

**PROTOCOLO CLÍNICO E DIRETRIZES TERAPÊUTICAS PARA
SÍNDROME DE TURNER**

**Nº 352
MAIO/2018**



protocolo

**RELATÓRIO
DE RECOMENDAÇÃO**





2018 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 Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no Sistema Único de Saúde (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, assessorado pela Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS – CONITEC, tem 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, contraindicação, 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 para Síndrome de Turner, 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.

CONSULTA PÚBLICA

Relatório da Consulta Pública (CP) nº 04/2017, publicada no DOU 10/01/2018

Seguem as contribuições da consulta pública do **Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas de Síndrome de Turner**.

Foram 96 manifestações na consulta pública, sendo que 50 responderam “sim” a pergunta “Você gostaria de alterar ou incluir alguma informação ao texto?”. Dentre estas, 43 tratam do mesmo tema, a incorporação e/ou dispensação de apresentações até 60 UI (30mg) e serão condensadas no item 1 das respostas abaixo.

Com relação à pergunta “gostaria de comentar sobre algum outro aspecto?” houve 30 manifestações, dentre elas, 3 se manifestaram sobre a dispensação de Somatropina para Síndrome de Prader Willi. Seguem abaixo as respostas e comentários do Grupo Elaborador:



	Contribuição	Resposta
1	A incorporação de apresentações com maior número de unidades como as de 60UI poderá gerar um enorme benefício ao paciente em termos de redução no espaço de armazenamento e transporte, pois necessitará de menos ampolas do medicamento. Além disto, incorporando-se apresentações maiores poderá haver maior concorrência com potencial redução do custo do medicamento.	A CONITEC, através da Portaria nº 41 de 1º de novembro de 2017, definiu por incorporar, além das apresentações de 4 UI e 12 UI, também as apresentações de 15 UI, 16 UI, 18 UI, 24 UI e 30 UI. A justificativa para a incorporação de apresentações de concentrações maiores foi o aumento da utilização da apresentação de 12 UI em detrimento da de 4 UI, segundo o DATASUS. A incorporação de apresentações até 30 UI pela Comissão que participou desta discussão previamente foi baseada no número de pacientes beneficiados em cada apresentação e estabilidade do produto após reconstituição (quadro 1 da portaria citada).
2	Se possível, no Item 5, especificar precisamente qual ou tipo ou gravidade das "anomalias congênitas renais e cardiovasculares graves não corrigidas" que irão constituir critério de exclusão. Por exemplo, rim único, porém com função renal normal será critério de inclusão. Acredito que não deva ser.	O item 5. Critérios de Exclusão do texto foi alterado, incluindo a informação: <u>“que causam instabilidade clínica e/ou necessidade de internação hospitalar e intervenção cirúrgica”</u> .
3	Sobre a indução puberal: atualmente o melhor esquema de reposição de estrogênio ainda está sendo avaliado, mas os estudos sugerem o uso de estrogênio transdérmico ("patches") como a via de preferência, pois seria uma via de administração mais fisiológica (sem passagem pelo fígado, evitando acúmulo de estrógenos não-fisiológicos, como ocorre na via oral), sendo que a via oral está associada com maior risco de trombozes (estado pró-coagulação) e aumento de risco de acidentes vasculares cerebrais em mulheres pós-menopausa. A informação que acrescentei acima consta na referência número 12 do documento (Guideline publicado em 2017, Eur J Endocrinol).	Sobre a reposição de Estrogênio: O grupo elaborador ratifica a contribuição como sendo à recomendação do Guideline publicado em 2017. Contudo, as evidências apresentadas na literatura são fracas. “We suggest that low-dose estradiol (E2) is the preferred estrogen and that it be administered by a systemic route and that the transdermal route is preferred (⊕○○○).”
4	4.1. Em relação a dose final podemos chegar até 0,2UI/kg/dia (0,068 mg/kd/dia caso previsão de estatura final muito comprometida. 4.2. Idade início estrôgenio não está descrito, que seria por volta de 11-12 anos de idade com doses baixas	4.1. Segundo a referência 12, a dose mais praticada é de 0,135 a 0,15 U/kg/dia. Em casos com previsão de estatura muito comprometida pode-se usar doses mais elevadas até 0,2 U/Kg/dia. “We recommend using a GH dose of 45–50 µg/kg/day or 1.3–1.5 mg/m2/day (4.0–4.5 IU/m2/day) in most instances, increasing to 68 µg/kg/day (2.0 mg/m2/day) if adult height potential is substantially compromised (⊕⊕⊕⊕).” <u>Esta contribuição altera o texto.</u>



		<p>4.2. Conforme referência 12, o início da estrogenização deve ser realizada entre 11-12 anos, com doses inicialmente baixas e aumento progressivo. <u>Ajuste semântico no texto.</u></p>
5	<p>Vi um problema no quesito gráficos de crescimento, quando há uma distinção da origem do gráfico (NCHS e OMS) quando passar de 5 anos, porque pode criar um entrave burocrático na hora da entrega do GH dependendo de qual gráfico o médico utilizou. Na minha opinião, o melhor seria não discriminar qual entidade formulou o gráfico para não criar mais um problema.</p>	<p>Os gráficos indicados são de ampla disponibilidade e acesso, assim como são os utilizados na prática clínica dos Centros de Referência que acompanham os casos de pacientes com S. Turner. http://www.who.int/childgrowth/standards/en/. http://www.cdc.gov/growthcharts/cdc_charts.htm <u>Esta contribuição não altera o texto.</u></p>
6	<p>6.1. Critérios de inclusão seriam todas as meninas com evidência de falha do crescimento, ou seja, velocidade de crescimento abaixo do percentil 50 por 6 meses, sem outras causas que justifiquem. Outro: crianças baixas abaixo do P5 ou potencial grave de baixa estatura, pais pequenos ou previsão de estatura final abaixo de 2 desvio padrão do alvo ou da população geral.</p> <p>6.2. Em relação aos casos especiais não concordo com a suspensão da somatotropina como descrito em casos de anomalias congênitas ou correção cirúrgica, pois não tem nada descrito na literatura com essa orientação e nem no último guideline 2016.</p> <p>6.3. Em relação à dose final podemos chegar até 0,2 UI/kg/dia (0,068 mg/kg/dia) caso previsão de estatura final muito comprometida.</p> <p>6.4. Idade início estrôgenio não está descrito, que seria por volta de 11-12 anos de idade com doses baixas.</p>	<p>6.1. Critérios de inclusão contemplam o exposto. Não estão sendo discutidas nesse protocolo outras causas de baixa estatura.</p> <p>6.2. Casos especiais: a suspensão em situações de instabilidade clínica é temporária.</p> <p>6.3 e 6.4.: já discutido na resposta 4</p>
7	<p>7.1. INTRODUÇÃO (#1) Penúltima Linha, Parágrafo 3, solicitamos que seja colocado entre parênteses as variações de altura após a descrição da média de altura de “136 cm” e a média de “147 cm”. O texto, como redigido, dá a falsa impressão de que “136-146 cm” é a variação final de altura, e não a média dela como publicado. Estudo brasileiro publicado em 2007 mostra uma altura final espontânea de pacientes brasileiras entre 132.6 cm e 162.3 cm com média de 144,8cm. Em comparação, estudo de Sempé, na França, mostra uma</p>	<p>7.1. Modificação no texto para clarear semântica, conforme sugerido.</p> <p>7.2. Os critérios auxológicos são fundamentais, pois o objetivo do tratamento é corrigir para a normalidade a altura final.</p>



