

PORTARIA Nº 223, DE 10 DE MAIO DE 2010

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

Considerando a necessidade de se estabelecer parâmetros sobre a Síndrome de Turner 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 as sugestões dadas à Consulta Pública SAS Nº 3, de 15 de janeiro de 2010;

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, resolve:

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

§ 1º O Protocolo objeto deste Artigo, que contém o conceito geral da Síndrome de Turner, 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 de medicamento nele previsto.

§ 3º É obrigatória a cientificação do paciente, ou de seu responsável legal, dos potenciais riscos e efeitos colaterais relacionados ao uso de medicamento preconizado para o tratamento da Síndrome de Turner, 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

SÍNDROME DE TURNER

1. METODOLOGIA DE BUSCA DA LITERATURA

Foi realizada uma revisão de literatura com pesquisa nas bases de dados Medline/Pubmed e Embase usando a estratégia de busca "turner syndrome"[mesh] AND "growth hormone"[mesh] AND "drug therapy"[mesh] e utilizando como limites: tipo de estudo, ensaios clínicos, metanálises, ensaios clínicos randomizados. Foram identificados 40 artigos, excluídos os duplicados, sendo que 22 preencheram os critérios de inclusão neste protocolo.

Foram também utilizados para elaboração do protocolo o UpToDate versão 17.2, livros textos e artigos não indexados.

2. INTRODUÇÃO

A Síndrome de Turner é a anormalidade dos cromossomos sexuais mais comum nas mulheres, ocorrendo em 1 a cada 1500 2500 crianças do sexo feminino nascidas vivas.(1) A constituição cromossômica pode ser ausência de um cromossomo X (cariótipo 45,X), mosaicismos cromossômicos (cariótipo 45,X/46,XX), além de outras anomalias estruturais do cromossomo X.

As anormalidades típicas da Síndrome de Turner incluem baixa estatura, disgenesia gonadal, pescoço alado, linha posterior de implantação dos cabelos baixa, fácies típica, tórax alargado com aumento da distância entre os mamilos, linfedema, cúbito valgo, tireoidite auto-imune com ou sem hipotireoidismo, anormalidades renais, cardiovasculares, auditivas e deficiência cognitiva em algumas atividades, embora a inteligência média seja considerada normal(2).

Baixa estatura é o achado mais comum da Síndrome de Turner. Caracteristicamente há um retardo leve do crescimento na fase intrauterina, redução progressiva da velocidade de crescimento durante a infância e uma marcada ausência de crescimento na fase - puberal(3) Pacientes com Síndrome de Turner não tratadas apresentam uma altura média na idade adulta de 136 a 147 cm.(4).

Este Protocolo visa a estabelecer critérios de tratamento da Síndrome de Turner com somatropina.

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

- Q96.0 Cariótipo 45,X
- Q96.1 Cariótipo 46,X iso
- Q96.2 Cariótipo 46,X com cromossomo sexual anormal, salvo iso
- Q96.3 Mosaicismos cromossômicos, 45, X/46, XX ou XY
- Q96.4 Mosaicismos cromossômicos, 45, X/outras linhagens celulares com cromossomo sexual anormal
- Q96.8 Outras variantes da síndrome de Turner

4. DIAGNÓSTICO

O diagnóstico definitivo da Síndrome de Turner requer a realização de um cariótipo.

5. CRITÉRIOS DE INCLUSÃO

Pacientes com diagnóstico de Síndrome de Turner confirmado por meio de cariótipo, e que apresentem:

- idade mínima de 2 anos e no máximo 12 anos;

- quando a idade for inferior a 5 anos, a altura deverá ser inferior ao percentil 5 da altura prevista pela curva da Organização Mundial da Saúde.

- quando a idade igual ou superior a 5 anos, a altura deverá ser inferior ao percentil 5 da altura prevista para a idade, conforme a curva do National Center for Health Statistics (NCHS) de 1977;

6. CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO

Deverão ser excluídos do protocolo pacientes que apresentem pelo menos uma das condições abaixo relacionadas:

- doença neoplásica ativa;

- anomalias congênitas renais e cardiovasculares não corrigidas;

- doença aguda grave;

- hipertensão intracraniana benigna;

- retinopatia diabética proliferativa ou pré-proliferativa;

- hipersensibilidade ou intolerância ao medicamento ou a um dos seus componentes.

7. CASOS ESPECIAIS

Em caso de doença aguda grave, o tratamento deverá ser interrompido por um a dois meses ou até que haja recuperação do paciente. 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 (5).

Em caso de anomalias congênitas que necessitem correção cirúrgica, o tratamento deverá ser protelado ou interrompido o tempo necessário para que as correções sejam realizadas e o paciente se recupere.

