

EFICÁCIA E SEGURANÇA DE SOMATROPINA PARA O TRATAMENTO DE CRIANÇAS NASCIDAS PEQUENAS PARA A IDADE GESTACIONAL: REVISÃO RÁPIDA DE EVIDÊNCIAS

EFFICACY AND SAFETY OF SOMATROPINE FOR THE TREATMENT OF CHILDREN BORN SMALL FOR GESTATIONAL AGE: A RAPID RESPONSE REVIEW OF EVIDENCE

FERNANDES NASCIMENTO, Maria Helha¹

FERNANDES, Rosângela Mathias²

BARBOSA, Aurélio de Melo³

1. Terapeuta Ocupacional, analista de ATS na Escola de Saúde de Goiás/Secretaria de Estado da Saúde - GO, maria.helha@goias.gov.br

2. Médica especialista em Clínica Médica, curso lato sensu Gastropediatria e Nutrologia, analista de ATS na Escola de Saúde de Goiás/Secretaria de Estado da Saúde - GO, rosangela.fernandes@goias.gov.br

3. Fisioterapeuta, mestre, sanitarista, docente na Universidade Estadual de Goiás (UEG) e na Escola de Saúde de Goiás “Cândido Santiago” /SESGO, aurelio.barbosa@goias.gov.br.

RESUMO

Tecnologia: Somatropina. **Indicação:** Transtorno de crescimento em crianças nascidas pequenas para a idade gestacional (PIG). **Pergunta:** A somatropina é eficaz e segura para promover aumento da curva de crescimento em crianças nascidas PIG? **Métodos:** Levantamento bibliográfico foi realizado na base de dados PUBMED, seguindo estratégias de buscas predefinidas. Foi feita avaliação da qualidade metodológica das revisões sistemáticas com a ferramenta AMSTAR-2 (*A Measurement Tool to Assess systematic Reviews version 2*). **Resultados:** Foi selecionada uma revisão sistemática que atendeu aos critérios de inclusão. **Conclusão:** evidências de moderada certeza indicam que somatropina é eficaz e segura para tratamento de crianças nascidas PIG, pois promove recuperação do crescimento e não há relatos de eventos adversos graves na literatura científica.

Palavras-chave: Recém-Nascido Pequeno para a Idade Gestacional; Hormônio do Crescimento Humano; Resultado do Tratamento; Revisão Sistemática.

ABSTRACT

Technology: Somatropin. **Indication:** Growth disorder in children born small for gestational age (SGA). **Question:** Is somatropin effective, safe and cost effective for promoting height gain in children born SGA? **Methods:** A bibliographic search was done in PUBMED database, following predefined search strategies. The methodological quality of systematic reviews was evaluated using the AMSTAR-2 tool (A MeaSurement Tool to Assess systematic Reviews version 2). **Results:** Only a systematic review met the inclusion criteria and was selected. **Conclusion:** Evidence of moderate certainty indicates that somatropin is effective and safe for the treatment of children born SGA, because the treatment improve the growth and there are no reports of serious adverse events in the scientific literature.

Keywords: Infant, Small for Gestational Age; Human Growth Hormone; Treatment Outcome; Systematic Review.

GLOSSÁRIO DE ABREVIATURAS E ACRÔNIMOS

AMSTAR-2: *A MeaSurement Tool to Assess systematic Reviews version 2.*

ANVISA: Agência Nacional de Vigilância Sanitária.

CONITEC: Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no Sistema Único de Saúde.

DP: Desvio(s) padrão(ões).

ECR: Ensaio(s) clínico(s) randomizado(s).

GH: Hormônio do crescimento.

GRADE: *Grading of Recommendations, Assessment, Development and Evaluations*, sistema que gradua a qualidade das evidências e a força das recomendações em saúde.

MD: *Mean difference* ou diferença média.

NICE: *National Institute for Health and Care Excellence.*

OR: *Odds ratio* ou razão de chances.