<p>média 142,1 cm, com limites de 126,5 cm e 171,0 cm. Referências: Lemos-Marini SH. Morcillo AM, Baptista MTM, Guerra-Jr G, Maciel-Guerra A. Spontaneous final height in Turner's syndrome in Brazil. <i>Journal of Pediatric Endocrinology & Metabolism</i>. 2007; 20, 1207-14.</p> <p>7.2. ITEM 4(#1) Em "Critérios de Inclusão", recomendamos retirar os critérios auxológicos, uma vez que no Parágrafo 5, do Item 7, sobre "Tratamento", é dito que "O principal fator preditivo de melhor resposta é a idade de início do tratamento, com melhores resultados quando o início for mais precoce".</p> <p>7.3. ITEM 7 (#1) Em "Tratamento", Linhas 1 e 2, do Parágrafo 2, mudar a redação de "iniciada ao redor dos 12 anos", para "iniciada entre 11 e 12 anos". (#2) Em "Tratamento", na Linha #3, do Parágrafo #2, modificar a redação para "Estrógenos conjugados e beta-estradiol micronizado são os estrógenos mais comumente utilizados, embora se possa usar estrógenos transdérmicos (gel ou adesivos)". (#3) Em "tratamento", na Linha #6, do Parágrafo #2, modificar a redação para "Os progestágenos mais usados são a medroxiprogesterona e a progesterona micronizada, iniciados após o sangramento vaginal ou 2 anos após o início dos estrogênios".</p> <p>7.4. ITEM 7.1(#1) Em "Somatropina", recomendamos que seja acrescentada a possibilidade do uso de 'Sistema de aplicação pré-preenchido descartável'; e que sejam acrescentadas as apresentações de "36 UI, 45 UI e 60 UI". (#2) Recomendamos acrescentar as seguintes opções de reposição de estrógenos, principalmente pelo desabastecimento dos estrógenos conjugados e da possibilidade de eles não serem mais comercializados: 17-beta-estradiol micronizado (comprimidos de 1 a 2 mg) (#3) Recomendamos acrescentar a opção de "progesterona micronizada (comp. 10 mg), como uma alternativa ao uso da medroxiprogesterona.</p> <p>7.5. ITEM 7.2(#1) Recomendamos acrescentar um parágrafo abaixo de "estrógenos conjugados", informando sobre o uso de formas terapêuticas</p>	<p>7.3. (#1) Em "Tratamento": realizada modificação no texto para clarear semântica e adequar à bibliografia 12. (#2) e (#3): modificada redação, conforme sugerido.</p> <p>7.4 ITEM 7.1(#1) Em "Somatropina", vide resposta contribuição 1. Sem modificações no texto. (#2) Será verificada a disponibilidade dos estrogênios conjugados no mercado. 17-beta-estradiol micronizado não está disponível. (#3) Progesterona micronizada não está disponível. Não há evidência de superioridade de uma apresentação em relação a outra. Não foram realizados estudos de custo-efetividade.</p> <p>7.5. ITEM 7.2 (#1) Será verificada a disponibilidade dos estrogênios conjugados no mercado. 17-beta-estradiol micronizado não está disponível. (#2) Progesterona micronizada não está disponível. As apresentações de progesterona micronizada são de 100 e 200 mg, não há evidência de superioridade de uma apresentação em relação a outra. Não foram realizados estudos de custo-efetividade em crianças.</p> <p>7.6. ITEM 7.3(#1). Segundo Gravholt <i>et al</i>, 2017, "<i>Therapy may be continued until the girl is satisfied with her height or until little growth potential remains (bone age ≥14 years and HV <2 cm/year).</i>" Acrescenta-se ao texto o critério de Velocidade de Crescimento inferior a 2 cm/ano.</p> <p>7.7. (#1): Referente ao hipotireoidismo, nem sempre o seguimento é realizado por endocrinologistas. O texto também visa a orientar pediatras e outros médicos quanto a este tratamento. (#2): retirado "insulin-like growth factor 1" e mantido (IGF-1). (#3): Segundo Gravholt <i>et al</i>, 2017, é recomendável a dosagem de IGF-1 e manter os níveis dentro dos limites de referência. <i>We recommend monitoring the safety of growth-promoting therapy by measurement of IGF-I at least annually (⊕⊕○○).</i> <i>We suggest that for TS patients treated with GH the measured IGF-I should ideally be no greater than 2 SDS above the mean for age. If an IGF-I value is measured above +3 SDS, a GH dose decrease is warranted. For an IGF-I value between +2 SDS and +3 SDS, clinical judgment should guide further GH dose selection (⊕○○○).</i></p>
---	---



alternativas de reposição de estrógenos, como descrito abaixo:- 17-beta-estradiol (comprimidos de 1 e 2 mg): iniciar com uma dose de 0,25 mg, via oral, 1 vez ao dia e aumentar em 0,25 mg, a cada 4 a 6 meses, até atingir a dose de reposição de mulheres adultas, em torno de 1-4 mg ao dia.- Estradiol transdérmico (gel ou adesivo): iniciar com uma dose de 3-7 mcg/dia e aumenta-la a cada 4 a 6 meses, até atingir a dose de mulheres adultas, em torno de 25-100 mcg/dia.

(#2) Recomendamos acrescentar um parágrafo abaixo de “medroxiprogesterona”, informando sobre o uso de formas terapêuticas alternativas de reposição de progestágenos, como descrito abaixo:- Progesterona micronizada (cápsulas de 100 mg): 100-300 mg, via oral, entre os dias 20-30 do ciclo menstrual.

7.6. ITEM 7.3(#1) Recomendamos que a Idade Óssea de 14 anos não seja considerada como critério de interrupção do tratamento, tendo em vista que várias pacientes ainda estão crescendo bem com essa Idade Óssea. Melhor seria, usar o critério de Velocidade de Crescimento inferior a 2 cm/ano.

7.7. ITEM 8(#1) Em “Monitorização”, Penúltima Linha, do Parágrafo 1, recomendamos retirar o seguinte texto entre parênteses “(TSH > 10 UI/mL)”. O diagnóstico do hipotireoidismo, será feito pelo endocrinologista assistente, sem necessidade de orientá-lo quanto a um valor específico de TSH.

(#2) Em “Monitorização”, Linha 2, do Parágrafo 2, recomendamos retirar o seguinte texto entre parênteses “(*insulin-like growth fator 1*, IGF-1)”.

(#3) Em “Monitorização”, Linha 2, do Parágrafo 2, recomendamos retirar a obrigatoriedade da dosagem anual ou após mudanças de doses do IGF-1 e deixar esse como um critério opcional nos locais onde a população pobre, do SUS, não dispõe da gratuidade desse exame. Nesses casos, o crescimento e resposta terapêutica seriam avaliados e monitorados auxologicamente.

7.8. TERMO DE ESCLARECIMENTO E RESPONSABILIDADE (TER)(#1) Modificar em todo o texto desse tópico, a redação “estrógenos conjugados, medroxiprogesterona” para “estrógenos e progestágenos”.

7.8. (#1) No TER devem estar descritos os nomes dos medicamentos disponíveis no SUS e não as classes.



