



NOTA TÉCNICA Nº 101

Solicitante: Juiz (a) Dra Ana Cleyde Viana de Souza

Número do processo: 0190725-08.2017.8.06.0001

Data: 16/04/18

Medicamento	X
Material	
Procedimento	
Cobertura	

SUMÁRIO

TÓPICO	Pág
1. Tema -----	
1. Considerações teóricas-----	
2. Eficácia do medicamento e evidências científicas-----	
3. Dos tratamentos disponibilizados pelo SUS-----	
4. Sobre o registro na ANVISA -----	
5. Sobre a incorporação pela CONITEC -----	
6. Sobre a presença de Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas (PCDT) do Ministério da Saúde ou de órgão público -----	
7. Custo da medicação-----	
8. Esclarecimentos -----	
9. Conclusões-----	
10. Referências-----	



NOTA TÉCNICA

1) Tema

Trata-se de pedido de esclarecimento a respeito do uso dos medicamento somatropina para o tratamento de baixa estatura idiopática em menor com 10 anos de idade, do sexo feminino.

Medicamentos solicitados: SOMATROPINA – 3UI/dia durante 4 anos

1. Considerações teóricas

O crescimento humano depende do sistema neuroendócrino (hormônios e fatores de transcrição), além de fatores genéticos, nutricionais e ambientais que se combinam para determinar a altura do indivíduo. É um processo dinâmico que pode ser dividido em quatro estágios distintos, os quais têm características e velocidades notavelmente diferentes: o intrauterino, a lactância, a infância e a adolescência. Imediatamente após o nascimento, começa a fase de desaceleração dessa VC, seguida por uma fase de crescimento prolongado e constante durante a infância, depois uma desaceleração fisiológica antes do estirão puberal. A puberdade é um período de crescimento rápido. Nas meninas, o estirão ocorre logo no início da puberdade, coincidindo com o início da telarca (início do desenvolvimento das mamas). O estirão puberal dura, em média, 2 anos com velocidades de crescimento extremamente variáveis (em média, 8 cm/ano nas meninas e 10 cm/ano nos meninos). No sexo feminino, a menarca marca o final do estirão, o que coincide com idade óssea por volta de 13 anos. Após essa fase de crescimento rápida, há um crescimento residual lento que dura cerca de 2 anos com declínio progressivo. Após o



início da puberdade até o final do crescimento, os meninos crescem, em média, 20 a 30 cm e as meninas, 15 a 25 cm.

Baixa estatura (BE) pode ser consequência de doenças crônicas não endócrinas (sendo a desnutrição a causa maior), distúrbios congênitos (cujo principal representante é a síndrome de Turner) ou endocrinopatias (particularmente, deficiência de GH, hipotireoidismo e síndrome de Cushing). **Entretanto, a maioria das crianças com déficit de crescimento se enquadra no que se chama de variantes do crescimento normal: baixa estatura familiar (BEF) e retardo constitucional de crescimento e puberdade (RCCP).** Na BEF, causa mais comum de déficit de crescimento em nosso meio, a estatura está abaixo de -2 DP, porém é adequada para o potencial genético. A maturação óssea e o desenvolvimento puberal são apropriados para a idade cronológica **Há uma parcela de pacientes que, mesmo após extensa investigação, não se enquadra em nenhuma das etiologias descritas anteriormente, sendo classificados como portadores de BE idiopática.**

A baixa estatura idiopática é uma condição heterogênea em que não se consegue identificar uma causa evidente para a BE, é uma descrição clínica, em vez de uma doença.. Uma definição prática de BEI é uma altura abaixo de 2 desvios-padrão (DP) da média para a idade (ou seja, abaixo do percentil 2,3), na ausência de qualquer doença endócrina, metabólica alterações nutricionais ou cromossômicas ou outra doença que explica a baixa estatura. O peso ao nascer e o peso atual são adequados e não existe deficiência de GH.

A investigação de baixa estatura deve ser feita em:

- crianças com estatura abaixo do percentil 3 por mais de 6 meses ou menor do que o percentil 25 (ou abaixo de 1 desvio padrão) por 2 anos,



- crianças com estatura abaixo do potencial familiar (2 desvios padrões abaixo do percentil da estatura alvo),
- VC baixa (menor do que o percentil 3), independentemente do percentil da estatura;
- Mudanças das linhas de percentis no gráfico de crescimento para um percentil inferior após a idade de 18 a 24 meses
- Retardo na idade óssea em relação à idade altura.

