

Deficiência de Hormônio do Crescimento - Hipopituitarismo

Portaria SAS/MS nº 110, de 10 de março de 2010. (Republicada em 12.05.10)



1 METODOLOGIA DE BUSCA DA LITERATURA

Para análise do tratamento de hipopituitarismo em crianças na fase de crescimento e em adultos com deficiência do hormônio do crescimento, foram realizadas buscas nas bases Medline/Pubmed, Embase e Cochrane, descritas abaixo.

Na base de dados Medline/Pubmed (acesso em 15 de agosto de 2009), foram utilizadas as expressões *“growth hormone deficiency”*; *“growth hormone deficiency in children”*; *“growth hormone deficiency in adults”*; *“growth hormone deficiency in children” and “diagnosis”*; *“growth hormone deficiency in adults” and “diagnosis”*; *“growth hormone deficiency in children” and “treatment”*; *“growth hormone deficiency in adults” and “treatment”*.

Na base de dados Embase (acesso em 15 de agosto de 2009), foram utilizadas as expressões *“growth hormone deficiency”/exp AND “drug therapy”/exp*.

Na base de dados Cochrane (acesso em 15 de agosto de 2009), utilizou-se a expressão *“growth hormone deficiency”*. Dos artigos identificados, foram selecionados os mais relevantes para elaboração deste protocolo.

2 INTRODUÇÃO

O hormônio do crescimento (GH), polipeptídeo produzido e secretado por células especializadas localizadas 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 carboidratos¹. Não existem estudos brasileiros sobre a incidência da deficiência de GH; em estudo americano, a incidência foi de 1 em cada 3.480 nascidos vivos². A deficiência de 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.

3 CLASSIFICAÇÃO ESTATÍSTICA INTERNACIONAL DE DOENÇAS E PROBLEMAS RELACIONADOS À SAÚDE (CID-10)

- E23.0 Hipopituitarismo

4 DIAGNÓSTICO

4.1 DIAGNÓSTICO CLÍNICO

Crianças e Adolescentes

Os principais achados clínicos em crianças e adolescentes com deficiência de GH são baixa estatura e redução da velocidade de crescimento. É importante salientar que outras causas de baixa estatura, como displasias esqueléticas, síndrome de Turner em meninas e doenças crônicas, devem ser excluídas³.

Consultores: Cristiane Kopacek, Regina Helena Elnecave, Bárbara Corrêa Krug e Karine Medeiros Amaral

Editores: Paulo Dornelles Picon, Maria Inez Pordeus Gadelha e Alberto Beltrame

Os autores declararam ausência de conflito de interesses.

A investigação para deficiência de GH está indicada nas seguintes situações:

- baixa estatura grave, definida como estatura (comprimento/altura) inferior -3 desvios-padrão (z-score = -3) da curva da Organização Mundial de Saúde (OMS 2007)⁵, disponível no sítio eletrônico <http://www.who.int/growthref/>;
- baixa estatura, definida como estatura entre -3 e -2 desvios-padrão (z-score = -2 a -3) da estatura prevista para idade e sexo (OMS 2007), associada à redução da velocidade de crescimento, definida como velocidade de crescimento inferior ao percentil 25 da curva de velocidade de crescimento^{6,7} (disponível no sítio eletrônico <http://www.who.int/growthref/>);
- estatura acima de -2 desvios-padrão para idade e sexo, associada a baixa velocidade de crescimento (abaixo -1 desvio-padrão da curva de crescimento em 12 meses)³;
- presença de condição predisponente, como lesão intracraniana e irradiação do sistema nervoso central;
- deficiência de outros hormônios hipofisários;
- sinais e sintomas de deficiência de GH/hipopituitarismo no período neonatal (hipoglicemia, icterícia prolongada, micropênis, defeitos de linha média).

Adultos

A deficiência de GH do adulto pode ser isolada ou associada a outras deficiências hormonais e decorrer de duas situações⁸:

- persistência da deficiência de GH iniciada na infância;
- presença de lesão na região hipotálamo-hipofisária (tumor, irradiação do sistema nervoso central, trauma, doença inflamatória ou infecciosa) surgida na vida adulta.

4.2 DIAGNÓSTICO LABORATORIAL

Crianças e adolescentes

Na avaliação de baixa estatura, a dosagem de IGF-1 é importante. Valores de IGF-1 acima da média para idade e sexo são forte evidência contra o diagnóstico de deficiência de GH. Este deve ser confirmado pela realização de testes provocativos da secreção de GH e de dosagem de IGF-1. Os testes provocativos envolvem estímulos como a administração de insulina, clonidina, levodopa e glucagon, conforme protocolos específicos^{9,10}. O teste com hipoglicemia insulínica não deve ser realizado em crianças com menos de 20 kg, com história de convulsões ou cardiopatias. Para técnicas como quimioluminescência e imunofluorimetria, que utilizam anticorpos monoclonais, o ponto de corte utilizado é uma concentração de GH < 5 ng/ml¹⁰⁻¹³.

Nos casos de suspeita de deficiência isolada de GH, são necessários dois testes provocativos para que se estabeleça o diagnóstico. Em pacientes que apresentam lesão anatômica ou defeitos da região hipotálamo-hipofisária, história de tratamento com radioterapia e/ou deficiência associada a outros hormônios hipofisários, apenas um teste provocativo é necessário para o diagnóstico. Em pacientes com deficiência de outros hormônios hipofisários, estes devem estar adequadamente repostos antes da realização do teste.

Nos casos de suspeita de deficiência de GH no período pré-puberal, deverá ser realizado *priming* com hormônios sexuais previamente à realização do teste provocativo de secreção de GH:

- meninas com idade a partir de 8 anos e estágio puberal abaixo de M3 e PH3 de Tanner deverão receber 3 doses de 1,25 mg/m² de estrógenos conjugados, por via oral, administradas 72, 48 e 24 horas antes da realização do teste^{14,15};
- meninos com idade a partir de 9 anos e estágio puberal abaixo de PH3 de Tanner deverão receber 2 doses de 50 mg de cipionato de testosterona, por via intramuscular, administradas 16 dias e 48 horas antes da realização do teste¹⁵.