PCDT: Protocolo(s) Clínico(s) e Diretriz(es) Terapêutica(s).

PIG: pequena(o) para idade gestacional.

PUBMED: Versão online e pública do Index Medicus da Biblioteca Nacional de Medicina dos Estados Unidos da América, contém a MEDLINE - *Medical Literature Analysis and Retrieval System Online.*

RS: Revisão sistemática(s).

SDS: Escore desvio padrão.

SUS: Sistema Único de Saúde.

INTRODUÇÃO

Crianças pequenas para a idade gestacional (PIG) (CID 10 P05.1) caracterizam-se por nascerem pequenas com base em critérios de baixo peso e/ou comprimento ao nascer e, eventualmente, desenvolvem transtornos do crescimento na ao longo da infância¹. De acordo com a literatura o principal critério para diagnóstico dessa condição é a presença de ≥ 2 desvios padrão (DP)

abaixo da média para a idade gestacional², identificados por meio de medições auxológicas repetidas e precisas³. Ressalta-se que a referência é de um feto que não atingiu o crescimento padrão devido à disfunção placentária¹. A prevalência estimada na população geral é de 0,1% de pessoas que sofreram transtorno do crescimento devido a ser crianças nascida PIG, considerando que a prevalência de crianças nascidas PIG é de 1% entre a população geral de neonatos e que 10% desse grupo não recupera o crescimento após a fase de *catch-up*⁴.

Os principais fatores associados ao transtorno de crescimento em pessoas nascidas PIG são: genética, doenças crônicas não endócrinas como a desnutrição, distúrbios congênitos (síndrome de Turner), ou endocrinopatias (deficiência de GH, hipotireoidismo e síndrome de Cushing), constituem importantes fatores de risco^{5,6}. No entanto, baixa estatura genética ou constitucional é considerada como uma variante normal, sendo está o fator mais comum. Desse modo, é necessário considerar a altura dos pais como sugestivo de baixa estatura adulta em indivíduos PIG. Todavia, é possível encontrar casos idiopáticos^{5,6}.

O crescimento e desenvolvimento normal é dependente de substâncias produzidas pelo organismo. O GH humano (também denominado somatotropina) é produzido pela glândula pituitária anterior, e este constitui o principal fator necessário para a aquisição desta função¹. Atualmente a somatropina (ou GH humano recombinante) é a única opção de tratamento ativo disponível para transtornos de crescimentos, seja por deficiência do GH⁷ e outros motivos. A somatropina possui a mesma estrutura da sequência natural do GH endógeno^{6,8}.

A reposição do GH estimula o crescimento de vários tecidos, incluindo o musculoesquelético, além da reprodução celular, agindo diretamente no metabolismo de lipídios, carboidratos e proteínas^{7,9}. A literatura mostra que o mecanismo de ação da somatropina se concentra no aumento da lipólise, e diminuição da captação de triglicerídeos nas reservas de gordura corporal, promovendo o aumento das concentrações séricas de IGF-I (Insulin-like Growth Factor-I) e IGFBP3 (Insulin-like Growth Factor Binding Protein 3)^{6,9}.

Esse mecanismo estimula e aumenta a velocidade de crescimento em crianças que têm deficiência de GH. A presença de prejuízos desta função leva a uma produção insuficiente do

hormônio do crescimento humano, ocasionando atraso no desenvolvimento normal esperado para idade, que é a causa endócrina mais comum de baixa estatura¹⁰. Um estudo em 2017 relacionou um risco aumentado de baixo desempenho escolar a todos os grupos de baixo peso ao nascer, comparados com crianças de estatura normal¹¹, estes dados confirmam a presença de prejuízo no desenvolvimento neurológico das crianças FIG.

A dose inicial de terapia com somatropina deve ser adaptada de acordo com a evolução do tratamento⁶. É indicada que a administração de somatropina seja feita no período noturno, com injeção subcutânea, sempre alternando o local de aplicação para evitar complicações cutâneas⁸. Geralmente, o tratamento é prolongado até que o crescimento linear atinja no mínimo de 2,0 a 2,5 cm (0,8 a 1 polegada) por ano⁶.

