



Tribunal de Justiça do Estado de Minas Gerais

Rua Goiás, nº 253, 8º andar, sala 801, Centro
Belo Horizonte – MG CEP 30190-030

NOTA TÉCNICA

IDENTIFICAÇÃO DA REQUISIÇÃO

SOLICITANTE: MM. Juiz de Direito Dr. Felipe Manzanares Tonon

PROCESSO Nº.: 50010921020218130080

SECRETARIA: Vara Única

COMARCA: Bom Sucesso

I – DADOS COMPLEMENTARES À REQUISIÇÃO:

REQUERENTE: C. C. R. H.

IDADE: 10 anos

PEDIDO DA AÇÃO: Medicamento Somatropina Humana (GH) – frasco de 12UI/1ml (8 frascos/mês)

DOENÇA(S) INFORMADA(S): CID 10 E 34.3

FINALIDADE / INDICAÇÃO: baixa estatura idiopática

REGISTRO NO CONSELHO PROFISSIONAL: CRMMG 45.352

NÚMERO DA SOLICITAÇÃO: 2021.0002353

II – PERGUNTAS DO JUÍZO:

A paciente foi diagnosticada com baixa estatura idiopática severa (CID E34.3) e necessita fazer uso do medicamento Somatropina Humana (GH) – frasco de 12UI/1ml (8 frascos/mês). Foi ajuizada ação apenas em face do Estado, mas gostaria de saber qual a competência para fornecimento do referido medicamento.

III - CONSIDERAÇÕES SOBRE O CASO:

Conforme **documentos médicos de endocrinologista privado, datado de 18/12/2020, 08/02/2021**, trata-se de CCRH, **10 anos** com diagnóstico de **baixa estatura idiopática severa. Apresenta altura com DP = -2,25** da curva da OMS, com puberdade que ocorrerá em breve e risco de ficar com nanismo. Tratamento prévio com polivitamínicos sem resultado.



Tribunal de Justiça do Estado de Minas Gerais

Rua Goiás, nº 253, 8º andar, sala 801, Centro
Belo Horizonte – MG CEP 30190-030

Indicado **uso de somatotrofina humana (GH) com dose ajustada de acordo com o peso por pelo menos 6 anos, solicitada Farmácia de Alto Custo mesmo sabendo que tal indicação não preenche os critérios estabelecidos no Protocolo do Ministério da Saúde.**

A **baixa estatura idiopática (BEI)** é uma descrição clínica e não uma doença, e definida como uma **altura abaixo do escore de -2 desvios padrões (SDS) da média esperada para idade e sexo, ou seja aproximadamente abaixo do percentil 2,3, na ausência de achados investigados por especialista de alterações endócrinas, metabólicas ou outras doenças que possam explicar a baixa estatura (BE).** Em geral são crianças que se encontram-se **abaixo do percentil dos pais e pares, apresentando velocidade de crescimento normal ou baixa, idade óssea (IO) compatível com a idade cronológica (IC) ou pouco atrasada, sendo provável que atingirão estatura final inferior à dos pais (estatura alvo familiar do inglês target height - TH) e, BE em relação à população geral e puberdade em época normal para a população geral.** A BE, de modo geral, inclui um grupo heterogêneo, com três subclasses de diagnóstico: a BE familiar (BEF), o retardo constitucional do crescimento e puberdade (RCCP) e a BEI propriamente dita. Na prática, uma parcela substancial de casos apresenta elementos comuns a mais de uma subclasse diagnóstica. Isso se deve ao fato de existir um espectro de variação na estatura dos pais, na maturação óssea e no momento de início e rapidez evolutiva do evento puberal. **Na BEI as crianças são mais baixas do que seus pares por razões desconhecidas ou hereditárias, tiveram tamanho normal para a idade gestacional ao nascer, apresentam velocidade de crescimento normal ou baixa, têm proporções corporais normais e não apresentam doenças crônicas ou deficiência endócrina, principalmente defeito de secreção de hormônio de crescimento (GH, do inglês growth hormone),**



Tribunal de Justiça do Estado de Minas Gerais

Rua Goiás, nº 253, 8º andar, sala 801, Centro
Belo Horizonte – MG CEP 30190-030

além de se mostrar bem adaptada psicologicamente. Apesar de muito enfatizada, a relação da BEI e psicopatologia verdadeira é rara. A BEI pode ser um fator de risco para problemas psicossociais, mas não pode ser relacionada como fator causal.