Adultos

Para comprovar a deficiência de GH iniciada na vida adulta, considera-se deficiência grave quando a concentração de GH for < 3 ng/ml no teste de estímulo (insulina, GHRH-arginina ou glucagon)⁸. O paciente deve apresentar evidência de lesão hipotálamo-hipofisária e sintomas de deficiência, como dislipidemia e osteoporose.

Para que os testes de estímulo sejam valorizados, é imprescindível que os pacientes com outras deficiências hipotálamo-hipofisárias estejam fazendo adequada reposição hormonal.

4.3 DIAGNÓSTICO POR EXAMES DE IMAGEM

Crianças e adolescentes

Em crianças e adolescentes com mais de 2 anos de idade, com baixa estatura e redução da velocidade de crescimento, a avaliação da idade óssea é um método auxiliar importante¹¹. Na deficiência de GH, em geral a idade óssea apresenta um atraso de + de 2 desvios-padrão. Na suspeita clínica, com confirmação laboratorial de deficiência de GH, deverá ser realizada avaliação por imagem (tomografia computadorizada ou, preferencialmente, ressonância magnética) da região hipotálamo-hipofisária, buscando alterações anatômicas auxiliares no diagnóstico (transecção de haste hipofisária, neuro-hipófise ectópica, hipoplasia de hipófise, lesões expansivas selares ou displasia septonasal).

Adultos

No caso de deficiência de GH iniciada na vida adulta, também deverá ser realizada avaliação por imagem (tomografia computadorizada ou, preferencialmente, ressonância magnética) da região hipotálamo-hipofisária. A avaliação da densidade mineral óssea através de densitometria permite identificar a presença de osteoporose, sendo esta situação tratada em Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas específico.

5 CRITÉRIOS DE INCLUSÃO

Serão incluídos neste protocolo de tratamento os pacientes que apresentarem diagnóstico de deficiência de GH, conforme itens 4.1 e 4.2. As seguintes informações são necessárias para confirmação diagnóstica:

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 com mais de 2 anos;
- estadiamento puberal;
- altura dos pais biológicos*;
- raio X de mãos e punhos para a idade óssea;
- IGF-1, glicemia, TSH e T4 total ou livre (e demais exames do eixo hipofisário no caso de pan-hipopituitarismo) e as reposições hormonais realizadas;
- exame de imagem (RM de hipófise, preferencialmente);
- 2 testes para GH com data e estímulos diferentes (informar se realizado *priming* com estradiol ou testosterona. Em casos com alterações anatômicas, pode-se aceitar 1 teste);
- 1 ou mais testes em lactentes com sinais e sintomas de deficiência de GH/hipopituitarismo (hipoglicemia, icterícia prolongada, micropênis, defeitos de linha média).

(* Na impossibilidade de fornecer tais dados, em casos de crianças adotivas, por exemplo, justificar a não inclusão dos mesmos)

Adultos

- idade;
- comprovação de deficiência prévia, se existente;
- fatores de risco para deficiência iniciada na vida adulta;
- IGF-1, glicemia, TSH e T4 total ou livre (e demais exames do eixo hipofisário, no caso de pan-hipopituitarismo);
- reposições hormonais realizadas, se pertinente;
- exame de imagem (RM de hipófise, preferencialmente);
- 1 teste de estímulo para GH;
- densitometria óssea;
- perfil lipídico: colesterol total, HDL-colesterol e triglicerídios séricos.



6 CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO

Serão excluídos deste protocolo de tratamento os pacientes que apresentarem qualquer uma das seguintes condições:

- doença neoplásica ativa;
- doença aguda grave;
- hipertensão intracraniana benigna;
- retinopatia diabética proliferativa ou pré-proliferativa;
- intolerância ao uso do medicamento.
- outras causas de baixa estatura para crianças e adolescentes como displasias esqueléticas, síndrome de Turner em meninas e doenças crônicas.

Em caso de doença neoplásica, o tratamento com somatropina somente poderá ser utilizado após liberação documentada por oncologista, decorridos 2 anos de tratamento e remissão completa da doença^{16,17}.

7 CENTROS DE REFERÊNCIA

Os pacientes devem ter avaliação diagnóstica periódica e acompanhamento terapêutico por endocrinologistas ou pediatras, condição para a dispensação do medicamento.

Pacientes com hipopituitarismo devem ser avaliados periodicamente em relação à eficácia do tratamento e ao desenvolvimento de toxicidade aguda ou crônica. A existência de centro de referência facilita o tratamento, o ajuste de doses e o controle de efeitos adversos.

8 TRATAMENTO

O tratamento da deficiência de GH foi realizado inicialmente com a administração de GH obtido a partir da hipófise de cadáveres humanos. Esta modalidade foi suspensa em 1985 por estar relacionada à ocorrência da doença de Creutzfeldt-Jakob (encefalopatia)¹⁸. Na mesma época, tornou-se disponível a somatropina humana recombinante, forma biossintética que substituiu o tratamento anterior¹⁹.

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, após, randomizadas de acordo com a resposta dos testes para tratamento com diferentes doses de somatropina ou não tratamento durante 1 ano²⁰. O estudo mostrou melhora no desvio-padrão da altura e da velocidade de crescimento nos subgrupos tratados com somatropina. No entanto, esse estudo apresenta problemas no delineamento, visto não haver descrição do método de randomização e não houve cegamento dos avaliadores do 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 GH. No estudo de Cutfield e cols., houve melhora do desvio-padrão (DP) da altura de -3,1 DP pré-tratamento para -1,5 DP pós-tratamento por uma mediana de 8,1 anos²¹. No estudo de August e cols., houve melhora de -2,6 DP para -1,3 DP após tempo médio de tratamento de 4,5 anos²².

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-efetivo²³.

