

**Intensidade da dor após aplicação de somatropina humana recombinante:  
estudo comparativo de não-inferioridade, randomizado e cruzado****Pain intensity after application of recombinant human somatropin: a  
comparative study of non-inferiority, randomized and crossed**

DOI:10.34119/bjhrv3n4-180

Recebimento dos originais: 03/06/2020

Aceitação para publicação: 28/07/2020

**Sérgio Alberto Cunha Vencio**

Mestre em Ciências da Saúde

Instituto de Ciências Farmacêuticas

Alameda Coronel Eugênio Jardim, 53 - Setor Marista. Goiania, Goiás, CEP 74175-100

E-mail: sergio.vencio@icf.com.br

**Giuliana Haddad Taralli de Mendonça**

Médica em Nutrologia Pediátrica

Achê Laboratórios Farmacêuticos

Rod. Presidente Dutra Km 222,2. Guarulhos, SP, CEP 7034-904

E-mail: giuliana.mendonca@ache.com.br

**Larissa Fontes-Generoso**

Doutora em Ciências

Achê Laboratórios Farmacêuticos

Rod. Presidente Dutra Km 222,2. Guarulhos, SP, CEP 7034-904

E-mail: larissafontes@gmail.com

**Douglas Costa Moraes**

Master of Business Administration em Gestão Executiva

Achê Laboratórios Farmacêuticos

Rod. Presidente Dutra Km 222,2. Guarulhos, SP, CEP 7034-904

E-mail: douglas.morais@ache.com.br

**Karen Sacoman Barbosa**

Graduação em farmácia e bioquímica

Achê Laboratórios Farmacêuticos

Rod. Presidente Dutra Km 222,2. Guarulhos, SP, CEP 7034-904

E-mail: karen.barbosa@ache.com.br

**Antonio Carlos Amedeo Vattimo**

Mestre em Cardiologia pela Escola Paulista de Medicina

Achê Laboratórios Farmacêuticos

Rod. Presidente Dutra Km 222,2. Guarulhos, SP, CEP 7034-904

E-mail: antonio.vattimo@ache.com.br

**Meirenice Oliveira da Silva**

Graduada em Farmácia

Achê Laboratórios Farmacêuticos

Rod. Presidente Dutra Km 222,2. Guarulhos, SP, CEP 7034-904  
E-mail: meirenice.silva@ache.com.br

**Florencia Amato**

Médico especialista em farmacologia  
Biosidus

Cazadores de Coquimbo 2841, edificio 4, 1º piso. B1605AZE Munro. Provincia de Buenos Aires,  
Argentina  
E-mail: f.amato@biosidus.com.ar

**Roberto Alejandro Diez**

Médico especialista em farmacologia  
Biosidus

Cazadores de Coquimbo 2841, edificio 4, 1º piso. B1605AZE Munro. Provincia de Buenos Aires,  
Argentina  
E-mail: r.diez@biosidus.com.ar

**Cristiane Cremiude Ribeiro-Fernandes**

Especialista em Medicina Farmacêutica  
Achê Laboratórios Farmacêuticos

Rod. Presidente Dutra Km 222,2. Guarulhos, SP, CEP 7034-904  
E-mail: cristiane.ribeiro@ache.com.br

**Stevin Parreira Zung**

Doutor em Ciências da Saúde  
Achê Laboratórios Farmacêuticos

Rod. Presidente Dutra Km 222,2. Guarulhos, SP, CEP 7034-904  
E-mail: stevin.zung@ache.com.br

