

PORTARIA Nº 110, DE 10 DE MARÇO DE 2010 (*)

O Secretário de Atenção à Saúde, no uso de suas atribuições,

Considerando a necessidade de se estabelecer parâmetros sobre o Hipopituitarismo (deficiência do hormônio do crescimento) no Brasil e de diretrizes nacionais para diagnóstico, tratamento e acompanhamento dos indivíduos com esta doença;

Considerando que os Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas (PCDT) são resultado de consenso técnico-científico e são formulados dentro de rigorosos parâmetros de qualidade, precisão de indicação e posologia;

Considerando a necessidade de se atualizar o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas do Hipopituitarismo, estabelecidos pela Portaria SCTIE/MS nº 67, de 01 de novembro de 2006;

Considerando as sugestões dadas à Consulta Pública SAS/MS nº 02, de 10 de novembro de 2009;

Considerando a Portaria SAS/MS nº 375, de 10 de novembro de 2009, que aprova o roteiro a ser utilizado na elaboração de PCDT, no âmbito da Secretaria de Atenção à Saúde - SAS; e

Considerando a avaliação da Secretaria de Atenção à Saúde - Departamento de Atenção Especializada - DAE/SAS, resolve:

Art. 1º Aprovar, na forma do Anexo desta Portaria, o PROTOCOLO CLÍNICO E DIRETRIZES TERAPÊUTICAS - HIPOPITUITARISMO.

§ 1º O Protocolo, objeto deste Artigo, que contém o conceito geral da deficiência do hormônio do crescimento, critérios de diagnóstico, critérios de inclusão e de exclusão, tratamento e mecanismos de regulação, controle e avaliação, é de caráter nacional e deve ser utilizado pelas Secretarias de Saúde dos Estados e dos Municípios na regulação do acesso assistencial, autorização, registro e ressarcimento dos procedimentos correspondentes.

§ 2º É obrigatória a observância desse Protocolo para fins de dispensação do medicamento nele previsto.

§ 3º É obrigatória a cientificação do paciente, ou de seu responsável legal, dos potenciais riscos e efeitos colaterais relacionados ao uso do medicamento preconizado para o tratamento do Hipopituitarismo, o que deverá ser formalizado por meio da assinatura do respectivo Termo de Esclarecimento e Responsabilidade, conforme o modelo integrante do Protocolo.

§ 4º Os gestores estaduais e municipais do SUS, conforme a sua competência e pactuações, deverão estruturar a rede assistencial, definir os serviços referenciais e estabelecer os fluxos para o atendimento dos indivíduos com a doença em todas as etapas descritas no Anexo desta Portaria.

Art. 2º Esta Portaria entra em vigor na data de sua publicação.

ALBERTO BELTRAME

ANEXO

PROTOCOLO CLÍNICO E DIRETRIZES TERAPÊUTICAS

DEFICIÊNCIA DE HORMÔNIO DO CRESCIMENTO - HIPOPITUITARISMO

1. METODOLOGIA DE BUSCA

Para a análise do tratamento de hipopituitarismo em crianças na fase de crescimento e adultos deficientes de GH, foram realizadas as buscas nas bases descritas abaixo até a data limite de 15/08/2009. Por se tratar de tratamento de reposição hormonal, são escassos os estudos randomizados, controlados e duplo-cegos. Foram avaliados os estudos mais relevantes disponíveis nas bases descritas, guidelines e consensos.

Na base Medline/Pubmed: "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 Embase: 'growth hormone deficiency'/exp AND 'drug therapy'/exp

Na base Cochrane: "growth hormone deficiency"

No site da OMS: "growth charts"; "growth velocity charts"

No site do CDC/NCHS: "growth charts"; "growth velocity charts"

2. INTRODUÇÃO

O hormônio do crescimento (GH) é um polipeptídeo produzido e secretado por células especializadas localizadas na hipófise anterior, e cuja principal função é a promoção do crescimento e desenvolvimento corporal; além disso, participa da regulação do metabolismo de proteínas, lipídeos e carboidratos.(1) Não existem estudos brasileiros sobre a incidência da deficiência de GH; em estudo americano a incidência foi de 1 em cada 3480 nascidos vivos.(2) 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 com deficiência de GH são baixa estatura e redução na velocidade de crescimento. É importante salientar que outras causas de baixa estatura, como displasias esqueléticas, Síndrome de Turner em meninas e doenças crônicas, devam ser excluídas.(3)