8.1 FÁRMACO

As apresentações comerciais da somatropina disponíveis no Sistema Único de Saúde são de 4 e de 12UI por frasco-ampola. Na fórmula de conversão, 1 mg equivale a 3 UI. Há apresentações com volumes de diluente diferentes para a mesma dose de hormônio, o que deverá ser observado quando da prescrição e orientação ao paciente.

8.2 ESQUEMAS DE ADMINISTRAÇÃO

Crianças e adolescentes

Somatropina: 0,025-0,035 mg/kg/dia ou 0,075-0,10 UI/kg/dia, administrados por via subcutânea à noite 6-7 vezes/semana

Adultos

Somatropina: 0,15-0,3 mg/dia ou 0,5-1,0 UI/dia (independentemente do peso corporal), ajustada com dosagem de IGF-1^{8,24,25}

8.3 TEMPO DE TRATAMENTO – CRITÉRIOS DE INTERRUÇÃO

O tratamento com somatropina deverá ser interrompido nas seguintes situações:

- em crianças cuja velocidade de crescimento for < 2 cm por ano, estando tal achado associado à idade óssea de 14-15 anos em meninas e de 16 anos em meninos²⁶;
- não comparecimento a 2 consultas subsequentes num intervalo de 3 meses, sem adequada justificativa;
- em caso de intercorrência, como processo infeccioso grave ou traumatismo necessitando de internação, o tratamento deverá ser interrompido durante 1-2 meses ou até que o paciente se recupere;
- em caso de câncer surgido ou recidivado durante o tratamento, interromper e somente reiniciar após 2 anos livre da doença, conforme orientação do oncologista.

8.4 BENEFÍCIOS ESPERADOS

- Aumento da altura e velocidade de crescimento em crianças e adolescentes
- Aumento da densidade mineral óssea em adultos
- Melhora da dislipidemia em adultos

9 MONITORIZAÇÃO**9.1 CRIANÇAS E ADOLESCENTES**

A monitorização do tratamento com somatropina em crianças deverá ser realizada em consultas clínicas a cada 3-6 meses com a aferição das medidas antropométricas. Exames laboratoriais para avaliação da glicemia de jejum e função tireoidiana e exame radiológico para avaliação da idade óssea devem ser realizados anualmente. Como forma de verificação do uso adequado do fármaco e monitorização da dose, deve ser realizada dosagem de IGF-1 anual ou após mudança de dose. Recomenda-se manter a dose de somatropina para pacientes com valores de IGF-1 dentro da normalidade e com velocidade de crescimento adequada. Em pacientes com crescimento insatisfatório e valores baixos de IGF-1, a adesão ao tratamento deve ser conferida, e o diagnóstico, reavaliado. No caso de serem observados níveis de IGF-1 acima dos limites superiores da normalidade, a dose do fármaco deve ser reduzida, com nova medida da IGF-1 após 30-60 dias e, assim, sucessivamente até a normalização.

9.2 ADULTOS

No caso do tratamento após o final do crescimento e para o adulto com deficiência, a dosagem de IGF-1 poderá ser realizada 1 mês após cada mudança de dose até o estabelecimento da dose adequada. A partir de então, a dosagem poderá ser realizada anualmente. A meta para adequação da dose é manter os níveis de IGF-1 próximos da média para idade ou entre a média e o limite superior da normalidade^{8,24,25}. Monitorizam-se as complicações da falta de reposição, como dislipidemia e osteoporose, além da inadequada distribuição de gordura corporal e da baixa resistência à atividade física, e as complicações do excesso de reposição, como, por exemplo, alterações glicêmicas, características acromegálicas e miocardiopatia hipertrófica.

9.3 SEGURANÇA

Somatropina é considerado fármaco seguro, com raros efeitos colaterais graves. Deve-se atentar para o risco de desenvolvimento de intolerância à glicose e hipertensão intracraniana benigna²⁷. Pacientes com doença neoplásica prévia deverão ser acompanhados por oncologista e por neurocirurgião. Em uma grande série de casos, não houve aumento da recorrência de neoplasia ou da incidência de novos casos em pacientes em uso de somatropina¹⁷.



10 ACOMPANHAMENTO PÓS-TRATAMENTO

10.1 CRIANÇAS E ADOLESCENTES

Encerrada a fase de crescimento, interrompe-se o tratamento e, num intervalo de 30-90 dias, realiza-se um novo teste de estímulo da secreção de GH, sendo necessário apenas 1 teste. O teste de estímulo deve ser com insulina, GHRH-arginina ou glucagon. No reteste, para comprovar persistência da deficiência de GH no período de transição para a vida adulta, considera-se uma dosagem de IGF-1 baixa para idade e sexo e uma concentração de GH inferior a 5 ng/ml no teste de estímulo²⁸⁻³⁰.

10.2 ADULTOS

Nos casos de deficiência de GH grave, a reposição hormonal é considerada permanente, ajustando-se a dose conforme os níveis de IGF-1^{8,24,25}.

11 REGULAÇÃO/CONTROLE/AVALIAÇÃO PELO GESTOR

Recomenda-se a criação de Centro de Referência para avaliação e monitorização clínica das respostas terapêuticas, decisão de interrupção de tratamento e avaliação de casos complexos e de diagnóstico difícil.

Devem ser observados os critérios de inclusão e exclusão de pacientes neste protocolo, a duração e a monitorização do tratamento, bem como a verificação periódica das doses prescritas e dispensadas, a adequação de uso do medicamento e o acompanhamento pós-tratamento.

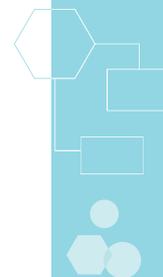
12 TERMO DE ESCLARECIMENTO E RESPONSABILIDADE – TER

É obrigatória a informação ao paciente ou a seu responsável legal dos potenciais riscos, benefícios e efeitos adversos relacionados ao uso do medicamento preconizado neste protocolo. O TER é obrigatório ao se prescrever medicamento do Componente Especializado da Assistência Farmacêutica.