Registro na ANVISA

A somatropina possui vários registros aprovados pela ANVISA^{12,13}, com as indicações de Síndrome de Turner, Síndrome de Prader-Willi, deficiência de GH em crianças, baixa estatura idiopática (sem causa identificada) e crianças nascidas FIG. Saizen®^{14, 15}, produzido pela Merck, o medicamento mais barato disponível no mercado brasileiro.

Usualmente a posologia de somatropina recomendada para crianças/adolescentes de baixa estatura nascidos FIG é de 0,035 mg/kg/semana, via subcutânea uma vez ao dia^{6,9}. Portanto a dose diária depende do peso do indivíduo tratado, variando de 0,175 mg a 1,75 mm. Considerando o preço máximo de venda ao governo sem impostos¹⁴:

- Para a forma de apresentação de 20 mg (frasco de solução injetável com 2,5 mL com 8 mg/mL), o custo é R\$ 1.263,52; este frasco permite tratamento por uma semana de crianças com peso de até 40 kg com dose de 0,07 mg/kg/dia; o custo anual será de R\$ 65.703,04.
- Para a forma de apresentação de 6 mg (frasco de solução injetável com 1,03 mL com 5,83 mg/mL), o custo é R\$ 314,61; este frasco permite tratamento por uma semana de crianças com peso de até 24 kg com dose de 0,035 mg/kg/dia; o custo anual será de R\$ 16.359,72.

Estágio de incorporação ao SUS

O uso de somatropina para tratamento de crianças nascidas PIG não foi avaliado pela CONITEC, pois não existe relatório de recomendação emitido por essa comissão, nem há solicitação de incorporação que esteja em análise atualmente.¹³

Inserção da tecnologia em protocolos clínicos nacionais

O Ministério da Saúde não dispõe de PCDT de tratamento de crianças nascidas PIG. Portanto, não há no SUS a padronização de somatropina para esse uso específico. No SUS, a disponibilização de somatropina com essa indicação pode ser encontrada apenas no Distrito Federal e Paraná, por oferta do governo estadual, mediante PCDT das secretarias estaduais de saúde. A nível nacional, há padronização de somatropina apenas para Síndrome de Turner e deficiência de GH.

Objetivo

Avaliar a eficácia e segurança da somatropina para tratamento do transtorno de crescimento em crianças nascidas PIG.

Pergunta clínica ou problema de pesquisa

A somatropina é eficaz e segura para promover aumento da curva de crescimento em crianças nascidas PIG?

P: crianças nascidas PIG.

I: Somatropina.

C: Placebo.

O: eficácia (melhora da curva de crescimento), segurança (tolerabilidade e abandono de tratamento devido a eventos adversos).

S: Revisão sistemática.

MATERIAIS E MÉTODOS

Esta é uma revisão rápida de evidências científicas para tomada de decisão informada por evidências em políticas e práticas de saúde. É uma de *overview* de revisões sistemáticas, que

seguiu o protocolo proposto por Silva et al.¹⁶.

Critérios de inclusão e de seleção

Os critérios de inclusão para esta revisão rápida foram: revisões sistemáticas (RS) que incluíssem estudos com comparador (placebo ou ativo), com meta-análise, resumindo os dados dos desfechos; revisões sistemáticas que incluíssem o maior número possível de ensaios clínicos publicados na literatura, e que estudassem os assuntos indicados no acrônimo PICO.

Definição da estratégia e realização da busca

A busca foi realizada na base de dados da PUBMED em maio de 2022, conforme o quadro 1.

Quadro 1. Estratégias de busca e bases utilizadas

Estratégia na base PUBMED	Resultados
(systematic[sb]) and (Infant, Small for Gestational Age[mesh]) and (Growth Hormone)	2

Fonte: próprios autores

Seleção das evidências

A busca recuperou dois estudos, que foram selecionados para leitura completa. Ao final, apenas um estudo¹⁷ foi elegível para compor a amostra, considerando os critérios de inclusão estabelecidos.