O diagnóstico de BEI deve ser de exclusão, considerando-se a história clínica cuidadosa e o exame físico detalhado que inclua dados antropométricos, como estatura, peso, IMC e relação entre os seguimentos superior e inferior, também evidenciada pela relação da estatura sentada em comparação à estatura do paciente. São ainda necessários **exames laboratoriais de triagem,** como hemograma, VHS, proteínas totais e frações, creatinina, cálcio, fósforo e fosfatase alcalina, gasometria venosa, enzimas hepáticas, anticorpos antitransglutaminase ou antiendomísio, cariótipo, T4, TSH, IGF-1 e IO. Em casos específicos, o diagnóstico de BEI poderá requerer o diferencial com a insuficiência hipofisária, quando os testes de estímulo do GH e a ressonância nuclear magnética (RNM) hipotálamo-hipofisária poderão ser necessários. Quando um dos pais é baixo, deve-se admitir a possibilidade da presença de doença hereditária de caráter dominante. É possível, no futuro, a disponibilidade de estudos moleculares que possam permitir o reconhecimento de alterações gênicas que isoladamente ou em conjunto determinem a perda estatural. Com isso, pacientes que hoje são classificados como portadores de BEI passarão a ter o diagnóstico etiológico conhecido.

A decisão terapêutica de pacientes com BEI deve considerar diversos aspectos, entre os quais a severidade da BE, o prognóstico de estatura final, bem como os aspectos psicossociais que envolvem o paciente e sua família. Enquanto os aspectos antropométricos são facilmente determinados, a **previsão da estatura final tem baixa acurácia, e é frequentemente influenciada por fatores que induzem a sub ou**



Tribunal de Justiça do Estado de Minas Gerais

Rua Goiás, nº 253, 8º andar, sala 801, Centro
Belo Horizonte – MG CEP 30190-030

superestimar a estatura final. Alguns aspectos éticos importantes devem ser considerados, entre os quais a severidade da BE que justifique a indicação do tratamento. A visão dos pais sobre a possibilidade da estatura final reduzida também é muito variável, influenciando o comportamento da própria criança e a decisão terapêutica. O impacto psicossocial exercido pela BE, principalmente da auto-estima e auto-confiança não está plenamente estabelecido, já que é muito variável entre os diferentes pacientes e existem falhas das ferramentas diagnósticas utilizadas para esse tipo de avaliação. Os estudos disponíveis são discordantes quanto ao comportamento adaptativo de crianças com BE em resposta às pressões sociais, por exemplo, serem alvos de brincadeiras pejorativas ou receberem tratamento social infantilizado ou com baixa expectativa em virtude de sua estatura. Via de regra o aconselhamento psicológico é indicado. Vale sempre, considerar o potencial benefício para a criança e não a pressão exercida pela angústia dos pais. Deixar claro à família e ao paciente o real impacto do tratamento sobre a estatura final, já que há um grande espectro de respostas, no qual parte dos pacientes não apresenta benefício satisfatório ao final da terapia, especialmente se a expectativa de grande incremento da estatura estiver presente. O paciente e os pais devem estar cientes de que o principal objetivo do tratamento é a obtenção da estatura final dentro da normalidade populacional e que traga conforto ao paciente na vida adulta.

Uma vez afastadas outras causas de baixa estatura, **o tratamento com GH pode ser indicado. Esse hormônio é um polipeptídeo produzido e secretado por células especializadas da hipófise anterior e tem por principal função a promoção do crescimento e do desenvolvimento corporal. É indispensável durante o período de**



Tribunal de Justiça do Estado de Minas Gerais

Rua Goiás, nº 253, 8º andar, sala 801, Centro
Belo Horizonte – MG CEP 30190-030

crescimento e sem ele a estatura adulta normal não pode ser alcançada. Além disto, participa da regulação do metabolismo de proteínas, lipídios e carboidratos. A sua forma sintética é chamado de **somatropina humana recombinante** ou **hormônio do crescimento humano recombinante**. Produzido laboratorialmente desde 1985, inicialmente, como fármaco para promover crescimento em **situações de insuficiência do hormonal e em situações não patológicas**. A indicação formal e indiscutível do uso do **GH** é na **terapêutica de reposição hormonal quando o paciente não produz adequadamente necessitando de sua suplementação**. Portanto, a clássica e indiscutível indicação formal do uso do **GH** é para as **crianças com baixa estatura devido à sua falta**. Além da indicação clássica na deficiência hormonal, **podem ser citadas** outras indicações consideradas consensuais, quais sejam: **BE associada à Síndrome de Turner e de Pradder-Will**, nas situações de **insuficiência renal crônica**, e em **alguns casos criteriosamente selecionados de crianças consideradas PIG, que permanecem com BE e baixa velocidade de crescimento após os 02 anos**, as quais podem ser consideradas candidatas ao uso do **GH**. **Outras indicações** têm sido **consideradas como relativas, discutíveis, controversas** e estão no campo dos **casos de deficiências hormonais parciais e/ou normalidade**, as quais exigem a adoção de **rigorosa e criteriosa avaliação**, capaz de **identificar quem efetivamente tenha indicação**, em que pesem os benefícios alcançados, sejam **suficientes a ponto de justificar uma terapêutica hormonal injetável, de uso diário, não isenta de riscos, e extremamente onerosa**.

