

NÚCLEO DE APOIO TÉCNICO DO JUDICIÁRIO – NAT JUS GOIÁS

NOTA TÉCNICA

Hormônio do Crescimento - Somatropina

Assunto: indicação do medicamento somatropina para o tratamento da deficiência de hormônio do crescimento

Nomes comerciais: Biomatrop, Eutropin, Genotropin, Hormotrop, Norditropin, Omnitrop, Saizen.

1 Considerações Iniciais

Trata-se de pedido de esclarecimento a respeito do uso do medicamento Somatropina para o tratamento da deficiência do hormônio do crescimento.

Com o objetivo de dar respostas às questões formuladas, faz-se necessário esclarecer preliminarmente algumas questões de natureza conceitual, técnica e científica.

2 Da Doença

A Deficiência de Hormônio do Crescimento (GH) pode ser congênita ou adquirida. As causas congênitas são menos comuns e podem ou não estar associadas a defeitos anatômicos. As causas adquiridas incluem tumores e doenças infiltrativas da região hipotálamo hipofisária, tratamento cirúrgico de lesões hipofisárias, trauma, infecções e infarto hipofisário ou radioterapia craniana^{3,4}. A deficiência de GH ocorre de maneira isolada ou em associação a outras deficiências de hormônios hipofisários. O diagnóstico da doença se divide em diagnóstico clínico e laboratorial. Os principais achados clínicos em crianças e adolescentes com deficiência de GH são baixa estatura e redução da velocidade de crescimento. Já o diagnóstico laboratorial leva em consideração a dosagem de IGF-1 e testes provocativos da secreção de GH.

3 Do tratamento

O tratamento da deficiência de hormônio de crescimento baseia-se na suplementação hormonal. Tem por objetivo atingir boa altura na vida adulta, permitir uma rápida normalização (*catch up*) do crescimento, atingir pico de massa óssea satisfatório, permitir à criança qualidade de vida satisfatória, permitir que a criança entre na puberdade com uma altura normal, ou atingir uma altura que permita uma puberdade normal¹.

4 Do Medicamento

Somatropina (hormônio do crescimento, GH) é o hormônio do crescimento humano produzido por tecnologia de DNA recombinante, sendo idêntico ao hormônio de crescimento produzido naturalmente pelo corpo. Os seus principais efeitos são a estimulação do crescimento somático e esquelético e a influência pronunciada nos processos metabólicos do corpo. O objetivo do tratamento é a normalização da composição corporal, resultando em aumento na massa corporal magra e decréscimo na massa gordurosa. A Somatropina exerce a maior parte de suas ações através do fator de crescimento semelhante à insulina (IGF-1).

Está indicado em bula para os seguintes tratamentos:

- Deficiência de crescimento causada por insuficiência de hormônio de crescimento;
- Deficiência de crescimento em meninas, causada por disgenesia gonadal (Síndrome de *Turner*);
- Deficiência de crescimento em crianças pré púberes devido à doença renal crônica;
- Deficiência de crescimento em crianças nascidas pequenas para a idade gestacional (PIG) e que não conseguiram recuperar a estatura até os 2 anos de idade;
- Deficiência de crescimento em crianças, causada pela Síndrome de Noonan.

¹ https://diretrizes.amb.org.br/_BibliotecaAntiga/baixa-estatura-por-deficiencia-do-hormonio-de-crescimento-tratamento.pdf

É fabricado por vários laboratórios e não possui apresentação genérica.

Possui registro na ANVISA e está incorporado no SUS, contemplado no Componente Especializado da Assistência Farmacêutica do SUS, sendo sua dispensação condicionada aos critérios do PCDT (Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas) do Ministério da Saúde para Deficiência de Hormônio do Crescimento – Hipopituitarismo e PCDT da Síndrome de Turner. Sua dispensação é atribuição do Estado de Goiás, que vem fornecendo este medicamento para o tratamento das doenças classificadas pelo CID10 (Código Internacional de Doenças, ou Classificação Estatística Internacional de doenças e problemas relacionados à saúde) E23.0, Q96.0, Q96.1, Q96.2, Q96.3, Q96.4, Q96.8.

Do Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas Deficiência de Hormônio do Crescimento – Hipopituitarismo, do Ministério da Saúde

A Portaria Conjunta nº 28, de 30 de novembro de 2018, do Ministério da Saúde/SAS/Secretaria de ciência, tecnologia e insumos estratégicos, aprova o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas da Deficiência do Hormônio de Crescimento – Hipopituitarismo².

O Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas (PCDT) da deficiência de hormônio do crescimento – hipopituitarismo traz que serão incluídos neste protocolo de tratamento os pacientes que apresentarem diagnóstico de deficiência de GH, conforme critérios diagnósticos estabelecidos neste documento, e que também apresentem:

Crianças e adolescentes:

- *deficit* de crescimento;
- deficiência comprovada de GH (por meio de dois testes de estímulo quando houver deficiência isolada sem alteração anatômica de hipófise; por uma dosagem de GH em hipoglicemia em caso de sintomas presentes quando lactente; por meio de 1 teste de estímulo na presença de múltiplas deficiências hormonais (pan-hipopituitarismo) ou lesão hipofisária.

² http://conitec.gov.br/images/Protocolos/PCDT_DeficienciadoHormoniodeCrescimento_2018.pdf

Adultos:

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

Este PCDT traz como critérios de exclusão, os pacientes que apresentarem qualquer uma das seguintes condições: doença neoplásica maligna ativa; doença aguda grave (com mais de 1 mês de evolução e que repercute nas funções vitais do indivíduo); hipertensão intracraniana benigna; retinopatia diabética proliferativa ou pré-proliferativa; intolerância ao uso do medicamento; outras causas de baixa estatura para crianças; adolescentes com displasias esqueléticas, síndrome de Turner (em meninas) e doenças crônicas.

O Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas do Ministério da Saúde traz como fármaco a Somatropina injetável 4 UI, 12UI, 15UI, 16UI, 18UI, 24UI e 30UI.

5 Do preço do medicamento

Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos – CMED da ANVISA, 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. Tal fato tem como propósito a diferenciação dos preços praticados entre os segmentos público e privado. Consoante as informações obtidas na

página eletrônica da ANVISA, tabela da CMED atualizada em 24/04/2019, o medicamento possui preço máximo de venda ao governo registrado na CMED, sob ICMS de 17%, nos valores de:

- Somatropina 4 UI – R\$ 133,60 (cento e trinta e três reais e sessenta centavos) para a apresentação 4 UI, pó liofilizado para solução injetável (CAP);
- Somatropina 12 UI – R\$ 392,84 (trezentos e noventa e dois reais e oitenta e quatro centavos) para a apresentação 12 UI, pó liofilizado para solução injetável (CAP);
- Somatropina 15 UI – R\$ 445,27 (quatrocentos e quarenta e cinco reais e vinte e sete centavos) para a apresentação 15 UI pó liofilizado para solução injetável, frasco contendo 1,5 ml;
- Somatropina 16 UI – R\$ 472,56 (quatrocentos e setenta e dois reais e cinquenta e seis centavos) para a apresentação 16 UI pó liofilizado para solução injetável, frasco contendo 1 mL;
- Somatropina 36 UI – R\$ 1.034,89 (Um mil e trinta e quatro reais e oitenta e nove centavos) para a apresentação 36 UI, pó liofilizado, 01 caneta preenchida + solução diluição de 1 mL.

6 Considerações Finais

Somatropina em bula está indicado para o tratamento da deficiência de crescimento causada por insuficiência de hormônio de crescimento; deficiência de crescimento em meninas, causada por disgenesia gonadal (Síndrome de *Turner*); deficiência de crescimento em crianças pré púberes devido à doença renal crônica; deficiência de crescimento em crianças nascidas pequenas para a idade gestacional (PIG) e que não conseguiram recuperar a estatura até os 2 anos de idade; deficiência de crescimento em crianças, causada pela Síndrome de *Noonan*.

Segundo a Sociedade Brasileira de Endocrinologia:

“o tratamento de reposição (substituição) com GH está indicado em todo indivíduo, independente da faixa etária, que apresente deficiência da produção de GH pela hipófise. A deficiência de GH

pode ter início na infância (nanismo hipofisário) ou na vida adulta, conseqüente, por exemplo, a um tumor da hipófise. Na infância, o GH também pode ser benéfico na baixa estatura em meninas com Síndrome de Turner, em crianças nascidas pequenas para a idade gestacional, nos portadores da Síndrome de Prader-Willi, em crianças com insuficiência renal crônica, entre outros³”.

Agências reguladoras na Europa e América do Norte têm autorizada a sua utilização para determinadas condições com base em dados que indicam a segurança e eficácia. As atuais condições aprovadas nos EUA incluem: deficiência do hormônio do crescimento (GHD), baixa estatura idiopática (ISS), síndrome de Turner (TS), síndrome de Prader-Willi (PWS), insuficiência renal crônica (IRC), crianças pequenas para a idade gestacional (PIG) e Síndrome de Noonan⁴.

