

Nota Técnica 8800

Data de criação: 04/08/2020 14:50:32

Data de conclusão: 04/08/2020 14:55:23

Paciente

Idade:

14 anos

Sexo:

Masculino

Cidade:

Viamão/RS

Dados do Processo

Vara/Serventia:

2ª Vara Federal de Porto Alegre

Diagnóstico

Diagnóstico:

PIG - Pequeno para a idade gestacional

CID:

P05.1 - Pequeno para a idade gestacional

Meio(s) confirmatório(s) do diagnóstico já realizado(s):

Laudo médico, medidas antropométricas, raio-x de idade óssea.

Descrição da Tecnologia

Tipo da Tecnologia:

Medicamento

Princípio Ativo:

SOMATROPINA - Hormônio do Crescimento

Via de administração:

INTRAMUSCULAR / SUBCUTÂNEA

Posologia:

Somatropina humana 4 U/ml, 30 ampolas/mês. 1 ml toda noite.

Uso contínuo?

Sim

Duração do tratamento:

(Indeterminado)

Registro na ANVISA?

Sim

Situação do registro:

Ativo

Indicação em conformidade com a aprovada no registro?

Não

Oncológico?

Não

Previsto em Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas do Ministério da Saúde para a situação clínica do demandante?

Não

O medicamento está disponível no SUS?

Sim

Outras Tecnologias Disponíveis

Tecnologia:

SOMATROPINA - Hormônio do Crescimento

Descrever as opções disponíveis no SUS/Saúde Suplementar:

Não há opções disponíveis no SUS.

Em caso de medicamento, descrever se existe Genérico ou Similar:

Sim, existem genéricos e similares previstos na Lista de Preços de Medicamentos da ANVISA.

Custo da Tecnologia

Tecnologia:

SOMATROPINA - Hormônio do Crescimento

Laboratório:

LABORATÓRIO QUÍMICO FARMACÊUTICO BERGAMO LTDA

Marca Comercial:

HORMOTROP

Apresentação:

SOMATROPINA 4 UI PO LIOF CT FA VD INC + DIL BACTERIOSTATICO X 1ML

Preço de Fábrica:

-

Preço Máximo de Venda ao Governo:

41,71

Preço Máximo ao Consumidor:

-

Custo da Tecnologia - Tratamento Mensal

Tecnologia:

SOMATROPINA - Hormônio do Crescimento

Dose Diária Recomendada:

1ml/dia

Preço Máximo de Venda ao Governo:

-

Preço Máximo ao Consumidor:

-

Fonte do custo da tecnologia:

LISTA DE PREÇOS DE MEDICAMENTOS - ANVISA

Evidências e resultados esperados

Tecnologia:

SOMATROPINA - Hormônio do Crescimento

Evidências sobre a eficácia e segurança da tecnologia:

O hormônio do crescimento (do inglês, growth hormone ou GH) é um polipeptídeo produzido e secretado por células especializadas localizadas na hipófise anterior, cuja principal função é a promoção do crescimento e desenvolvimento corporal; além disso, participa da regulação do metabolismo de proteínas, lipídeos e carboidratos. O hormônio do crescimento humano recombinante (somatropina) está disponível desde 1985, logo após o GH de hipófises humanas cadavéricas ter sido retirado de uso devido à sua associação com a transmissão da doença de Creutzfeldt-Jakob [\(6\)](#). A somatropina é produzida pela tecnologia do DNA recombinante e possui uma sequência idêntica à do GH humano [\(7\)](#).

A resposta ao tratamento com somatropina segue controversa, em especial entre crianças com baixa estatura diagnosticadas com PIG ao nascimento, como ocorrido com o caso em tela [\(8,9\)](#). Revisão sistemática e metanálise buscou ensaios clínicos randomizados (ECRs) acerca do impacto em longo-prazo da utilização de somatropina em crianças com baixa estatura (em média, estatura inferior a -2,7 desvios-padrão) diagnosticadas com PIG [\(8\)](#). Foram encontrados quatro ECRs, totalizando 391 crianças pré-púberes com idades entre 7,9 e 10,7 anos. Depois de, em média, 7 anos de tratamento com somatropina, os participantes ganharam cerca de +1 desvio-padrão (equivalente a aproximadamente 6 cm) de estatura (-1,5 vs. -2,4 desvio-padrão; $P < 0,0001$). Ademais, sabe-se que a eficácia do tratamento depende da dose utilizada, mas também da idade do paciente, do estágio puberal e da sua estatura esperada (calculada a partir da estatura dos pais). Nessa linha, não foram encontrados ECRs, controlados por placebo, envolvendo crianças e pré-adolescentes, púberes, com idade mais próxima a idade do caso em tela.