A despeito do uso de **GH** em **pacientes com BEI**, ter sido **aprovado pelo Food Drug Administration (FDA) em 2003**, pelos motivos já citados sua **indicação permanece controversa até a atualidade**. Via de



Tribunal de Justiça do Estado de Minas Gerais

Rua Goiás, nº 253, 8º andar, sala 801, Centro
Belo Horizonte – MG CEP 30190-030

regra a **variabilidade de resposta é grande, incluindo indivíduos que não respondem e o ganho médio estimado na altura adulta final é de aproximadamente 4 a 6 cm (2,3-8,7 cm). Assim o seu uso em crianças normais na prática médica, visando uma maior altura deve ser contrabalançado com riscos e custo.** Por vários estudos, evidencia-se eficácia que deve ser comparada à de outras alternativas ou a não-tratamento, para definir o benefício clínico real. A questão de riscos não é absoluta, levando em conta se eles são aceitáveis em face da gravidade da condição a ser tratada. Na **BEI não há doença, a morbidade decorrente é escassa e a qualidade de vida não parece ser afetada pela baixa estatura.** Quando se considera o custo, ele se mostra muito alto, já que **para cada 2,54 cm ganhos na idade adulta correspondem a mais de 35.000 dólares.** Considerar que essas crianças devam receber injeções de GH pode significar assumir que baixa estatura seja uma doença e que conduza a discriminação social. Além de **benefício mostrar-se marginal, desconhecem-se efeitos adversos de longo prazo, porém é descrito a piora da escoliose da coluna vertebral.**

Os estudos disponíveis do uso de GH em crianças de BEI, em geral apresentam problemas com critérios de inclusão de pacientes são muito variáveis, com grande discrepância entre a severidade da BE, a idade de início do GH, as diferentes doses de GH, os pacientes em estágios puberais distintos ou que desenvolveram a puberdade durante o tratamento, a ausência de grupos-controle adequados, entre outros aspectos. A maioria dos estudos demonstram que o tratamento com GH é capaz de aumentar a velocidade de crescimento em crianças BEI, mas maioria delas permanece com alturas abaixo das dos pares de estatura normal, com menos de 2 desvios-padrões, não havendo



Tribunal de Justiça do Estado de Minas Gerais

Rua Goiás, nº 253, 8º andar, sala 801, Centro
Belo Horizonte – MG CEP 30190-030

referência de melhoria da qualidade de vida das crianças. Existe grande número de estudos observacionais e de intervenção com GH realizados em serviços que atendem crianças e adolescentes com BE, porém, a maior parte deles apresenta divergência de aspectos críticos, que não permite a comparação entre seus resultados.

Embora a decisão seja sempre difícil pela presença dos diversos aspectos já citados é necessário que tanto o médico quanto a família tenha ciência de que a precocidade com que o tratamento seja instituído é fator importante de sua eficiência. **Revisões recentes demonstram que o início precoce do tratamento com GH, bem como o uso de doses iniciais mais elevadas parecem ser críticas na obtenção de resposta terapêutica mais adequada.** Diversos fatores são determinantes da resposta terapêutica ao uso de GH em pacientes com BEI, incluindo substancial variação na sensibilidade entre os indivíduos. Entre os **principais fatores que determinam a amplitude de resposta ao GH, durante o primeiro ano de tratamento, pode-se destacar a idade cronológica ao início do GH** (melhor quanto menor a IC), a **dose do GH** (melhor quanto maior a dose) e a **severidade da baixa estatura em relação a estatura final para idade** (melhor resposta quanto mais abaixo for a estatura). **A resposta terapêutica em longo prazo é influenciada pelos mesmos fatores, adicionados da TH** (melhor resposta quanto maior o TH). Alguns fatores como a idade puberal, permitem identificar os casos de maior ou menor potencial de resposta clínica ao tratamento com GH, e assim, influenciam a decisão do uso de GH. São mais propensos a apresentarem boa resposta os pacientes com BEI, estatura alvo familiar normal e atrasos das IO e IC e puberal do que aqueles com BEI, histórico de estatura familiar baixa, IO compatível com a IC e puberdade em idade