<p>Contribuição anexada.</p> <p>8.1. CASOS ESPECIAIS: Nos casos de hipotireoidismo, o tratamento com levotiroxina visa restabelecer a função tireoideana normal e não impede o tratamento com somatropina Sugestão Mudar o texto para: a paciente deverá estar compensada com valores normais de T4 livre ou total.</p> <p>8.2. TRATAMENTO: A indução puberal em meninas com falência ovariana é usualmente iniciada ao redor dos 12 anos com baixas doses de estrogênios para não interferir no tratamento com somatropina. Estrogênio conjugados são os mais comumente utilizados, com impacto na diminuição do LDL-colesterol. Sugestão: Retirar a frase em realce e trocar para: ...somatropina. Os estrogênios promovem a diminuição do LDL</p> <p>8.3. FÁRMACOS - Estrogênios conjugados: comprimidos de 0,3 mg; - Medroxiprogesterona: comprimidos de 10 mg. Sugestão: Retirar o que se encontra em realce e no lugar de medroxiprogesterona substituir para Progestágenos.</p> <p>8.4. ESQUEMAS DE ADMINISTRAÇÃO: Estrogênios conjugados: inicialmente 0,3 mg/dia por via oral em dias alternados (1/10 a 1/8 da dose de adulto) (37). As doses são lenta e progressivamente elevadas a cada 4-6 meses ao longo de 2 a 4 anos, até as doses habituais para as adultas chegando a 1,25-2,5 mg, observando-se o efeito na indução puberal sem prejuízo para o crescimento. Medroxiprogesterona: 5-10 mg dos dias 20-30 de ciclo mensal. Sugestão: Retirar o que se encontra em realce: Descrever ou colocar a tabela abaixo em acordo com o último Consenso (doi: 10.1530/EJE-17-0430 Eur J Endocrinol September 1, 2017177 G1-G70)</p> <p>8.5. MONITORIZAÇÃO: Exames laboratoriais para avaliação da glicemia de jejum e função tireoidiana (TSH) e exame radiológico para avaliação da idade óssea devem ser realizados anualmente (39). Sugestão: Retirar o texto em amarelo.</p> <p>8.6. TERMO DE ESCLARECIMENTO E RESPONSABILIDADE: Estrogênios conjugados, medroxiprogesterona e somatropina. Sugestão : Retirar a palavra conjugados</p>	<p>8.1. Não realizada modificação do objetivo do tópico com esta sugestão.</p> <p>8.2. Modificação já realizada no texto, conforme contribuição 7.</p> <p>8.3. Neste item são descritos os medicamentos disponibilizados pelo protocolo.</p> <p>8.4. Ajustes pertinentes realizados conforme contribuição 7. O texto sugerido faz menção ao uso de progesterona micronizada em adultas. <i>“Girls with TS typically have a normal uterus, and progestin must be added once breakthrough bleeding occurs, or after 2 years of treatment, due to the risk of endometrial cancer associated with prolonged unopposed estrogen (163). In adult women, micronized crystalline progesterone, e.g. Prometrium (100–200 mg) or medroxyprogesterone, is preferred based on decreased breast cancer risk, but the data for this are relatively weak (164, 165). However, the risk of breast cancer is low in TS (166, 167, 168), and long-term treatment with HRT does not seem to induce breast cancer (169). Progestin can be added for 10 days each month for withdrawal bleeding, and adult women with TS should preferably continue treatment with 17β-estradiol in combination with a sequential progestational agent. A recent publication showed no increased risk of stroke with progesterone and pregnane- or nortestosterone-derived progestins. However, norpregnane derivatives were found to increase this risk (151). Studies have not been done in TS comparing various progestin options.”</i></p> <p>8.5. Monitorar crescimento com RX anual de idade óssea é prática usual e de baixo risco. Ademais, pode alertar para armadilhas no tratamento com somatropina e estrogenização.</p> <p>8.6. No TER devem estar descritos os nomes dos medicamentos disponíveis no SUS e não as classes.</p>
<p>9</p> <p>Gostaria de comentar sobre outra síndrome genética que também se beneficia do tratamento com GH, a Síndrome de Prader-willi. Sou médica endocrinologista de um serviço de referência no RJ para tratamento da</p>	<p>Há indicação de somatropina na S. Prader Willi, conforme protocolos estabelecidos na literatura. Contudo, este protocolo versa especificamente sobre S. Turner.</p>



<p>Síndrome de Prader Willi. Esta é uma síndrome genética que ocorre devido alteração no cromossoma 15 de origem paterna. Os pacientes apresentam obesidade grave de difícil controle, atraso cognitivo e endocrinopatias como deficiência de GH, hipotireoidismo central, insuficiência adrenal e hipogonadismo. O uso do GH permite não só melhora da estatura final como também da composição corporal o que favorece o prognóstico. Nos USA e Europa o uso do GH para esses pacientes já está liberado sem necessidade de testes para confirmar a deficiência mas no Brasil não está liberado dificultando o tratamento.</p>	<p><i>Cheri L. Deal, Michèle Tony, Charlotte Höybye, David B. Allen, Maïthé Tauber, Jens Sandahl Christiansen, and the 2011 Growth Hormone in Prader-Willi Syndrome Clinical Care Guidelines Workshop Participants Growth Hormone Research Society Workshop Summary: Consensus Guidelines for Recombinant Human Growth Hormone Therapy in Prader-Willi Syndrome. J Clin Endocrinol Metab. 2013 Jun; 98(6): E1072–E1087.</i></p>
--	---

DELIBERAÇÃO FINAL

Os membros da CONITEC presentes na reunião do plenário realizada no dia 07 de março de 2018, deliberaram, por unanimidade, recomendar a aprovação da atualização do Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas (PCDT) para Síndrome de Turner. O tema será encaminhado para a decisão do Secretário da SCTIE. Foi assinado o Registro de Deliberação nº 334/2018.

DECISÃO FINAL

PORTARIA CONJUNTA Nº 15, DE 9 DE MAIO DE 2018.

Aprova o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas da Síndrome de Turner.

O SECRETÁRIO DE ATENÇÃO À SAÚDE e o SECRETÁRIO DE CIÊNCIA, TECNOLOGIA E INSUMOS ESTRATÉGICOS, no uso das suas atribuições,

Considerando a necessidade de se atualizarem parâmetros sobre a síndrome de Turner no Brasil e diretrizes nacionais para diagnóstico, tratamento e acompanhamento dos indivíduos com esta doença;

Considerando que os protocolos clínicos e diretrizes terapêuticas são resultado de consenso técnico-científico e são formulados dentro de rigorosos parâmetros de qualidade e precisão de indicação;

Considerando o Registro de Deliberação nº 334/2018 e o Relatório de Recomendação nº 352 - Abril de 2018 da Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS (CONITEC), a atualização da busca e avaliação da literatura; e

Considerando a avaliação técnica do Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias em Saúde (DGITS/SCTIE/MS), do Departamento de Assistência Farmacêutica e Insumos Estratégicos (DAF/SCTIE/MS) e do Departamento de Atenção Especializada e Temática (DAET/SAS/MS), resolvem:



Art. 1º Fica aprovado o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas - Síndrome de Turner.