A melhor maneira de avaliar o crescimento é por meio de mensurações seriadas que possibilitem determinar a VC, ou seja, quanto a criança cresceu no período de 1 ano. No entanto, vários outros dados são necessários para uma correta avaliação e escolha da melhor terapêutica, como:

1. Altura alvo
2. Desvio padrão da altura alvo
3. Altura atual
4. Desvio padrão da altura atual
5. Altura sentada
6. Idade óssea
7. Velocidade de crescimento
8. Peso / IMC
9. Estadiamento de Tanner
10. Presença de estigmas síndrômicos
11. Anamnese detalhada
12. Exames laboratoriais
 1. Hemograma completo
 2. Velocidade de hemossedimentação (VHS)
 3. Perfil bioquímico sérico (cálcio, fósforo, fosfatase alcalina, creatinina e ionograma)
 4. Albumina



5. Glicemia em jejum
6. TSH e T4 livre
7. Alguns exames especializados podem estar indicados para determinação da causa da baixa estatura, como:
 1. Cariótipo (em meninas com baixa estatura, sem causa aparente)
 2. Anticorpos antitransglutaminase e antiendomísio (na suspeita de doença celíaca)
 3. IGF1, IGFBP3 (na suspeita de deficiência de GH [DGH])

O hormônio do crescimento (GH), secretado na hipófise anterior, tem por principal função a promoção do crescimento e do desenvolvimento corporal. Além disto, participa da regulação do metabolismo de proteínas, lipídios e carboidratos. A avaliação para deficiência de GH em uma criança com baixa estatura só deve ser iniciada após a exclusão de outras potenciais causas de crescimento deficiente, como hipotireoidismo, desnutrição e outras doenças sistêmicas crônicas, síndrome de Turner, distúrbios esqueléticos etc.

2. Eficácia do medicamento e evidências científicas

As crianças com BEI geralmente têm velocidade de crescimento normal (geralmente próximo ou no limite inferior do normal), nenhuma evidência bioquímica ou outra condição específica de restrição de crescimento e têm resultados normais de testes de estimulação do hormônio de crescimento. Assim, **crianças com BEI não apresentam deficiência de hormônio do crescimento de acordo com os critérios clássicos. No entanto, algumas crianças com BEI têm concentrações séricas relativamente baixas de fator de crescimento semelhante à insulina I (IGF-I) e hormônio do crescimento sérico normal ou elevado, sugerindo que elas podem ser relativamente insensíveis aos efeitos do hormônio do crescimento. Essas**



crianças podem responder a níveis suprafisiológicos de hormônio do crescimento administrados como tratamento ou para direcionar a estimulação pelo IGF-I. Contudo, um nível reduzido de IGF-I, em combinação com um nível de GH normal ou minimamente elevado, é muito mais frequentemente o resultado de doença crônica ou desnutrição, que é frequentemente presente numa criança com baixa estatura. Os resultados do IGF-I devem ser interpretados no contexto da idade da criança, porque os níveis normalmente aumentam com a idade, especialmente durante a puberdade. Essas ressalvas devem ser consideradas na interpretação dos achados endócrinos de uma criança com baixa estatura. Há alguma controvérsia sobre a extensão dos testes que devem ser realizados para crianças e adolescentes com BEI presumida. Devido ao baixo rendimento diagnóstico e ao alto custo, é sugerida a realização de testes laboratoriais apenas seletivamente em crianças assintomáticas. Devido à possibilidade de displasia esquelética em crianças com BEI presumida, atenção cuidadosa deve ser dada às proporções corporais (membros desproporcionalmente baixos para o tronco, ou vice-versa).

O uso do rhGH para tratamento da BEI foi aprovado pela Food and Drug Administration (FDA) para crianças com altura abaixo de $-2,25$ DP para idade e sexo, sem deficiência de GH, e VC que não possibilite recuperação espontânea da altura e cuja altura adulta prevista (com base na idade óssea) está abaixo da faixa normal; isto corresponde a uma altura adulta inferior a 160 cm para meninos e 150 cm para meninas. Além disso, as epífises ósseas devem estar abertas, e outras causas de BE precisam ser excluídas. A indicação foi aprovada pelas autoridades de saúde no Brasil, porém não na Europa. A dose recomendada, em diferentes estudos, varia de 0,3 a 0,7 mg/kg/semana, com ajustes pela resposta clínica e concentrações séricas de IGF1. Recomenda-se reduzir a dose de GH se os níveis de IGF1 estiverem



acima de +2 DP. A indicação do uso do rhGH na BEI ainda é, contudo, motivo de discussões, sobretudo devido ao limitado ganho estatural. Em uma metanálise, Finkelstein et al. analisaram os resultados obtidos em 53 publicações sobre o uso de GH na BEI. As publicações faziam referência a dez estudos clínicos com grupos controle e a 28 estudos sem grupo controle, em um total de 1.089 crianças avaliadas. Observaram aumento da VC durante o primeiro e o segundo ano de tratamento, melhora no DP da estatura durante o período de uso do GH e melhora na altura adulta. Nos estudos que relataram a altura adulta, após um tempo médio de 5,3 anos de tratamento, os jovens tratados ficaram, em média, 5 a 6 cm mais altos do que os não tratados. A altura média atingida foi de 166,3 cm para os homens e 153,3 cm para as mulheres. Uma revisão sistemática mais recente da literatura obteve resultados semelhantes.

Existem várias limitações e incertezas sobre o uso do hormônio de crescimento para crianças com BEI, que devem ser incorporadas nas decisões sobre o tratamento de uma criança individual:

- **O tratamento de crianças com BEI com hormônio de crescimento (GH) é controverso por causa da eficácia variável e altos custos.** Os custos de tratamento da terapia com hormônio de crescimento são substanciais e apresentam uma consideração importante para a alocação de recursos médicos. Em 2011, o custo estimado da terapia com hormônio de crescimento na Europa era de cerca de € 20.000 por ano de tratamento, o que corresponde a cerca de € 27.000 por centímetro ganho (ou \$ 90.000 por polegada); os custos correspondentes de tratamento nos Estados Unidos provavelmente excederão US \$ 100.000 por polegada. Esta é uma despesa significativa para



qualquer sistema de saúde e, potencialmente, desvia um conjunto limitado de recursos de outras necessidades.