Tribunal de Justiça do Estado de Minas Gerais

Rua Goiás, nº 253, 8º andar, sala 801, Centro
Belo Horizonte – MG CEP 30190-030

inferior à média populacional (11 e 12 anos na menina; 12 e 13 anos no menino). A tentativa de tratamento da BEI com GH em pacientes já em plena fase puberal apresenta baixa eficiência. Vários estudos realizados nesta fase propõem a associação de bloqueadores da puberdade, como os GnRH agonistas de ação prolongada e/ ou inibidores da aromatase. O bloqueio puberal com os GnRHa, especialmente os de depósito, são eficazes no controle da progressão puberal, permitindo maior tempo de uso de GH. **Sua eficácia em promover ganho estatural satisfatório é maior quando iniciado em fases precoces do desenvolvimento puberal, adicionando ganho médio de 4 a 5 cm na estatura final.** Maior tempo de uso do GH está habitualmente relacionado a maior ganho na estatura final. Porém, o prolongamento da terapia com GH acima de determinado ponto passa a ser de pouco benefício e adiciona custos e riscos desnecessários, podendo ainda gerar crescimento desproporcional das extremidades e risco de processo compressivo de nervos periféricos distais. A velocidade de crescimento (VC) inferior a 2 cm/ano tem sido um limitante para a continuidade do uso de GH, habitualmente presente em meninas com IO superior a 14 anos ou meninos com IO superior a 16 anos.

Assim, ainda hoje **pela literatura, a indicação do tratamento com GH na BEI permanece controversa e mais estudos devem ser estimulados na tentativa de responder a questões ainda pendentes sobre o crescimento, a puberdade e a resposta ao tratamento em crianças BEI, já que não existe necessariamente doença a ser corrigida.**

É necessário considerar as nossas diferenças populacionais e aceitar o desafio da biodiversidade. **O papel da medicina é assegurar que as crianças adquiram todas as capacidades que lhe permitam competir normalmente na sociedade e não transformá-las em iguais**



Tribunal de Justiça do Estado de Minas Gerais

Rua Goiás, nº 253, 8º andar, sala 801, Centro
Belo Horizonte – MG CEP 30190-030

competidores. Não está demonstrado, que uma maior estatura esteja necessariamente associada a modificações positivas na qualidade de vida. Intervenções não hormonais de natureza psicológica e reforço de medidas de suporte constitui um marco fundamental na abordagem destas crianças e famílias. Embora haja a atribuição, pela comunidade científica e/ou sociedade em geral, de associação entre crianças de BE com maior prejuízo social e diminuição das capacidades individuais, trata-se de suposição, não cientificamente comprovada.

A rede pública disponibiliza a somatropina, através de protocolo para pacientes portadores de hipopituitarismo (deficiência do hormônio), por meio do Componente Especializado da Assistência Farmacêutica (CEAF). Não há previsão de fornecimento regular para o quadro de BEI apresentado pelo requerente em consonância com a literatura clássica,, a menos que e até que pesquisas sejam realizadas, uma abordagem de prescrição de GH mais restrita é apropriada.

Conclusão: o caso em tela trata de **10 anos com BEI severa. Apresenta altura com DP = -2,25 da curva da OMS, puberdade que ocorrerá em breve e risco de ficar com nanismo. Tratamento prévio com polivitamínicos sem resultado. Indicado uso de somatotrofina humana (GH), com dose ajustada de acordo com o peso, por pelo menos 6 anos, mesmo sabendo que tal indicação não preenche os critérios estabelecidos no Protocolo do Ministério da Saúde.**

O diagnóstico de BEI deve ser de exclusão, considerando-se a história clínica cuidadosa e o exame físico detalhado que inclua dados antropométricos, como estatura, peso, IMC e relação entre os seguimentos superior e inferior, também evidenciada pela relação da estatura sentada em comparação à estatura do paciente. Na BEI as



Tribunal de Justiça do Estado de Minas Gerais

Rua Goiás, nº 253, 8º andar, sala 801, Centro
Belo Horizonte – MG CEP 30190-030

crianças são mais baixas do que seus pares por razões desconhecidas ou hereditárias, tiveram tamanho normal para a idade gestacional ao nascer, apresentam velocidade de crescimento normal ou baixa, têm proporções corporais normais e não apresentam doenças crônicas ou deficiência endócrina.

