelin N, Levine MA, et al. Growth hormone-releasing peptide-2 stimulates GH secretion in GH-deficient patients with mutated GH-releasing hormone receptor. *J Clin Endocrinol Metab*. 2001;86(Suppl 7):3279-83.
60. Park EJ, Na DH, Lee KC. In vitro release study of mono-PEGylated growth hormone-releasing peptide-6 from PLGA microspheres. *Int J Pharm*. 2007;343:281-3.
61. Clemmons DR. Long-acting forms of growth hormone-releasing hormone and growth hormone. effects in normal volunteers and adults with growth hormone deficiency. *Horm Res*. 2007;68(Suppl 5):178-81.
62. Cox GN, Rosendahl MS, Chilpala EA, Smith DJ, Carlson SJ, Doherty DH. A long acting, mono-PEGylated human growth hormone analog is a potent stimulator of weight gain and bone growth in hypophysectomized rats. *Endocrinology*. 2007;248:1590-7.
63. Harris PE, Didier E, Kantaridis C, Boonen A, Weissgerber G. First in human study of pegylated recombinant human growth hormone. *Horm Res*. 2006;65(Suppl 4):30.
64. Harris PE, Didier E, Boonen A, Kantaridis C, Weissgerber G, Abs R. The pharmacokinetics, pharmacodynamics and safety of pegylated recombinant human growth hormone after single subcutaneous injections in adult male patients with growth hormone deficiency. *Horm Res*. 2006;65(Suppl 4):148.
65. Kim SJ, Hahn SK, Kim MJ, et al. Development of a novel sustained release formulation of recombinant human growth hormone using sodium hyaluronate microparticles. *J Control Release*. 2005;104:323-5.
66. Vlugt-Wensink KD, de Vruhe R, Gresnigt MG, Hoogerbrugge CM, van Buul-Offers SC, de Leede LG, et al. Preclinical and clinical in vivo correlation of an hGH dextran microsphere formulation. *Pharm Res*. 2007;24(12):2239-48.
67. Lippe B, Frasier SD, Kaplan SA. Use of growth hormone-gel. *Arch Dis Child*. 1979;54:609-13.
68. Johnson OL, Cleland JL, Lee HJ, et al. A month-long effect from a single injection of microencapsulated human growth hormone. *Nat Med*. 1996;2:795-9.
69. Jostel A, Mukherjee A, Alenfall J, et al. A new sustained-release preparation of human growth hormone and its pharmacokinetic, pharmacodynamic and safety profile. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2005;62:623-7.

70. Cook DM, Biller BM K, Vance ML, Hoffman AR, Phillips LS, Ford PKM, et al. The pharmacokinetic and pharmacodynamic characteristics of a long-acting growth hormone (GH) preparation (nutropin depot) in GH-deficient adults. *Clin Endocrinol Metab.* 2002;87:4508-14.
71. Kemp SF, Fielder PJ, Attie KM, Blethen SL, Reiter EO, Ford KM, et al. Pharmacokinetic and pharmacodynamic characteristics of a long-acting growth hormone (GH) preparation (nutropin depot) in GH-deficient children. *J Clin Endocrinol Metab.* 2004;89(7):3234-40.
72. Reiter EO, Attie KM, Moshang Jr T, et al. A multicenter study of the efficacy and safety of sustained release GH in the treatment of naive pediatric patients with GH deficiency. *J Clin Endocrinol Metab.* 2001;86:4700-6.
73. Root AW, Kemp SF, Rundle AC, et al. Effect of long-term recombinant growth hormone therapy in children: the National Cooperative Growth Study, USA, 1985-1994. *J Pediatr Endocrinol Metab.* 1998;11:403-12.
74. Ranke MB, Guilbaud O. Growth response in prepubertal children with idiopathic growth hormone deficiency during the first two years of treatment with human growth hormone: analysis of the Kabi Pharmacia International Growth Study. *Acta Paediatr Scand. Suppl* 1991;379:109-15.
75. Hoffman AR, Biller BM, Cook D, et al. Efficacy of a long-acting growth hormone (GH) preparation in patients with adult GH deficiency. *J Clin Endocrinol Metab.* 2005;90:6431-40.
76. Oliveira JL, Aguiar-Oliveira MH, D'Oliveira A Jr, Pereira RM, Oliveira CR, Farias CT, et al. Congenital growth hormone (GH) deficiency and atherosclerosis: effects of GH replacement in GH-naive adults. *J Clin Endocrinol Metab.* 2007;92(12):4664-70.
77. Paula FJA, Góis-Júnior MB, Aguiar-Oliveira MH, Pereira FA, Oliveira CRP, Pereira RMC, et al. Effects of short-term treatment with depot gh on bone in adults with isolated GH deficiency due to a mutation in the GHRH-receptor gene. *Clin Endocrinol (Oxf)*. [Epub].
78. Gleeson HK, Barreto ESA, Salvatori R, Costa L, Oliveira CRP, Pereira RMC, et al. Metabolic effects of growth hormone (GH) replacement in children and adolescents with severe isolated GH deficiency due to a GHRH receptor mutation. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2007;66:466-74.
79. Lance VA, Murphy WA, Sueiras-Diaz J, Coy DH. Super-active analogs of growth hormone-releasing factor (1-29)-amide. *Biochem Biophys Res Commun.* 1984;119(1):265-72.
80. Frohman LA, Downs TR, Williams TC, Heimer EP, Pan Y-CE, Felix AM. Rapid enzymatic degradation of growth hormone-releasing hormone by plasma in vitro and in vivo to a biologically inactive product cleaved at the NH2 terminus. *J Clin Invest.* 1986;78(4):906-13.
81. Thorner MO, Reshke J, Chitwood J, Rogol AD, Furlanetto R, Rivier J, et al. Acceleration of growth in two children treated with human growth hormone-releasing factor. *N Engl J Med.* 1985;312(1):4-9.
82. Low LC, Wang C, Cheung PT, Ho P, Lam KS, Young RT, et al. Long term pulsatile growth hormone (GH)-releasing hormone therapy in children with GH deficiency. *J Clin Endocrinol Metab.* 1988;66(3):611-7.
83. Rochiccioli PE, Tauber MT, Coude FX, Arnone M, Morre M, Uboldi F, et al. Results of 1-year growth hormone (GH)-releasing hormone-(1-44) treatment on growth, somatomedin-C, and 24-hour GH secretion in six children with partial GH deficiency. *J Clin Endocrinol Metab.* 1987;65(2):268-74.
84. Ionescu M, Frohman L. Pulsatile secretion of growth hormone (GH) persists during continuous stimulation by CJC-1295, a long-acting GH-releasing hormone analog. *J Clin Endocrinol Metab.* 2006;91:4792-7.
85. Teichman SL, Neale A, Lawrence B, Gagnon C, Castaigne JP, Frohman LA. Prolonged stimulation of growth hormone (GH) and insulin-like growth factor I secretion by CJC-1295, a long-acting analog of GH-releasing hormone, in healthy adults. *Clin Endocrinol Metab.* 2006;91:799-805.
86. Munafo A, Nguyen TX, Pappasoulis O, Lecuelle H, Priestly A, Thorner MO. Polyethylene glycol-conjugated growth hormone-releasing hormone is long acting and stimulates GH in healthy young and elderly subjects. *Eur J Endocrinol.* 2005;153: 249-56.

Endereço para correspondência:

Manuel H. Aguiar-Oliveira
Departamento de Medicina, UFS
Rua Cláudio Batista, s/n
49060-100 Aracaju, SE
E-mail: herminio@infonet.com.br