13 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Thorner MO, Vance ML, Laws ER Jr, Horvath E, Kovacs K. The anterior pituitary. In: Wilson JD, Foster DW, Kronenberg HM, Larsen PR, editors. Williams textbook of endocrinology. 9th ed. Philadelphia: WB Saunders; 1998. p. 249-341.
2. Lindsay R, Feldkamp M, Harris D, Robertson J, Rallison M. Utah Growth Study: growth standards and the prevalence of growth hormone deficiency. *J Pediatr.* 1994;125(1):29-35.
3. Reiter EO, Rosenfeld RG. Normal and aberrant growth. In: Wilson JD, Foster DW, Kronenberg HM, Larsen PR, editors. Williams textbook of endocrinology. 9th ed. Philadelphia: WB Saunders; 1998. p. 1427-509.
4. Adan L, Trivin C, Sainte-Rose C, Zucker JM, Hartmann O, Brauner R. GH deficiency caused by cranial irradiation during childhood: factors and markers in young adults. *J Clin Endocrinol Metab.* 2001;86(11):5245-51.
5. de Onis M, Onyango AW, Borghi E, Siyam A, Nishida C, Siekmann J. Development of a WHO growth reference for school-aged children and adolescents. *Bull World Health Organ.* 2007;85(9):660-7.
6. Tanner JM, Davies PS. Clinical longitudinal standards for height and height velocity for North American children. *J Pediatr.* 1985;107(3):317-29.
7. Rosenfield RL, Tanner JM, Healy MJR, Zachman M, Blizzard RM. Height and height velocity [letter]. *GGH.* 1988;5(2):8-9.
8. Jallad RS, Bronstein MD. Deficiência de GH na vida adulta: como diagnosticar e quando tratar? *Arq Bras Endocrinol Metab.* 2008;52(5):861-71.
9. Richmond EJ, Rogol AD. Growth hormone deficiency in children. *Pituitary* 2008;11(2):115-20.
10. de Paula LP, Czepielewski MA. Avaliação dos métodos diagnósticos para deficiência de GH (DGH) na infância: IGFs, IGFbPs, testes de liberação, ritmo de GH e exames de imagem. *Arq Bras Endocrinol Metab.* 2008;52(5):734-44.
11. Growth Hormone Research Society. Consensus guidelines for the diagnosis and treatment of growth hormone (GH) deficiency in childhood and adolescence: summary statement of the GH Research Society. *Clin Endocrinol Metab.* 2000;85(11):3990-3.
12. Shalet SM, Toogood A, Rahim A, Brennan BM. The diagnosis of growth hormone deficiency in children and adults. *Endocr Rev.* 1998;19(2):203-23.
13. Tauber M. Growth hormone testing in KIGS. In: Ranke MB, Price DA, Reiter EO, editors. Growth hormone therapy in pediatrics: 20 years of KIGS. Basel: Karger; 2007. p. 54-85.
14. Martinez AS, Domené HM, Ropelato G, Jasper HG, Pennisi PA, Escobar ME, et al. Estrogen priming effect on

- growth hormone(GH) provocative test: a useful tool for the diagnosis of GH deficiency. *J Clin Endocrinol Metab.* 2000;85(11):4168-72.
15. Marin G, Domené HM, Barnes KM, Blackwell BJ, Cassorla FG, Cutler Jr GB. The effects of estrogen priming and puberty on the growth hormone response to standardized treadmill exercise and arginine-insulin in normal girls and boys. *J Clin Endocrinol Metab.* 1994;79(2):537-41.
 16. Guidelines for the use of growth hormone in children with short stature. A report by the Drug and Therapeutics Committee of the Lawson Wilkins Pediatric Endocrine. *J Pediatr.* 1995;127(6):85767.
 17. Blethen SL, Allen DB, Graves D, August G, Moshang T, Rosenfeld R. Safety of recombinant deoxyribonucleic acid-derived growth hormone: The National Cooperative Growth Study experience. *J Clin Endocrinol Metab.* 1996;81(5):1704-10.
 18. Hintz RL. The prismatic case of Creutzfeldt-Jakob disease associated with pituitary growth hormone treatment. *J Clin Endocrinol Metab.* 1995;80(8):2298-301.
 19. Vance ML, Mauras N. Growth hormone therapy in adults and children. *N Engl J Med.* 1999;341(16):1206-16.
 20. Soliman AT, Khadir MMA. Growth parameters and predictors of growth in short children with and without growth hormone deficiency treated with human GH: a randomized controlled study. *J Trop Pediatr.* 1996;42(5):281-6.
 21. Cutfield W, Lindberg A, Wikland KA, Chatelain P, Ranke MB, Wilton P. Final height in idiopathic growth hormone deficiency: the KIGS experience. KIGS International Board. *Acta Pediatr Suppl.* 1999;88(428):72-5.
 22. August GP, Julius JR, Blethen SL. Adult height in children with growth hormone deficiency who are treated with biosynthetic growth hormone: The National Cooperative Growth Study experience. *Pediatrics.* 1998;102 (2 Pt 3):512-6.
 23. National Institute for Clinical Excellence (NICE). Guidance on the use of human growth hormone (somatropin) in children with growth failure [Internet]. London: NICE; 2002 [cited 2010 May 7]. Available from: <http://www.nice.org.uk/nicemedia/live/11458/32368/32368.pdf>.
 24. Consensus guidelines for the diagnosis and treatment of adults with growth hormone deficiency: summary statement of the Growth Hormone Research Society Workshop on Adult Growth Hormone Deficiency. *J Clin Endocrinol Metab.* 1998;83(2):379-81.
 25. Johannsson G. Treatment of growth hormone deficiency in adults. *Horm Res.* 2009;71(suppl 1):116-22. Epub 2009 Jan 21.
 26. Rapaport R, Bowlby DA. Clinical aspects of growth and growth disorders. In: Pescovitz OH, Eugster EA, editors. *Pediatric endocrinology: mechanisms, manifestations, and management.* Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2004. p 172-90.
 27. Drug facts and comparisons. 61th ed. St Louis (MO): Facts and Comparisons; 2007.
 28. Clayton PE, Cuneo RC, Juul A, Monson JP, Shalet SM, Tauber M, et al. Consensus statement on management of the GH-treated adolescent in the transition to adult care. *Eur J Endocrinol.* 2005;152(2):165-70.
 29. Molitch ME, Clemmons DR, Malozowski S, Merriam GR, Shalet SM, Vance ML, et al. Evaluation and treatment of adult growth hormone deficiency: an Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *J Clin Endocrinol Metab.* 2006;91(5):1621-34. Epub 2006 Apr 24.
 30. Bonfig W, Bechtold S, Bachmann S, Putzker S, Fuchs O, Pagel P, et al. Reassessment of the optimal growth hormone cut-off level in insulin tolerance testing for growth hormone secretion in patients with childhood-onset growth hormone deficiency during transition to adulthood. *J Pediatr Endocrinol Metab.* 2008;21(11):1049-56.