Avaliação da qualidade das evidências

A qualidade metodológica dos estudos foi avaliada utilizando-se a ferramenta AMSTAR-2¹⁸ para revisões sistemáticas.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

Análise das evidências disponíveis

O quadro 2 apresenta o resumo analítico da revisão sistemática incluída. A avaliação da

qualidade dos estudos é apresentada no quadro 3.

Quadro 2 – Avaliação da qualidade da evidência das revisões sistemáticas incluídas.

Revisão sistemática	Maiorana e Cianfarani ¹⁷	
Item do AMSTAR-2 ¹⁸	1	S
	2	S
	3	S
	4	S
	5	S
	6	S
	7	N
	8	S
	9	S
	10	N
	11	S
	12	S
	13	S
	14	S
	15	S
	16	S
Confiabilidade	Baixa	

Legenda: N: não; S: sim; SP: sim parcial.

Fonte: os próprios autores.

Quadro 3. Características das revisões sistemáticas incluídas

Estudo	Maiorana e Cianfarani ¹⁷
Objetivo	Determinar o impacto da terapia com GH na altura adulta em crianças PIG por meio de uma meta-análise de ensaios clínicos randomizados (ECRs).
Métodos	<p>Foi realizada uma revisão sistemática (RS) de quatro ECRs de estudos multicêntricos, recuperados das bases de dados Cochrane Central, Register of Controlled Trials e PubMed até 2008, com os seguintes termos de busca termos usados foram “hormônio do crescimento”, “altura adulta”, “altura final”, “pequeno para a idade gestacional”, intrauterino retardo de crescimento”.</p> <p>As avaliações foram realizadas medindo a eficácia por meio de resultados do desvio padrão (SD), altura adulta expressa na pontuação do desvio padrão (SDS). Com ganho de pelo menos 1 escore de desvio padrão (SDS), entre a altura inicial e altura adulto, corrigida pela altura média dos pais. As meta-análises apresentam as diferenças médias (MD) dos pacientes tratados e não tratados com pareamento, e intervalos de confiança de 95% (IC). Usando um modelo de efeitos aleatórios.</p> <p>Foram incluídos no estudo 391 crianças nascidas com peso ou comprimento abaixo de 2 SD score (SDS), sem terapia prévia com GH, e altura inicial menor que 2 SDS e faixa de dose de GH de 33 a 67 g/kg por dia.</p>
Conclusões	Os resultados apontaram que o ganho médio de altura foi de 1,5 SDS em pacientes tratados com somatropina versus 0,25 SDS em indivíduos não tratados. Não sendo observado respostas importantes na altura do adulto entre os 2 regimes de doses de somatropina.
Limitações	Ausência de dados brutos dos pacientes individuais nos estudos, sendo os dados restrito ao SDS; presença de populações heterogêneas pode ter influenciado negativamente nos resultados; outra limitação importante envolve as desistências no estudo, que podem ter diminuído a validade interna do estudo.
Evidência	Qualidade baixa (conforme AMSTAR-2) ¹⁸

Fonte: os próprios autores.

Síntese dos resultados

A RS de Maiorana e Cianfarani¹⁷ foi classificada como sendo de baixa confiabilidade ou qualidade, conforme avaliação do AMSTAR-2¹⁸. O estudo¹⁷ inclui 4 ECR (n= 391 participantes). A maioria dos pacientes considerados elegíveis eram crianças com peso de nascimento e/ou comprimento abaixo de 2 DP. Considerando que a média da população normal é zero e uma diferença de DP normal fica entre -2 e +2 DP. Os resultados foram avaliados na RS por meio dos escores de desvio padrão (SDS). A média de idade era de 8,6 anos (DP= 0,8 anos), a dose de somatropina variou de 33 a 67 µg/kg por dia, a duração média da terapia foi de 7,3 anos (DP= 0,35 anos) e a altura média era de 2,7 SDS (DP= 0,16).¹⁷