**RESUMO**

Objetivo: Baixa estatura patológica é uma condição idiopática na faixa etária pediátrica, com consequências psicológicas e cardiometabólicas. A adesão é um fator determinante para o sucesso no tratamento da deficiência do hormônio do crescimento, e a ocorrência de dor no local de aplicação pode levar à não adesão ao tratamento. O objetivo primário deste estudo de não inferioridade foi avaliar a intensidade da dor após a aplicação e o secundário, a segurança de duas formulações de somatropina humana recombinante. Método: Estudo clínico randomizado, duplo-cego, controlado e cruzado. Adultos saudáveis com fototipo Fitzpatrick 2 a 4 foram randomizados para receber duas formulações de somatropina, teste (T) e comparador (R). Foram administradas 4UI em dose única durante dois dias consecutivos em braços alternados, na sequência TR ou RT. A intensidade da dor foi aferida pelo escore de escala visual analógica (EVA) 0-10cm e a segurança, pela incidência de eventos adversos (EA). Resultados: 68 participantes foram randomizados e 66 completaram o estudo. Em relação à dor, foi demonstrada a não inferioridade entre os medicamentos T e R, tanto no momento da aplicação, quanto no escore acumulado ( $p=0,1586$  e  $0,0545$ , IC90%), e na estratificação por sequência ( $p=0,8733$  e  $0,8186$ , IC90%) e período ( $p=0,5105$  e  $0,2158$ , IC90%). Não houve diferença significativa na frequência de EA entre os tratamentos. Conclusão: A intensidade da dor induzida foi semelhante entre os tratamentos Teste e Comparador. Eventos adversos incidiram igualmente em ambos os tratamentos. NCT03634514

**Palavras-chave:** somatropina humana recombinante, dor no local da aplicação, adesão ao tratamento.

**ABSTRACT**

Objective: Pathological short stature is an idiopathic condition in the pediatric age group, with psychological and cardiometabolic consequences. Adherence is a determining factor for success in treating growth hormone deficiency and the occurrence of pain at the application site can lead to non-adherence to treatment. The primary objective of this non-inferiority study was to assess the intensity of pain after application and the secondary, the safety of two formulations of recombinant human somatropin. Method: Randomized, double-blind, controlled and crossover clinical study. Healthy adults with Fitzpatrick phototype 2 to 4 were randomized to receive two formulations of somatropin, test (T) and comparator (R). 4 IU was administered in a single dose for two consecutive days in alternating arms, in the TR or RT sequence. Pain intensity was reached by the visual analog scale score (VAS) from 0 to 10 cm and safely, due to the incidence of adverse events (AE). Results: 68 participants were randomized and 66 completed the study. Regarding pain, non-inferiority was demonstrated between the medications T and R, both at the time of application and in the accumulated score ( $p = 0.1586$  and  $0.0545$ , CI90%), and in stratification by sequence ( $p = 0,8733$  and  $0.8186$ , CI90%) and period ( $p = 0.5105$  and  $0.2158$ , CI90%). There was no significant difference in the frequency of AE between controls. Conclusion: The intensity of the induced pain was similar between the test and comparator tests. Adverse events also affect both controls. NCT03634514

**Keywords:** recombinant human somatropin, without local application, treatment adherence.

**1 INTRODUÇÃO**

A deficiência de hormônio de crescimento é uma condição na maioria das vezes idiopática que, se não tratada adequadamente, resulta em baixa estatura e distúrbios metabólicos como hiperlipidemia e densidade mineral óssea reduzida<sup>1,2</sup>.

O tratamento dessa condição é baseado na aplicação diária de somatropina (hormônio do crescimento humano recombinante), sendo indicado para crianças com falha de ganho estatural que pode estar associada à deficiência do hormônio do crescimento, síndromes de Turner ou Prader Willi, Insuficiência Renal Crônica, nascidas pequenas para a idade gestacional com subsequente falha do crescimento aos 4 anos de idade ou mais tarde, ou com baixa estatura por deficiência do gene *homeobox* de baixa estatura *SHOX* (*Short stature HOmeoboX-containing*). A dose a ser administrada é determinada pelo peso ou pela área da superfície corporal da criança, bem como pela indicação do tratamento e, em relação à aplicação, a medicação é auto administrada ou administrada à criança por um adulto, em casa, geralmente por injeção subcutânea, 6 a 7 vezes por semana<sup>1,2</sup>.