Termo de Esclarecimento e Responsabilidade Somatropina

Eu, _____ (nome do(a) paciente), declaro ter sido informado(a) claramente sobre benefícios, riscos, contraindicações e principais efeitos adversos relacionados ao uso de **somatropina**, indicada para o tratamento de **deficiência de hormônio do crescimento - hipopituitarismo**.

Os termos médicos foram explicados e todas as dúvidas foram resolvidas pelo médico _____ (nome do médico que prescreve).

Assim, declaro que fui claramente informado(a) de que o medicamento que passo a receber pode trazer as seguintes melhoras:

- aumento da altura e velocidade de crescimento em crianças e adolescentes
- aumento da densidade mineral óssea em adultos;
- melhora da dislipidemia em adultos.

Fui também claramente informado(a) a respeito das seguintes contraindicações, potenciais efeitos adversos e riscos do uso deste medicamento:

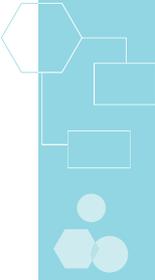
- os riscos na gravidez ainda não são bem conhecidos; portanto, caso engravide, devo avisar imediatamente o médico;
- a segurança para o uso da somatropina durante a amamentação ainda não foi estabelecida;
- efeitos adversos já relatados – reações no local da injeção, como dor, inchaço e inflamação. Algumas reações mais raras incluem dor de cabeça, dor nos músculos, fraqueza, aumento da glicose no sangue, resistência à insulina, dor no quadril e/ou nos joelhos, leucemia e hipotireoidismo;
- contraindicado em casos de hipersensibilidade (alergia) conhecida ao fármaco;
- o risco da ocorrência de efeitos adversos aumenta com a superdosagem.

Estou ciente de que este medicamento somente pode ser utilizado por mim, comprometendo-me a devolvê-lo caso não queira ou não possa utilizá-lo ou se o tratamento for interrompido. Sei também que continuarei a ser atendido(a), inclusive em caso de desistir de usar o medicamento.

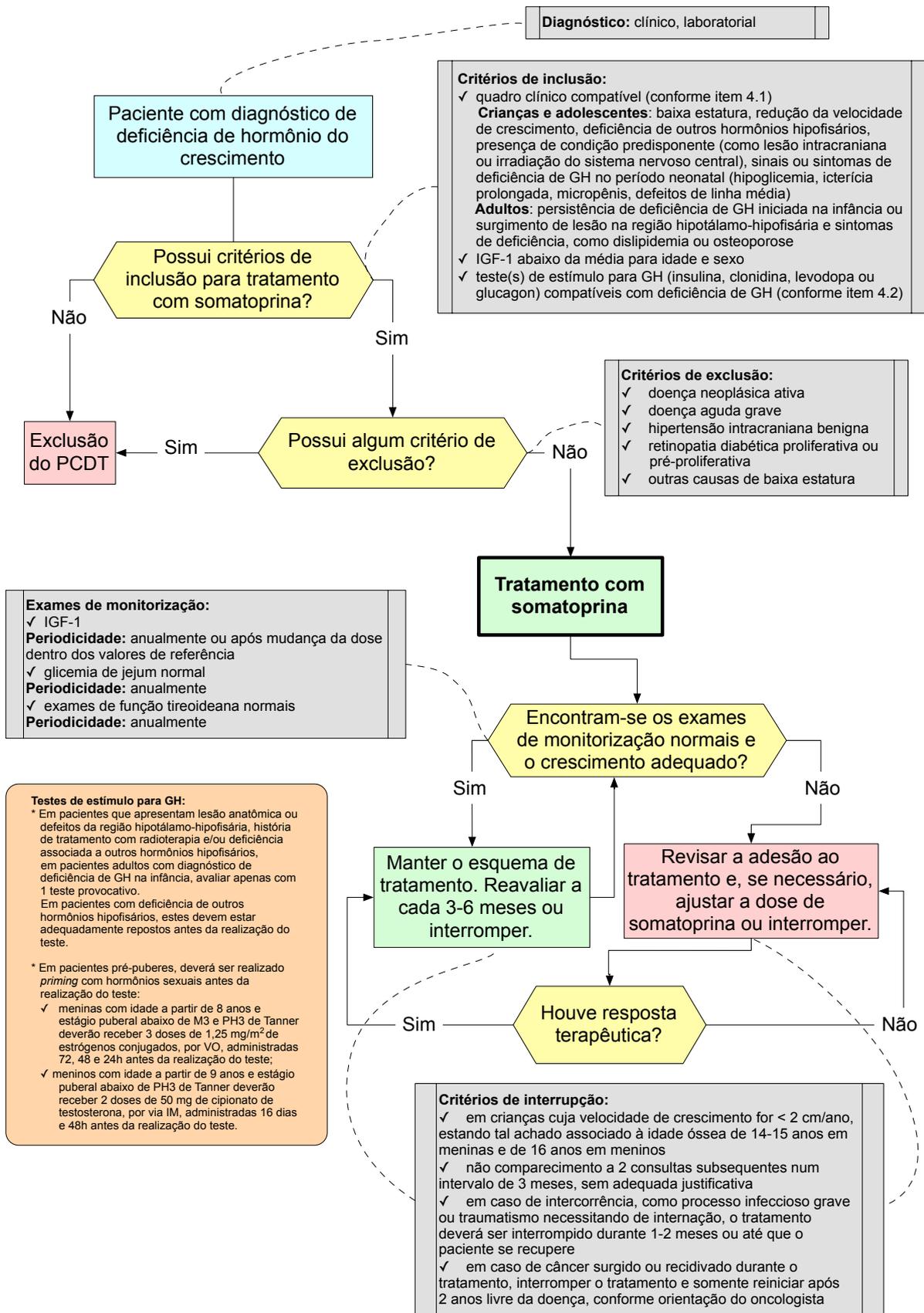
Autorizo o Ministério da Saúde e as Secretarias de Saúde a fazerem uso de informações relativas ao meu tratamento, desde que assegurado o anonimato.