O resultado da meta-análise¹⁷ indicou que o ganho médio de altura, do início ao fim da terapia, foi de 1,5 SDS ([1,04; 1,90] IC95%; 9,4 cm) em crianças tratadas e 0,25 SDS (1,6 cm) em participantes não tratados ($p= 0,0001$). A diferença de altura adulta entre crianças tratadas e não tratadas foi de MD= 0,85 SDS ([0,52; 1,17] IC95%; 5,3 cm; moderada certeza de evidência e forte recomendação – GRADE).¹⁷

Um estudo observacional²⁰, realizado na França em 2002, avaliou 2.165 pacientes com deficiência de GH por condição idiopática e mostrou que, na terapia com somatropina, há um ganho de altura de 1,1 SDS (DP= 0,9), resultando em uma altura adulta de -1,6 SDS (DP= 0,9 (em meninas, média de 154 cm [DP= 5 cm]; em meninos, média de 167 cm [DP= 6 cm]).¹⁹ Uma RS, que estudou o tratamento de crianças com deficiência de estatura de causa idiopática, mostrou que o ganho médio de altura em crianças tratadas foi de 1,2 DP, em comparação com 0,34 DP em crianças não tratadas²⁰.

O resultado de uma coorte retrospectiva², publicada em 2021, sugere que a somatropina foi eficaz para aumentar a estatura de 252 crianças nascidas PIG. Os sujeitos do estudo apresentaram, no nascimento, a altura de -2,0 DP (DP= 0,7) DP e o peso de $-1,7 \pm 1,0$ DP. Ao final de $4,6 \pm 2,8$ anos de tratamento com somatropina, sua altura aumentou de -2,2 DP (DP= 0,9) para -1,5 DP (DP= 0,9), portanto um ganho médio de 0,7 DP.²

Um consenso²¹ realizado por 42 especialistas, em 2007, propõe a terapia com somatropina

como estratégia para tratar crianças nascidas PIG, com altura inferior a 2,5 SD e sem evidências de recuperação do *catch-up* entre 2 e 4 anos.²¹

Entretanto, no estudo de Lindström et al.¹¹, o tratamento com somatropina é indicado tanto para crianças nascidas PIG com transtorno grave ao nascimento quanto com transtorno leve, pois crianças com transtorno leve também podem ter alto risco de comprometimento intelectual. O estudo retrospectivo¹¹, ao analisar o peso e estatura de 1.088.980 crianças suecas nascidas a termo, encontrou um risco de déficit cognitivo de OR= 1,85 ([1,65; 2,07] IC95%) para crianças nascidas PIG com transtorno grave (estatura ao nascimento menor que -3 DP) e OR= 1,25 ([1,22; 1,28] IC95%) para transtorno leve (estatura ao nascimento menor que -1 DP e maior que -2 DP), associando o déficit cognitivo ao baixo peso ao nascer¹¹. Esses dados corroboram com a necessidade de tratamento adequado com somatropina e as possibilidades de recuperação com a terapia, que não é apenas de recuperação do crescimento (estatura), mas do desenvolvimento intelectual.

Em relação à segurança da somatropina, a RS¹⁷ não estudou os efeitos adversos. Conforme o NICE⁷, os efeitos colaterais causados pelo tratamento com somatropina em crianças são incomuns, pois existem poucos relatos sobre eventos adversos. Ainda, de acordo com a literatura, nenhum efeito colateral grave foi reconhecido até o momento²¹.

Alguns estudos revelaram que crianças tratadas com somatropina apresentaram cefaleia, aumento da pressão intraocular e maior risco de desenvolver hipertensão intracraniana idiopática, apesar da ausência de comprovação da associação com o tratamento com somatropina⁶. Por outro lado, contraindica-se o tratamento em portadores de algumas síndromes, por exemplo, síndrome de Bloom e Fanconi⁶.