Com relação ao impacto da somatropina no perfil metabólico e composição corporal, um estudo avaliou os efeitos do tratamento com somatropina na composição corporal e metabolismo lipídico de 79 crianças com baixa estatura diagnosticadas com PIG ao nascimento (10). A comparação deu-se entre as mesmas crianças antes e, em média, 6 anos depois do tratamento com somatropina. Ao longo do seguimento, percebeu-se normalização do índice de massa corporal e foi observada redução de colesterol. Ambos achados estatisticamente significativos, mas clinicamente incertos dado que o estudo não foi controlado por crianças que não fizeram uso de somatropina. Além disso, encontrou-se associação entre uso de somatropina e redução da sensibilidade à insulina, bem como aumento da glicemia em jejum e redução da tolerância à glicose durante o teste oral de tolerância à glicose (10,11). Tais alterações não foram associadas ao diagnóstico de diabetes mellitus e os efeitos deletérios foram reversíveis após a interrupção da terapêutica..

Por fim, a prescrição de somatropina também tem como justificativa da prescritora o impacto positivo em aspectos psicossociais do caso em tela. Com relação ao impacto da somatropina na qualidade de vida e funcionamento psicossocial de crianças com baixa estatura diagnosticadas com PIG ao nascimento, foram encontrados três estudos de seguimento com reduzido número de participantes e sem grupo controle (12–14). Em um deles, ECR, multicêntrico e duplo cego, 79 crianças (de 3 a 11 anos de idade) foram divididas em dois grupos: um grupo foi manejado com somatropina na dose de 0,033 e outro fez uso de somatropina na dose de 0,067 mg/kg/dia (14). Independentemente da dose utilizada, verificou-se aumento estatisticamente significativo do escore em questionário avaliando qualidade de vida ($P < 0,001$); tem-se, contudo, que a diferença encontrada de escores não representou melhora clínica na qualidade de vida dos participantes. Dessa forma, as evidências acerca do potencial da somatropina em melhorar qualidade de vida são, no momento, insuficientes.

Benefício/efeito/resultado esperado da tecnologia:

Ver benefícios no item anterior.

Recomendações da CONITEC para a situação clínica do demandante:

Não avaliado

Conclusão

Conclusão Justificada:

Não favorável

Conclusão:

O tratamento com somatropina para crianças com baixa estatura diagnosticadas com PIG ao nascimento é controverso. Foram encontrados quatro ensaios clínicos randomizados, de qualidade moderada, somando um número de participantes relativamente pequeno. Tais estudos mostraram que, depois de, em média, 7 anos de tratamento houve ganho de estatura equivalente a aproximadamente 6 cm se comparado ao grupo controle. Contudo, não se pode esperar resultado similar para o caso em tela, dado que púberes (com idade e estágio do desenvolvimento semelhantes ao autor do processo) não foram incluídos nos estudos.

Evidências suportando impacto positivo da somatropina em composição corporal, perfil metabólico, funcionamento psicossocial e qualidade de vida são frágeis no que tange crianças e inexistente se considerados pré-adolescentes. Ademais, não está claro se o pequeno ganho esperado em estatura é substancial o suficiente para compensar injeções frequentes ou diárias por vários anos em crianças que não tem deficiência hormonal evidenciada. Por fim, o custo do

hormônio do crescimento é substancial e é uma questão de debate se os ganhos de altura justificam a despesa. Se um grande número de crianças com baixa estatura procurasse tratamento com hormônio do crescimento, haveria implicações significativas nos custos.

Há evidências científicas?

Sim

Justifica-se a alegação de urgência, conforme definição de Urgência e Emergência do CFM?

Não

Referências bibliográficas:

1. Organização Mundial da Saúde (OMS). Curva de Crescimento, meninos 5 a 19 anos (percentis). [Internet]. [citado 4 de julho de 2020]. Disponível em: https://www.who.int/growthref/cht_hfa_boys_perc_5_19years.pdf?ua=1
2. Organização Mundial da Saúde (OMS). Curva de Crescimento, meninos 5 a 19 anos (z-scores). [Internet]. [citado 4 de julho de 2020]. Disponível em: https://www.who.int/growthref/cht_hfa_boys_z_5_19years.pdf?ua=1
3. Clayton P, Cianfarani S, Czernichow P, Johannsson G, Rapaport R, Rogol A. Management of the child born small for gestational age through to adulthood: a consensus statement of the International Societies of Pediatric Endocrinology and the Growth Hormone Research Society. *J Clin Endocrinol Metab.* 2007;92(3):804–10.
4. Alan D Rogol EJR. Growth hormone treatment for children born small for gestational age [Internet]. Uptodate; 2019. Disponível em: https://www.uptodate.com/contents/growth-hormone-treatment-for-children-born-small-for-gestational-age?search=%22small%20for%20gestational%20age%22%20AND%20%22short%20stature%22&source=search_result&selectedTitle=1~23&usage_type=default&display_rank=1
5. Olbertz DM, Mumm R, Wittwer-Backofen U, Fricke-Otto S, Pyper A, Otte J, et al. Identification of growth patterns of preterm and small-for-gestational age children from birth to 4 years—do they catch up? *J Perinat Med.* 2019;47(4):448–54.
6. Ministério da Saúde. Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas da Deficiência do Hormônio de Crescimento - Hipopituitarismo. [Internet]. 2018 [citado 4 de julho de 2020]. Disponível em: http://conitec.gov.br/images/Protocolos/PCDT_DeficienciadoHormoniodeCrescimento_2018.pdf
7. Grimberg A, DiVall SA, Polychronakos C, Allen DB, Cohen LE, Quintos JB, 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 deficiency. *Horm Res Paediatr.* 2016;86(6):361–97.
8. Maiorana A, Cianfarani S. Impact of growth hormone therapy on adult height of children born small for gestational age. *Pediatrics.* 2009;124(3):e519–31.
9. Deodati A, Cianfarani S. The rationale for growth hormone therapy in children with short stature. *J Clin Res Pediatr Endocrinol.* 2017;9(Suppl 2):23.
10. Sas T, Mulder P, Hokken-Koelega A. Body composition, blood pressure, and lipid metabolism before and during long-term growth hormone (GH) treatment in children with short stature born small for gestational age either with or without GH deficiency. *J Clin Endocrinol Metab.* 2000;85(10):3786–92.
11. Sas T, Mulder P, Aanstoot HJ, Houdijk M, Jansen M, Reeser M, et al. Carbohydrate metabolism during long-term growth hormone treatment in children with short stature born small for gestational age. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2001;54(2):243–51.
12. Bannink EM, Van Pareren YK, Theunissen NC, Raat H, Mulder PG, Hokken-Koelega AC. Quality of life in adolescents born small for gestational age: does growth hormone make a