O sucesso do tratamento depende diretamente do uso de somatropina. Entretanto, a baixa adesão é observada frequentemente na prática clínica; com conseqüente redução de eficácia e de seus benefícios. O tratamento inadequado pode acarretar em piora da qualidade de vida das crianças, com alterações físicas e psicológicas, e ainda pode ocasionar conseqüências cardiovasculares e metabólicas. A baixa adesão pode ainda ser interpretada como falha terapêutica, gerando realização de procedimentos diagnósticos adicionais e/ou aumento desnecessário de esforço terapêutico<sup>3,4</sup>.

Neste contexto, o objetivo do presente estudo foi avaliar, em comparação de não-inferioridade, a intensidade da dor após a aplicação de duas formulações de somatropina humana recombinante. O perfil de segurança dos produtos sob investigação também foi analisado.

## 2 MÉTODOS

### *Características do estudo*

Estudo clínico realizado em um único centro de pesquisa nacional (Instituto de Ciências Farmacêuticas, GO, Brasil), randomizado, duplo-cego, controlado e cruzado. Os produtos sob investigação foram duas formulações de hormônio do crescimento humano recombinante (medicamento experimental e comparador), na forma farmacêutica de pó líofilo injetável na dose de 1,33 mg ou 4 UI.

Optou-se por não realizar o estudo em população pediátrica, por questões éticas relacionadas à exposição desses pacientes aos produtos sob investigação (PSI) e procedimentos do estudo, principalmente relacionados à maior robustez da coleta da variável primária “dor” já que a mesma seria obtida por meio de escala visual analógica (EVA), um procedimento comum em estudos de dor, porém subjetivo e melhor compreendido por população adulta.

Foram elegíveis participantes adultos sadios de ambos os sexos, com idade entre 18 e 50 anos, e fototipo de pele de 2 a 4 conforme classificação de Fitzpatrick<sup>5</sup>. Os participantes deveriam ter resultados laboratoriais, exame de urina tipo 1, avaliação clínica, sinais vitais e ECG (eletrocardiograma) dentro dos valores de normalidade; resultado negativo de exame protoparasitológico, peso corporal  $\geq 50\text{Kg}$  e IMC  $\leq 30\text{ Kg/m}^2$ .

Os critérios de exclusão compreenderam resultados dos exames laboratoriais e clínicos fora da normalidade; sorologia positiva para HIV, Hepatite B ou C; história de hipersensibilidade aos componentes dos medicamentos em estudo ou a compostos quimicamente relacionados; participação em qualquer estudo experimental ou ingestão de qualquer droga experimental no prazo de 1 ano antes do início do estudo; uso de qualquer tipo de medicamento regular dentro das duas (2) semanas ou cinco (5) meias-vidas (o que tiver maior duração) antes da administração da primeira dose do PSI; história de consumo excessivo de álcool ou ter ingerido bebida alcoólica nas 24 horas que antecederam a administração do PSI; história de uso de drogas psicotrópicas e/ou resultado positivo para qualquer um dos componentes do teste de abuso de drogas para anfetamina, benzoilecgonina (cocaína), benzodiazepínicos, metanfetamina, opiáceos, morfina, tetrahydrocannabinol; história de hipersensibilidade, fumantes regulares ou ex-fumantes que pararam há menos de 6 meses;

participantes do sexo masculino ou feminino que não concordem em fazer uso de métodos contraceptivos, gestantes ou lactantes.

A Somatropina Humana Recombinante – Biomatrop (Aché Laboratórios Farmacêuticos) foi eleita como medicamento teste (T) e a Somatropina Humana Recombinante - Hormotrop® (Bergamo), como medicamento comparador (R). Os medicamentos foram aplicados por via subcutânea, de forma cruzada em braços alternados (direito ou esquerdo), em dose única durante dois dias consecutivos, de forma que na visita 0 foi randomizado o uso do medicamento experimental ou o medicamento comparador; e na Visita 1, o medicamento foi alternado (o participante que recebeu o experimental na V0, na Visita 1 recebeu o comparador e vice-versa).