Parágrafo único. O Protocolo objeto deste artigo, que contém o conceito geral da Síndrome de Turner, critérios de diagnóstico, critérios de inclusão e de exclusão, tratamento e mecanismos de regulação, controle e avaliação, disponível no sítio <http://portalms.saude.gov.br/protocolos-e-diretrizes>, é de caráter nacional e deve ser utilizado pelas Secretarias de Saúde dos Estados, do Distrito Federal e dos Municípios na regulação do acesso assistencial, autorização, registro e ressarcimento dos procedimentos correspondentes.

Art. 2º É obrigatória a cientificação do paciente, ou de seu responsável legal, dos potenciais riscos e efeitos colaterais relacionados ao uso de procedimento ou medicamento preconizados para o tratamento da síndrome de Turner.

Art. 3º Os gestores estaduais, distrital e municipais do SUS, conforme a sua competência e pactuações, deverão estruturar a rede assistencial, definir os serviços referenciais e estabelecer os fluxos para o atendimento dos indivíduos com essa síndrome em todas as etapas descritas no Anexo desta Portaria.

Art. 4º Esta Portaria entra em vigor na data de sua publicação.

Art. 5º Fica revogada a Portaria nº 223/SAS/MS, de 10 de maio de 2010, publicada no Diário Oficial da União nº 88, de 11 de maio de 2010, seção 1, páginas 31-32.

FRANCISCO DE ASSIS FIGUEIREDO

Secretário de Atenção à Saúde

MARCO ANTÔNIO DE ARAÚJO FIREMAN

Secretário de Ciência, Tecnologia e Insumos

Estratégicos



ANEXO

PROTOCOLO CLÍNICO E DIRETRIZES TERAPÊUTICAS

SÍNDROME DE TURNER

1. INTRODUÇÃO

A síndrome de Turner é a anormalidade dos cromossomos sexuais mais comum nas mulheres, ocorrendo em 1 a cada 1.500-2.500 crianças do sexo feminino nascidas vivas¹. A constituição cromossômica pode ser ausência de um cromossomo X (cariótipo 45,X), mosaicismo cromossômico (cariótipo 45,X/46,XX), além de outras anomalias estruturais do cromossomo X.

As anormalidades típicas da síndrome de Turner incluem baixa estatura, disgenesia gonadal que leva a um quadro de falha do desenvolvimento puberal e infertilidade, além de uma série de outras alterações fenotípicas como pescoço alado, linha posterior de implantação dos cabelos baixa, fâcies típica, tórax alargado com aumento da distância entre os mamilos, linfedema e cúbito valgo. Associa-se frequentemente a quadros de tireoidite autoimune com ou sem hipotireoidismo, anormalidades renais e cardiovasculares que variam de malformações graves como coarctação de aorta, com grande morbimortalidade, até quadros mais leves como válvula aórtica bicúspide. Alterações auditivas e deficiência cognitiva em algumas atividades, especialmente cálculos e inteligência espacial, são observadas nessa população, embora a inteligência média seja considerada normal²⁻⁵.

Baixa estatura é o achado mais consistente da síndrome de Turner. Caracteristicamente, há retardo leve do crescimento na fase intrauterina, redução progressiva da velocidade de crescimento durante a infância e uma marcada ausência de crescimento na fase puberal⁶. Pacientes com síndrome de Turner não tratada apresentam alturas médias muito inferiores ao limite da normalidade (136 a 147 cm), resultados que variam de acordo com a origem genética familiar⁷.

A identificação da doença em seu estágio inicial e o encaminhamento ágil e adequado para o atendimento especializado dão à Atenção Básica um caráter essencial para um melhor resultado terapêutico e prognóstico dos casos.

Este Protocolo visa a estabelecer os critérios diagnósticos e terapêuticos da síndrome de Turner. A metodologia de busca e avaliação das evidências estão detalhadas no **Apêndice 1**.

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

- Q96.0 Cariótipo 45,X
- Q96.1 Cariótipo 46,X iso
- Q96.2 Cariótipo 46,X com cromossomo sexual anormal, salvo iso
- Q96.3 Mosaicismo cromossômico, 45, X/46, XX ou XY
- Q96.4 Mosaicismo cromossômico, 45, X/outras linhagens celulares com cromossomo sexual anormal
- Q96.8 Outras variantes da síndrome de Turner

3. DIAGNÓSTICO

O diagnóstico clínico da síndrome de Turner inclui as características fenotípicas já descritas, mas a variabilidade do fenótipo pode variar desde baixa estatura isolada até a presença das várias malformações associadas. Dessa forma, o cariótipo é o exame diagnóstico definitivo^{1, 3, 4, 8}. A monossomia do cromossomo X (45X) é a forma mais frequentemente encontrada, mas também confirmam o diagnóstico o isocromossomo Xq, mosaicismos, deleções Xp e cromossomo X em anel, entre outros³.

4. CRITÉRIOS DE INCLUSÃO



Serão incluídas neste Protocolo as pacientes com diagnóstico de síndrome de Turner confirmado por meio de cariótipo e que apresente um dos critérios abaixo:

- idade mínima de 2 anos;
- idade entre 2 e 5 anos: a altura deverá ser inferior ao percentil 5 da altura prevista para a idade, conforme a curva da Organização Mundial da Saúde (OMS)⁹;
- idade acima de 5 anos: a altura deverá ser inferior ao percentil 5 da altura prevista para a idade, conforme a curva do *National Center for Health Statistics (NCHS) /Center of Disease Control (CDC)* com idade óssea abaixo de 14 anos, estimada por radiografia de mãos e punhos¹⁰;
- função tireoideana basal (TSH, T4 livre) dentro dos limites da normalidade.

5. CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO

Serão excluídas deste Protocolo para tratamento com somatropina as pacientes que apresentarem pelo menos uma das condições abaixo:

- doença neoplásica maligna ativa;
- anomalias congênitas renais e cardiovasculares graves não corrigidas, que causam instabilidade clínica ou necessidade de internação hospitalar e intervenção cirúrgica.
- doença aguda grave, isto é, que necessite internação e tratamento parenteral ou nada por via oral (NPO) ou tratamento em unidade de terapia intensiva (UTI);
- hipertensão intracraniana benigna;
- retinopatia diabética proliferativa ou pré-proliferativa;
- hipersensibilidade ou intolerância ao medicamento ou a um dos seus componentes.

6. CASOS ESPECIAIS

Em caso de doença aguda grave (com necessidade de internação e tratamento parenteral ou NPO ou tratamento em UTI), o tratamento deverá ser interrompido por 1-2 meses ou até que haja recuperação da paciente. Em caso de doença neoplásica maligna, o tratamento com somatropina somente poderá ser utilizado após liberação documentada por oncologista, decorridos 2 anos do tratamento e remissão completa da doença⁸.

Em caso de anomalias congênitas que necessitem correção cirúrgica, o tratamento deverá ser protelado ou interrompido durante o tempo necessário para que as correções sejam realizadas e a paciente se recupere.

Nos casos de hipotireoidismo, o tratamento com levotiroxina visa a restabelecer a função tireoideana normal e não impede o tratamento com somatropina.

7. TRATAMENTO

A síndrome de Turner tem seu tratamento basicamente centrado nas manifestações clínicas associadas. Entre as condutas adotadas, incluem-se tratamento cirúrgico das malformações associadas (principalmente cardíacas), terapia de reposição com estrogênios (devido à disgenesia gonadal), tratamento do hipotireoidismo, tratamento de doença renal (quando presente), uso de somatropina para promoção do crescimento, indução puberal, suplementação com estrógenos e progestágenos, e aconselhamento genético. Hipoacusia, hipertensão arterial, doenças autoimunes e problemas psicológicos também são comuns e podem requerer tratamento específico^{3-5,11}.

