



NOTA TÉCNICA Nº 105

Solicitante: Juiz (a) da 12ª Vara da Fazenda Pública
da Comarca de Fortaleza

Número do processo: 0118168-6.2018.8.06.0001

Data: 02/05/2018

Medicamento	x
Material	
Procedimento	
Cobertura	

SUMÁRIO

TÓPICO	Pág
1. Tema	2
2. Considerações teóricas	2
3. Eficácia do medicamento	2
4. Evidências científicas	3
5. Dos Riscos	5
6. Dos Medicamentos Disponibilizados pelo SUS	7
7. Sobre a liberação na ANVISA	8
8. Sobre a incorporação pela CONITEC	8
9. Do fornecimento da medicação pelo SUS	9
10. Custo da medicação	10
11. Conclusões	10
12. Referências	10



NOTA TÉCNICA RÁPIDA

1) Tema:

Uso do Somatotropina para o tratamento da CID 10 E25.0 Transtornos adrenogenitais congênitos associados à deficiência enzimática e CID 10 E22.8 - Outras hiperfunções da hipófise.

2) Considerações teóricas

Trata-se de nota técnica rápida (versão reduzida e mais simples por se tratar de medicação((ões)/tratamento(s)/procedimento(s) de indicação e critérios bem estabelecidos na literatura.

3) Eficácia do medicamento

A Somatotropina é um hormônio polipeptídico de origem DNA recombinante. Sua molécula tem resíduos de 191 aminoácidos e possui peso molecular entre 21000 e 23000 daltons. Há décadas ele já existe como terapêutica de reposição, mas a sua quantidade era muito pequena, uma vez que era extraído de hipófises de cadáveres. A tecnologia do DNA recombinante tornou possível a produção de um rhGH semelhante ao GH natural. Farmacodinâmica A somatotropina promove crescimento ósseo, muscular e de outros tecidos, estimula o anabolismo proteico, promovendo síntese celular das proteínas e dos ácidos nucleicos, e afeta o metabolismo adiposo e mineral. Seu efeito mais notável é a estimulação do crescimento longitudinal dos ossos. Atua também aumentando a densidade mineral óssea após a interrupção do crescimento longitudinal e o fechamento das epífises. Estes efeitos envolvem a diferenciação dos pré-condrócitos em condrócitos e a estimulação da proliferação dos osteoclastos em osteoblastos. Seus efeitos anabólicos e de promoção do crescimento são mediados, indiretamente, pela indução do fator de crescimento



insulino-símile (IGF-1). O IGF-1 produzido localmente em muitos tecidos é crítico para o crescimento.

4) Evidências científicas

Puberdade é a transição entre infância e fase adulta, caracterizada por uma série de alterações endócrinas e psicológicas, o que resulta em maturação sexual e desenvolvimento da capacidade reprodutiva. Entre as modificações observadas nesse período, destacam-se o aparecimento dos caracteres sexuais secundários, a produção dos gametas maduros e o estirão do crescimento linear. No período pós-natal, uma significativa secreção do hormônio liberador das gonadotrofinas (GnRH) de origem hipotalâmica é evidenciada, seguida de uma fase de relativa quiescência hormonal até o início da puberdade em humanos. A reativação da secreção pulsátil do GnRH com consequente ativação do eixo hipotálamo-hipófise-gonadal marca o início da puberdade (2,3). Os pulsos de GnRH estimulam a produção das gonadotrofinas, hormônio luteinizante (LH) e hormônio folículo-estimulante (FSH), pela hipófise anterior, que, por sua vez, promovem a produção dos gametas maduros e a síntese dos esteroides sexuais pelas gônadas (testosterona pelas células de Leydig testiculares e estradiol pelos folículos ovarianos). Os mecanismos envolvidos na supressão relativa da secreção de GnRH durante a infância, mantida pelo predomínio de fatores inibitórios, e a subsequente ativação puberal ainda não são totalmente compreendidos. Estudos experimentais e clínicos das décadas de 1980 e 1990 identificaram vários neurotransmissores e neuromoduladores envolvidos no controle da secreção de GnRH. Ácido gama-aminobutírico (GABA), neuropeptídeo Y (NPY), opioides endógenos, β -endorfinas, hormônio liberador de corticotrofina (CRH) e melatonina são os principais neurotransmissores inibitórios, enquanto glicina, glutamato, norepinefrina, dopamina, prostaglandinas, serotonina, fatores de crescimento derivados da glia, tais como fator transformador de crescimento (TGF- α) e fator de crescimento epidermal (EGF), que são primariamente excitatórios. O início da puberdade decorre de um mecanismo central,



marcado pelo aumento de estímulos excitatórios e concomitante redução dos aferentes inibitórios sobre a secreção pulsátil de GnRH hipotalâmico, sendo esse processo independente da inibição exercida pelos esteroides sexuais. Além dos moduladores neuronais, diversos fatores endógenos, ambientais, étnicos, nutricionais e genéticos interagem para determinar o início preciso da puberdade.