Em linhas gerais, as respostas do crescimento com a terapia com somatropina são promissoras na recuperação do peso e da estatura média. Há necessidade que o tratamento seja iniciado em idade o mais precoce possível, que seja feita avaliação dos traços genéticos para identificar o histórico de desvio de crescimento na família^{9,10,19} e monitorização por um pediatra com experiência no tratamento de distúrbios hormonais do crescimento⁷.

CONCLUSÃO

As evidências, de moderada certeza, indicam que há efeitos benéficos no tratamento com somatropina, pois promove recuperação do crescimento de crianças nascidas PIG, embora haja uma dependência entre dosagem e resposta. O tratamento de crianças PIG é muito importante, pois o transtorno de crescimento pode vir acompanhado de déficit cognitivo, que afeta o desenvolvimento biopsicossocial do sujeito. O tratamento parece ser seguro, pois não são relatados riscos de eventos adversos graves.

DECLARAÇÃO DE POTENCIAIS CONFLITOS DE INTERESSES

Maria Helha, Rosângela e Aurelio não têm vínculo com indústria farmacêutica ou com empresas privadas de serviços de saúde. Não participam de projetos de pesquisa de ensaios clínicos de medicamentos.

Aprovação ética por comitê independente: Não aplicável.

Fontes de financiamento: Esta pesquisa não recebeu nenhuma bolsa específica de agências de fomento nos setores público, comercial ou sem fins lucrativos.

REFERÊNCIAS

1. McCowan LM, Figueras F, Anderson NH. Evidence-based national guidelines for the management of suspected fetal growth restriction: comparison, consensus, and controversy. *Am J Obstet Gynecol.* 2018 Feb;218(2):S855-68. Available: <https://doi.org/10.1016/j.ajog.2017.12.004>.
2. Adler E, Lambert A-S, Bouvattier C, Thomas-Teinturier C, Rothenbuhler A, de Boissieu P, et al. Determinants of Final Height in Patients Born Small for Gestational Age Treated with Recombinant Growth Hormone. *Horm Res Paediatr.* 2021;94(1–2):52-62. Available: <https://doi.org/10.1159/000516557>.
3. Collett-Solberg PF, Ambler G, Backeljauw PF, Bidlingmaier M, Biller BMK, Boguszewski MCS, et al. Diagnosis, Genetics, and Therapy of Short Stature in Children: A Growth Hormone Research Society International Perspective. *Horm Res Paediatr.* 2019;92(1):1-14. Available: <https://doi.org/10.1159/000502231>.
4. Boguszewski MCS. Crianças nascidas pequenas para a idade gestacional: necessidade de acompanhamento médico durante todo o período de crescimento. *Arq Bras Endocrinol Metabol.* 2010;54(5):433-4. Available: <https://doi.org/10.1590/S0004->

[27302010000500001](https://doi.org/10.1590/S0102-311X2008001500004).