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) disponíveis no site <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 a idade e sexo (OMS 2007), associada à redução na velocidade de crescimento, definida como velocidade de crescimento inferior ao percentil 25 da curva de velocidade de crescimento; (6,7)

- estatura acima de -2 desvios-padrão para idade e sexo, associada a uma baixa velocidade de crescimento (abaixo - 1 desviopadrão 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 pode ser decorrente de duas situações(8):

- persistência da deficiência de GH iniciada na infância;

- presença de lesão da região hipotálamo-hipofisária (tumor, irradiação, 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 pela 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 história de convulsões, cardiopatias ou em menores de 20 kg. Para técnicas como quimioluminescência, imunofluorometria, que utilizam anticorpos monoclonais, o ponto de corte utilizado é uma concentração de GH inferior a 5ng/ml. (10-13)

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 de outros hormônios hipofisários, apenas um teste provocativo é necessário para o diagnóstico. No caso de 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 prépuberal, deverá ser realizado priming com hormônios sexuais previamente a 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 estrógenos conjugados na dose de 1,25mg/m², via oral, 3 doses, administradas 72, 48 e 24h antes da realização do teste (adaptado de 14 e 15);

- meninos: com idade a partir de 9 anos e estágio puberal abaixo de PH3 de Tanner, deverão receber cipionato de testosterona 50mg IM, 2 doses, administradas 16 dias e 48h antes da realização do teste (adaptado de 15).

Adultos

Para comprovar a deficiência de GH iniciada na vida adulta, considera-se deficiência grave quando a concentração de GH for inferior a 3ng/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 hipotálamohipofisárias estejam fazendo adequada reposição hormonal.

4.3 DIAGNÓSTICO POR EXAMES DE IMAGEM

Crianças e Adolescentes

Em crianças com baixa estatura e redução na velocidade de crescimento, a avaliação da idade óssea é um método auxiliar importante em crianças maiores de 2 anos.(11) Na deficiência de GH, em geral, a idade óssea tem um atraso maior 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 nuclear magnética) da região hipotálamo-hipofisária buscando alterações anatômicas auxiliares no diagnóstico (transecção de haste hipofisária, neurohipófise ectópica, hipoplasia de hipófise, lesões expansivas selares ou displasia septoóptica).

Adultos

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

5. CRITÉRIOS DE INCLUSÃO

São necessários os itens abaixo além do diagnóstico de deficiência de GH conforme os critérios estabelecidos no item 4:

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(*)
- Radiografia de mãos e punhos, para determinação da 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 (ressonância magnética 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.

Adultos

- Idade

- Comprovar 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 panhipopituitarismo)

- As reposições realizadas, se pertinente

- Exame de imagem (RNM de hipófise, preferencial)

- 1 teste de estímulo para GH

- Densitometria óssea

- Perfil lipídico: colesterol total, HDL-colesterol e triglicerídeos séricos

6. CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO

Não poderão receber GH pacientes com qualquer uma das condições a seguir:

- doença neoplásica ativa;

- doença aguda grave;

- hipertensão intracraniana benigna;

- retinopatia diabética proliferativa ou pré-proliferativa.

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

Paciente com intolerância ao uso do medicamento.

7. CENTROS DE REFERÊNCIA

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

Pacientes com hipopituitarismo devem ser avaliados periodicamente em relação à eficácia do tratamento e desenvolvimento de toxicidade aguda ou crônica. A existência de centro de referência facilita o tratamento em si, bem como o ajuste de doses conforme necessário 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 forma de tratamento foi suspensa em 1985 por estar relacionada à ocorrência da doença de Creutzfeldt-Jakob (encefalopatia).(18) Nesse mesmo período tornou-se disponível a somatropina humana recombinante, forma biossintética que substituiu o tratamento anterior.(19) 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.(20) 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.(21) 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. (22)

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.(23)

8.1 FÁRMACO

Somatropina - frasco-ampola de 4 UI e de 12 UI.

As apresentações de Somatropina disponíveis no SUS são de 4 e 12UI por frasco-ampola. A fórmula de conversão equivale 3UI a 1mg. Existem apresentações comerciais 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 0,025-0,035mg/kg/dia ou 0,075-0,10UI/kg/dia administrados via subcutânea à noite 6-7 vezes/semana para a fase de crescimento.

