



**NOTA TÉCNICA Nº 128**

**Solicitante:** Juiz (a) da 3ª Vara da Infância e da Juventude

**Número do processo:** 0125348-6.2018.8.06.0001

**Data:** 21/06/2018

|              |   |
|--------------|---|
| 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. Riscos-----                                    | 6   |
| 6. Dos tratamentos disponibilizados pelo SUS----- | 7   |
| 7. Sobre a liberação na ANVISA-----               | 8   |
| 8. Sobre a incorporação pela CONITEC-----         | 9   |
| 9. Do fornecimento da medicação pelo SUS-----     | 9   |
| 10. Custo da medicação-----                       | 10  |
| 11. Conclusões-----                               | 11  |
| 12. Referências-----                              | 11  |



## NOTA TÉCNICA RÁPIDA

### 1) Tema:

Uso do Somatotropina para o tratamento da CID 10 E34 - Outros transtornos endócrinos.

### 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

O nanismo hipofisário é a baixa estatura que resulta da deficiente produção de hormônio do crescimento (GH). A deficiência de GH (DGH) pode ser isolada ou associada à deficiência de TSH, ACTH e/ou gonadotrofinas. Não há estatísticas brasileiras a respeito do nanismo hipofisário. A incidência de DGH no Reino Unido é de 1:60.000 nascidos vivos; entre escolares escoceses, a prevalência é de 1:4000; na população norte-americana, é de 1:3.480; no Japão, a incidência é de 1:80.000. A incidência é igual entre os sexos, quando consideradas causas orgânicas; quando todos os pacientes em tratamento são considerados, a proporção M:F pode variar de 1,6:1 até 3:1.

O retardo de crescimento é o sinal mais comum de DGH na infância. A variedade da apresentação do quadro clínico dependem da idade de início e do grau da deficiência. Crianças com doença moderada apresentam sinais clínicos após os 6 meses. Em geral, elas têm peso normal ao nascer e comprimento discretamente menor que a média. A velocidade de crescimento diminui progressivamente, e a idade óssea é atrasada. Há aumento da gordura periabdominal, diminuição da massa muscular, retardo da dentição, cabelos finos, crescimento deficiente das unhas e voz fina, devida à hipoplasia da faringe. Em casos graves de DGH congênita, hipoglicemia, micropênis nos meninos e hiperbilirrubinemia direta podem estar presentes no período neonatal.

Apesar do avanço na terapêutica da DGH, cujo tratamento com rhGH está disponível desde 1986, o seu diagnóstico ainda é controverso. Na tentativa de formular um consenso, grupos de especialistas discutem e propõem ferramentas clínicas e laboratoriais para identificar adequadamente e tratar a DGH. Alvo de críticas, esses consensos ainda têm muito a ser desenvolvido, para então tornar mais clara a tarefa de identificar o paciente com baixa estatura por DGH.

O diagnóstico definitivo da DGH é freqüentemente limitado e relegado a testes diagnósticos, que, na sua maioria, são não-fisiológicos, arbitrários, invasivos, arriscados, sujeitos aos efeitos idade-dependente e sexo-dependente, à interferência da obesidade



e de problemas psiquiátricos, como depressão (20) e a uma considerável variabilidade interensaio.

A base fundamental para o diagnóstico devem ser as medidas antropométricas (exceto em neonatos). Aferição e registro de peso, altura e determinação da velocidade de crescimento, pelo menos por 6 meses, idealmente por 1 ano, devem ser realizadas no acompanhamento dos pacientes. Equipamentos e curvas de crescimento adequados devem ser empregados para tal. A baixa estatura, juntamente com o retardo de crescimento, são as características clínicas mais importantes para sugerir o diagnóstico de DGH. Na ausência de disfunção hipofisária, seriam desnecessários testes de secreção de GH em crianças com velocidade de crescimento normal. Já uma significativa desaceleração do crescimento, mesmo em crianças de estatura normal, pode levar à suspeita de DGH, se afastadas outras causas. Alguns dos critérios para que DGH seja considerada são, na ausência de causas associadas, os seguintes: baixa estatura grave (altura abaixo de 3 desvios-padrão (DP) para a média da idade; altura entre 2 e 3 DP da média para a idade, com desaceleração do crescimento (velocidade de crescimento no percentil 25 para a idade); retardo de crescimento grave (velocidade de crescimento no percentil 5 para a idade); altura abaixo de 2 DP e velocidade de crescimento, em 1 ano, abaixo de 1 DP para idade ou diminuição de mais de 0,5 DP da altura em 1 ano, em criança maior de 2 anos de idade; na ausência de baixa estatura, velocidade crescimento abaixo de 2 DP por mais de 1 ano ou abaixo de 1,5 DP por mais de 2 anos; altura abaixo de 1,5 DP da altura alvo  $(\text{altura do pai} + \text{altura da mãe} + 13\text{cm})/2$  7,5cm para meninos e  $(\text{altura da mãe} + \text{altura do pai} - 13\text{cm})/2$  6,0cm para meninas. Além disso, condições predisponentes como irradiação de crânio, trauma ou infecção do sistema nervoso central, defeitos de linha média, consangüinidade ou familiar afetado, outras evidências de disfunção hipofisária (deficiência de outras trofinas hipofisárias). No neonato, hipoglicemia, icterícia prolongada, micropênis ou trauma no parto podem ocorrer.