5. Barros FC, Victora CG, Matijasevich A, Santos IS, Horta BL, Silveira MF, et al. Preterm births, low birth weight, and intrauterine growth restriction in three birth cohorts in Southern Brazil: 1982, 1993 and 2004. *Cad Saude Pública*. 2008;24(suppl 3):s390-8. Available: <https://doi.org/10.1590/S0102-311X2008001500004>.
6. Rogol AD, Richmond EJ. Treatment of growth hormone deficiency in children. Waltham: UpToDate; 2022. Available: https://www.uptodate.com/contents/treatment-of-growth-hormone-deficiency-in-children?search=Treatment+of+growth+hormone+deficiency+in+children.+2021&source=search_result&selectedTitle=1%7E150&usage_type=default&display_rank=1.
7. NICE – National Institute for Clinical Health and Care Excellence. Human growth hormone (somatropin) for the treatment of growth failure in children. 2010. Available: <https://www.nice.org.uk/guidance/ta188>.
8. Novo Nordisk Farmacêutica do Brasil Ltda. Norditropin NordiFlex. 2021. Disponível em: https://www.novonordisk.com.br/content/dam/nncorp/br/pt/pdfs/bulas/patient/Norditropin%20NordiFlex%2015%20mg_Paciente.pdf.
9. European Medicines Agency. Omnitrope: product information. Amsterdam: EMA; 2021. Available: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/omnitrope-epar-product-information_en.pdf.
10. Reiter EO, Price DA, Wilton P, Albertsson-Wikland K, Ranke MB. Effect of Growth Hormone (GH) treatment on the near-final height of 1258 patients with idiopathic gh deficiency: analysis of a large international database. *J Clin Endocrinol Metab*. 2006 Jun 1;91(6):2047–54. Available: <https://doi.org/10.1210/jc.2005-2284>.
11. Lindström L, Wikström A-K, Bergman E, Lundgren M. Born small for gestational age and poor school performance: how small is too small? *Horm Res Paediatr*. 2017;88(3–4):215–23. Available: <https://doi.org/10.1159/000477905>.
12. ANVISA. Agência Nacional de Vigilância Sanitária – Bulário Eletrônico. 2014. Disponível em: <https://www.gov.br/saude/pt-br/composicao/conjur/demandas-judiciais/notas-tecnicas/notas-tecnicas-medicamentos/notas-tecnicas/s/somatropina.pdf>.
13. CCATES. Somatropina para o tratamento da síndrome de Prader-Willi. Belo Horizonte: UFMG; 2017. Disponível em: http://www.ccates.org.br/content/pdf/PUB_1492437804.pdf.
14. ANVISA – Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Listas de preços de medicamentos. Atualizada em Maio de 2022. Brasília: ANVISA, 2022. Disponível em:

<https://www.gov.br/anvisa/pt-br/assuntos/medicamentos/cmed/precos>.

15. Wyeth Indústria Farmacêutica Limitada. Genotropin® (somatropina): bula para o profissional de saúde [Internet]. Itapevi: Wyeth, 2021. Disponível em: <https://consultas.anvisa.gov.br/#/bulario/q/?numeroRegistro=121100459>.
16. Silva MT, Silva EN da, Barreto JOM. Rapid response in health technology assessment: a Delphi study for a Brazilian guideline. *BMC Med Res Methodol*. 2018 Dec 8;18(1):51. Available: <https://doi.org/10.1186/s12874-018-0512-z>.
17. Maiorana A, Cianfarani S. Impact of Growth Hormone Therapy on Adult Height of Children Born Small for Gestational Age. *Pediatrics*. 2009 Sep 1;124(3):e519–31. Available: <https://doi.org/10.1542/peds.2009-0293>.
18. Shea BJ, Grimshaw JM, Wells GA, Boers M, Andersson N, Hamel C, et al. Development of AMSTAR: a measurement tool to assess the methodological quality of systematic reviews. *BMC Med Res Methodol*. 2007 Dec 15;7(1):10. Available: <https://doi.org/10.1186/1471-2288-7-10>.
19. Carel J-C. Adult height after long term treatment with recombinant growth hormone for idiopathic isolated growth hormone deficiency: observational follow up study of the French population based registry. *BMJ*. 2002 Jul 13;325(7355):70–70. Available: <https://doi.org/10.1136/bmj.325.7355.70>.
20. Deodati A, Cianfarani S. Impact of growth hormone therapy on adult height of children with idiopathic short stature: systematic review. *BMJ*. 2011 Mar 11;342:c7157. Available: <https://doi.org/10.1136/bmj.c7157>.
21. Clayton PE, Cianfarani S, Czernichow P, Johannsson G, Rapaport R, Rogol A. Management of the Child Born Small for Gestational Age through to Adulthood: A Consensus Statement of the International Societies of Pediatric Endocrinology and the Growth Hormone Research Society. *J Clin Endocrinol Metab*. 2007 Mar 1;92(3):804–10. Available: <https://doi.org/10.1210/jc.2006-2017>.