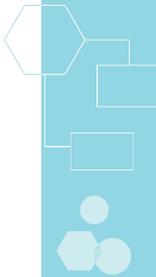
Local:		Data:	
Nome do paciente:			
Cartão Nacional de Saúde:			
Nome do responsável legal:			
Documento de identificação do responsável legal:			
_____ Assinatura do paciente ou do responsável legal			
Médico responsável:		CRM:	UF:
_____ Assinatura e carimbo do médico Data: _____			

Observação: Este Termo é obrigatório ao se solicitar o fornecimento de medicamento do Componente Especializado de Assistência Farmacêutica (CEAF) e deverá ser preenchido em duas vias: uma será arquivada na farmácia, e a outra, entregue ao usuário ou a seu responsável legal.

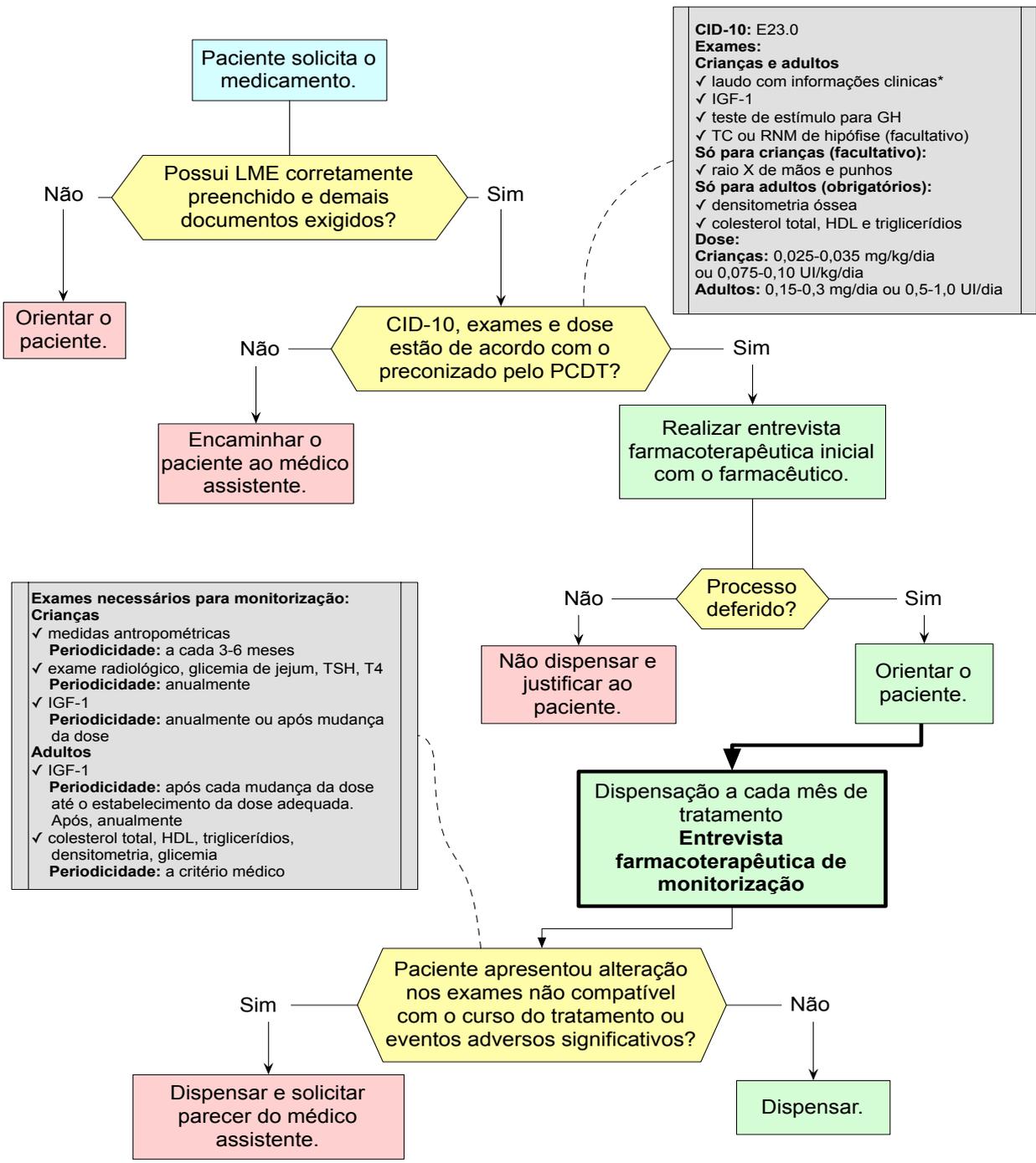


Fluxograma de Tratamento Deficiência de Hormônio do Crescimento - Hipopituitarismo





Fluxograma de Dispensação de Somatropina Deficiência de Hormônio do Crescimento - Hipopituitarismo



