

Protocolo Clínico e Diretrizes
Terapêuticas para Deficiência de
Hormônio do Crescimento -
Hipopituitarismo

Dezembro/2017



protocolo

RELATÓRIO DE RECOMENDAÇÃO





2017 Ministério da Saúde.

É permitida a reprodução parcial ou total desta obra, desde que citada a fonte e que não seja para venda ou qualquer fim comercial.

A responsabilidade pelos direitos autorais de textos e imagens desta obra é da CONITEC.

Informações:

MINISTÉRIO DA SAÚDE

Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos

Esplanada dos Ministérios, Bloco G, Edifício Sede, 8º andar

CEP: 70058-900, Brasília – DF

E-mail: conitec@saude.gov.br

<http://conitec.gov.br>



CONTEXTO

Em 28 de abril de 2011, foi publicada a Lei nº 12.401, que altera diretamente a Lei nº 8.080 de 1990 dispendo sobre a assistência terapêutica e a incorporação de tecnologias em saúde no âmbito do SUS. Essa lei define que o Ministério da Saúde tem assessorado pela Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS – CONITEC, como atribuições a incorporação, exclusão ou alteração de novos medicamentos, produtos e procedimentos, bem como a constituição ou alteração de Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas.

Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas (PCDT) são documentos que visam a garantir o melhor cuidado de saúde possível diante do contexto brasileiro e dos recursos disponíveis no Sistema Único de Saúde. Podem ser utilizados como material educativo dirigido a profissionais de saúde, como auxílio administrativo aos gestores, como parâmetro de boas práticas assistenciais e como documento de garantia de direitos aos usuários do SUS.

Os PCDT são os documentos oficiais do SUS para estabelecer os critérios para o diagnóstico de uma doença ou agravo à saúde; o tratamento preconizado incluindo medicamentos e demais tecnologias apropriadas; as posologias recomendadas; os cuidados com a segurança dos doentes; os mecanismos de controle clínico; e o acompanhamento e a verificação dos resultados terapêuticos a serem buscados pelos profissionais de saúde e gestores do SUS.

Os medicamentos e demais tecnologias recomendadas no PCDT se relacionam às diferentes fases evolutivas da doença ou do agravo à saúde a que se aplicam, bem como incluem as tecnologias indicadas quando houver perda de eficácia, contra-indicação, surgimento de intolerância ou reação adversa relevante, provocadas pelo medicamento, produto ou procedimento de primeira escolha. A nova legislação estabeleceu que a elaboração e atualização dos PCDT será baseada em evidências científicas, o que quer dizer que levará em consideração os critérios de eficácia, segurança, efetividade e custo-efetividade das intervenções em saúde recomendadas.



Para a constituição ou alteração dos PCDT, a Portaria GM nº 2.009 de 2012 instituiu na CONITEC uma Subcomissão Técnica de Avaliação de PCDT, com as seguintes competências: definir os temas para novos PCDT, acompanhar sua elaboração, avaliar as recomendações propostas e as evidências científicas apresentadas, além de revisar periodicamente, a cada dois anos, os PCDT vigentes.

Após concluídas todas as etapas de elaboração de um PCDT, a aprovação do texto é submetida à apreciação do Plenário da CONITEC, com posterior disponibilização do documento em consulta pública para contribuição de toda sociedade, antes de sua deliberação final e publicação.

O Plenário da CONITEC é o fórum responsável pelas recomendações sobre a constituição ou alteração de Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas, além dos assuntos relativos à incorporação, exclusão ou alteração das tecnologias no âmbito do SUS, bem como sobre a atualização da Relação Nacional de Medicamentos Essenciais (RENAME). É composto por treze membros, um representante de cada Secretaria do Ministério da Saúde – sendo o indicado pela Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos (SCTIE) o presidente do Plenário – e um representante de cada uma das seguintes instituições: Agência Nacional de Vigilância Sanitária - ANVISA, Agência Nacional de Saúde Suplementar - ANS, Conselho Nacional de Saúde - CNS, Conselho Nacional de Secretários de Saúde - CONASS, Conselho Nacional de Secretarias Municipais de Saúde - CONASEMS e Conselho Federal de Medicina - CFM. Cabe à Secretaria-Executiva da CONITEC – exercida pelo Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias em Saúde (DGITS/SCTIE) – a gestão e a coordenação das atividades da Comissão.

Conforme o Decreto nº 7.646 de 2011, a publicação do PCDT é de responsabilidade do Secretário de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos após manifestação de anuência do titular da Secretaria responsável pelo programa ou ação, conforme a matéria.

Para a garantia da disponibilização das tecnologias previstas no PCDT e incorporadas ao SUS, a lei estipula um prazo de 180 dias para a efetivação de sua oferta à população brasileira.



APRESENTAÇÃO

A presente proposta de Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas de Deficiência do hormônio do crescimento-Hipopituitarismo, foi avaliada pela Subcomissão Técnica de Avaliação de PCDT da CONITEC e apresentada aos membros do Plenário da CONITEC, em sua 62ª Reunião Ordinária, que recomendaram favoravelmente ao texto. O PCDT segue agora para consulta pública a fim de que se considere a visão da sociedade e se possa receber as suas valiosas contribuições, que poderão ser tanto de conteúdo científico quanto um relato de experiência. Gostaríamos de saber a sua opinião sobre a proposta como um todo, assim como se há recomendações que poderiam ser diferentes ou mesmo se algum aspecto importante deixou de ser considerado.

DELIBERAÇÃO INICIAL

Os membros da CONITEC presentes na 62ª Reunião do plenário, realizada nos dias 06 e 07 de dezembro de 2017, deliberaram para que o tema fosse submetido à consulta pública com recomendação preliminar favorável à atualização do PCDT.