O objetivo primário do estudo foi avaliar a não-inferioridade do medicamento teste em relação ao comparador na intensidade da dor após uma aplicação, aferida por escore de EVA 0-10cm (0cm = sem dor e 10cm = dor máxima). O objetivo secundário consistiu em avaliar o perfil de segurança dos PSI, evidenciada pela incidência de eventos adversos (EA) registrados após a aplicação dos PSI até uma (01) hora após a aplicação e relatados no diário do participante.

### **Planejamento e análise estatística**

O tamanho amostral foi determinado em função do poder para a diferença de médias de escores obtidos a partir da escala visual analógica em um desenho cruzado<sup>6</sup> e considerando os seguintes pressupostos: nível de significância nominal de 5.0% ( $\alpha=0.05$ ); desvio padrão máximo de 3.1 unidades EVA ( $\sigma=3.1$ ); diferença populacional entre as médias dos tratamentos de, no mínimo, uma unidade de medida EVA ( $\mu_{\text{teste}} - \mu_{\text{comparador}} = -1.0$ ); margem de não-inferioridade de 15% ( $\delta=0.15$ ). Estimou-se uma amostra total de 68 participantes de pesquisa sadios seria suficiente para assegurar que a hipótese nula do teste ( $H_0$ ) seja rejeitada com um poder mínimo de 90% ( $\beta=0.10$ ). Todos os cálculos foram executados no *software* R versão 3.4.3 (The R Foundation for Statistical Computing) com o pacote ‘TrialSize’. Os cálculos foram realizados nos *softwares* Microsoft Excel e Stata/IC 14.2, com nível de significância de 5%.

A randomização foi realizada pela sequência de administração, local de aplicação e sexo do participante. A variável primária, intensidade da dor, foi aferida utilizando a EVA durante aplicação e após 15, 30 e 60 min, considerando a diferença mínima clinicamente importante 1.0cm e 1.6cm<sup>7</sup>. Possíveis diferenças entre os PSI foram avaliadas segundo um modelo cruzado de análise de variância (ANOVA) pelo teste T de Student, com Sequência, Período e Tratamento como efeitos fixos e, Sujeito como efeito aleatório.

A população com intenção de tratamento (ITT) incluiu os participantes randomizados que receberam ao menos um dos e a população por protocolo (PP), aqueles que finalizarem o estudo, administrando ambos os PSI, e que foram considerados para avaliação do desfecho primário.

A variável secundária foi a incidência de eventos adversos registrados após a aplicação dos produtos sob investigação por tratamento, distribuição de frequências e tempo de ocorrência; até uma hora após a aplicação dos PSI. Foram comparadas a frequência absoluta, frequência relativa, gravidade, intensidade e possível relação com os tratamentos avaliados.

### 3 RESULTADOS

O estudo foi realizado entre setembro a novembro de 2018. No total, 68 participantes foram randomizados, sendo 34 homens e 34 mulheres, com idade média de 31,7 anos. Na população ITT (n=68), todos os participantes receberam ao menos um dos tratamentos; 34 na sequência RT e 34, na TR. Os dados demográficos da população ITT, aferidos na triagem, Visita 0 (V<sub>0</sub>) e Visita final (V<sub>F</sub>) constam da Tabela 1.

Tabela 1: Características demográficas na triagem, V<sub>0</sub> (basais), e V<sub>F</sub> (visita final), população ITT.