- A altura final de crianças com BEI tratados com GH se correlaciona com o início mais precoce do tratamento, estatura mais alta no início da terapia, pais mais altos e maior resposta de crescimento durante o primeiro ano de tratamento. A terapêutica hormonal de crescimento deve, idealmente, ser iniciada na primeira infância, para uma eficácia ótima. As decisões sobre o tratamento com hormônio de crescimento devem incluir considerações sobre esses fatores.
- Características do paciente que predizem uma melhor resposta ao tratamento com hormônio de crescimento para crianças com BEI incluem:
 - Altura no início do tratamento (quanto mais alto melhor)
 - Idade no início do tratamento (quanto mais jovem melhor, se após os cinco anos)
 - Resposta de altura durante o primeiro ano de tratamento com GH (quanto maior a resposta inicial, melhor o resultado a longo prazo)
 - Altura midparental (quanto mais alto os pais, melhor)
 - Além disso, doses mais altas de hormônio do crescimento geralmente estão associadas a uma maior resposta; essa observação levou a abordagens individualizadas de dosagem, como discutido abaixo.
- Muitas crianças com BEI experimentarão algum crescimento de catch-up sem terapia com hormônio de crescimento. Aumentos espontâneos de altura entre 0,5 e 1,9 DP são relatados em estudos de crianças não tratadas com BEI e são mais comuns entre



crianças com atraso constitucional de crescimento em comparação com aqueles com padrão de crescimento familiar de baixa estatura. Dito isto, as distinções entre esses dois grupos nem sempre são claras e o grau de crescimento espontâneo de recuperação não pode ser previsto com precisão. Em um estudo de crianças com BEI que não foram tratadas com hormônio de crescimento, a altura foi aproximadamente 2,7 DP abaixo da média durante a puberdade, mas aumentou para aproximadamente 1,5 SD abaixo da média na idade adulta. As alturas dos adultos foram 5 a 6 cm abaixo da altura do alvo.

- O tratamento com GH é susceptível de produzir apenas ganhos modestos em altura em comparação com nenhum tratamento (um aumento na altura adulta de aproximadamente 4 a 6 cm). A altura adulta geralmente estará abaixo da média, apesar da terapia. Quando o tratamento é contemplado, é fundamental que o profissional discuta expectativas realistas com o paciente e a família.
- A maioria das crianças com BEI não tem auto-estima prejudicada ou funcionamento psicossocial. Entre as crianças encaminhadas para tratamento, os pais frequentemente relatam preocupações psicossociais, mas estudos baseados em auto-relatos de crianças, ou relatos de colegas ou professores, geralmente mostram uma função psicossocial normal entre crianças com BEI. Além disso, vários estudos pequenos não conseguiram demonstrar uma melhora na qualidade de vida com o tratamento com hormônio de crescimento. No entanto, pacientes individualizados podem experimentar efeitos psicossociais prejudiciais de baixa estatura, e



esforços devem ser feitos para avaliar objetivamente esse fator para cada paciente.

Rogol sugere que NÃO se trate crianças com BEI com hormônio de crescimento, a menos que existam evidências convincentes que apoiem preocupações de consequências psicossociais adversas atuais ou futuras relacionadas à baixa estatura (Grau 2C). Essa sugestão pressupõe que os possíveis benefícios psicossociais associados a um modesto incremento no crescimento não superam o custo e o ônus para a criança da terapia de longo prazo.

Quando o tratamento é escolhido para crianças com BEI, Rogol sugere um esquema de dosagem que ajusta as doses com base nos níveis do fator de crescimento semelhante à insulina (IGF-I), semelhante ao usado em crianças com deficiência de hormônio do crescimento (Grau 2C). Ele utiliza uma dose inicial de GH recombinante de 40 mcg / kg / dia, administrado uma vez ao dia por injeção subcutânea. O nível alvo de IGF-I é 1 DP acima da média para idade e sexo (limite superior 2 DP acima da média). Continua o tratamento apenas se a velocidade da altura aumentar pelo menos 2,5 cm / ano acima da velocidade da linha de base quando reavaliados após um ano de tratamento. O tratamento é continuado até o momento em que a velocidade de crescimento diminui para menos de 2,0 a 2,5 cm / ano na puberdade tardia.

Crianças com BEI e baixos níveis basais de IGF-I podem ter insensibilidade relativa ao hormônio do crescimento (às vezes conhecida como "deficiência parcial de IGF-I"), desde que outras causas de baixo IGF-I, como nutrição inadequada, tenham sido excluídas. Se a família deseja terapia com hormônio de crescimento para essas crianças, Rogol oferece um teste de seis meses com hormônio de crescimento para determinar a responsividade ao hormônio de crescimento. Se o crescimento não acelerar



significativamente durante o teste de tratamento, então ele não continua o tratamento. Neste caso, o tratamento com IGF-I recombinante pode ser considerado.