CID-10: E23.0
Exames:
Crianças e adultos
 ✓ laudo com informações clínicas*
 ✓ IGF-1
 ✓ teste de estímulo para GH
 ✓ TC ou RNM de hipófise (facultativo)
Só para crianças (facultativo):
 ✓ raio X de mãos e punhos
Só para adultos (obrigatórios):
 ✓ densitometria óssea
 ✓ colesterol total, HDL e triglicerídios
Dose:
Crianças: 0,025-0,035 mg/kg/dia ou 0,075-0,10 UI/kg/dia
Adultos: 0,15-0,3 mg/dia ou 0,5-1,0 UI/dia

Exames necessários para monitorização:
Crianças
 ✓ medidas antropométricas
Periodicidade: a cada 3-6 meses
 ✓ exame radiológico, glicemia de jejum, TSH, T4
Periodicidade: anualmente
 ✓ IGF-1
Periodicidade: anualmente ou após mudança da dose
Adultos
 ✓ IGF-1
Periodicidade: após cada mudança da dose até o estabelecimento da dose adequada. Após, anualmente
 ✓ colesterol total, HDL, triglicerídios, densitometria, glicemia
Periodicidade: a critério médico

* **Crianças:** idade atual, peso e altura ao nascer e atuais; idade gestacional (se possível); velocidade de crescimento no último ano ou curva de crescimento (preferencial) em crianças com mais de 2 anos; estadiamento puberal; altura dos pais biológicos (se possível)
Adultos: idade; comprovação de deficiência prévia, se existente; fatores de risco para deficiência iniciada na vida adulta



Ficha Farmacoterapêutica

Deficiência de Hormônio de Crescimento - Hipopituitarismo

1 DADOS DO PACIENTE

Nome: _____
 Cartão Nacional de Saúde: _____ RG: _____
 Nome do cuidador: _____
 Cartão Nacional de Saúde: _____ RG: _____
 Sexo: Masculino Feminino DN: ____/____/____ Idade: ____ Peso: ____ Altura: ____
 Endereço: _____
 Telefones: _____
 Médico assistente: _____ CRM: _____
 Telefones: _____

2 AVALIAÇÃO FARMACOTERAPÊUTICA

2.1 Possui outras doenças diagnosticadas?

não

sim → Quais? _____

2.2 Faz uso de outros medicamentos? não sim → Quais?

Nome comercial	Nome genérico	Dose total/dia e via	Data de início	Prescrito
				<input type="checkbox"/> não <input type="checkbox"/> sim
				<input type="checkbox"/> não <input type="checkbox"/> sim
				<input type="checkbox"/> não <input type="checkbox"/> sim
				<input type="checkbox"/> não <input type="checkbox"/> sim

2.3 Já apresentou reações alérgicas a medicamentos?

não

sim → Quais? _____

3 MONITORIZAÇÃO DO TRATAMENTO

Registro do Exame de IGF-1

Exames	Inicial	3º mês	6º mês	9º mês	12º mês
Previsão de data					
Data					
IGF-1					

Medidas Antropométricas

Exames	Inicial	3º mês	6º mês	9º mês	12º mês
Previsão de data					
Data					
Peso					
Altura					



Registro dos Exames Laboratoriais

Exames	Inicial	12º mês
Previsão de data		
Data		
Glicemia de jejum		
TSH		
T4		
Colesterol total*		
HDL*		
Triglicerídeos*		

* Somente para adultos

Para crianças e adolescentes

- 3.1 Houve mudança da dose de somatropina?
 não → Dispensar (o exame de IGF-1 deve ser realizado anualmente)
 sim → Dispensar e encaminhar o paciente ao médico assistente (realizar novo exame de IGF-1)
- 3.2 Estão baixos os níveis de IGF-1 ou o crescimento é insatisfatório?
 não → Dispensar
 sim → Dispensar e encaminhar o paciente ao médico assistente (a adesão ao tratamento deve ser conferida, e o diagnóstico, reavaliado)
- 3.3 Está o nível da IGF-1 acima dos limites superiores da normalidade?
 não → Dispensar
 sim → Dispensar e encaminhar o paciente ao médico assistente (a dose de somatropina deve ser reduzida, com nova medida da IGF-1 após 30-60 dias e, assim, sucessivamente até a normalização dos níveis de IGF-1)
- 3.4 Realiza exame radiológico anual de mãos e punhos?
 não → Dispensar e encaminhar o paciente ao médico assistente
 sim → Dispensar

Para adultos

- 3.5 Houve mudança da dose de somatropina?
 não → Dispensar (o exame de IGF-1 deve ser realizado anualmente)
 sim → Dispensar e encaminhar o paciente ao médico assistente (realizar novo exame de IGF-1)
- 3.6 Houve estabelecimento da dose adequada de acordo com idade?
 não → Dispensar e encaminhar o paciente ao médico assistente (adequar a dose)
 sim → Manter a dose (o exame de IGF-1 poderá ser realizado anualmente)

Para crianças, adolescentes e adultos

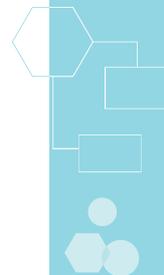
- 3.7 Apresentou sintomas que indiquem eventos adversos? (preencher Tabela de Registro de Eventos Adversos)
 não → Dispensar
 sim → Passar para a pergunta 3.8
- 3.8 Necessita de avaliação do médico assistente com relação ao evento adverso?
 não → Dispensar
 sim → Dispensar e encaminhar o paciente ao médico assistente



TABELA DE REGISTRO DA DISPENSAÇÃO

	1º mês	2º mês	3º mês	4º mês	5º mês	6º mês
Data						
Nome comercial						
Lote/Validade						
Quantidade dispensada						
Próxima dispensação (Necessita de parecer médico: sim/não)						
Farmacêutico/CRF						
Observações						

	7º mês	8º mês	9º mês	10º mês	11º mês	12º mês
Data						
Nome comercial						
Lote/Validade						
Quantidade dispensada						
Próxima dispensação (Necessita de parecer médico: sim/não)						
Farmacêutico/CRF						
Observações						



Guia de Orientação ao Paciente Somatropina

ESTE É UM GUIA SOBRE O MEDICAMENTO QUE VOCÊ ESTÁ RECEBENDO GRATUITAMENTE PELO SUS. SEGUINDO SUAS ORIENTAÇÕES, VOCÊ TERÁ MAIS CHANCE DE SE BENEFICIAR COM O TRATAMENTO. O MEDICAMENTO É UTILIZADO NO TRATAMENTO DE **DEFICIÊNCIA DE HORMÔNIO DO CRESCIMENTO - HIPOPITUITARISMO**.