PROTOCOLO CLÍNICO E DIRETRIZES TERAPÊUTICAS

DEFICIÊNCIA DE HORMÔNIO DO CRESCIMENTO - HIPOPITUITARISMO

1. INTRODUÇÃO

O GH é um polipeptídeo produzido e secretado por células especializadas localizadas na hipófise anterior cuja principal função é a promoção do crescimento e desenvolvimento corporal; além disso, participa da regulação do metabolismo de proteínas, lipídeos e carboidratos (1).

A deficiência de GH pode ser congênita ou adquirida. As causas congênitas são menos comuns e podem ou não estar associadas a defeitos anatômicos. As causas adquiridas incluem tumores e doenças infiltrativas da região hipotálamo-hipofisária, tratamento cirúrgico de lesões hipofisárias, trauma, infecções e infarto hipofisário ou radioterapia craniana (2, 3). A deficiência de GH ocorre de maneira isolada ou em associação a outras deficiências de hormônios hipofisários. A persistência de deficiência de GH em crianças implica falha de crescimento e dificuldade de manutenção de normoglicemia nos casos graves (4). Nos adultos, as principais consequências são dislipidemia e maior risco cardiovascular, baixa mineralização óssea e fraqueza muscular (5). Independentemente da faixa etária, a não correção do déficit hormonal leva à deposição de gordura abdominal e à diminuição da massa magra em relação à massa gorda (4, 5).

Inexistem estudos brasileiros sobre a incidência da deficiência de GH; em um estudo americano, a incidência foi de um em cada 3.480 nascidos vivos (6).

2. CLASSIFICAÇÃO ESTATÍSTICA INTERNACIONAL DE DOENÇAS E PROBLEMAS RELACIONADOS À SAÚDE (CID-10)

E23.0 Hipopituitarismo

3. DIAGNÓSTICO

3.1 DIAGNÓSTICO CLÍNICO

Crianças e adolescentes

Os principais achados clínicos em crianças com deficiência de GH são baixa estatura e redução na velocidade de crescimento. É importante salientar que outras causas de baixa estatura, como displasias esqueléticas, síndrome de Turner (em meninas) e doenças crônicas, devem ser excluídas (2).



A investigação para deficiência de GH está indicada nas seguintes situações:

baixa estatura grave, definida como estatura (comprimento/altura) inferior a 3 desvios-padrão (escore $z = -3$) da curva da OMS (7);

baixa estatura, definida como estatura entre -3 e -2 desvios-padrão (escore $z = -2$ a -3) da estatura prevista para idade e sexo (OMS, 2007), associada à redução na velocidade de crescimento, definida como velocidade de crescimento inferior ao percentil 25 da curva de velocidade de crescimento (8, 9);

- estatura acima de -2 desvios-padrão para idade e sexo, associada a uma baixa velocidade de crescimento (abaixo de -1 desvio-padrão da curva de velocidade de crescimento em 12 meses) (2);

- presença de condição predisponente, como lesão intracraniana e irradiação do sistema nervoso central (SNC);

- deficiência de outros hormônios hipofisários;

- sinais e sintomas de deficiência de GH/hipopituitarismo no período neonatal (hipoglicemia, icterícia prolongada, micropênis, defeitos de linha média).

Adultos

A deficiência de GH em adultos pode ser isolada ou associada a outras deficiências hormonais, e pode ser decorrente de duas situações (5):

- persistência da deficiência de GH iniciada na infância;

- presença de lesão da região hipotálamo-hipofisária (tumor, irradiação, trauma, doença inflamatória ou infecciosa) surgida na vida adulta.

3.2 DIAGNÓSTICO LABORATORIAL

Crianças e adolescentes

Na avaliação da baixa estatura, a dosagem de somatomedina-C (*insulin-like growth factor 1 – IGF-1*) é relevante, porém tem baixa especificidade isoladamente (10). Valores de IGF-1 acima da média para idade e sexo são forte evidência contra o diagnóstico de deficiência de GH, que deve ser confirmado pela realização de testes provocativos da secreção de GH e pela dosagem de IGF-1. Os testes provocativos envolvem estímulos como administração de insulina, clonidina, levodopa e glucagon, conforme protocolos específicos (4, 11). O teste com hipoglicemia insulínica não deve ser realizado em crianças com história de convulsões, cardiopatias ou com menos de 20 kg. As técnicas que utilizam anticorpos monoclonais, como quimioluminescência e imunofluorimetria, são as mais utilizadas, e o ponto de corte utilizado é uma concentração de GH inferior a 5 ng/mL (11-14).



Em situações específicas, pode-se prescindir dos testes de estímulo:

1. Pacientes com critérios auxológicos compatíveis, defeito anatômico hipotalâmico-hipofisário, tumor, irradiação e uma deficiência hormonal adicional;

2. Pacientes com hipopituitarismo congênito, ou seja, bebês com dosagem de GH < 5 mcg/L em vigência de hipoglicemia e ao menos 1 deficiência adicional e/ou alteração clássica em exame de imagem (10).

Nos casos de suspeita de deficiência isolada de GH, são necessários dois testes provocativos para que se estabeleça o diagnóstico. Em pacientes que apresentam lesão anatômica ou defeitos da região hipotálamo-hipofisária, história de tratamento com radioterapia e/ou deficiência associada de outros hormônios hipofisários, apenas um teste provocativo é necessário para o diagnóstico. No caso de deficiência de outros hormônios hipofisários, estes devem estar adequadamente repostos antes da realização do teste.

No período pré-puberal ou puberal inicial, quando ainda não há estímulo endógeno suficiente para desenvolvimento ou progressão dos caracteres sexuais secundários (Anexo 1 - Critérios de Tanner) (15, 16), os testes de estímulo de GH podem ser falsamente negativos. Para discriminar entre deficiência de GH e retardo constitucional do crescimento e da puberdade (RCCP), pode-se realizar uso prévio (priming) de hormônios sexuais antes da realização do teste provocativo de secreção de GH, conforme descrito abaixo:

- meninas com idade a partir de 10 anos e estágio puberal abaixo de M3 e P3 de Tanner (vide anexo 1) (15, 16): β estradiol na dose de 1 mg para meninas com peso menor de 20 Kg e β estradiol 2 mg para maiores de 20 Kg, via oral, 2 doses, administradas nas 2 noites antes da realização do teste (adaptado de 17, 10);

- meninos com idade a partir de 11 anos e estágio puberal abaixo de P3 de Tanner (vide anexo 1) (14, 15): cipionato de testosterona 50-100 mg IM, 1 semana antes da realização do teste (adaptado de 17 e Grimberg et al.).