OUTROS TRATAMENTOS

À medida que a base molecular da baixa estatura se torna melhor caracterizada, tratamentos diferentes ou combinados com o hormônio do crescimento podem emergir como alternativas ou avanços na terapia com hormônio de crescimento para alguns subgrupos. Atualmente, as seguintes alternativas de tratamento podem ser úteis para alguns subgrupos de crianças com baixa estatura idiopática (BEI), mas não há evidências suficientes para determinar os critérios de seleção ou a eficácia nessa população.

- Estrogênio – Em meninas com atraso puberal e baixa estatura leve, um ciclo curto de terapia com estrogênio pode promover crescimento linear de curto prazo e não afeta negativamente os desfechos de estatura em adultos. No entanto, esta intervenção é incomum. Se for contemplado, deve-se tomar cuidado para excluir outras causas de atraso puberal (incluindo a síndrome de Turner) e para usar baixas doses de estrógenos, porque os estrogênios promovem o fechamento epifisário.
- Análogos de GnRH - Uma abordagem alternativa para tentar aumentar a estatura adulta em crianças muito baixas com BEI é retardar o desenvolvimento puberal e a fusão epifisária com análogos do hormônio liberador de gonadotrofinas (GnRH_a). Em adolescentes com tempo puberal normal, o alcance do efeito é limitado a aproximadamente 0 a 4 cm quando a mudança na altura adulta prevista é comparada com a altura adulta medida.



Além disso, o tratamento resultou em redução significativa da densidade mineral óssea. Assim, devido a essa baixa eficácia e efeitos adversos na densidade mineral óssea, o GnRHa não é útil para o tratamento de baixa estatura, a menos que a puberdade precoce esteja presente ou o adolescente seja deficiente no hormônio do crescimento.

- IGF-I recombinante humano - Não está claro se o rhIGF-I tem um papel no tratamento de crianças com BEI. Um subconjunto de pacientes com BEI apresenta menor grau de insensibilidade ao hormônio do crescimento e um perfil endócrino similar, com níveis séricos normais ou elevados de hormônio de crescimento circulante, mas baixos níveis de IGF-I e IGFBP-3. Esta condição foi denominada "insensibilidade parcial ao hormônio do crescimento" ou "deficiência parcial do IGF-I". Pequenos estudos sugerem que pacientes com esse tipo de BEI respondem ao tratamento com rhIGF-I. No entanto, as crianças com este perfil também parecem responder pelo menos tão bem ao tratamento com GH, quando comparadas com aquelas com níveis mais normais de IGF-I antes do tratamento. Assim, não há informações suficientes para determinar os benefícios e riscos do tratamento com rhIGF-I em crianças com ISS e se oferece alguma vantagem sobre o tratamento com hormônio de crescimento [48,59-62]. É possível que pesquisas futuras identifiquem um subgrupo de pacientes com BEI com defeitos moleculares causando insensibilidade ao hormônio do crescimento, para o qual o rhIGF-I será benéfico.

Limitações e incertezas:



- Existe uma variabilidade interindividual substancial na resposta ao GH entre as crianças com BEI, e algumas crianças provavelmente não respondem ao tratamento. É difícil prever a responsividade ao tratamento com GH devido à heterogeneidade clínica e molecular da condição, critérios inconsistentes usados para a definição de BEI e doses variáveis de tratamento com hormônio de crescimento usadas em estudos clínicos. Ensaios clínicos tendem a envolver crianças com baixa estatura mais grave, então a resposta de crescimento relatada pode não ser generalizável para a baixa estatura menos grave observada em uma população clínica.
- Essas incertezas produzem as seguintes abordagens práticas para as decisões sobre a terapia com hormônio de crescimento:
 - A avaliação deve tentar identificar crianças com padrões de crescimento consistentes com o RCCP, porque elas provavelmente terão um crescimento de recuperação sem o tratamento com hormônio de crescimento. A evidência clínica que apoia a RCCP inclui idade óssea retardada e / ou história de atraso no crescimento e puberdade em um dos pais. Além disso, meninos adolescentes com RCCP e baixa estatura moderada (acima de -2,5 DP) são mais adequadamente tratados com reposição de testosterona do que com hormônio de crescimento.
 - Se a terapia com hormônio de crescimento for realizada para a BEI, o crescimento deve ser reavaliado após um teste de tratamento e a terapia deve ser continuada apenas para crianças com crescimento acelerado.



Eficácia

Resultados da altura - A avaliação dos ensaios clínicos publicados sobre o tratamento com hormônio de crescimento em crianças e adolescentes com BEI é complicada pelo uso de critérios de inclusão variáveis, doses de hormônio do crescimento e desfechos, pequenas amostras e altas taxas de abandono. menor resposta) e falta de um grupo controle adequado (na maioria dos estudos). Os estudos geralmente apoiam a visão de que o tratamento com hormônio de crescimento resulta em aumentos modestos nas taxas de crescimento de curto prazo e na altura adulta, embora os indivíduos tratados permaneçam relativamente curtos em comparação com seus pares.