A indução puberal em meninas com insuficiência ovariana é usualmente iniciada entre 11 e 12 anos com baixas doses de estrogênios para não interferir no tratamento com somatropina. Estrógenos conjugados e beta-estradiol micronizado são os estrógenos mais comumente utilizados, embora se possam usar estrógenos transdérmicos (gel ou adesivos). Apresentações orais têm impacto na diminuição do LDL-colesterol a aumento HDL-colesterol, porém estrogênios transdérmicos são considerados opções mais seguras para níveis de glicemia, colesterol e densidade mineral óssea^{5,12,13}. Contudo, as evidências apresentadas na literatura são consideradas fracas¹². Os progestágenos mais usados são a medroxiprogesterona e a progesterona micronizada, iniciados após o sangramento vaginal ou 2 anos após o início dos estrogênios^{4,12}.



Os mecanismos que determinam baixa estatura nas pacientes com síndrome de Turner ainda não foram completamente entendidos, visto não haver deficiência de hormônio de crescimento. Provavelmente o que ocorre é uma falha na resposta à ação desse hormônio combinada com displasia esquelética¹⁴.

A somatropina, forma biossintética do hormônio de crescimento, está disponível desde 1985 e tem sido utilizada no tratamento de diferentes causas de baixa estatura, inclusive síndrome de Turner^{15,16}. Como não há uma deficiência do hormônio, foram estudados os efeitos da administração de doses suprafisiológicas de somatropina nas pacientes com essa síndrome. Há evidências de que o uso desse medicamento aumenta significativamente a velocidade de crescimento e a altura final das pacientes. A meta-análise de Baxter et al.¹⁷ identificou quatro ensaios clínicos randomizados¹⁸⁻²³ que incluíram 365 indivíduos com síndrome de Turner tratados com somatropina nas doses de 0,3 a 0,375 mg/kg/semana. Apenas um ensaio clínico descreveu a altura final atingida por 61 mulheres tratadas (148 cm), que foi superior à encontrada em 43 mulheres não tratadas [141 cm, média de diferença de 7 cm, intervalo de confiança de 95% (IC 95% 6-8)]. Os demais estudos avaliaram um período menor de tempo, e demonstraram que existe aumento da velocidade de crescimento após 1 ano (média de 3 cm/ano, IC 95% 2-4) e após 2 anos de tratamento (média de 2 cm/ano, IC 95% 1-2,3). A idade óssea não foi acelerada com o tratamento e os eventos adversos não foram frequentes. Alguns estudos sugerem efeito sinérgico modesto de cerca de 2-5cm com a associação com oxandrolona 0,03 - 0,05 mg/kg/dia se o diagnóstico for tardio e o prognóstico estatural muito baixo. Contudo, há importantes efeitos adversos associados a virilização que precisam ser considerados¹² e faltam evidências para eficácia e segurança para esta associação.

O principal fator preditivo de melhor resposta é a idade de início do tratamento, com melhores resultados quando o início for mais precoce^{14,24,25}, não havendo, entretanto, definição de qual seria a idade ideal para iniciá-lo. Estudos que avaliaram o impacto do tratamento na qualidade de vida e sobre variáveis neuropsicológicas apresentaram resultados controversos²⁶⁻²⁹. Outros estudos sugerem efeito benéfico da somatropina sobre perfil lipídico, pressão arterial, alterações da voz/fala e proporções corporais das pacientes com síndrome de Turner³⁰⁻³².

O conjunto dos estudos sobre uso de somatropina em pacientes com síndrome de Turner apresenta grande variabilidade em termos de protocolo de tratamento, dose, idade de início e administração concomitante de estrógeno ou esteroide anabolizante. A terapia com estrógeno, que deve ser empregada para o desenvolvimento de caracteres sexuais secundários nas pacientes com a síndrome e hipogonadismo, diminui a resposta à somatropina, portanto o início da terapia com estrógeno deve ser definido de modo a evitar o efeito negativo sobre o crescimento e a proporcionar a indução da puberdade em idade adequada^{11,33-35}.

7.1. FÁRMACOS

- Somatropina: frasco-ampola de 4UI, 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.

- Estrógenos conjugados: comprimidos de 0,3 mg.

- Medroxiprogesterona: comprimidos de 10 mg.

7.2. ESQUEMAS DE ADMINISTRAÇÃO

Somatropina: 0,135-0,15 UI/kg/dia (0,045-0,050 mg/kg/dia ou 0,3 a 0,375 mg/kg/semana) administrados via subcutânea, à noite, 6-7 vezes/semana^{12,36}. Excepcionalmente doses de até 0,2 U/Kg/dia podem ser prescritas em casos de baixa velocidade de crescimento e comprometimento da altura final, mantidos níveis de IGF-1 dentro dos valores de normalidade (idealmente menores de +2dp da média para idade)¹².

Estrogênios conjugados: inicialmente 0,3 mg/dia por via oral em dias alternados (1/10 a 1/8 da dose de adulto)³⁷. As doses são lenta e progressivamente elevadas a cada 4-6 meses ao longo de 2 a 4 anos, até as doses habituais para as adultas chegando a 1,25-2,5 mg, observando-se o efeito na indução puberal sem prejuízo para o crescimento.

Medroxiprogesterona: 5-10 mg dos dias 20-30 de ciclo mensal.



7.3. TEMPO DE TRATAMENTO – CRITÉRIOS DE INTERRUPÇÃO

O tratamento com somatropina deverá ser interrompido nas seguintes situações¹⁸:

- falha de reposta ao tratamento, definida como aumento da velocidade de crescimento no primeiro ano de tratamento inferior a 50% da velocidade de crescimento prévia ou como velocidade de crescimento menor do que 2 cm/ano, desde que a paciente esteja em vigência de, ao menos, um ano de tratamento efetivo;
 - idade óssea igual ou superior a 14 anos, de acordo com idade óssea estimada por radiografia de mãos e punhos¹².
 - velocidade de crescimento inferior a 2 cm/ano¹².
- A terapêutica com estrogênios deve ser mantida na vida adulta após ajuste progressivo da dose^{4,11,12,37}.

7.4. BENEFÍCIOS ESPERADOS

- Aumento da velocidade de crescimento e da altura final.

8. MONITORIZAÇÃO

A monitorização do tratamento com somatropina deverá ser realizada a partir de consultas clínicas com aferição das medidas antropométricas a cada 3-6 meses. A resposta ao tratamento deve ser acompanhada pelas curvas de crescimento já citadas, preferencialmente também pela curva de altura de Lyon, específica para síndrome de Turner (**Anexo 1**)³⁸. Exames laboratoriais para avaliação da glicemia de jejum e função tireoidiana (TSH) e exame radiológico para avaliação da idade óssea devem ser realizados anualmente³⁹. No caso de glicemia acima do limite da normalidade, deve-se considerar a redução da dose de somatropina, e no caso de hipotireoidismo (TSH > 10 mUI/L) recomenda-se o tratamento desta situação clínica.