O tratamento da deficiência de GH foi realizado inicialmente com a administração de GH obtido a partir da hipófise de cadáveres humanos. Esta forma de tratamento foi



suspensa em 1985 por estar relacionada à ocorrência da doença de Creutzfeldt-Jakob (encefalopatia). Nesse mesmo período tornou-se disponível a somatropina humana recombinante, forma biossintética que substituiu o tratamento anterior. A utilização da somatropina humana recombinante para tratamento da deficiência de GH foi avaliada em um ensaio clínico randomizado e em estudos de séries de casos. Setenta e sete crianças com baixa estatura foram submetidas a testes provocativos de secreção de GH e então randomizadas de acordo com a resposta dos testes para tratamento com diferentes doses de somatropina ou não tratamento durante 1 ano. O estudo mostrou melhora no desvio padrão da altura e na velocidade de crescimento nos subgrupos tratados com somatropina. No entanto, esse estudo apresenta desenho complicado, não há descrição do método de randomização e os avaliadores não eram cegos para o tratamento.

Os estudos de coorte, embora não apresentem grupo de comparação e tenham sido realizados a partir de banco de dados da indústria farmacêutica, representam a principal evidência de benefício do tratamento com somatropina em crianças com deficiência de hormônio do crescimento. No estudo de Cutfield e colaboradores houve melhora do desvio padrão (DP) da altura de -3,1 DP pré-tratamento para -1,5 DP após tratamento por uma mediana de 8,1 anos. No estudo de August e colaboradores houve melhora de -2,6 DP para 1,3 DP após tempo médio de tratamento de 4,5 anos.

Em análise de custo-efetividade, realizada pelo sistema de saúde inglês a partir do resultado dos estudos publicados, o tratamento com somatropina em crianças com deficiência de GH foi considerado custo-efetivo.

O Instituto Nacional para Saúde e Cuidados de Excelência do Reino Unido (NICE) recomenda o uso de somatropina 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 – HIPOPITUITARISMO, do Ministério da Saúde, recomenda o uso de Somatropina, com os seguintes critérios de inclusão:

Crianças e Adolescentes



- Idade, peso e altura atuais
- Peso e comprimento ao nascer, idade gestacional\*
- Velocidade de crescimento no último ano ou curva de crescimento (preferencial) em crianças maiores de 2 anos
- Estadiamento puberal
- Altura medida dos pais biológicos\*
- RX mãos e punhos para idade óssea
- IGF-1, glicemia, TSH E T4 Total ou livre (e demais exames do eixo hipofisário no caso de panhipopituitarismo) e as reposições hormonais realizadas
- Exame de imagem (RNM de hipófise, preferencial)
- 2 testes para GH com data e estímulos diferentes (informar se realizado priming com estradiol ou testosterona). Nos casos com alterações anatômicas pode se aceitar um teste.
- em lactentes, sinais e sintomas de deficiência de GH/hipopituitarismo (hipoglicemia, icterícia prolongada, micropênis, defeitos de linha média), pode-se aceitar um teste.

\* na impossibilidade de fornecer tais dados, em casos de crianças adotivas, por exemplo, justificar a não inclusão dos mesmos.

A disponibilização deve ser feita através de Centro de Referência para a avaliação e monitorização clínica das respostas terapêuticas, decisões de interrupção de tratamento, avaliação de casos complexos e de diagnóstico difícil.

## 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.

---

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

[nat.ceara@tjce.jus.br](mailto:nat.ceara@tjce.jus.br)





## **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 com o título ampliação de concentrações de somatropina para o tratamento de pacientes com síndrome de Turner e de pacientes com deficiência de hormônio de crescimento – Hipopituitarismo, Nº 297, em Outubro/2017, tendo deliberado por unanimidade recomendar a ampliação das concentrações de somatropina para até 30 UI no tratamento da síndrome de Turner e deficiência de hormônio do crescimento – hipopituitarismo

## **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 somatropina 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\$ 17.190,72.



## 11) Conclusões

Com as evidências disponíveis até a presente data conclui-se que o uso de hormônio de crescimento humano recombinante (somatropina) para tratar a deficiência do hormônio do crescimento em crianças é custo-efetiva. Entretanto, há de se observar os critérios de inclusão e exclusão de doentes, a duração e a monitorização do tratamento, bem como para a verificação periódica das doses de medicamento(s) prescritas e dispensadas, e da adequação de uso e do acompanhamento pós-tratamento. Os exames apresentados quando da emissão deste parecer são insuficientes para incluir a paciente em questão no tratamento proposto, conforme PORTARIA Nº 110, DE 10 DE MARÇO DE 2010. PROTOCOLO CLÍNICO E DIRETRIZES TERAPÊUTICAS – HIPOPITUITARISMO, do Ministério da Saúde.

Conforme portaria, recomenda-se o encaminhamento a Centro de Referência para a avaliação e monitorização clínica das respostas terapêuticas, decisões de interrupção de tratamento, avaliação de casos complexos e de diagnóstico difícil.

## 12) Referências

SILVA, Lissandra Pedroso da. Perfil do nanismo hipofisário no Hospital de Clínicas de Porto Alegre e reteste dos pacientes com deficiência isolada idiopática de hormônio do crescimento. 2004. 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.

Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. PORTARIA Nº 110, DE 10 DE MARÇO DE 2010. PROTOCOLO CLÍNICO E DIRETRIZES TERAPÊUTICAS – HIPOPITUITARISMO. BRASIL, 2010.



CONITEC. Ampliação de concentrações de somatropina para o tratamento de pacientes com síndrome de Turner e de pacientes com deficiência de hormônio de crescimento – Hipopituitarismo, Nº 297, em Outubro/2017.

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.

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