- Uma meta-análise que incluiu ensaios controlados e não controlados, realizados de 1985 a 2000, mostrou que o tratamento com hormônio de crescimento leva a aumentos na velocidade de altura a curto prazo e na altura adulta. Houve um aumento médio de 0,84 SD em pacientes tratados com terapia com hormônio do crescimento em comparação com pacientes não tratados, correspondendo a um aumento de altura de aproximadamente 4 a 6 cm (variação de 2,3 a 8,7 cm). A duração média do tratamento nestes estudos foi de 5,3 anos. Aumentos de curto prazo nas velocidades de crescimento também foram observados; a velocidade de um ano do grupo tratado com hormônio de crescimento foi 2,87 cm / ano maior que a dos controles.
- Uma segunda metanálise que incluiu estudos publicados até 2010 descobriu que o tratamento com hormônio de crescimento leva a um aumento médio na altura de 0,65 escore SD [IC 95% 0,40-0,91 SD] (cerca de 4 cm) em comparação com crianças não tratadas.



- Em um estudo multicêntrico de vigilância pós-comercialização de crianças com ISS, a média das velocidades de crescimento no primeiro ano aumentou 4,6 cm / ano em relação às velocidades de crescimento pré-tratamento para crianças entre cinco anos e puberdade (n = 2520). As crianças com menos de cinco anos no início do estudo ou na puberdade tiveram aumentos ligeiramente menores na velocidade da altura durante o primeiro ano de tratamento (3,9 cm / ano e 4,4 cm / ano, respectivamente). Uma conferência de consenso concluiu que a idade ideal para iniciar a terapia com hormônio do crescimento é entre os cinco anos e a puberdade precoce.
- Um efeito maior do tratamento com hormônio de crescimento foi relatado em uma população clínica de crianças com BEI tratadas em um único centro. Crianças tratadas com hormônio de crescimento ($0,32 \pm 0,03$ mg / kg / semana, seis dias por semana) atingiram uma altura adulta de -0,71 SD. Isso corresponde a um benefício médio de altura de 9,5 cm (95% CI, 7,4-11,6 cm) para homens e 8,6 cm (95% CI, 6,7-10,5 cm) para mulheres, em comparação com controles históricos não tratados de outros estudos. Para as crianças com baixa estatura familiar, a altura dos adultos foi significativamente menor em comparação com aqueles com ISS não familiar. Esses resultados podem predizer melhor os resultados esperados em uma população clínica típica, em comparação com os resultados dos testes de drogas.

Segurança - O tratamento com GH em doses padrão parece ter efeitos adversos fisiológicos mínimos. Estudos de segurança examinaram uma variedade de possíveis efeitos adversos, incluindo hipertensão intracraniana



idiopática (pseudotumor cerebral), aumento da pressão intraocular, sensibilidade à insulina reduzida, epifisiólise femoral elevada, piora da escoliose existente e, possivelmente, pancreatite. Estudos controlados por placebo geralmente não demonstraram aumento nesses ou de outros efeitos adversos quando comparados com placebo, mas esses estudos não têm o poder adequado para detectar eventos adversos raros, têm duração limitada de acompanhamento e usam uma variedade de esquemas de dosagem. Dados de grandes estudos de vigilância pós-comercialização sugerem que esses riscos são mínimos com as doses de hormônio de crescimento que são tipicamente usadas para terapia. Foi relatado que o tratamento com altas doses de hormônio de crescimento (71 mcg / kg / dia) acelera o início da puberdade e o fechamento epifisário em crianças com BEI, mas doses menores (34 ou 53 mcg / kg / dia) não. No geral, os efeitos adversos fisiológicos do hormônio de crescimento para pacientes com BEI são similares ou menores do que aqueles observados em crianças tratadas por deficiência de hormônio de crescimento ou síndrome de Turner. A possibilidade de um aumento do risco de câncer foi levantada e examinada de perto em estudos de longo prazo. Os dados sugerem que cada um desses riscos é muito baixo com as doses de hormônio de crescimento que são normalmente usadas.

Doses excessivas de hormônio de crescimento podem estar associadas a efeitos adversos mais significativos, como sugerem as complicações encontradas em pacientes com excesso substancial de hormônio de crescimento, como aqueles com acromegalia. Estes incluem edema, cardiomiopatia, resistência à insulina, acidente vascular cerebral, aumento da pressão intra-ocular, artropatia, hipertensão intracraniana idiopática e ginecomastia. Alguns estudos, mas não todos, de adultos com acromegalia sugeriram um aumento na incidência de neoplasia



colônica e uterina. Os riscos de administrar doses excessivas de GH exógenos podem teoricamente ser reduzidos utilizando estratégias de dosagem direcionadas para o IGF-I.

Dosagem

A dose do tratamento é divergente na literatura. Vilar sugere uma dose de 0,045 mg/kg/dia ou mais nos indivíduos com $-2DP$ ou $VC < p50$, ajustados sequencialmente pela dosagem de IGF1 até atingir altura final. Rogol sugere uma dose de aproximadamente 0,24 mg / kg / semana (cerca de 35 mcg / kg / dia), administrada uma vez por dia por injeção subcutânea. A faixa ideal de dosagem para crianças com BEI não está bem estabelecida. Em crianças pré-púberes com BEI, utiliza-se rotineiramente rGH na dose de 0,3 a 0,47 mg / kg / semana (43 a 67 mcg / kg / dia).