O exame complementar da somatomedina-C ou fator de crescimento insulina símile 1 (IGF-1) deve ser realizado anualmente e sempre que houver necessidade de alteração de dose, visto que essa molécula é um marcador da adesão ao tratamento com somatropina e um dos parâmetros para ajuste da dose deste medicamento. Idealmente, devem-se buscar os valores normais^{12,40}. Na presença de níveis elevados de somatomedina-C (ou IGF-1), a dose de somatropina deve ser reduzida; se os níveis estiverem diminuídos, deve-se, inicialmente, verificar a adesão da paciente ao tratamento e, somente se ela for satisfatória, aumentar a dose do medicamento. Em casos de boa adesão ao tratamento, mas níveis de somatomedina-C (ou IGF-1) baixos para a idade óssea e velocidade de crescimento aquém do desejado, recomenda-se ajuste de dose para o peso até 0,15 UI/kg/dia, visando a níveis satisfatórios e seguros de somatomedina C (ou IGF-1) e aumento da velocidade de crescimento.

A somatropina é um medicamento seguro, com raros efeitos adversos graves. Deve-se atentar para o risco de desenvolvimento de intolerância à glicose, hipotireoidismo e hipertensão intracraniana benigna⁴¹. Outros eventos associados ao uso de somatropina em pacientes com síndrome de Turner incluem escoliose, deslizamento da epífise femoral e pancreatite, sendo que a associação com o desenvolvimento de neoplasias e com dissecação/ruptura de aorta permanece controversa^{42,43}.

A monitorização para o tratamento de indução puberal se realiza através do exame clínico de evolução do estágio de Tanner das mamas (**Anexo 1**) a cada 4-6 meses até a observação aquisição da mama adulta^{44,45}, preferencialmente coincidindo com a finalização do tratamento para crescimento. Diferente do tratamento com somatropina, a terapêutica com estrogênios deve ser mantida na vida adulta para garantia da aquisição da massa óssea¹².

9. REGULAÇÃO/CONTROLE/AVALIAÇÃO PELO GESTOR

Devem ser observados os critérios de inclusão e exclusão de pacientes constantes neste Protocolo, a duração e a monitorização do tratamento, bem como a verificação periódica das doses prescritas e dispensadas, a adequação de uso do medicamento e os critérios de interrupção do tratamento.

É preferível que as pacientes sejam atendidas por médicos especialistas em endocrinologia ou endocrinologia pediátrica e que sejam monitorizados os efeitos adversos e benefícios a longo prazo em serviços especializados.



Verificar na Relação Nacional de Medicamentos Essenciais (RENAME) vigente em qual componente da Assistência Farmacêutica se encontram os medicamentos preconizados neste Protocolo.

10. 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.

11. REFERÊNCIAS

1. Saenger P. Turner's syndrome. *N Engl J Med.* 1996;335(23):1749-54.
2. Nussbaum R, McInnes R, Willand H. Thompson & Thompson Genetics in Medicine. 6th. ed. Philadelphia: WB Saunders Company; 2001.
3. Ranke MB. Why Treat girls with Turner Syndrome with Growth Hormone? *Growth and Beyond. Pediatr Endocrinol Rev.* 2015;12(4):356-65.
4. Gonzalez L, Witchel SF. The patient with Turner syndrome: puberty and medical management concerns. *Fertil Steril.* 2012; 98(4):780-6.
5. Pinsker JE. Clinical review: Turner syndrome: updating the paradigm of clinical care. *J Clin Endocrinol Metab.* 2012;97(6):E994-1003.
6. Saenger P, Wikland KA, Conway GS, Davenport M, Gravholt CH, Hintz R, et al. Recommendations for the diagnosis and management of Turner syndrome. *J Clin Endocrinol Metab.* 2001;86(7):3061-9.
7. Rochiccioli P, David M, Malpuech G, Colle M, Limal JM, Battin J, et al. Study of final height in Turner's syndrome: ethnic and genetic influences. *Acta Paediatr.* 1994;83(3):305-8.
8. 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.
9. World Health Organization. The WHO Child Growth Standards [Internet]. WHO; 2016 [acesso em 29/02/2016]. Disponível em <http://www.who.int/childgrowth/standards/en/>.
10. Centers for Disease Control and Prevention. CDC Growth Charts [Internet]. Atlanta: CDC; 2010. [acesso em 29/02/2016]. Disponível em: http://www.cdc.gov/growthcharts/cdc_charts.htm.
11. Saenger P. Management of Turner syndrome (gonadal dysgenesis) [Internet]. UpToDate; 2014. [acesso em 29/02/2016]. Disponível em: <http://www.uptodate.com/contents/management-of-turner-syndrome-gonadal-dysgenesis>.
12. Gravholt CH, Andersen NH, Conway GS, Dekkers OM, Geffner ME, Klein KO et al. On behalf of the International Turner Syndrome Consensus Group. Clinical practice guidelines for the care of girls and women with Turner syndrome: proceedings from the 2016 Cincinnati International Turner Syndrome Meeting. *European Journal of Endocrinology* (2017) 177, G1–G70
13. Zaiem F, Alahdab F, Nofal AA, Murad MH, Javed A. Oral versus transdermal estrogen in turner syndrome: a systematic review and meta-analysis. *Endocrine Practice: April 2017, Vol. 23, No. 4, pp. 408-421.*
14. Gault E, Donaldson M. Efficacy of growth hormone therapy in Turner's Syndrome [Internet]. Bristol: BSPED; 2003 [acesso em 10/12/2009]. Disponível em: <http://bspe.shf.ac.uk2003>.
15. Cave C, Bryant J, Milne R. Recombinant growth hormone in children and adolescents with Turner's syndrome. *Cochrane. Database Syst Rev.* 2003;(3):CD003887.
16. Gharib H, Cook DM, Saenger PH, Bengtsson BA, Feld S, Nippoldt TB, et al. American Association of Clinical Endocrinologists medical guidelines for clinical practice for growth hormone use in adults and children--2003 update. *Endocr Pract.* 2003;9(1):64-76.
17. Baxter L, Bryant J, Cave CB, Milne R. Recombinant growth hormone for children and adolescents with Turner syndrome. *Cochrane Database Syst Rev.* 2007;(1):CD003887.
18. Canadian Growth Hormone Advisory Committee. Growth hormone treatment to final height in Turner Syndrome: A randomized controlled trial. *Horm Res.* 1998;50:25.
19. Stephure DK, Holland FJ, Alexander D, Bailey J, Best T, Boulton BC, et al. Human growth hormone and low dose ethinyl estradiol treatment in Turner syndrome: a prospective randomized controlled trial to final height. In: Hibi I, Takano K, editors. *Basic and clinical approach to Turner syndrome.* Amsterdam: Elsevier Science Publishers; 1993. p. 287-91.
20. Stephure DK. Impact of growth hormone supplementation on adult height in turner syndrome: results of the Canadian randomized controlled trial. *J Clin Endocrinol Metab.* 2005;90(6):3360-6.
21. Rosenfeld RG. Acceleration of growth in Turner syndrome patients treated with growth hormone: summary of three-year results. *J Endocrinol Invest.* 1989;12(8 Suppl 3):49-51.