8. TRATAMENTO

O tratamento da síndrome de Turner é basicamente centrado no tratamento das manifestações clínicas associadas. Entre as estratégias adotadas, inclui-se o tratamento cirúrgico das malformações associadas (principalmente cardíacas), a terapia de reposição com estrogênios (devido à disgenesia gonadal), a suplementação de somatropina e o aconselhamento genético. Hipoacusia, hipertensão arterial, doenças auto-imunes e problemas psicológicos também são comuns e podem requerer tratamento específico.

Os mecanismos que determinam baixa estatura nas pacientes com Síndrome de Turner ainda não são completamente entendidos, visto não haver deficiência de hormônio do crescimento. Provavelmente o que ocorre é uma falha na resposta à ação do hormônio do crescimento combinada com displasia esquelética(6).

A somatropina, forma biossintética do hormônio de crescimento, está disponível desde 1985 e tem sido utilizada no tratamento de diferentes causas de baixa estatura, inclusive Síndrome de Turner(7,8)

Como não há uma deficiência do hormônio, foram estudados os efeitos da administração de doses suprafisiológicas de somatropina nos pacientes com Síndrome de Turner. Existem evidências de que o uso da somatropina aumenta significativamente a velocidade de crescimento e a altura final de pacientes com Síndrome de Turner. A metanálise de Baxter et al. (9) identificou quatro ensaios clínicos randomizados envolvendo este medicamento (10-15) os quais incluíram 365 indivíduos com síndrome de Turner tratados com somatropina 0,3 a 0,375 mg/kg/semana. Apenas um ensaio clínico (10-12) descreveu a altura final atingida por 61 mulheres tratadas (148 cm), e que foi superior àquela encontrada em 43 mulheres não tratadas (141 cm, média de diferença de 7cm, IC 95% 6-8). Os demais estudos avaliaram um período menor de tempo, e demonstraram que existe aumento da velocidade de crescimento após um ano (média de 3 cm/ano, IC 95% 2-4) e após dois anos de tratamento (média de 2 cm/ano, IC 95% 1-2,3). A idade óssea não foi acelerada com o tratamento, e os eventos adversos não foram freqüentes.

O principal fator preditivo de melhor resposta é a idade de início do tratamento, com melhores resultados com o início do tratamento mais precoce (6,16), não havendo, entretanto, definição de qual seria a idade ideal para início do tratamento. Estudos que avaliaram o impacto do tratamento sobre qualidade de vida e variáveis neuropsicológicas apresentaram resultados controversos (17-20). Outros estudos sugerem efeito benéfico da somatropina sobre o perfil lipídico, pressão arterial, alterações da voz/fala e proporções corporais das pacientes com síndrome de Turner (21-23).

O conjunto dos estudos sobre uso de somatropina em pacientes com Síndrome de Turner apresenta grande variabilidade em termos de protocolo de tratamento, dose, idade de início, uso concomitante de estrógeno ou esteróide anabolizante. A terapia com estrógeno, que deve ser empregada para o desenvolvimento de caracteres sexuais secundários nas pacientes com Síndrome de Turner e hipogonadismo, diminui a resposta à somatropina, portanto o início da terapia com estrógeno deve ser definido de modo a evitar o efeito negativo sobre o crescimento e proporcionar a indução da puberdade em idade adequada (24,25).

9. FÁRMACOS

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 com volumes de diluente diferentes para a mesma dose de hormônio, o que deverá ser observado quando da prescrição e orientação ao paciente.

9.1 ESQUEMA DE ADMINISTRAÇÃO

Somatropina: 0,135-0,15 UI/kg/dia (0,045-0,050mg/kg/dia ou 0,3 a 0,375mg/kg/semana) administrados via subcutânea, à noite, 6-7 vezes/semana (26).

9.2 TEMPO DE TRATAMENTO -CRITÉRIOS DE INTERRUPÇÃO

O tratamento com somatropina deverá ser interrompido nas seguintes situações: (12)

- quando caracterizada a falha de resposta ao tratamento, definida como aumento da velocidade de crescimento no primeiro ano de tratamento inferior a 50% da velocidade de crescimento prévia ou como velocidade de crescimento menor do que 2cm/ano, desde que o paciente esteja em vigência de, ao menos, um ano de tratamento efetivo;

- quando a idade óssea for igual ou superior a 14 anos, de acordo com idade óssea estimada por radiografia.

9.3 BENEFÍCIOS ESPERADOS COM O TRATAMENTO CLÍNICO

Aumento da altura final e velocidade de crescimento.