Crianças com baixa velocidade de crescimento, baixa estatura para o alvo genético e atraso de idade óssea que respondem ao teste de estímulo com priming são mais provavelmente indivíduos com RCCP. Não há, no entanto, consenso sobre a realização de priming para o diagnóstico de deficiência de GH.

Adultos

A comprovação da deficiência de GH iniciada na vida adulta requer, além de níveis baixos de IGF-1 para a idade, a realização de um teste de estímulo, especialmente na presença de outras deficiências de hormônios hipofisários, história de cirurgia ou traumatismo cranianos, doença com prejuízo estrutural do hipotálamo ou hipófise (18). Pacientes com deficiência isolada de GH na infância devem ser sempre retestados (5, 13). Considera-se deficiência valores de GH no estímulo < 5 ng/mL e deficiência grave concentração de GH inferior a 3 ng/mL (5), mas há sugestão de ponto de corte diverso para gravidade dependendo do estímulo (insulina < 5 ng/mL; glucagon < 3 ng/mL) (18).



O paciente deficiente de GH adulto normalmente apresenta sintomas de deficiência, como dislipidemia, osteoporose, adiposidade abdominal e astenia.

Para que os testes de estímulo sejam valorizados, é imprescindível que os pacientes com outras deficiências hipotálamo-hipofisárias estejam fazendo adequada reposição hormonal (5, 13).

3.3 DIAGNÓSTICO POR EXAMES DE IMAGEM

Crianças e adolescentes

Em crianças maiores de 2 anos com baixa estatura e redução na velocidade de crescimento, a avaliação da idade óssea é um método auxiliar importante (12). Na deficiência de GH, em geral, a idade óssea tem um atraso maior que dois desvios-padrão. Na suspeita clínica, com confirmação laboratorial de deficiência de GH, deverá ser realizada avaliação por imagem [tomografia computadorizada (TC) ou, preferencialmente, ressonância nuclear magnética (RNM)] da região hipotálamo-hipofisária, para buscar alterações anatômicas auxiliares no diagnóstico (transecção de haste hipofisária, neuro-hipófise ectópica, hipoplasia de hipófise, lesões expansivas selares ou displasia septo-óptica).

Adultos

No caso de deficiência de GH iniciada na vida adulta, também deverá ser realizada avaliação por imagem (TC ou, preferencialmente, RNM) da região hipotálamo-hipofisária. A avaliação da densidade mineral óssea através de densitometria permite identificar a presença de osteoporose, situação tratada através de PCDT específico.

As seguintes informações são necessárias para a confirmação diagnóstica:

Criançaseadolescentes

- Idade, peso e altura atuais;
- Peso e comprimento ao nascer, idade gestacional (*);
- Velocidade de crescimento no último ano ou curva de crescimento (preferencialmente) em crianças maiores de 2 anos;
- Estadiamento puberal;
- Altura medida dos pais biológicos (*);
- Radiografia de mãos e punhos, para determinação da idade óssea;



- IGF-1, glicemia, hormônio estimulante da tireoide (em inglês, *thyroid-stimulating hormone* – TSH) e tiroxina (T4) total ou livre (e demais exames do eixo hipofisário, no caso de pan-hipopituitarismo), e as reposições hormonais realizadas;

- Exame de imagem (preferencialmente, RNM de hipófise, com descrição das alterações anatômicas);

- Testes para GH com datas e estímulos diferentes (informar se foi realizado *priming* com estradiol ou testosterona);

- Em lactentes, sinais e sintomas clássicos de deficiência de GH/hipopituitarismo incluem hipoglicemia, icterícia prolongada, micropênis e defeitos de linha média. Nessa situação, pode-se confirmar o diagnóstico apenas com uma dosagem de GH e cortisol na vigência de hipoglicemia. No caso de múltiplas deficiências hormonais no lactente e alteração na RNM com IGF-1 abaixo do limite inferior da normalidade, pode-se prescindir do teste de estímulo.

(*) Na impossibilidade de fornecer tais dados, como em casos de crianças adotivas, justificar a não inclusão dos mesmos.

Adultos

- Idade;

- Comprovar deficiência prévia, se existente;

- Fatores de risco para deficiência iniciada na vida adulta (traumatismo, irradiação no SNC, cirurgias no SNC, doenças que acometem o eixo hipotálamo-hipofisário);

- IGF-1, glicemia, TSH e T4 total ou livre (e demais exames do eixo hipofisário, no caso de pan-hipopituitarismo);

- Reposições realizadas, se pertinente;

- Exame de imagem (RNM de hipófise, preferencialmente);

- Teste de estímulo para GH;

- Densitometria óssea;

- Perfil lipídico: colesterol total, colesterol HDL e triglicerídeos séricos.

4. CRITÉRIOS DE INCLUSÃO

Serão incluídos neste protocolo os pacientes que apresentarem diagnóstico de deficiência de GH conforme os critérios estabelecidos no item 4 e que também apresentarem:

Crianças e adolescentes:

- déficit de crescimento;

- deficiência comprovada de GH (através de dois testes de estímulo quando houver deficiência isolada sem alteração anatômica de hipófise; através de uma dosagem de GH em hipoglicemia em caso de sintomas presentes quando lactente (descritos acima);



através de 1 teste de estímulo na presença de múltiplas deficiências hormonais (pan-hipopituitarismo) ou lesão hipofisária (alteração e exame de imagem, conforme descrito acima).