PUBERDADE PRECOCE

Classicamente, a puberdade precoce é definida como o desenvolvimento de caracteres sexuais secundários antes dos 8 anos em meninas e 9 anos nos meninos. No entanto, o limite cronológico do início da puberdade tem sido objeto de intensa discussão, uma vez que um estudo americano com 17 mil meninas demonstrou que 27,3% das meninas afro-americanas e 6,7% das meninas caucasianas apresentaram início da puberdade aos 7 anos de idade, sugerindo um ajuste na média de idade de início da puberdade. A menarca antes dos 9 anos em meninas pode ser considerada um critério adicional de precocidade sexual. A puberdade precoce pode ocorrer como resultado da secreção de esteroides sexuais, independentemente da ativação do eixo gonadotrófico (puberdade precoce independente de gonadotrofinas ou puberdade precoce periférica) ou, mais comumente, por uma ativação prematura do eixo hipotálamo-hipófise-gonadal, de forma semelhante ao desenvolvimento fisiológico, porém em idade cronológica inadequada (puberdade precoce dependente de gonadotrofinas ou puberdade precoce central – PPC). Na PPC, os caracteres sexuais secundários são concordantes com o sexo do paciente (isossexual). Ao contrário, a puberdade precoce periférica pode levar ao padrão isossexual ou heterossexual (feminização de meninos ou virilização de meninas), além da progressão desordenada dos caracteres sexuais secundários, podendo a menarca ser a primeira manifestação. Em ambas as formas de puberdade precoce, iso ou heterossexual, os esteroides sexuais determinam aceleração da velocidade de crescimento e da maturação esquelética, culminando com a fusão prematura das epífises ósseas e comprometimento da estatura final. A avaliação laboratorial é útil no diagnóstico diferencial das formas de precocidade sexual.



A somatotropina deve ter sua dose e seu esquema de administração individualizados para cada paciente e somente estabelecidos pelo médico.

Em geral, os pacientes pediátricos com deficiência de secreção do hormônio de crescimento, a dosagem recomendada é de 0,5~0,6 UI/kg de peso corporal por semana ou 12 UI/m² de superfície corpórea por semana. A dose semanal deve ser dividida em 3~6 injeções subcutâneas.

A adição de hormônio de crescimento humano recombinante ao agonista de GnRH para tratar a puberdade precoce central (PPC) é controversa. Em 1991, Oostdijk e colegas demonstraram inicialmente que após 18 meses de tratamento combinado de GnRHa e somatotropina, 3 (três) meninas com PPC e baixa velocidade de crescimento obtiveram melhora da altura. Entretanto, a Sociedade Endocrinológica Pediátrica de Lawson Wilkins e a Sociedade Européia de Endocrinologia Pediátrica sugeriram em 2009 que a adição de somatotropina não deveria ser recomendada como terapia de rotina devido à falta de ensaios randomizados controlados de larga escala para avaliar a eficácia do tratamento combinado. Desde então, pouca pesquisa foi feita sobre o tratamento adjuvante de GnRHa mais rhGH em crianças com PPC nos países ocidentais. Revisão sistemática realizada na China mostrou que o tratamento pode ser eficaz.

O Instituto Nacional para Saúde e Cuidados de Excelência do Reino Unido (NICE) recomenda o uso de somatotropina como uma opção de tratamento para crianças com deficiência de crescimento associada a qualquer uma das seguintes condições:

- Deficiência de hormônio do crescimento
- Síndrome de Turner
- Síndrome de Prader-Willi
- Insuficiência renal crônica
- Crianças nascidas pequenas para a idade gestacional com subsequente falência do crescimento aos 4 anos de idade ou mais tarde
- Deficiência do gene contendo homeobox de baixa estatura (SHOX).
-



5) Riscos

Foram observados efeitos colaterais em aproximadamente 10% das crianças de baixa estatura que participaram dos estudos clínicos. Em estudos clínicos em adultos, os efeitos colaterais foram observados em, aproximadamente, 30 a 40% dos pacientes (principalmente os relacionados à retenção de líquido). Esses eventos surgiram precocemente após o início do tratamento e sua frequência de aparecimento foi diminuindo à medida que o tempo do tratamento aumentava, raramente influenciando as atividades diárias.