1 DOENÇA

- É uma doença que em crianças causa diminuição do crescimento e em adultos pode causar problemas nos ossos, aumento das gorduras no sangue e diminuição da capacidade de se exercitar.

2 MEDICAMENTO

- Este medicamento não cura a doença, mas melhora suas manifestações.

3 GUARDA DO MEDICAMENTO

- O medicamento deve ser guardado na geladeira, mas não deve ser congelado.

4 ADMINISTRAÇÃO DO MEDICAMENTO

- O medicamento deverá ser administrado por injeções subcutâneas.
- Procure informações precisas sobre todos os passos para a aplicação do medicamento com o médico ou profissional de enfermagem, bem como sobre sua forma de preparo. Não prepare ou aplique o medicamento até que esteja bem treinado.
- Procure orientações com o farmacêutico de como descartar de forma adequada as seringas e agulhas após o uso.
- Procure aplicar as injeções sempre no mesmo horário estabelecido no início do tratamento.
- Aplique exatamente a dose que o médico indicou.

5 REAÇÕES DESAGRADÁVEIS

- Apesar dos benefícios que o medicamento pode trazer, é possível que apareçam algumas reações desagradáveis, tais como dor ou inchaço no local de aplicação da injeção, dores nos músculos, dores nas juntas, dor de cabeça e fraqueza.
- Se houver estes ou outros sinais/sintomas, comunique-se com o médico ou farmacêutico.
- Maiores informações sobre reações adversas constam no Termo de Esclarecimento e Responsabilidade, documento assinado por você ou pelo responsável legal e pelo médico.

6 USO DE OUTROS MEDICAMENTOS

- Não faça uso de outros medicamentos sem o conhecimento do médico ou orientação de um profissional de saúde.

7 OUTRAS INFORMAÇÕES IMPORTANTES

- Como há diferentes marcas e apresentações de somatropina, observe cuidadosamente a que você recebeu e a quantidade a ser aplicada. Em caso de dúvida, procure orientações com o profissional de saúde (médico, enfermeiro ou farmacêutico do SUS).



8 REALIZAÇÃO DOS EXAMES DE LABORATÓRIO

- A realização dos exames garante uma correta avaliação sobre a ação do medicamento no organismo. Em alguns casos, pode ser necessário ajustar a dose ou até suspender o tratamento.

9 PARA SEGUIR RECEBENDO O MEDICAMENTO

- Retorne à farmácia a cada mês, com os seguintes documentos:
 - Receita médica atual
 - Cartão Nacional de Saúde ou RG
 - **Exames para crianças:** peso e altura a cada 3-6 meses; exame radiológico, glicemia de jejum, TSH e T4 a cada ano; IGF-1 a cada ano ou após a mudança da dose
 - **Exames para adultos:** IGF-1 após cada mudança da dose até o estabelecimento da dose adequada e, após, anualmente; colesterol total, HDL, triglicerídeos, densitometria e glicemia a cada ano

10 EM CASO DE DÚVIDA

- Se você tiver qualquer dúvida que não esteja esclarecida neste guia, antes de tomar qualquer atitude, procure orientação com o médico ou farmacêutico do SUS.

11 OUTRAS INFORMAÇÕES

LEVAR CAIXA DE ISOPOR PARA TRANSPORTAR O MEDICAMENTO DA FARMÁCIA
ATÉ SUA CASA E GUARDÁ-LO IMEDIATAMENTE NA GELADEIRA.
SE, POR ALGUM MOTIVO, NÃO USAR O MEDICAMENTO,
DEVOLVA-O À FARMÁCIA DO SUS.



GRUPO TÉCNICO

Ana Claudia Sayeg Freire Murahovschi

Fisioterapeuta
Ministério da Saúde

Bárbara Corrêa Krug

Farmacêutica
Consultora do Hospital Alemão Oswaldo Cruz

Cláudio Maierovitch Pessanha Henriques

Médico
Ministério da Saúde

Guilherme Geib

Médico
Consultor do Hospital Alemão Oswaldo Cruz

José Miguel do Nascimento Júnior

Farmacêutico
Ministério da Saúde

José Miguel Dora

Médico
Consultor do Hospital Alemão Oswaldo Cruz

Karine Medeiros Amaral

Farmacêutica
Consultora do Hospital Alemão Oswaldo Cruz

Liliana Rodrigues do Amaral

Enfermeira
Hospital Alemão Oswaldo Cruz

Luana Regina Mendonça de Araújo

Farmacêutica
Ministério da Saúde

Maria Inez Pordeus Gadelha

Médica
Ministério da Saúde

Mariama Gaspar Falcão

Farmacêutica
Ministério da Saúde

Mauro Medeiros Borges

Médico
Hospital Alemão Oswaldo Cruz

Paulo Dornelles Picon

Médico
Consultor do Hospital Alemão Oswaldo Cruz

Priscila Gebrim Louly

Farmacêutica
Ministério da Saúde

Rafael Selbach Scheffel

Médico
Consultor do Hospital Alemão Oswaldo Cruz

Ricardo de March Ronsoni

Farmacêutico Bioquímico
Ministério da Saúde

Roberto Eduardo Schneiders

Farmacêutico Bioquímico
Ministério da Saúde

Rodrigo Fernandes Alexandre

Farmacêutico
Ministério da Saúde

Rodrigo Machado Mundim

Farmacêutico Bioquímico
Ministério da Saúde

Vanessa Bruni Vilela Bitencourt

Farmacêutica Bioquímica
Ministério da Saúde

Vania Cristina Canuto Santos

Economista
Ministério da Saúde