22. Kollmann F, Damm M, Reinhardt D, Stover B, Heirich U, Brendel L, et al. Growth-promoting effects of human recombinant growth hormone in subjects with Ullrich-Turner syndrome (UTS). In: Ranke MB, Rosenfeld RG, editors. *Turner Syndrome: Growth Promoting Therapies*. Vol. 924. Amsterdam: Elsevier Science Publishers B.V.; 1991. p. 201-7.
23. Quigley CA, Crowe BJ, Anglin DG, Chipman JJ. Growth hormone and low dose estrogen in Turner syndrome: results of a United States multi-center trial to near-final height. *J Clin Endocrinol Metab*. 2002;87(5):2033-41.
24. Davenport ML, Crowe BJ, Travers SH, Rubin K, Ross JL, Fechner PY, et al. Growth hormone treatment of early growth failure in toddlers with Turner syndrome: a randomized, controlled, multicenter trial. *J Clin Endocrinol Metab*. 2007;92(9):3406-16.
25. Linglart A, Cabrol S, Berlier P, Stuckens C, Wagner K, de Kerdanet M, et al. Growth hormone treatment before the age of 4 years prevents short stature in young girls with Turner syndrome. *Eur J Endocrinol*. 2011;164(6):891-7.
26. Rovet J, Holland J. Psychological aspects of the Canadian randomized controlled trial of human growth hormone and low-dose ethinyl oestradiol in children with Turner syndrome. The Canadian Growth Hormone Advisory Group. *Horm Res*. 1993;39 Suppl 2:60-4.
27. Ross JL, Feuillan P, Kushner H, Roeltgen D, Cutler GB. Absence of growth hormone effects on cognitive function in girls with Turner syndrome. *J Clin Endocrinol Metab*. 1997;82(6):1814-7.
28. van Pareren YK, Duivenvoorden HJ, Slijper FM, Koot HM, Drop SL, de Muinck Keizer-Schrama SM. Psychosocial functioning after discontinuation of long-term growth hormone treatment in girls with Turner syndrome. *Horm Res*. 2005;63(5):238-44.
29. Carel JC, Elie C, Ecosse E, Tauber M, Léger J, Cabrol S, et al. Self-esteem and social adjustment in young women with Turner syndrome--influence of pubertal management and sexuality: population-based cohort study. *J Clin Endocrinol Metab*. 2006;91(8):2972-9.
30. Bannink EM, van der Palen RL, Mulder PG, de Muinck Keizer-Schrama SM. Long-term follow-up of GH-treated girls with Turner syndrome: metabolic consequences. *Horm Res*. 2009;71(6):343-9.
31. Bannink EM, van der Palen RL, Mulder PG, de Muinck Keizer-Schrama SM. Long-term follow-up of GH-treated girls with Turner syndrome: BMI, blood pressure, body proportions. *Horm Res*. 2009;71(6):336-42.
32. Andersson-Wallgren G, Ohlsson AC, Albertsson-Wikland K, Barrenäs ML. Growth promoting treatment normalizes speech frequency in Turner syndrome. *Laryngoscope*. 2008;118(6):1125-30.
33. Chernašek SD, Attie KM, Cara JF, Rosenfeld RG, Frane J. Growth hormone therapy of Turner syndrome: the impact of age of estrogen replacement on final height. Genentech, Inc., Collaborative Study Group. *J Clin Endocrinol Metab*. 2000;85(7):2439-45.
34. van Pareren YK, de Muinck Keizer-Schrama SM, Stijnen T, Sas TC, Jansen M, Otten BJ, et al. Final height in girls with Turner syndrome after long-term growth hormone treatment in three dosages and low dose estrogens. *J Clin Endocrinol Metab*. 2003;88(3):1119-25.
35. Ross JL, Quigley CA, Cao D, Feuillan P, Kowal K, Chipman JJ, et al. Growth hormone plus childhood low-dose estrogen in Turner's syndrome. *Obstet Gynecol Surv*. 2011;66(8):486-7.
36. National Institute for Clinical Excellence. Guidance on the use of human growth hormone (somatropin) in children with growth failure. Technology Appraisal Guidance No. 42 [Internet]. Londres; 2002 [acesso em 21/05/2010] Disponível em: www.nice.org.uk/nicemedia/live/11458/32368/32368.pdf.
37. Bondy CA. Care of girls and women with Turner syndrome: a guideline of the Turner Syndrome Study Group. *J Clin Endocrinol Metab*. 2007;92(1):10-25.
38. Lyon AJ, Preece MA, Grant DB. Growth curve for girls with Turner syndrome. *Arch Dis Child*. 1985;60(10):932-5.
39. Bettendorf M, Doerr H, Hauffa BP, Lindberg A, Mehls O, Partsch CJ. Prevalence of autoantibodies associated with thyroid and celiac disease in Ullrich-Turner syndrome in relation to adult height after growth hormone treatment. *J Pediatr Endocrinol Metab*. 2006;19(2):149-54.
40. Cutfield W, Lundgren F. Insulin-like growth factor I and growth responses during the first year of growth hormone treatment in KIGS patients with idiopathic growth hormone deficiency, acquired growth hormone deficiency, Turner syndrome and born small for gestational age. *Horm Res*. 2009:39-45.
41. Drug Facts and Comparisons 2002. 56 ed. St Louis: Facts and Comparisons; 2002.
42. Bolar K, Hoffman AR, Maneatis T, Lippe B. Long-term safety of recombinant human growth hormone in Turner syndrome. *J Clin Endocrinol Metab*. 2008;93(2):344-51.
43. van den Berg J, Bannink EM, Wielopolski PA, Pattynama PM, de Muinck Keizer-Schrama SM, Helbing WA. Aortic distensibility and dimensions and the effects of growth hormone treatment in the Turner syndrome. *Am J Cardiol*. 2006;97(11):1644-9.
44. Tanner JM. Growth at adolescence. 2nd ed. Oxford: Blackwell field, IL: Charles C Thomas; 1962.
45. Carel JC, Léger J. Clinical practice. Precocious puberty. *N Engl J Med*. 2008;358(22):2366-77.
46. 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

Estrogênios conjugados, medroxiprogesterona e somatropina.

Eu, _____ (nome da paciente), declaro ter sido informada claramente sobre os benefícios, riscos, contraindicações e principais efeitos adversos relacionados ao uso de **estrogênios conjugados, medroxiprogesterona e somatropina**, indicados para o tratamento da síndrome de Turner.

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

Assim, declaro que fui claramente informada de que o medicamento que passo a receber pode trazer o benefício do aumento da altura e velocidade de crescimento.

Fui também claramente informada a respeito das seguintes contraindicações, potenciais efeitos adversos e riscos:

- **estrogênios conjugados e medroxiprogesterona**: medicamentos classificados na gestação como fator de risco X (seu uso é contraindicado para gestantes ou para mulheres planejando engravidar);

- **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);

- **efeitos adversos dos estrogênios conjugados**: coceira, dor na barriga, gases intestinais, candidíase vaginal, sangramento urinário e uterino; inflamação na vagina, fraqueza; câibras nas pernas

- **efeitos adversos da medroxiprogesterona**: sangramento uterino, corrimento vaginal, dor de cabeça, náusea, depressão, insônia, nervosismo, tontura, alopecia, acne, urticária, prurido, aumento de peso, fadiga, dor e sensibilidade nas mamas, entre outros.