Adultos:

- deficiência comprovada de GH por reteste, com estímulo de insulina ou clonidina, quando houver deficiência isolada de GH na infância (comprovar deficiência prévia na infância);
- deficiência comprovada de GH (pico de GH < 3 ng/mL) por teste quando houver sintomas iniciados na vida adulta (descritos acima), múltiplas deficiências hormonais (pan-hipopituitarismo) ou lesão hipofisária (alteração em exame de imagem, radioterapia, cirurgia no eixo hipotálamo-hipófise, conforme descrito acima).
- no caso de pico de GH < 5 ng/mL, deve apresentar ao menos um dos fatores abaixo:
- baixa densidade mineral óssea;
- dislipidemia;
- prejuízo no exercício das atividades habituais, atestado pelo médico.

5. CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO

Serão excluídos deste protocolo os pacientes que apresentarem qualquer uma das seguintes condições:

- doença neoplásica maligna ativa;
- doença aguda grave (com mais de 1 mês de evolução e que repercute nas funções vitais do indivíduo);
- hipertensão intracraniana benigna;
- retinopatia diabética proliferativa ou pré-proliferativa;
- intolerância ao uso do medicamento;
- outras causas de baixa estatura para crianças;
- adolescentes com displasias esqueléticas, síndrome de Turner (em meninas) e doenças crônicas.

6. CASOS ESPECIAIS

Em situações de doença neoplásica prévia, o tratamento com somatropina somente poderá ser utilizado após liberação documentada por oncologista, decorridos 2 anos do tratamento e com remissão completa da doença (19, 20).

Pacientes nascidos pequenos para idade gestacional e/ou portadores de síndromes genéticas com evidência de benefício do uso de GH devem ser avaliados em Centros de Referência ou por equipe técnica especializada.

7. CENTROS DE REFERÊNCIA



Os pacientes devem passar por avaliação diagnóstica e ter acompanhamento terapêutico com endocrinologistas ou pediatras, cuja avaliação periódica deve ser condição para a dispensação do medicamento.

Pacientes com hipopituitarismo devem ser avaliados com relação à eficácia do tratamento e ao desenvolvimento de toxicidade aguda ou crônica. A existência de centro de referência facilita o tratamento em si, bem como o ajuste de doses, caso necessário, e o controle de efeitos adversos.

8. TRATAMENTO

O tratamento da deficiência de GH foi realizado inicialmente com a administração de hormônio do crescimento obtido a partir da hipófise de cadáveres humanos. Essa forma de tratamento foi suspensa em 1985, por estar relacionada à ocorrência da doença de Creutzfeldt-Jakob (encefalopatia) (21). Nesse mesmo período, tornou-se disponível a somatropina humana recombinante, forma biossintética que substituiu o tratamento anterior (22).

Crianças e adolescentes

Em uma revisão sistemática que teve como objetivo avaliar o uso de GH humano recombinante em doenças para as quais este tratamento está recomendado, somente um estudo de tratamento contra não tratamento para crianças com deficiência de GH foi localizado (23). Nesse ensaio clínico randomizado (ECR), 77 crianças com baixa estatura foram submetidas a testes provocativos de secreção de GH e então randomizadas, de acordo com a resposta dos testes, para tratamento com diferentes doses de GH ou para não tratamento. Os resultados foram analisados após 1 ano. Dos 77 pacientes, em apenas dois grupos ($n = 19$) a comparação do tratamento com GH é possível, pois há pareamento entre pacientes com deficiência de GH tratados e não tratados. O estudo mostrou melhora no desvio-padrão da altura ($-2,3 \pm 0,45$ versus $-2,8 \pm 0,45$; $p < 0,05$) e na velocidade de crescimento ($8,4 \pm 1,4$ versus $5,7 \pm 1,8$; $p < 0,05$) entre tratados e não tratados, respectivamente. No entanto, esse estudo apresenta limitações metodológicas importantes (não há descrição do método de randomização; o estudo é aberto; não há descrição de outros desfechos, como qualidade de vida) (24).

Um segundo ECR foi realizado nesse contexto para testar diferentes doses de GH. Nesse estudo, 35 crianças foram randomizadas para o recebimento de duas doses de GH: $0,7 \text{ mg/m}^2/\text{dia}$ (aproximadamente $0,025 \text{ mg/kg/dia}$) ou $1,4 \text{ mg/m}^2/\text{dia}$ (aproximadamente $0,050 \text{ mg/kg/dia}$). Os resultados demonstraram que os pacientes tratados com a dose mais baixa de GH apresentaram altura na idade final de 4-5 cm menor do que o esperado, enquanto os pacientes tratados com a dose mais alta tiveram uma diferença de 0-2 cm. Essa diferença, porém, não foi estatisticamente significativa (25).

Além desses ECRs, os estudos de coorte, embora não apresentem grupo de comparação e tenham sido realizados a partir de banco de dados da indústria farmacêutica, representam a principal evidência de benefício do tratamento com somatropina em crianças com deficiência de GH. No estudo de Cutfield et al., houve melhora do desvio-padrão da altura de $-3,1$ pré-tratamento para



-1,5 pós-tratamento, por uma mediana de 8,1 anos (26). No estudo de August et al., houve melhora de -2,6 para -1,3 após um tempo médio de tratamento de 4,5 anos (27).

Em uma análise de custo-efetividade realizada pelo sistema de saúde inglês a partir dos resultados dos estudos publicados, o tratamento com somatotropina em crianças com deficiência de GH foi considerado custo-efetivo naquele país (28).

Adultos

Em relação ao tratamento de pacientes adultos com GH, embora não haja consenso de quais pacientes devam ser tratados, a recomendação deve ser individualizada (29). Existem evidências oriundas de metanálises de benefícios sobre densidade mineral óssea (30-32), fatores de risco cardiovasculares e qualidade de vida (31, 33). Não parece haver maior incidência de neoplasias em pacientes em uso de GH, e os pacientes com diabetes melito podem precisar de ajustes no tratamento (34). A mortalidade também não parece ser afetada pelo tratamento (31).