População ITT				
	Visita	n	Média (dp)	Mediana (Min - Max)
Idade (anos)		68	31.72 (8.76)	31 (18-50)
IMC (kg/m <sup>2</sup> )	V-3	68	25.09 (2.68)	25.11(19.64 - 29.76)
	V <sub>0</sub>	68	25.07 (2.69)	25.11(19.64 - 29.76)
PAS (mmHg)	V-3	68	123.18 (11.97)	123.00 (92 - 139)
	V <sub>0</sub>	68	120.50 (11.82)	121.00 (93 - 139)
	V <sub>1</sub>	67	121.37 (12.29)	123.00 (95 - 139)
	V <sub>F</sub>	68	123.46 (10.14)	125.00 (99 - 139)
PAD (mmHg)	V-3	68	73.65 (8.88)	73.50 (60 - 89)
	V <sub>0</sub>	68	71.91 (8.06)	72.00 (60 - 89)
	V <sub>1</sub>	67	72.07 (8.43)	71.00 (60 - 89)
	V <sub>F</sub>	68	72.62 (7.57)	70.00 (60 - 89)
FC (bat/min)	V-3	68	72.22 (10.45)	72 (51 - 100)
	V <sub>0</sub>	68	70.81 (10.50)	69 (51 - 100)
	V <sub>1</sub>	67	73.04 (9.12)	74 (52 - 94)
	V <sub>F</sub>	68	72.51 (7.77)	72 (50 - 89)
Temperatura (°C)	V-3	68	36.04 (0.47)	36.1 (35.0 - 37.2)
	V <sub>0</sub>	68	35.98 (0.33)	36.0 (35.2 - 37.0)
	V <sub>1</sub>	67	36.13 (0.43)	36.1 (35.2 - 37.1)
	V <sub>F</sub>	68	36.21 (0.39)	36.1 (35.5 - 37.0)

V-3, V<sub>0</sub>, V<sub>1</sub> e V<sub>F</sub>: visitas -3, zero, um e final, respectivamente. n, número; IMC, índice de massa corporal; PAS, pressão arterial sistólica; PAD, pressão arterial diastólica; FC (bat/min), frequência cardíaca (batimentos por minuto).

A população PP foi de 66 participantes, 33 em cada sequência de tratamento. Dentre os 68 participantes da população ITT, um da sequência RT, que recebeu o medicamento comparador na V<sub>0</sub>, um paciente foi excluído em V<sub>1</sub> após teste positivo de doping e um segundo apresentou episódio de evento adverso não esperado; sendo excluídos da amostra.

Os resultados da variável primária de intensidade da dor constam na Tabela 2, que mostra as diferenças de escores EVA dos medicamentos teste e comparador, desvios padrões, intervalos de confiança (limite inferior e superior, IC90%) e poder estatístico do teste. Os p-valores obtidos com a aplicação dos modelos ANOVA para as variáveis primárias fixas de sequência, tratamento e período do estudo, no momento da aplicação (T<sub>0</sub>); e no escore EVA acumulado estão relacionados na Tabela 3.

Tabela 2: Diferenças de escores EVA (cm), desvios padrões, intervalos de confiança (limite inferior e superior) e poder do teste para a variável primária de dor.

AVALIAÇÕES	T-R	Desvio padrão	IC90%		Poder (%)
			Limite inferior	Limite superior	
T0	-0.101	0.4882	-0.2018	-0.0012	100.00
15MIN	0.0227	0.1455	-0.0072	0.0526	100.00
30MIN	-0.0106	0.0963	-0.0304	0.0092	100.00
60MIN	-0.0197	0.1372	-0.0479	0.0085	100.00
ACUMULADO	-0.1227	0.6275	-0.2516	0.0062	100.00

IC: intervalo de confiança. T-R: escore EVA médio do medicamento teste – comparador. EVA, escala visual analógica.

Tabela 3: P-valores dos modelos de ANOVA para as variáveis primárias fixas de sequência, tratamento e período do estudo, no momento da aplicação (T<sub>0</sub>); e no escore EVA acumulado.

AVALIAÇÕES	SEQUÊNCIA	TRATAMENTO	PERÍODO
T <sub>0</sub>	0.8733	0.1586	0.5105
ACUMULADO	0.8186	0.0545	0.2158

T<sub>0</sub>: tempo zero (aplicação).

Considerando o intervalo de confiança determinado para a escala EVA, foi demonstrada a não inferioridade do medicamento teste frente ao comparador quanto à dor, tanto no momento da aplicação quanto no escore acumulado, estratificado por sequência (p=0.8733 e 0.8186, IC90%), tratamento (p=0,1586 e 0,0545, IC90%) e período (p=0.5105 e 0.2158, IC90%).