[difference? Horm Res Paediatr. 2005;64\(4\):166–74.](#)

[13. van Pareden YK, Duivenvoorden HJ, Slijper FS, Koot HM, Hokken-Koelega AC. Intelligence and psychosocial functioning during long-term growth hormone therapy in children born small for gestational age. J Clin Endocrinol Metab. 2004;89\(11\):5295–302.](#)

[14. Bannink E, Djurhuus C, Christensen T, Jøns K, Hokken-Koelega A. Adult height and health-related quality of life after growth hormone therapy in small for gestational age subjects. J Med Econ. 2010;13\(2\):221–7.](#)

[15. Christensen T, Buckland A, Bentley A, Djurhuus C, Baker-Searle R. Cost-effectiveness of somatropin for the treatment of short children born small for gestational age. Clin Ther. 2010;32\(6\):1068–82.](#)

[16. Christensen T, Fidler C, Bentley A, Djurhuus C. The cost-effectiveness of somatropin treatment for short children born small for gestational age \(SGA\) and children with growth hormone deficiency \(GHD\) in Sweden. J Med Econ. 2010;13\(1\):168–78.](#)

[17. National Institute for Health and Care Excellence. Human growth hormone \(somatropin\) for the treatment of growth failure in children \[Internet\]. 2010. Disponível em: <https://www.nice.org.uk/guidance/ta188/>](#)

NATS/NAT-Jus Responsável:

NAT-jus/JFRS

Instituição Responsável:

TelessaúdeRS-UFRGS

Nota técnica elaborada com apoio de tutoria?

Não

Outras Informações:

Conforme laudo médico, o caso em tela foi diagnosticado como pequeno para a idade gestacional (PIG) ao nascimento. Conforme curva de crescimento da Organização Mundial de Saúde, o caso em tela, aos 11,7 anos de idade, com 133,5 cm de estatura, ocupava terceiro percentil com uma diferença de -1,0 desvio-padrão da altura média para sua idade e sexo e aos 12,9 anos de idade, com 141 cm de estatura, estava no terceiro percentil e com uma diferença de -1,0 desvio-padrão da altura média para sua idade e sexo (1,2). Apresenta velocidade de crescimento de 10 cm/ano, avaliada nos últimos 6 meses, e encontra-se no estágio de Tanner G3P3. Nesse contexto, foi prescrito uma ampola de somatropina 4U/mL diariamente por tempo indeterminado com a finalidade de aumentar estatura final e melhorar a composição corporal, o perfil metabólico, a densidade mineral óssea e o perfil psicossocial.

Denominam-se pequeno para a idade gestacional (PIG) recém-nascidos que apresentam peso e/ou comprimento ao nascimento inferior a -2 desvios-padrão da média esperada para a sua idade gestacional (3,4). Dessa forma, por definição, 2,3% dos recém-nascidos receberão diagnóstico de PIG. A maioria irá normalizar sua estatura antes dos dois anos de idade (5). Contudo, cerca de 10% dos casos permanecerá com crescimento inferior a -2 desvios-padrão, podendo alcançar à média nos próximos anos.

Conforme protocolos internacionais, o tratamento com hormônio do crescimento pode ser prescrito para crianças nascidas PIG que não conseguem recuperar a estatura média esperada, mais precisamente que permanecem com crescimento inferior a -2 desvios-padrão depois dos dois anos de idade nos Estados Unidos ou seguem com crescimento inferior a -2,5 desvios-padrão depois dos quatro anos de idade na Europa (4). Frisa-se, contudo, que a prescrição deve ponderar os riscos e a carga psicossocial do tratamento prolongado para criança e para família, bem como o alto custo do tratamento.