Artigo científico de revisão de literatura atualizado em outubro de 2018, intitulado *Growth hormone treatment for idiopathic short stature* (Tratamento com hormônio de crescimento para baixa estatura idiopática) diz que o hormônio de crescimento (Somatropina) é aprovado pela *Food and Drug Administration* (FDA), agência regulatória de medicamentos dos Estados Unidos da América, para crianças com baixa estatura idiopática (ISS) cuja altura atual é inferior a -2,25 desvios padrão (DP) da média, nos quais é improvável que a altura adulta prevista fique dentro da faixa normal, e as epífises não estão fechadas⁵. Diz, ainda, que existem várias limitações e incertezas sobre o uso do hormônio de crescimento para crianças com baixa estatura idiopática (ISS) que devem ser incorporadas nas decisões sobre o tratamento de uma criança individual; que o tratamento de crianças com baixa estatura idiopática (ISS) com hormônio de crescimento é controverso devido à variável eficácia e altos custos; que a altura adulta de crianças com ISS tratados com hormônio de crescimento se correlaciona com a idade mais jovem e altura mais alta no início da terapia com hormônio de crescimento, pais mais altos e maior resposta de crescimento durante o primeiro ano de tratamento, e que as decisões sobre o tratamento com hormônio de

³ ENDOCRINOLOGIA, Sociedade Brasileira de. **Tirando Dúvidas sobre Uso de GH**. 2016. Disponível em: <<https://www.endocrino.org.br/tirando-duvidas-sobre-uso-de-gh/>>. Acesso em: 10 julho 2018

⁴ Hardin, D. S. Treatment of short stature and growth hormone deficiency in children with somatropin (rDNA origin). **Biologics: Targets and Therapy** 2008;2(4) 655-661.

⁵ https://www.uptodate.com/contents/growth-hormone-treatment-for-idiopathic-short-stature?search=hgh&source=search_result&selectedTitle=7~148&usage_type=default&display_rank=6

crescimento devem incluir considerações sobre esses fatores; que o tratamento com hormônio de crescimento é susceptível de produzir ganhos modestos em altura em comparação com nenhum tratamento (um aumento na altura adulta de aproximadamente 4 a 6 cm); e que quando o tratamento é escolhido para crianças com baixa estatura idiopática (ISS), sugere um esquema de dosagem que ajusta as doses com base nos níveis de fator de crescimento semelhante à insulina 1 (IGF-1), semelhantes aos usados em crianças com deficiência de hormônio do crescimento (Grau 2C).

O medicamento Somatropina possui registro na ANVISA, está incorporado no SUS, contemplado no Componente Especializado da Assistência Farmacêutica do SUS, sendo sua dispensação condicionada aos critérios do PCDT (Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas) do Ministério da Saúde para Deficiência de Hormônio do Crescimento – Hipopituitarismo e PCDT da Síndrome de Turner. Sua dispensação é atribuição do Estado de Goiás, que fornece este medicamento para o tratamento das doenças classificadas pelo CID10 (Código Internacional de Doenças, ou Classificação Estatística Internacional de doenças e problemas relacionados à saúde) E23.0, Q96.0, Q96.1, Q96.2, Q96.3, Q96.4, Q96.8. É fabricado por vários laboratórios e não possui apresentação genérica.

O uso da somatropina para situações em que há deficiência do hormônio do crescimento é classificado como *on label*.

A Portaria Conjunta nº 28, de 30 de novembro de 2018, do Ministério da Saúde/SAS/Secretaria de ciência, tecnologia e insumos estratégicos, aprova o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas da Deficiência do Hormônio de Crescimento – Hipopituitarismo⁶. Este Protocolo traz como fármaco a Somatropina injetável 4 UI, 12UI, 15UI, 16UI, 18UI, 24UI e 30UI, e diz que serão incluídos para tratamento os pacientes que apresentarem diagnóstico de deficiência de GH, conforme critérios estabelecidos neste documento.

⁶ http://conitec.gov.br/images/Protocolos/PCDT_DeficienciadoHormoniodeCrescimento_2018.pdf

O fato de o quadro clínico de um indivíduo não preencher os critérios de inclusão estabelecidos em Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas estabelecidos pelo Ministério da Saúde não significa que exista contraindicação absoluta de uso de um determinado medicamento. É importante se considerar também os resultados de estudos científicos mais atuais e também as recomendações das Sociedades Médicas Nacionais e Internacionais.

No caso de pacientes que necessitam de medicamentos de uso contínuo, é importante a observação da orientação do Parecer CFM n. 12/2006 do comparecimento às consultas médicas em intervalos de, no máximo, 90 (noventa) dias e, que as prescrições sejam feitas quando do momento destas consultas. Tal orientação visa evitar que prescrições sejam consideradas após longo prazo de emissão, tendo em vista possíveis mudanças no quadro clínico dos pacientes com o passar do tempo.

Considerando o uso de medicamento de uso contínuo, caso os magistrados entendam por bem deferir o pedido, sugerimos que seja determinada a dispensação periódica, com revisão em tempos determinados, evitando-se desperdício de medicamentos em caso de suspensão da medicação ou falecimento do paciente.

Goiânia, 07 de maio de 2019.

NAT JUS GOIÁS