Doses mais altas levam a aumentos modestos na velocidade de altura a curto prazo e na altura adulta. Em um estudo multicêntrico de crianças com BEI, doses de hormônio de crescimento de 0,37 mg / kg / semana (53 mcg / kg / dia) foram significativamente mais efetivas que doses de 0,24 mg / kg / semana (35 mcg / kg / dia). A estatura adulta foi aumentada em 7,2 e 5,4 cm, respectivamente, nos dois grupos de tratamento, e 94 versus 71% estavam dentro da faixa da altura normal do adulto (dentro de 2 DP da média). Estas doses são substancialmente mais elevadas do que as utilizadas em crianças com deficiência de GH, que estão geralmente na gama de 20 a 40 mcg / kg / dia. Isso reflete a sensibilidade relativamente menor ao hormônio do crescimento em crianças com BEI.

Ajuste da dose para os níveis de IGF-I

A dose dirigida por IGF-I é uma abordagem estabelecida para o tratamento de crianças com deficiência de GH, em quem parece melhorar a eficácia e também pode evitar os riscos potenciais de doses excessivas de hormona do crescimento. A utilidade desta abordagem para crianças com



BEI é inferencial e baseada em dados preliminares. A lógica é que as crianças com ISS podem ter uma variedade de anormalidades no eixo hormônio de crescimento-IGF-I, conferindo variados níveis de resistência ao hormônio de crescimento. Alguns estudos em crianças com deficiência de hormona do crescimento ou BEI sugerem que a resposta ao GH está intimamente associada aos níveis de IGF-I durante o tratamento. Além disso, alguns efeitos colaterais do hormônio do crescimento, como artralguas e edema, estão associados a níveis suprafisiológicos de IGF-I em outras populações.

Rogol sugere ajustar a dose de hormônio de crescimento com base nos níveis de IGF-I ao tratar crianças com ISS, visando um nível de IGF-I em aproximadamente 1 SD acima da média para idade e gênero. Se os níveis de IGF-I estiverem consistentemente elevados ($> 2,5$ DP), reduziremos a dose de hormônio de crescimento [1]. Verificamos os níveis de IGF-I aproximadamente quatro semanas após o início da terapia ou mudamos a dose do hormônio de crescimento e aproximadamente a cada 6 a 12 meses depois, semelhante à abordagem que usamos para pacientes com deficiência de hormônio do crescimento. Otimização e custo-efetividade desta técnica requerem mais estudos.

Evidência preliminar que apóia a dosagem direcionada pelo IGF em crianças com ISS vem de um estudo randomizado em 102 crianças [41]. A dose da hormona do crescimento foi ajustada para produzir um nível de IGF-I de baixo alvo ($0 \pm 0,5$ DP da média para a idade e o sexo) ou um nível alvo elevado de IGF-I ($2 \pm 0,5$ SD). As crianças com o nível alvo de IGF-I mais elevado cresceram a um ritmo mais rápido, embora exigissem mais de 2,5 vezes a quantidade de hormona do crescimento (dose média de 120 mcg / kg / dia) em comparação com o grupo alvo com IGF-I baixo. Houve uma ampla gama de doses finais (até 250 mcg / kg / dia). Perfis de eventos



TJCE

Tribunal de Justiça
do Estado do Ceará



NAT-JUS

Núcleo de Apoio
Técnico ao Judiciário

adversos foram semelhantes nos dois grupos. Dentro de cada grupo de tratamento (baixo e alto IGF-I alvo), os sujeitos ISS mostraram significativamente menos crescimento do que um grupo de indivíduos com deficiência de hormônio do crescimento, consistente com a hipótese de que algumas crianças com ISS têm resistência ao hormônio do crescimento. Este estudo é consistente com outras observações que sugerem que a resposta do IGF-I à administração do hormônio do crescimento se correlaciona com a responsividade ao hormônio do crescimento em populações com ISS [42,43].

Para pacientes com BEI e resistência significativa ao hormônio do crescimento (ou seja, aqueles com níveis muito baixos de IGF-I, às vezes referidos como "insensibilidade parcial ao hormônio do crescimento" ou "deficiência parcial de IGF-I"), a melhor abordagem ao tratamento não é clara. Algumas destas crianças podem necessitar de doses mais elevadas de GH para obter uma resposta de crescimento, enquanto outras parecem responder particularmente bem às doses padrão. Além disso, este é também o grupo para o qual a substituição direta do IGF-I pode ser mais eficaz. Serão necessários ensaios clínicos para determinar os papéis do hormônio de crescimento versus IGF-I recombinante, ou hormônio de crescimento combinado com o IGF-I recombinante, em subgrupos de crianças com ISS.

Como a resposta ao tratamento é variável, a taxa de crescimento linear e o plano de tratamento devem ser reavaliados periodicamente. Rogol sugere, após um ano de terapia, reavaliar a continuação do tratamento com base na resposta de crescimento, de acordo com os seguintes parâmetros:

- Se um paciente teve uma boa resposta ao tratamento com hormônio de crescimento, continuamos o tratamento até o crescimento linear diminuir para menos de 2,0 a 2,5 cm (cerca de 1 polegada) / ano. Isso geralmente ocorre no final da puberdade, o que equivale a uma idade óssea de 13 a 13,5 anos em meninas ou 15,5 a 16 anos em meninos.