Durante o estudo foram registrados 50 EA ocorridos após o participante deixar o centro de pesquisa; sendo apenas um inesperado e possivelmente relacionado aos tratamentos do estudo, proteinúria.

A frequência absoluta e incidência os EA ocorridos até 60min após administração dos PSI, por grupo de tratamento, e o p-valor da comparação entre os grupos constam da Tabela 4. No período, ocorreram 21 EA, sendo os mais comuns dor e prurido no local da injeção. Não houve diferença significativa entre os PSI. Nenhum dos EA foi considerado grave.

Tabela 4: Quantidade (proporção) de eventos adversos ocorridos até 60min após a aplicação dos tratamentos.

EVENTO	Comparador	Teste	p-valor
DOR NO LOCAL DE INJEÇÃO	3 (4.55%)	5 (7.58%)	0.4659
EDEMA NO LOCAL DE INJEÇÃO	1 (1.52%)	1 (1.52%)	1.000
HEMATOMA NO LOCAL DE INJEÇÃO	1 (1.52%)	2 (3.03%)	0.5607
NÁUSEAS	0 (0.00%)	1 (1.52%)	0.3147
PRURIDO NO LOCAL DE INJEÇÃO	4 (6.06%)	2 (3.03%)	0.4033
VERTIGENS	0 (0.00%)	1 (1.52%)	0.3147

#### 4 DISCUSSÃO

O uso de somatropina em pacientes com baixa estatura patológica é o único tratamento disponível e, por esse motivo, de extrema importância. A não adesão ao tratamento, principalmente por dor e reações locais, é alta e principalmente relacionada à aplicação subcutânea do medicamento.

Estima-se que a baixa adesão ao tratamento com a somatropina possa chegar a 49%<sup>2</sup>. Um estudo italiano identificou, entre crianças e adolescentes tratados com somatropina, 24,4% de não adesão ao tratamento, sendo que a dor foi um dos motivos mais frequentemente reportados para a não adesão (10,3%)<sup>8</sup>.

Dentre os fatores que influenciam a adesão, os relacionados ao tratamento incluem o número e frequência das doses, a dor relacionada aos procedimentos do tratamento e a demanda de manuseio técnico (preparação das injeções)<sup>1</sup>. No caso da somatropina, o tratamento é geralmente de longo prazo, as doses são diárias e a via de administração, subcutânea. Devido a essas características, a dor local, durante ou após a aplicação, é um fator importante para a adesão<sup>8</sup>, juntamente com a tolerabilidade; ambos avaliados neste estudo como objetivos primário e secundário, respectivamente.

É comum à população pediátrica a necessidade de vigilância e participação dos cuidadores na administração do medicamento e reforço positivo do tratamento pelos cuidadores e profissionais de saúde como medidas para minimizar a falha de adesão.

Este estudo comparou a tolerabilidade de duas formulações de somatropina humana recombinante, utilizando como parâmetro a intensidade da dor durante a aplicação e durante 60 minutos após a aplicação. Tal avaliação se faz relevante, uma vez que a dor é um dos motivos mais



frequentemente reportados para a não adesão ao tratamento<sup>5</sup>, o que leva à redução da eficácia do medicamento e potencial aumento do risco de consequências metabólicas e cardiovasculares<sup>3</sup>.

A dor, geralmente inerente ao processo de aplicação subcutânea, se manifesta principalmente durante a aplicação (T<sub>0</sub>), como demonstrado nos resultados da pontuação na EVA; sem diferença significativa entre o medicamento teste e o comparador, tanto em T<sub>0</sub> quanto na pontuação acumulada ao longo de 60 min.

A tolerabilidade se mostrou equivalente entre os PSI, pela avaliação da frequência absoluta e incidência de EA. Os relatos são, em geral, condizentes com estudos de fase IV na literatura<sup>9,10</sup>, com exceção da proteinúria, evento inesperado. Há relato da participação de altas doses de hormônio do crescimento endógeno na fisiopatologia da nefropatia diabética, manifestada por proteinúria<sup>11</sup>. A ocorrência de tal mecanismo, entretanto, é improvável no contexto deste estudo.