8.1 FÁRMACO

Somatropina: frasco-ampola de 4 UI, 12UI, 15UI, 16UI, 18UI, 24UI e 30UI.

Na fórmula de conversão, 1 mg equivale a 3 UI. Há apresentações comerciais com volumes de diluente diferentes para a mesma dose de hormônio, o que deverá ser observado na prescrição e orientação ao paciente.

8.2 ESQUEMAS DE ADMINISTRAÇÃO

Crianças e adolescentes

Somatropina 0,025-0,035 mg/kg/dia ou 0,075-0,10 UI/kg/dia, administrada por via subcutânea, à noite, 6-7 vezes/semana, ajustada conforme peso corporal, velocidade de crescimento e níveis de IGF-1 (10).

Adultos

Somatropina 0,15-0,3 mg/dia ou 0,5-1,0 UI/dia (independentemente do peso corporal), ajustada com dosagem de IGF-1 (5, 35, 36).

8.3 TEMPO DE TRATAMENTO – CRITÉRIOS DE INTERRUPÇÃO

O tratamento com somatotropina deverá ser interrompido nas seguintes situações:

- crianças em período de crescimento: quando a velocidade de crescimento for inferior a 2 cm por ano, e esse achado estiver associado à idade óssea de 14-15 anos em meninas e de 16 anos em meninos (37);

- não comparecimento a duas consultas subsequentes dentro de um intervalo de 3 meses, sem justificativa adequada;



- em caso de intercorrência, como processo infeccioso grave ou traumatismo com necessidade de internação, o tratamento deverá ser interrompido durante 1 a 2 meses ou até que o paciente se recupere;

- em caso de câncer surgido ou recidivado durante o tratamento, interromper e somente reiniciar após 2 anos livre da doença, conforme liberação feita pelo oncologista.

8.4 BENEFÍCIOS ESPERADOS

- aumento da velocidade de crescimento e da previsão de estatura em crianças;
- aumento da densidade mineral óssea e melhora da dislipidemia em adultos;
- melhora da qualidade de vida.

9. MONITORIZAÇÃO

Crianças e adolescentes

A monitorização do tratamento com somatropina em crianças e adolescentes deverá ser realizada a partir de consultas clínicas, com aferição das medidas antropométricas a cada 3-6 meses. Exames laboratoriais para avaliação da glicemia de jejum e da função tireoidiana devem ser realizados a cada ano. No caso de alteração da função tireoidiana, com sugestão de hipotireoidismo, o tratamento deve ser feito com levotiroxina. Exame radiológico para avaliação da idade óssea também deverá ser realizado anualmente. Como forma de verificação do uso adequado da somatropina e monitorização da dose, deve ser realizada dosagem de IGF-1 anualmente ou após mudança de dose. Recomenda-se manter a dose de somatropina para pacientes com valores de IGF-1 dentro da normalidade e com velocidade de crescimento adequada. Em pacientes com crescimento insatisfatório e valores baixos de IGF-1, a aderência ao tratamento deve ser checada e o diagnóstico deve ser reavaliado. No caso de serem observados valores de IGF-1 acima dos limites superiores da normalidade, a dose de somatropina deve ser reduzida, com nova medida da IGF-1 após 30-60 dias, e assim sucessivamente até a normalização dos níveis de IGF-1. Em casos de boa adesão ao tratamento, mas níveis de IGF-1 baixos para a idade óssea e velocidade de crescimento aquém do desejado, recomenda-se ajuste de dose para o peso, visando níveis satisfatórios de IGF-1 e aumento da velocidade de crescimento.

Adulto

Em caso de tratamento após o final do crescimento e para o adulto com deficiência de GH, a dosagem de IGF-1 poderá ser realizada um mês após cada mudança de dose, até o estabelecimento da dose adequada. A partir de então, a dosagem poderá ser realizada anualmente. A meta para adequação da dose é manter os níveis de IGF-1 próximos da média para a idade, de acordo com as técnicas e os limites laboratoriais, ou entre a média e o limite superior da normalidade (5, 35, 36). Mulheres em uso de estrogênios orais podem necessitar de doses um pouco mais elevadas, em função da interferência no metabolismo hepático e na síntese de IGF-1 (18). Devem ser monitorizadas complicações da falta de reposição, como dislipidemia e osteoporose, além da inadequada distribuição de gordura corporal e baixa resistência a atividades físicas, e complicações do excesso de reposição, como alterações glicêmicas, características acromegálicas e miocardiopatia hipertrófica (5, 13, 18).



Segurança

A somatropina é considerada um medicamento seguro, com raros efeitos colaterais graves. Deve-se atentar para o risco de desenvolvimento de intolerância à glicose e hipertensão intracraniana benigna. (38) Pacientes com doença neoplásica prévia deverão ser conjuntamente acompanhados por oncologista ou neurocirurgião. Em uma grande série de casos, não houve aumento da recorrência de neoplasia ou da incidência de novos casos em pacientes em uso de somatropina (20).

10. ACOMPANHAMENTO PÓS-TRATAMENTO

Crianças e adolescentes

Encerrada a fase de crescimento, interrompe-se o tratamento e, após 30 a 90 dias, testa-se novamente. É necessário apenas um teste, e o estímulo deve ser com insulina ou glucagon. No reteste, para comprovar a persistência da deficiência de GH no período de transição para a vida adulta, considera-se uma IGF-1 baixa para faixa etária e sexo, e uma concentração de GH inferior a 5 ng/ml no teste de estímulo (39-41).

Adultos

Nos casos de deficiência de GH grave (menor que 3 ng/mL), a reposição hormonal é considerada permanente, ajustando-se a dose conforme os níveis de IGF-1 (5, 35, 36).

11. REGULAÇÃO/CONTROLE/AVALIAÇÃO PELO GESTOR

Os doentes devem passar por avaliação diagnóstica e ter acompanhamento terapêutico com endocrinologistas ou endocrinologistas pediátricos, cuja avaliação periódica deve ser condição para a dispensação do medicamento.