TJCE

Tribunal de Justiça
do Estado do Ceará



NAT-JUS

Núcleo de Apoio
Técnico ao Judiciário

Definimos uma boa resposta como um aumento na velocidade de 50% ou pelo menos 2,5 cm / ano acima da velocidade de altura da linha de base.

- Se um paciente tem uma resposta fraca ao hormônio do crescimento, apesar da adesão ao tratamento e dosagem apropriada de acordo com os níveis de IGF-I, então o tratamento com hormônio de crescimento deve ser interrompido e terapias alternativas devem ser consideradas. Definimos uma resposta pobre como um aumento na velocidade de altura de menos de 2,5 cm / ano, velocidade de altura menor que +1 SD, ou mudança na altura SD menor que 0,3 a 0,5 (dependendo da idade).

3. Dos tratamentos disponibilizados pelo SUS

O medicamento somatropina não é disponibilizado pelo SUS para baixa estatura idiopática. É disponibilizado pelo SUS apenas por meio do Componente Especializado da Assistência Farmacêutica (CEAF) para o tratamento de:

1. Hipopituitarismo (CID10:E23.0)- O Protocolo Clínico, onde se observa as diretrizes terapêuticas de tratamentos da Deficiência de Hormônio do Crescimento - Hipopituitarismo, está regulamentado por meio da Portaria SAS/MS nº 110 - 10/05/2010.
2. Síndrome de Turner (CID10: Q96.0, Q96.1, Q96.2, Q96.3, Q96.4, Q96.8 Q96.2, Q96.3, Q96.4, Q96.8) O Protocolo Clínico da Síndrome de Turner está regulamentado por meio da Portaria SAS/MS nº 223 de 10 de maio de 2010 Portaria SAS/MS nº 223 de 10 de maio de 2010 SAS/MS nº 223 de 10 de maio de 2010, onde se observa as diretrizes terapêuticas de tratamentos da enfermidade em questão. Esse Componente é regulamentado pela Portaria nº 1554 de 30 de julho de 20137

4. Sobre o registro pela ANVISA.

Sim, possui registro. Os usos aprovados pela ANVISA são:



1. Tratamento de longo prazo de crianças com distúrbios do crescimento devido as seguintes condições:

- Secreção insuficiente do hormônio de crescimento;
- Síndrome de Turner (doença genética que só acomete mulheres);
- Crianças nascidas pequenas para a idade gestacional que não recuperaram a altura nos primeiros quatro anos de vida;
- Síndrome de Prader-Willi.

2. Terapia de reposição em adultos com deficiência de hormônio de crescimento;

3. Tratamento de baixa estatura idiopática, (sem causa identificada).

5. Sobre a incorporação pela CONITEC

Não há demanda de incorporação pela CONITEC da inclusão do uso de somatropina para tratamento de baixa estatura idiopática.

6. Sobre a presença de Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas (PCDT) do Ministério da Saúde ou de órgão público

Existe PCDT sobre deficiência de hormônio do crescimento-hipopituitarismo, que exclui do protocolo de tratamento com somatropina os pacientes com outras causas de baixa estatura que não pela deficiência do GH.

7. Custo da medicação

Tabela de preços do medicamento – Somatropina 10 mg	
PRESCRIÇÃO – 1mg/dia ou 3UI/dia	
PREÇOS REFERENTES AO MEDICAMENTO NORDITROPIN (NOVO NORDISK)	
10 MG SOL INJ CT 1 CARP VD INC X 1,5 ML X 1 SIST APLIC PLAST.	
Preço máximo ao governo	Custo médio estimado do tratamento
– R\$ 773,91 (10mg sol inj - 1 ampola)	mensal (30 dias) - R\$ 2.321,73 (30mg sol inj - 3 ampolas)
Medicamento	<ul style="list-style-type: none"> ■ Tabela de preços do medicamento - SOMATROPINA 10 mg ■ POSOLOGIA - 1mg/dia - ■
	PREÇOS REFERENTES AO MEDICAMENTO

Contato: (85) 98529-2925/996545559 (Yury Trindade) – (85) 99689-0669 (Maria Andreína)

nat.ceara@tjce.jus.br



	NORDITROPIN (NOVO NORDISK) 10 MG SOL INJ CT 1 CARP VD INC X 1,5 ML X 1 SIST APLIC PLAST.	
PMC ICMS 18%	PMVG 18%	Custo médio estimado do tratamento mensal
R\$ 1.325,25	R\$ 773,91	R\$ 2.321,73
PMC: preço máximo ao consumidor. PMVG: preço máximo de venda ao governo. Obs: O custo médio do tratamento mensal e total é estimado com base no PMVG. TABELA CMED – Atualizada em 09/04/2018		

8. Conclusões

O tratamento de crianças e adolescentes com hormônio de crescimento para baixa estatura idiopática (BEI) é controverso por dois motivos. Primeiro, a resposta ao hormônio do crescimento é altamente variável, provavelmente devido ao perfil endocrinológico heterogêneo em crianças com BEI, e aquelas crianças que respondem ao tratamento com hormônio de crescimento podem ter apenas aumentos modestos no crescimento linear. Segundo, há poucas evidências de que a baixa estatura represente uma carga psicossocial substancial para a maioria das crianças pequenas. O possível benefício psicossocial deve ser pesado contra o custo substancial e os possíveis efeitos adversos do tratamento.