O estudo apresenta a limitação de ter sido realizado em adultos, e não em população pediátrica, por questões éticas relacionadas à exposição desses pacientes aos PSI e procedimentos do estudo. Embora a generalização para a população pediátrica possa ser limitada, a população adulta proporciona redução da subjetividade e, conseqüentemente, maior robustez à coleta da variável primária “dor” pela escala visual analógica (EVA). Adicionalmente, a aplicabilidade dos resultados referentes à avaliação da dor e eventos adversos com uso dos dois PSI é referente à tolerabilidade do medicamento teste frente ao comparador, o que pode refletir em taxas de adesão compatíveis entre a formulação teste e a comparadora.

Apesar de observarmos a frequência de “dor no local da injeção” de 7,58% com o medicamento T e de 4,55% com o R, a diferença entre os grupos não foi estatisticamente significativa (p=0.4659). Esse evento adverso parece ser um efeito de classe, inerente à via de administração e à substância estudada.

## 5 CONCLUSÕES

Conclui-se que a intensidade da dor induzida pelo tratamento teste após uma única aplicação é semelhante àquela causada pelo tratamento comparador, a menos de uma margem de não inferioridade. Além disso, conclui-se que os eventos adversos incidem igualmente com ambos os tratamentos.

**REFERÊNCIAS**

1. RANKE, M.B; WIT, J.M. Growth hormone - past, present and future. **Nat Rev Endocrinol.** 2018;14(5):285–300.
2. NATIONAL INSTITUTE FOR HEALTH AND CLINICAL EXCELLENCE. NICE technology appraisal guidance 188: human growth hormone (somatropin) for the treatment of growth failure in children 2010 (review). Disponível em: <https://www.nice.org.uk/guidance/TA188>. Acesso em: junho 2019.
3. HAVERKAMP, F.; JOHANSSON, L.; DUMAS, H. et al. Observations of nonadherence to recombinant human growth hormone therapy in clinical practice. **Clin Ther.** 2008;30(2):307–316.
4. LANES, R. Long-term outcome of growth hormone therapy in children and adolescents. **Treat Endocrinol.** 2004;3(1):53–66.
5. FITZPATRICK, T.B. The validity and practicality of sun-reactive skin types I through VI. *Arch Dermatol.* 1988;124(6):869–871.
6. NASH, P.; VANHOOF, J.; HALL S, et al. Randomized Crossover Comparison of Injection Site Pain with 40 mg/0.4 or 0.8 mL Formulations of Adalimumab in Patients with Rheumatoid Arthritis. **Rheumatol Ther.** 2016;3(2):257–270.
7. CHIEN, C.W.; BAGRAITH, K.S.; KHAN, A.; DEEN, M.; STRONG, J. Comparative responsiveness of verbal and numerical rating scales to measure pain intensity in patients with chronic pain. **J Pain.** 2013;14(12):1653–1662.
8. BAGNASCO, F.; DI IORGI, N.; ROVEDA, A. et al. Prevalence and correlates of adherence in children and adolescents treated with growth hormone: a multicenter italian study. **Endocr Pract.** 2017;23(8):929-41.
9. IUGHETTI, L.; TORNESE, G.; STREET, M.E. et al. Long-term safety and efficacy of Omnitrope®, a somatropin biosimilar, in children requiring growth hormone treatment: Italian interim analysis of the PATRO Children study. **Ital J Pediatr.** 2016;42(1):93.
10. SCHWARZ, H.P.; WALCZAK, M.; BIRKHOLZ-WALERZAK, D. et al. Two-Year Data from a Long-Term Phase IV Study of Recombinant Human Growth Hormone in Short Children Born Small for Gestational Age. **Adv Ther.** 2016;33(3):423–34.
11. MUKHI, D.; NISHAD, R.; MENON, R.K.; PASUPULATI, A.K. Novel Actions of Growth Hormone in Podocytes: Implications for Diabetic Nephropathy. **Front Med (Lausanne)** 2017; 4:102.