A despeito de sua aprovação pelo FDA para casos de BEI, **não há consenso do seu uso em crianças consideradas BEI. A indicação indiscutível e clássica do uso do hormônio do crescimento recombinante, somatropina, é para as crianças com BE devido à sua falta. Assim, o fato de que BEI possa ser tratada com GH não significa que deva ser necessariamente tratada em crianças definidas como normais. Nessa situação, o consenso mostra que evidência de benefício clínico marginal, segurança de longo prazo não bem definida e custo do tratamento alto. Assim a indicação de tratamento deve sempre ser reavaliada sendo a decisão final controversa e individual.**

O SUS disponibiliza o hormônio do crescimento através de protocolo para pacientes portadores de hipopituitarismo, por meio do CEAF, não havendo previsão de fornecimento regular para o quadro apresentado pelo requerente, BEI, conforme a literatura clássica.

Vale ressaltar que **não está demonstrado, que uma maior estatura esteja necessariamente associada a modificações positivas na qualidade de vida das pessoas com BE. Intervenções não hormonais de natureza psicológica e reforço de medidas de suporte constitui um marco fundamental na abordagem destas crianças e famílias.**

IV - REFERÊNCIAS:

1) Longui CA. Uso de GH em pacientes com baixa estatura idiopática. **Arq Bras Endocrinol Metab** 2008; 52(5):750-6. Disponível em: <http://www.scielo.br/pdf/abem/v52n5/06.pdf>



Tribunal de Justiça do Estado de Minas Gerais

Rua Goiás, nº 253, 8º andar, sala 801, Centro
Belo Horizonte – MG CEP 30190-030

- 2) Secretaria de Atenção à Saúde Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos. Portaria conjunta nº 28, de 30 de novembro de 2018. Aprova o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas da Deficiência do Hormônio de Crescimento - Hipopituitarismo. Brasília, 2018. Disponível em: <http://portalarquivos2.saude.gov.br/images/pdf/2018/dezembro/14/PCDT-Deficiencia-do-Hormonio-de-Crescimento-Hipopituitarismo.pdf>.
- 3) Boguszewski MCS. Crianças nascidas pequenas para a idade gestacional: necessidade de acompanhamento médico durante todo o período de crescimento. **Arq Bras Endocrinol Metab.** 2010;54/5. Disponível em: <http://www.scielo.br/pdf/abem/v54n5/01.pdf>.
- 4) 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;86:361–97. Disponível em: <https://www.karger.com/Article/Pdf/452150>.
- 5) Cohen P, Rogol AD, Deal CL, Saenger P, Reiter E. OJ, Ross L, Chernausek SD, Savage MO, Wit JM on behalf of the 2007 ISS Consensus Workshop participants. Consensus statement on the diagnosis and treatment of children with idiopathic short stature: A summary of the Growth Hormone Research Society, the Lawson Wilkins Pediatric Endocrine Society, and the European Society for Paediatric Endocrinology Workshop. **J Clin Endocrinol Metab.** 2008; 93: 4210–7. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18782877>
- 6) Grimberg A, DiVall SA, Polychronakos C, Allen DB, Cohen LE, Quintos JB, Rossi WC, Feudtner C, Murad MH, on behalf of the Drug and Therapeutics Committee and Ethics Committee of the Pediatric Endocrine Society. Guidelines for Growth Hormone and Insulin-Like Growth Factor-I Treatment in Children and Adolescents: Growth Hormone Deficiency,



Tribunal de Justiça do Estado de Minas Gerais

Rua Goiás, nº 253, 8º andar, sala 801, Centro
Belo Horizonte – MG CEP 30190-030

Idiopathic Short Stature, and Primary Insulin-Like Growth Factor-I Deficiency. **Horm Res Paediatr** 2016; 86:361-97. Disponível em: <https://www.karger.com/Article/FullText/452150>.

7) Wannmacher H. Hormônio de Crescimento: Uma Panaceia. OPAS. 2006; 3(8). Ministério da Saúde, Brasília. 6p. Disponível em: https://www.paho.org/bra/index.php?option=com_docman&view=download&alias=488-hormonio-crescimento-v-3-n-8-2005-8&category_slug=uso-racional-medicamentos-685&Itemid=965.

8) Grimberg A, Allen DB. Growth hormone treatment for growth hormone deficiency and idiopathic short stature: new guidelines shaped by the presence and absence of evidence. **Curr Opin Pediatr**. 2017;29(4):466-71. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5565215/>.

9) Grimberg A, Kanter GP. US Growth Hormone Use in the Idiopathic Short Stature Era: Trends in Insurer Payments and Patient Financial Burden. **J Endocr Soc**. 2019;3(11):2023–31. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6795021/pdf/js.2019-00246.pdf>.

V - DATA:

29/07/2020 NATJUS - TJMG