Recomenda-se a criação de centro de referência para avaliação e monitorização clínica das respostas terapêuticas, decisões de interrupção de tratamento e avaliação de casos complexos e de difícil diagnóstico.

Há de se observar os critérios de inclusão e exclusão de doentes neste protocolo, a duração e a monitorização do tratamento, a verificação periódica das doses prescritas e dispensadas, a adequação de uso do medicamento e o acompanhamento pós-tratamento.



12. TERMO DE ESCLARECIMENTO E RESPONSABILIDADE – TER

Deve-se cientificar o paciente, ou seu responsável legal, sobre os potenciais riscos, benefícios e efeitos adversos relacionados ao uso dos medicamentos preconizados neste Protocolo, levando-se em consideração as informações contidas no TER.

13. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Thorner MO, Vance M, Laws Jr E, Horvalth E, Kovacs K. The anterior pituitary. In: Wilson JD, Foster DW, Kronenberg HM, Larsen PR, editors. Williams textbook of endocrinology. 9th ed. Philadelphia: WB Saunders Company; 1998. p. 249-341.
2. Reiter E, Rosenfeld R. Normal and aberrant growth. In: Wilson JD, Foster DW, Kronenberg HM, Larsen PR, editors. Williams textbook of endocrinology. 9th ed. Philadelphia: WB Saunders Company; 1998. p. 1427-509.
3. Adan L, Trivin C, Sainte-Rose C, Zucker JM, Hartmann O, Brauner R. GH deficiency caused by cranial irradiation during childhood: factors and markers in young adults. *J Clin Endocrinol Metab.* 2001;86(11):5245-51.
4. Richmond EJ, Rogol AD. Growth hormone deficiency in children. *Pituitary.* 2008;11(2):115-20.
5. Jallad RS, Bronstein MD. [Growth hormone deficiency in adulthood: how to diagnose and when to treat?]. *Arq Bras Endocrinol Metabol.* 2008;52(5):861-71.
6. Lindsay R, Feldkamp M, Harris D, Robertson J, Rallison M. Utah Growth Study: growth standards and the prevalence of growth hormone deficiency. *J Pediatr.* 1994;125(1):29-35.
7. de Onis M, Onyango AW, Borghi E, Siyam A, Nishida C, Siekmann J. Development of a WHO growth reference for school-aged children and adolescents. *Bull World Health Organ.* 2007;85(9):660-7.
8. Tanner JM, Davies PS. Clinical longitudinal standards for height and height velocity for North American children. *J Pediatr.* 1985;107(3):317-29.
9. Rosenfield R, Tanner J, Healy M, Zachman M, Blizzard R. Height and Height Velocity [letter]. *5(2):8-9. Growth, Genetics & Hormones;* 1988; 5(2):8-9.
10. Grimberg et al. PES GH/IGF-I Guidelines. *Horm Res Paediatr* 2016;86: 361–397.
11. Paula LP, Czepielewski MA. [Evaluating diagnosis methods on childhood GH (DGH) deficiency: IGFs, IGFbPs, releasing tests, GH rhythm and image exams]. *Arq Bras Endocrinol Metabol.* 2008;52(5):734-44.



12. Growth Hormone Research Society. Consensus guidelines for the diagnosis and treatment of growth hormone (GH) deficiency in childhood and adolescence: summary statement of the GH Research Society. *J Clin Endocrinol Metab.* 2000;85(11):3990-3.
13. Shalet SM, Toogood A, Rahim A, Brennan BM. The diagnosis of growth hormone deficiency in children and adults. *Endocr Rev.* 1998;19(2):203-23.
14. Tauber M. Growth hormone testing in KIGS. In: Ranke MB, Price DA, Reiter EO, editors. *Growth hormone therapy in pediatrics – 20 years of KIGS.* Basel: Karger; 2007. p. 54-85.
15. Tanner JM. *Growth at adolescence.* 2nd ed. Oxford: Blackwell field, IL: Charles C Thomas; 1962.
16. Carel JC, Léger J. Clinical practice. Precocious puberty. *N Engl J Med.* 2008;358(22):2366-77.
17. Martinez AS, Domené HM, Ropelato MG, Jasper HG, Pennisi PA, Escobar ME, et al. Estrogen priming effect on growth hormone (GH) provocative test: a useful tool for the diagnosis of GH deficiency. *J Clin Endocrinol Metab.* 2000;85(11):4168-72.
18. Reed ML, Merriam GR, Kargi AY. Adult growth hormone deficiency - benefits, side effects, and risks of growth hormone replacement. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2013;4:64.
19. Guidelines for the use of growth hormone in children with short stature. A report by the Drug and Therapeutics Committee of the Lawson Wilkins Pediatric Endocrine Society. *J Pediatr.* 1995;127(6):857-67.
20. Blethen SL, Allen DB, Graves D, August G, Moshang T, Rosenfeld R. Safety of recombinant deoxyribonucleic acid-derived growth hormone: The National Cooperative Growth Study experience. *J Clin Endocrinol Metab.* 1996;81(5):1704-10.
21. Hintz RL. The prismatic case of Creutzfeldt-Jakob disease associated with pituitary growth hormone treatment. *J Clin Endocrinol Metab.* 1995;80(8):2298-301.
22. Vance ML, Mauras N. Growth hormone therapy in adults and children. *N Engl J Med.* 1999;341(16):1206-16.
23. Takeda A, Cooper K, Bird A, Baxter L, Frampton GK, Gospodarevskaya E, et al. Recombinant human growth hormone for the treatment of growth disorders in children: a systematic review and economic evaluation. *Health Technol Assess.* 2010;14(42):1-209, iii-iv.
24. Soliman AT, Abdul Khadir MM. Growth parameters and predictors of growth in short children with and without growth hormone (GH) deficiency treated with human GH: a randomized controlled study. *J Trop Pediatr.* 1996;42(5):281-6.
25. Sas TC, de Ridder MA, Wit JM, Rotteveel J, Oostdijk W, Reeser HM, et al. Adult height in children with growth hormone deficiency: a randomized, controlled, growth hormone dose-response trial. *Horm Res Paediatr.* 2010;74(3):172-81.
26. Cutfield W, Lindberg A, Albertsson Wikland K, Chatelain P, Ranke MB, Wilton P. Final height in idiopathic growth hormone deficiency: the KIGS experience. KIGS International Board. *Acta Paediatr Suppl.* 1999;88(428):72-5.