Observou-se redução dos níveis de cortisol sérico relacionada à somatropina, mas a repercussão clínica derivada dessa observação ainda não está clara. De toda sorte deve-se otimizar a terapia de reposição de corticosteroides antes do início do tratamento com somatropina.

Devem-se considerar relatos de pacientes que podem desenvolver hipotireoidismo durante o tratamento com somatropina.

Foram relatadas aberrações cromossômicas in vitro durante a terapia com hormônio de crescimento, no entanto a importância clínica disso ainda é desconhecida.

Reações comuns ($>1/100$ e $\leq 1/10$: $>1\%$ e $\leq 10\%$):

O efeito comum ($> 1/100$ e $< 1/10$) relatado com o uso de somatropina foi relacionado à retenção de líquido e rigidez de extremidades. Em geral, esses efeitos adversos são de leve a moderada gravidade, aparecendo durante os primeiros meses de tratamento e diminuindo espontaneamente ou com a redução da dose.

A incidência destes efeitos adversos está relacionada à dose administrada, idade do paciente e, possivelmente, inversamente relacionada à idade do paciente no início da deficiência do hormônio de crescimento. Em crianças, é comum as reações cutâneas transitórias no local da injeção. ($> 1/100$ e $< 1/10$).

Reações incomuns ($>1/1.000$ e $\leq 1/100$: $>0,1\%$ e $\leq 1\%$):

Foram relatadas dores no local da aplicação de somatropina de forma incomum.



Reações raras ($> 1/10.000$ e $\leq 1/1.000$: $>0,01\%$ e $\leq 0,1\%$)

Foram relatados casos raros de hipertensão intracraniana benigna e diabetes mellitus tipo 2.

Durante a terapia com somatropina. Outras reações raras foram: dor de cabeça, prurido generalizado no local da aplicação, artralgia, náusea.

Reações muito raras ($\leq 1/10.000$: $\leq 0,01\%$)

Foram relatados casos muito raros de edema periférico, desenvolvimento de casos de hipertireoidismo durante o tratamento, mialgia, parestesia, síndrome do túnel do carpo, dores musculares, fraqueza, hiperglicemia, diminuição da ligação de anticorpos, leucemia, dores no abdômen, elevação do TGO, TGP e FA séricas, febre, lipoatrofia, aumento de leucócitos e ácidos graxos livres, aumento no desenvolvimento do câncer de mama, hipertireoidismo durante o tratamento, rachaduras na pele no local da aplicação.

O uso de somatropina pode formar anticorpos contra a somatropina.

6) Dos tratamentos disponibilizados pelo SUS

O Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas: Puberdade Precoce Central, N°272, de Abril/2017, recomenda as seguintes medicações para o tratamento de puberdade precoce, as quais são disponibilizadas pelo SUS:

Fármacos

- Gossereleina: seringas preenchidas de 3,6 e 10,8 mg;
- Leuproreleina: frasco-ampolas com 3,75 e 11,25 mg;
- Triptoreleina: frasco-ampolas com 3,75 e 11,25 mg;
- Acetato de medroxiprogesterona: frasco-ampolas com 150 mg/mL ou 50 mg/mL;
- Acetato de ciproterona: comprimidos de 50 mg.

Com os seguintes esquemas de Administração

- Gossereleina: 3,6 mg subcutâneo (SC) a cada mês ou 10,8 mg a cada 3 meses;

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

nat.ceara@tjce.jus.br



- Leuprorrelina: 3,75 mg intramuscular (IM) a cada mês ou 11,25 mg a cada 3 meses; 7,5 mg IM a cada mês em caso de controle clínico ou laboratorial insatisfatórios; 3,75 mg IM para o teste diagnóstico;
- Triptorrelina: 3,75 mg IM a cada mês ou 11,25 mg a cada 3 meses; 7,5 mg IM a cada mês em caso de controle clínico ou laboratorial insatisfatórios;
- Acetato de medroxiprogesterona: 50 a 150 mg IM a cada mês;
- Acetato de Ciproterona: 50 a 100 mg/m²/dia via oral (VO).