Adultos

Somatropina 0,15-0,3mg/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 INTERRUPÇÃO

O tratamento com somatropina deverá ser interrompido nas seguintes situações:

-nos casos de crianças em período de crescimento: quando a velocidade de crescimento for inferior a 2 cm por ano e este achado estiver associado à idade óssea de 14-15 anos em meninas e de 16 anos em meninos;(26)

-não comparecimento a duas consultas subseqüentes, dentro de um intervalo de três meses, sem adequada justificativa;

-em caso de intercorrência, como processo infeccioso grave ou traumatismo necessitando internação, o tratamento deverá ser interrompido durante um a dois meses ou até que o paciente se recupere.

-em caso de câncer surgido ou recidivado durante tratamento, interromper e somente reiniciar após 2 anos livre da doença, conforme liberação pelo Oncologista.

8.4 BENEFÍCIOS ESPERADOS COM O TRATAMENTO CLÍNICO

Aumento da altura e velocidade de crescimento em crianças.

Aumento da densidade mineral óssea em adultos.

Melhora da dislipidemia em adultos.

9. MONITORIZAÇÃO

A monitorização do tratamento com somatropina em crianças deverá ser realizada a partir de consultas clínicas com aferição das medidas antropométricas a cada 3-6 meses. Exames laboratoriais para avaliação da glicemia de jejum e função tireoidiana devem ser realizados a cada ano. Exame radiológico para avaliação da idade óssea também deverá ser realizado anualmente. Como forma de verificação do uso adequado da somatropina 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 aderência ao tratamento deve ser checada e o diagnóstico deve ser reavaliado. No caso de serem observados valores de IGF-1 acima dos limites superiores da normalidade, 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.

Adulto

No caso do tratamento após o final do crescimento e para o deficiente adulto, a dosagem de IGF-1 poderá ser realizada um 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 média e limite superior da normalidade.(8,24,25) Monitorizam-se as complicações da falta de reposição, como dislipidemia e osteoporose, além de inadequada distribuição de gordura corporal e baixa resistência à atividade física, e as complicações do excesso de reposição, como, por exemplo, alterações glicêmicas, características acromegálicas e miocardiopatia hipertrófica.

Segurança

A somatropina é considerada um medicamento seguro, com raros efeitos colaterais graves. Deve-se atentar para o risco de desenvolvimento de intolerância à glicose e hipertensão intracraniana benigna.(27) Pacientes com doença neoplásica prévia deverão ser conjuntamente acompanhados por oncologista ou neurocirurgião. Em grande série de casos não houve aumento da recorrência de neoplasia ou da incidência de novos casos em pacientes em uso de somatropina.(17)

10 ACOMPANHAMENTO PÓS-TRATAMENTO

Crianças

Encerrada a fase de crescimento, interrompe-se o tratamento e num intervalo de 30 a 90 dias após, testa-se novamente, sendo necessário apenas 1 teste, e o 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 IGF-1 baixa para faixa etária e sexo e uma concentração de GH inferior a 5ng/ml no teste de estímulo. (28-30)

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 E AVALIAÇÃO PELO GESTOR ESTADUAL

Recomenda-se a criação 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.

Há de se observar os critérios de inclusão e exclusão de doentes neste Protocolo, 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.

12. TERMO DE ESCLARECIMENTO E RESPONSABILIDADE

É obrigatória a cientificação do paciente, ou de seu responsável legal, dos potenciais riscos, benefícios e efeitos colaterais relacionados ao uso de 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 Jr ER, Horvalth E, Kovacs K. The anterior pituitary. In:Wilson JD, Foster DW, Kronenberg HM, Larsen PR. Williams Textbook of Endocrinology. 9.ed. Philadelphia:WB Saunders Company. 1998. p. 249-341.

2. Lindsay R, Feldkamp M, Harris D, et al. Utah Growth Study: growth standards and the prevalence of growth hormone deficiency. J Pediatr. 1994;125:29-35.

3. Reiter EO, Rosenfeld RG. Normal and aberrant growth. In: Wilson JD, Foster DW, Kronenberg HM, Larsen PR. Williams Textbook of Endocrinology. 9.ed. Philadelphia:WB Saunders Company. 1998. p. 1427-1509.

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; 86:5245-5251.

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. Bulletin of the World Health Organization 2007; 85:660-667.

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. Growth, Genetics & Hormones 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):861-871.