10. MONITORIZAÇÃO

A monitorização do tratamento com somatropina deverá ser realizada a partir de consultas clínicas com aferição das medidas antropométricas a cada 6 meses. A resposta ao tratamento deve ser acompanhada pelas curvas de altura de Lyon, específicas para Síndrome de Turner (27). Exames laboratoriais para avaliação da glicemia de jejum e função tireoidiana (TSH) devem ser realizados anualmente (28). Exame radiológico para avaliação da idade óssea deverá ser realizado anualmente. Recomenda-se, também, a realização de exame complementar IGF-1 (fator de crescimento insulina símile) anualmente e sempre que houver necessidade de alteração de dose, visto que esta molécula é um marcador da adesão ao tratamento com somatropina e um dos parâmetros para ajuste de dose do medicamento; idealmente, deve-se buscar os valores normais (29). Na presença de níveis elevados de IGF-1, a dose de somatropina deve ser reduzida; na presença de níveis diminuídos de IGF-1, deve-se, inicialmente, verificar a adesão do paciente ao tratamento e, somente na presença de adesão satisfatória, aumentar a dose do medicamento.

A somatropina é considerada um medicamento seguro, com raros efeitos adversos graves. Deve-se atentar para o risco de desenvolvimento de intolerância à glicose, hipotireoidismo e hipertensão intracraniana benigna (30). Outros eventos associados, nestas pacientes, ao uso de somatropina incluem escoliose, deslizamento da epífise femoral e pancreatite, sendo que a associação com o desenvolvimento de neoplasias e dissecação/ruptura de aorta permanece controversa (31,32).

11. REGULAÇÃO/CONTROLE/AVALIAÇÃO PELO GESTOR

Há de se observar os critérios de inclusão e exclusão de pacientes neste Protocolo, a duração e a monitorização do tratamento, bem como a verificação periódica das doses de medicamento(s) prescritas e dispensadas, da adequação de uso e dos critérios de interrupção do tratamento. Recomenda-se que os pacientes sejam atendidos por especialistas em genética ou endocrinologia e que sejam monitorados os efeitos adversos e benefícios ao longo prazo em serviços especializados.

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 do medicamento preconizado neste Protocolo. O TER é obrigatório ao se prescrever medicamento do Componente Especializado da Assistência Farmacêutica.

13. REFERÊNCIAS Bibliográficas

1-Saenger P. Turner's Syndrome. N Engl J Med 1996;335:1749-1754.

2-Nussbaum RL, McInnes RR, Willand HF. Thompson & Thompson Genetics in Medicine. 6.ed. Philadelphia:WB Saunders Company. 2001.

3-Saenger P, Wikland KA, Conway GS et al. Recommendations for the Diagnosis and Management of Turner Syndrome. J Clin Endocrinol Metab. 2001;86:3061-3069.

4-Rochiccioli P, Malpuech G, Colle M et al. Study of final height in Turner's syndrome: ethnic and genetic influences. Acta Paediatrica 1994;83(3):305-308.

5-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.

6-Gault EJ, Donaldson MDC. Efficacy of growth hormone therapy in Turner's Syndrome. <http://bspe.shef.ac.uk> (acessado em 13/06/2003).

7-Cave CB, Bryant J, Milne R. Recombinant growth hormone in children and adolescents with Turner's syndrome (protocol for a Cochrane review). In: The Cochrane Library, issue 1, 2003. Oxford: Update Software.

8-American Association of Clinical Endocrinologists medical guidelines for clinical practice for growth hormone use in adults and children - 2003 update. *Endocr Pract.* 2003;9(1):65-76.

9-Baxter L, Bryant J, Cave CB et al. Recombinant growth hormone for children and adolescents with Turner syndrome. *Cochrane Database Syst Rev* 2007;(1):CD003887. Review.

10-Canadian Growth Hormone Advisory Committee. Growth hormone treatment to final height in Turner Syndrome: A randomized controlled trial. *Hormone Research* 1998;50:25.

11-Stephure DK, Holland FJ, Alexander D et al. Human growth hormone and low dose ethinyl estradiol treatment in Turner syndrome: a prospective randomized controlled trial to final height. In: Hibi I, Takano K, editor(s). *Basic and clinical approach to Turner syndrome* Amsterdam: Elsevier Science Publishers B.V. 1993:287-91.

12-Stephure DK, Canadian Growth Hormone Advisory Committee. Impact of Growth Hormone Supplementation on Adult Height in Turner Syndrome: Results of the Canadian Randomised Controlled Trial. *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 2005;90:3360-3366.

13-Rosenfeld RG. Acceleration of growth in Turner Syndrome patients treated with growth hormone: summary of three years results. *J Endocrinol Invest* 1989;12(suppl 3):49-51.