27. August GP, Julius JR, Blethen SL. Adult height in children with growth hormone deficiency who are treated with biosynthetic growth hormone: the National Cooperative Growth Study experience. *Pediatrics*. 1998;102(2 Pt 3):512-6.
28. NICE - National Institute for Clinical Excellence [Internet]. Guidance on the use of human growth hormone (somatropin) in children with growth failure. Technology Appraisal Guidance No. 42 [acesso em 07/05/2010]. Disponível em: www.nice.org.uk.
29. Molitch ME, Clemmons DR, Malozowski S, Merriam GR, Vance ML. Evaluation and treatment of adult growth hormone deficiency: an Endocrine Society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab*. 2011;96(6):1587-609.
30. Barake M, Klibanski A, Tritos NA. Effects of recombinant human growth hormone therapy on bone mineral density in adults with growth hormone deficiency: a meta-analysis. *J Clin Endocrinol Metab*. 2014;99(3):852-60.
31. Appelman-Dijkstra NM, Claessen KM, Roelfsema F, Pereira AM, Biermasz NR. Long-term effects of recombinant human GH replacement in adults with GH deficiency: a systematic review. *Eur J Endocrinol*. 2013;169(1):R1-14.
32. Xue P, Wang Y, Yang J, Li Y. Effects of growth hormone replacement therapy on bone mineral density in growth hormone deficient adults: a meta-analysis. *Int J Endocrinol*. 2013;2013:216107.
33. Hazem A, Elamin MB, Bancos I, Malaga G, Prutsky G, Domecq JP, et al. Body composition and quality of life in adults treated with GH therapy: A systematic review and meta-analysis. *European Journal of Endocrinology*. 2012;166(1):13-20.
34. van Bunderen CC, van Varsseveld NC, Erfurth EM, Ket JC, Drent ML. Efficacy and safety of growth hormone treatment in adults with growth hormone deficiency: a systematic review of studies on morbidity. *Clin Endocrinol*. 2014;81(1):1-14.
35. Consensus guidelines for the diagnosis and treatment of adults with growth hormone deficiency: summary statement of the Growth Hormone Research Society Workshop on Adult Growth Hormone Deficiency. *J Clin Endocrinol Metab*. 1998;83(2):379-81.
36. Johannsson G. Treatment of growth hormone deficiency in adults. *Horm Res*. 2009;71 Suppl 1:116-22.
37. Rapaport R, Bowlby D. Clinical Aspects of Growth and Growth Disorders. In: Pescovitz OH, Eugster EA, editors. *Pediatric endocrinology: mechanisms, manifestations, and management*. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2004. p. 172-90.
38. Drug Facts and Comparisons. 61th ed. St Louis: Facts and Comparisons; 2007.
39. Clayton PE, Cuneo RC, Juul A, Monson JP, Shalet SM, Tauber M. Consensus statement on the management of the GH-treated adolescent in the transition to adult care. *Eur J Endocrinol*. 2005;152(2):165-70.



40. Molitch ME, Clemmons DR, Malozowski S, Merriam GR, Shalet SM, Vance ML. Evaluation and treatment of adult growth hormone deficiency: an Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *J Clin Endocrinol Metab.* 2006;91(5):1621-34.

41. Bonfig W, Bechtold S, Bachmann S, Putzker S, Fuchs O, Pagel P, et al. Reassessment of the optimal growth hormone cut-off level in insulin tolerance testing for growth hormone secretion in patients with childhood-onset growth hormone deficiency during transition to adulthood. *J Pediatr Endocrinol Metab.* 2008;21(11):1049-56.

42. Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos/Ministério da Saúde. Torna pública a decisão de incorporar as apresentações do medicamento somatropina, nas concentrações de 15UI, 16UI, 18UI, 24UI e 30UI, para o tratamento da Síndrome de Turner e Deficiência do Hormônio do Crescimento-Hipopituitarismo no âmbito do Sistema Único de Saúde – SUS. Portaria nº 47, de 1 de novembro de 2017.



TERMO DE ESCLARECIMENTO E RESPONSABILIDADE

Somatropina

Eu, _____ (nome do(a) paciente), declaro ter sido informado(a) claramente sobre os benefícios, riscos, contraindicações e principais efeitos adversos relacionados ao uso do medicamento **somatropina**, indicado para o tratamento da **deficiência de hormônio do crescimento**.

Os termos médicos foram explicados e todas as minhas dúvidas foram resolvidas pelo médico _____(nome do médico que prescreve).

Assim, declaro que fui claramente informado(a) de que o medicamento que passo a receber pode trazer os seguintes benefícios:

- aumento da altura e da velocidade de crescimento em crianças;
- aumento da densidade mineral óssea em adultos;
- melhora da dislipidemia em adultos.

Fui também claramente informado (a) a respeito dos seguintes potenciais efeitos adversos, contraindicações e riscos:

- **somatropina**: medicamento classificado na gestação como categoria C quando utilizado no primeiro e segundo trimestres de gestação (estudos em animais mostraram anormalidades nos descendentes, mas não há estudos em humanos; o risco para o bebê não pode ser descartado, mas um benefício potencial pode ser maior do que os riscos);

- a segurança para o uso da somatropina durante a amamentação ainda não foi estabelecida;

- **os efeitos adversos da somatropina**: reações no local da injeção, como dor, inchaço e inflamação. Algumas reações mais raras incluem dor de cabeça, dor nos músculos, fraqueza, aumento da glicose no sangue, resistência à insulina, dor no quadril e/ou nos joelhos, leucemia e hipotireoidismo;

- o medicamento está contraindicado em casos de hipersensibilidade (alergia) conhecida ao fármaco;

- o risco da ocorrência de efeitos adversos aumenta com a superdosagem.