9. Richmond EJ, Rogol AD. Growth hormone deficiency in children. *Pituitary* 2008; 11:115-120.
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):734-744.
11. GH 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. *J Clin Endocrinol Metab.* 2000;85:3990-3993.
12. Shalet SM, Toogood A, Rahim A, Brennan BMD. The Diagnosis of Growth Hormone Deficiency in Children and Adults. *Endocrine Reviews* 1998; 19(2): 203-223.
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: 54-85.
14. Martinez AS, Domené HM, Ropelato G 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; 85:4168-4172.
15. Marin G, Domene 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; 79:537-541.
16. Drug and Therapeutics Committee of the Lawson Wilkins Pediatric Endocrine Society. 1995 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 Society. *J Pediatr.* 1995;127:857-867.
17. Blethen SL, Allen DB, Graves D, August G, Moshang T, Rosenfeld R on behalf of the National Cooperative Growth Study. Safety of Recombinant Deoxyribonucleic Acid-Derived Growth Hormone: The National Cooperative Growth Study Experience. *J Clin Endocrinol Metab.* 1996;81:1704-1710.
18. Hintz RL. The prismatic case of Creutzfeldt-Jakob disease associated with pituitary growth hormone treatment. *J Clin Endocrinol Metab.* 1995;80:2298-2301.
19. Vance ML, Mauras N. Growth hormone therapy in adults and children. *N Engl J Med.* 1999;341(16):1206-1216.
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):281-286.
21. Cutfield W, Lindberg A, Wikland KA, Chatelain P, Ranke MB, Wilton P. Final height in idiopathic growth hormone deficiency: the KIGS experience. *Acta Pediatr.* 1999;suppl 428:72-75.
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):512-516.
23. National Institute for Clinical Excellence. Guidance on the use of human growth hormone(somatropin) in children with growth failure. *Technology Appraisal Guidance No. 42.* May 2002. Disponível em: www.nice.org.uk.
24. GH Research Society Workshop on Adult Growth Hormone Deficiency. 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;83:379-381.

25. Johannsson G. Treatment of Growth Hormone Deficiency in Adults. Horm Res 2009;71(suppl 1):116-122

26. Rapaport R, Bowlby DA. Clinical Aspects of Growth and Growth Disorders. In: Pescovitz O H & Eugster EA. Pediatric endocrinology: mechanisms, manifestations, and management. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins 2004. p 172-190.

27. Drug Facts and Comparisons 2002. 56 ed. St Louis: Facts and Comparisons, 2002.

28. Clayton PE, Cuneo RC, Juul A, Monson JP, Shalet SM, Tauber M. Consensus statement on management of the GH-treated adolescent in the transition to adult care. Eur J Endocrinol. 2005;152:165-70.

29. Molitch ME, Clemmons DR, Malozowski S, Merriam GR, Shalet SM, Vance ML, for The Endocrine Society's Clinical Guidelines Subcommittee. Evaluation and Treatment of Adult Growth Hormone Deficiency: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline. J Clin Endocrinol Metab 2006; 91(5):1621-1634.

30. Bonfig W, Bechtold S, Bachmann S, Putzker S, Fuchs O, Pagel P, Schwarz HP. 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):1049-1056.

TERMO DE ESCLARECIMENTO E RESPONSABILIDADE

Somatropina

Eu, _____ (nome do(a) paciente), declaro ter sido informado(a) claramente sobre os benefícios, riscos, contra-indicações e principais efeitos adversos relacionados ao uso do medicamento somatropina, indicado para o tratamento da deficiência de hormônio do crescimento.

Os termos médicos foram explicados e todas as minhas 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 melhorias:

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

Fui também claramente informado a respeito das seguintes contra-indicações, potenciais efeitos adversos e riscos:

- não se sabe ao certo os riscos do uso deste medicamento na gravidez, portanto, caso engravidar, devo avisar imediatamente ao meu médico;

- a segurança para o uso da somatropina durante a amamentação ainda não foi estabelecida;

- os efeitos adversos já relatados são os seguintes: 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.

- medicamento está contra-indicado 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 ser atendido, inclusive em caso de eu desistir de usar o medicamento.

Autorizo o Ministério da Saúde e as Secretarias de Saúde a fazer 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 da Assistência Farmacêutica (CEAF) e deverá ser preenchido em duas vias, ficando uma arquivada na farmácia e a outra entregue ao usuário ou seu responsável legal.

(*) Republicada por ter saído no DOU nº 47, de 11-3-2010, Seção 1, págs. 64 a 66, com incorreção no original.