Apesar da aprovação do FDA, o uso do hormônio do crescimento para crianças e adolescentes com BEI permanece controverso e na Europa, ele não foi aprovado para esta finalidade. Diretrizes recomendam contra o uso rotineiro de hormônio de crescimento para todas as crianças com BEI. Em vez disso, a decisão sobre o uso do hormônio de crescimento deve ser tomada caso a caso após uma discussão detalhada com a criança e a família. Isso porque existem várias limitações e incertezas sobre o uso da terapia com hormônio de crescimento em crianças com BEI. A compreensão dessas limitações informa



uma abordagem prática para selecionar pacientes para terapia com hormônio de crescimento.

No caso em questão, a parte autora não anexou ao processo curva de crescimento, dados com respeito a altura atual e seu respectivo desvio padrão, altura alvo familiar, idade óssea e avaliação do estágio puberal, investigação de outras doenças, o que impossibilita a avaliação do diagnóstico de baixa estatura idiopática. Sem dados como a idade óssea, não é possível estabelecer se já há fechamento das epífises.

O tratamento com somatropina para pacientes com baixa estatura idiopática, como dito anteriormente, é bastante controverso e só deve ser instituído enquanto ainda não houve fechamento das epífises. Dessa forma, é imprescindível encaminhar o exame radiológico de idade óssea atualizada para avaliar a possibilidade de resposta. A idade óssea deve ser inferior a 12 anos para que seja iniciado o tratamento.

A paciente tem atualmente 10 anos e 8 meses de idade cronológica, caracterizando um início tardio da medicação, o que prejudica a resposta ao tratamento já controverso. Por isso, devido a resposta incerta ao tratamento, deve ser pesado o seu custo benefício. Não há menção no processo quanto a indícios de sofrimento psicológico da criança em questão pela baixa estatura. Nem tão pouco é possível afirmar que essa criança não atingirá a altura prevista em seu canal familiar pela escassez de dados anexados.

Uma vez que esses dados faltantes confirmem um prejuízo da altura de -2,25 DP e que haja sofrimento psicológico com tal condição, ainda assim o tratamento não deve ser prescrito inicialmente por 4 anos e sim reavaliado após 12 meses do seu início. Na reavaliação, o tratamento será continuado caso haja boa resposta com um aumento na velocidade de crescimento de 50% ou pelo menos 2,5 cm / ano acima da velocidade de altura da linha de base e mantido até



TJCE

Tribunal de Justiça
do Estado do Ceará



NAT-JUS

Núcleo de Apoio
Técnico ao Judiciário

o final da puberdade, o que equivale a uma idade óssea de 13 a 13,5 anos em meninas ou 15,5 a 16 anos em meninos.

As evidências científicas são discordantes quanto ao ganho estatural com o tratamento porque a altura final é influenciada por diversos fatores incluindo, fatores genéticos, nutricionais e psicossociais. Além disso é importante lembrar que o excesso de hormônio do crescimento pode ter efeitos colaterais e complicações tais como hipertensão intracraniana, epifisiólise femoral, alteração da glicemia, artropatia e miocardiopatia, embora tenham sido relatados poucos efeitos adversos nos pacientes com baixa estatura idiopática tratados. Caso haja, concessão do tratamento pelo Estado, sugerimos que sejam enviados relatórios médicos trimestrais contendo os seguidos dados:

1. Altura alvo
2. Desvio padrão da altura alvo
3. Altura atual
4. Desvio padrão da altura atual
5. Idade óssea
6. Velocidade de crescimento
7. Peso / IMC
8. Estadio puberal de Tanner

9. Referências

1. Rogol, A. Growth hormone treatment for idiopathic short stature in Up To Date. Disponível eletronicamente em:
https://www.uptodate.com/contents/growth-hormone-treatment-for-idiopathic-shortstature?search=idipopatic%20short%20stature&source=search_result&selectedTitle=2~150&usage_type=default&display_rank=2
2. Grimberg et al. Guidelines for Growth Hormone and Insulin-Like Growth Factor-I Treatment in Children and Adolescents: Growth Hormone Deficiency, Idiopathic Short Stature, and Primary Insulin-Like Growth Factor-I DeficiencyHorm Res Paediatr 2016;86:361–397. doi: 10.1159/000452150



3. Vilar, L et al. Endocrinologia Clínica- 6.ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2016
4. Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas. Deficiência de Hormônio do Crescimento – Hipopituitarismo - Portaria SAS/MS no 110, de 10 de março de 2010. (Republicada em 12.05.10)
5. Bryant J, Baxter L, Cave CB, Milne R. Recombinant growth hormone for idiopathic short stature in children and adolescents. Cochrane Database of Systematic Reviews 2007, Issue 3. Art. No.: CD004440. DOI: 10.1002/14651858.CD004440.pub2