Conforme diretriz, o uso das medicações propostas na mesma demonstram que meninas tratadas antes dos 6 anos parecem ser o grupo que mais se beneficia desse tratamento, com ganho estatural de cerca de 9 a 10 cm. No caso de meninas com idade de início da puberdade de 6 a 8 anos este benefício é atenuado (ganho de cerca de 4 a 7 cm), e para meninos esse benefício não está claramente demonstrado.

7) Sobre a liberação pela ANVISA

O Somatotropina foi liberado pela ANVISA para uso nas seguintes condições:

- crianças com nanismo devido à deficiência do hormônio de crescimento e na Síndrome de Turner.

8) Sobre a incorporação pela CONITEC

A Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS – CONITEC-SUS10 é um órgão criado pela Lei nº 12.401 de 28 de abril de 2011, que alterou a Lei 8.080 de 19 de setembro de 1990, e regulamentado pelo Decreto Presidencial nº 7.646 de 21 de Dezembro de 2011, tendo por finalidade assessorar o Ministério da Saúde no processo de incorporação, exclusão ou alteração pelo SUS de novos medicamentos, produtos e procedimentos, bem como a constituição ou a alteração de protocolo clínico ou de



diretriz terapêutica, o que antes era o que antes era feito pela extinta Comissão de feito pela extinta Comissão de Incorporação de Tecnologia do Ministério da Saúde, antiga e inexistente CITEC/MS. antiga e inexistente CITEC/MS. TEC/MS.

A CONITEC emitiu relatório de recomendação sobre o tema através do Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas: Puberdade Precoce Central, N°272, de Abril/2017, o qual não contempla o uso da medicação somatotropina.

9) Do fornecimento da medicação pelo SUS

Esse medicamento pertence à Relação Nacional de Medicamentos Essenciais – RENAME e está incluído na lista de Assistência Farmacêutica do SUS na forma de apresentação solução injetável de 4UI e 12UI.

O medicamento somatotropina é disponibilizado pelo Sistema Único de Saúde (SUS) por meio do Componente Especializado da Assistência Farmacêutica (CEAF) para o tratamento de:

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.

Síndrome de Turner (CID10: Q96.0, Q96.1, 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, 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 2013



10) Custo da medicação

A Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos – CMED, que foi regulamentada pelo Decreto nº 4.766 de 26 de Junho de 2003, tem por finalidade a adoção, implementação e coordenação de atividades relativas à regulação econômica do mercado de medicamentos, voltados a promover a assistência farmacêutica à população, por meio de mecanismos que estimulem a oferta de medicamentos e a competitividade do setor.

Consoante o site da ANVISA, o medicamento possui preço registrado na CMED.

Nesta tabela, encontrasse que Somatropina - 15 UI PO LIOF CT 1 FA VD INC + 1 FA VD INC SOL DIL X 1,5 ML, para vendas para o governo, custa R\$ 358,14, o que leva a um custo anual estimado em R\$ 17190,72.

11) Conclusões

Com as evidências disponíveis até a presente data conclui-se que a adição de hormônio de crescimento humano recombinante (somatropina) ao agonista de GnRH para tratar a puberdade precoce central (PPC) é controversa. Além disso, os consensos de sociedades internacionais de pediatria são desfavoráveis a esta conduta, bem como os pareceres emitidos pelas agências de avaliação de tecnologias brasileira e britânica.

12) Referências

PORTARIA CONJUNTAP Nº 3, DE 8 DE JUNHO DE 2017. Aprova o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas da Puberdade Precoce Central. MINISTÉRIO



DA SAÚDE SECRETARIA DE ATENÇÃO À SAÚDE. BRASIL. 2017.

CAREL, Jean-Claude et al. Consensus statement on the use of gonadotropin-releasing hormone analogs in children. **Pediatrics**, v. 123, n. 4, p. e752-e762, 2009.

WANG, Mengjie et al. The efficacy of GnRHa alone or in combination with rhGH for the treatment of Chinese children with central precocious puberty. **Scientific reports**, v. 6, p. 24259, 2016.

Human growth hormone (somatropin) for the treatment of growth failure in children. Technology appraisal guidance [TA188]. NICE. Published date: 26 May 2010.

MACEDO, Delanie B. et al. Avanços na etiologia, no diagnóstico e no tratamento da puberdade precoce central. **Arq Bras Endocrinol Metab**, São Paulo, v. 58, n. 2, p. 108-117, Mar. 2014.

Bula da medicação EUTROPIN® (somatropina). ASPEN Pharma. 12/01/2018.