- **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;

- os medicamentos estão contraindicados em casos de hipersensibilidade (alergia) conhecida ao fármaco;

Estou ciente de que estes medicamentos somente podem ser utilizados por mim, comprometendo-me a devolvê-los caso não queira ou não possa utilizá-los ou se o tratamento for interrompido. Sei também que continuarei a ser assistida, inclusive se desistir de usar os medicamentos.

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

O meu tratamento constará do(s) seguinte(s) medicamento(s):

() estrogênios conjugados

() medroxiprogesterona

() somatropina

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: _____		

NOTA: Verificar na Relação Nacional de Medicamentos Essenciais (RENAME) vigente em qual componente da Assistência Farmacêutica se encontram os medicamentos referidos.



APÊNDICE 1

METODOLOGIA DE BUSCA E AVALIAÇÃO DA LITERATURA

Foi realizada uma revisão de literatura com pesquisa nas bases de dados MEDLINE/PubMed e Embase usando a estratégia de busca “turner syndrome”[mesh] AND “growth hormone”[mesh] AND and “drug therapy”[mesh] e utilizando como limites: tipo de estudo, ensaios clínicos, metanálises, ensaios clínicos randomizados. Foram identificados 40 artigos, excluídos os duplicados, sendo que 22 preencheram os critérios de inclusão neste protocolo.

Foram também utilizados para elaboração do protocolo o UpToDate versão 17.2, livros texto e artigos não indexados.

Em 29/02/2016 foi realizada atualização da busca na literatura.

Na base MEDLINE/PubMed foi utilizada a estratégia de busca (“Turner Syndrome”[Mesh]) AND “Therapeutics”[Mesh] com os seguintes filtros Clinical Trial, Randomized Controlled Trial, Meta-Analysis, Systematic Reviews, Publication date from 2009/01/01, Humans, English, Spanish, Portuguese” e foram localizadas 30 referências. Dessas, três foram selecionadas para avaliação na íntegra.

Na base Embase, com a estratégia “turner syndrome'/exp AND 'therapy'/exp AND ([cochrane review]/lim OR [systematic review]/lim OR [controlled clinical trial]/lim OR [randomized controlled trial]/lim OR [meta analysis]/lim) AND ([english]/lim OR [portuguese]/lim OR [spanish]/lim) AND [humans]/lim AND [2009-2016]/py”, foram localizados 64 estudos. Desses, quatro foram selecionados.

Na biblioteca Cochrane, com a estratégia “Turner Syndrome” in Title, Abstract, Keywords, Publication Year from 2009 to 2016 in Cochrane Reviews”, foi localizada uma revisão sistemática da Cochrane, a qual não foi selecionada.

Foram excluídos estudos avaliando desfechos não clínicos ou procedimentos cirúrgicos, estudos com delineamento aberto, sobre medicina reprodutiva, bem como estudos avaliando terapias não disponíveis no Brasil. Foi ainda consultado o capítulo atualizado da base eletrônica UpToDate versão 19.3 sobre o tema.

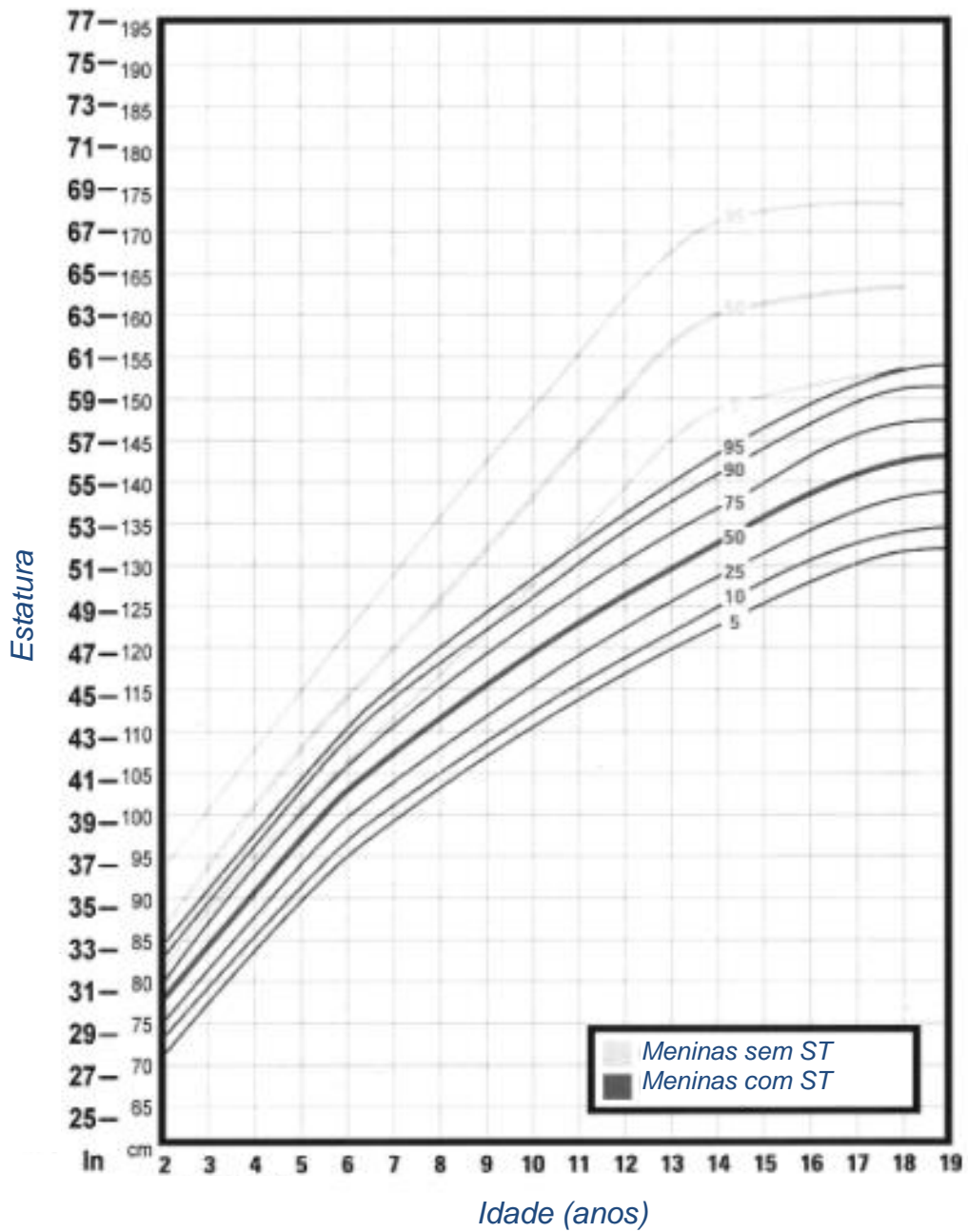
Também foram artigos de conhecimento dos autores, sendo que a atualização da busca resultou na inclusão de 9 novas referências.

Em 01/11/2017, após a publicação da incorporação das apresentações de 15UI, 16UI, 18UI, 24UI e 30UI de somatropina⁴⁶, o texto foi revisado e 4 referências incluídas no PCDT.



ANEXO 1

Curva de crescimento da síndrome de Turner. Adaptado de Lyon³⁸





ANEXO 2

CRITÉRIOS DE TANNER PARA EVOLUÇÃO DAS MAMAS
(Adaptado de Tanner⁴⁴, Carel & Léger J⁴⁵)

Meninas - Desenvolvimento Mamário