Estou ciente de que este medicamento somente pode ser utilizado por mim, comprometendo-me a devolvê-lo caso não queira ou não possa utilizá-lo, ou se o tratamento for interrompido. Sei também que continuarei a ser atendido (a), inclusive em caso de eu desistir de usar o medicamento.

Autorizo o Ministério da Saúde e as Secretarias de Saúde a fazer uso de informações relativas ao meu tratamento, desde que assegurado o anonimato.



() Sim () Não

Local:		Data:
Nome do paciente:		
Cartão Nacional de Saúde:		
Nome do responsável legal:		
Documento de identificação do responsável legal:		
 _____ Assinatura do paciente ou do responsável legal		
Médico responsável:	CRM:	UF:
 _____ Assinatura e carimbo do médico Data: _____		



APÊNDICE 1

METODOLOGIA DE BUSCA E AVALIAÇÃO DA LITERATURA

Para a análise do tratamento de hipopituitarismo em crianças em fase de crescimento e em adultos deficientes de hormônio do crescimento (em inglês, *growth hormone* – GH), foram realizadas buscas nas bases descritas abaixo até a data limite de 15/08/2009. Por se tratar de tratamento de reposição hormonal, são escassos os estudos randomizados, controlados e duplos-cegos. Foram avaliados os estudos mais relevantes disponíveis em bases, *guidelines* e consensos.

Na base MEDLINE/PubMed foram utilizadas as seguintes palavras-chave: "growth hormone deficiency"; "growth hormone deficiency in children"; "growth hormone deficiency in adults"; "growth hormone deficiency in children" and "diagnosis"; "growth hormone deficiency in adults" and "diagnosis"; "growth hormone deficiency in children" and "treatment"; "growth hormone deficiency in adults" and "treatment".

Na base Embase: 'growth hormone deficiency'/exp AND 'drug therapy'/exp.

Na base Cochrane: "growth hormone deficiency".

No site da Organização Mundial da Saúde (OMS): "growth charts"; "growth velocity charts".

No site do *Centers for Disease Control and Prevention/National Center for Health Statistics* (CDC/NCHS): "growth charts"; "growth velocity charts".

Em 19/01/2016, foi realizada uma atualização da busca na literatura com os critérios de inclusão originalmente empregados.

Na base MEDLINE/PubMed, foi realizada busca com os termos "Growth Hormone Deficiency With Pituitary Anomalies" [Supplementary Concept] or "Dwarfism, Pituitary"[Mesh]. Nessa busca, foram ativados os filtros ensaio clínico, ensaio clínico randomizado, metanálise, revisão sistemática, humanos. Foram localizados 20 estudos, e três foram incluídos neste Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas (PCDT).

Na base Embase, também foi realizada busca com a estratégia 'growth hormone deficiency'/exp 'growth hormone deficiency'/exp and ([cochrane review]/lim OR [systematic review]/lim OR [controlled clinical trial]/lim or [randomized controlled trial]/lim OR [meta analysis]/lim) AND [humans]/lim and [15-8-2009]/sd. Nessa busca, foram identificados 153 estudos, e outros cinco estudos foram incluídos no PCDT. Um estudo que foi identificado nessa busca já havia sido incluído através da busca realizada na PubMed.

Também foi realizada busca por revisões sistemáticas da Cochrane com o termo "growth hormone deficiency", mas não foi encontrada nenhuma revisão completa.

Foram excluídos estudos com desfechos não clínicos, estudos que avaliaram métodos de tratamento alternativos ou técnicas ou produtos não aprovados no Brasil, estudos com graves problemas metodológicos e estudos com resultados inconclusivos ou insuficientes para resultar em



nova recomendação. Foi ainda consultada a base de dados UpToDate, versão 19.3, estudos com delineamentos observacionais, guidelines e revisões narrativas sobre o tema.

Em 01/11/2017, após a publicação da incorporação das apresentações de 15UI, 16UI, 18UI, 24UI e 30UI de somatropina (42), o texto foi revisado e uma referência incluída no PCDT.



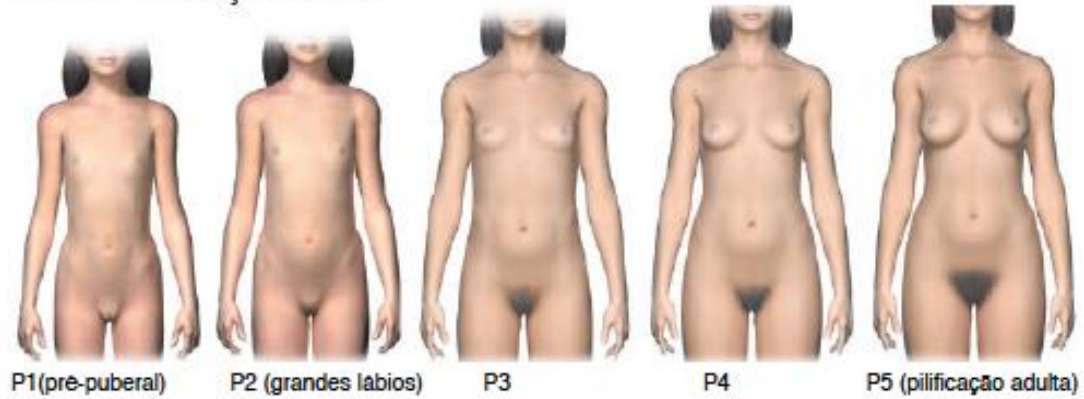
ANEXO 1

Critérios de Tanner

Meninas - Desenvolvimento Mamário



Meninas - Pilificação Pubiana



Meninos - Desenvolvimento Genital e Pilificação Pubiana



Fonte: Tanner (14), Carel & Léger J (15)