14-Kollmann F, Damm M, Reinhardt D et al. Growth-promoting effects of human recombinant growth hormone in subjects with Ullrich-Turner syndrome (UTS). In: Ranke MB, Rosenfeld RG, editor(s). *Turner Syndrome : Growth Promoting Therapies* Vol. 924, Amsterdam: Elsevier Science Publishers B.V. 1991:201-7.

15-Quigley CA, Crowe BJ, Anglin DG et al.. Growth hormone and low dose estrogen in Turner Syndrome: results of a United States Multi-Center Trial to near-final height. *J Clin Endocrinol Metab* 2002;87:2033-2041.

16-Davenport ML, Crowe BJ, Travers SH et al. Growth hormone treatment of early growth failure in toddlers with Turner syndrome: a randomized, controlled, multicenter trial. *J Clin Endocrinol Metab* 2007;92(9):3406-16.

17-Rovet J, Holland J. Psychological aspects of the Canadian randomized controlled trial of human growth hormone and low dose ethinyl estradiol in children with Turner Syndrome. *Hormone Research* 1993;39:60-64.

18-Ross JL, Feuille P, Kushner H et al.. Absence of growth hormone effects on cognitive function in girls with Turner Syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 1997;82:1814-1817.

19-Van Pareren YK, Duivenvoorden HJ, Slijper FM et al. Psychosocial functioning after discontinuation of long-term growth hormone treatment in girls with Turner syndrome. *Horm Res* 2005;63(5):238-44.

20-Carel JC, Elie C, Ecsse E et al. Self-Esteem and Social Adjustment in Young Women with Turner Syndrome -Influence of Pubertal Management and Sexuality: Population-Based Cohort Study. *J Clin Endocrinol Metab* 2006;91(8):2972-2979.

21-Bannink EM, Van der Palen RL, Mulder PG et al. Long-term follow-up of GH-treated girls with Turner syndrome: metabolic consequences. *Horm Res.* 2009a;71(6):343-9. Epub 2009 Jun 9.

22-Bannink EM, van der Palen RL, Mulder PG et al. Long-term follow-up of GH-treated girls with Turner syndrome: BMI, blood pressure, body proportions. Horm Res. 2009b;71(6):336-42. Epub 2009 Jun 8.

23-Andersson-Wallgren G, Ohlsson AC, Albertsson-Wikland K et al. Growth promoting treatment normalizes speech frequency in Turner syndrome. Laryngoscope 2008;118(6):1125-30.

24-Chernausek SD, Attie KM, Cara J, Rosenfeld RG et al. Growth hormone therapy of Turner Syndrome: the impact of age of estrogen replacement on final height. J Clin Endocrinol Metab 2000;85:2439-2445.

25-Van Pareren YK, Keizer-Schrama SMPF, Stijnen T et al. Final height in girls with Turner Syndrome after long term growth hormone treatment in three dosages and low dosage estrogens. J Clin Endocrinol Metab 2003;88:1119-1125.

26-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.

27-Lyon AJ, Preece MA, Grant DB. Growth curve for girls with Turner Syndrome. Arch Dis Child. 1988;60:932.

28-Bettendorf M, Doerr HG, Hauffa BP et al. Prevalence of autoantibodies associated with thyroid and celiac disease in Ullrich-Turner syndrome in relation to adult height after growth hormone treatment. J Pediatr Endocrinol Metab 2006;19(2):149-54.

29-Cutfield WS, Lundgren F. Insulin-like growth factor I and growth responses during the first year of growth hormone treatment in KIGS patients with idiopathic growth hormone deficiency, acquired growth hormone deficiency, turner syndrome and born small for gestational age. Horm Res 2009;71(suppl 1):39-45.

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

31-Bolar K, Hoffman AR, Maneatis T et al. Long-term safety of recombinant human growth hormone in turner syndrome. J Clin Endocrinol Metab 2008;93(2):344-51.

32-Van den Berg J, Bannink EM, Wielopolski PA et al. Aortic distensibility and dimensions and the effects of growth hormone treatment in the turner syndrome. Am J Cardiol 2006;97(11):1644-9.

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 Síndrome de Turner.

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 pas-so a receber pode trazer as seguintes melhorias:

-aumento da altura e velocidade de crescimento

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

-há evidências de riscos ao feto, mas um benefício potencial pode ser maior que os riscos. Caso engravide, devo avisar imediatamente ao meu médico;

- o medicamento pode ser distribuído no leite materno, portanto, em caso de amamentação, o médico deverá ser consultado;

-os principais efeitos adversos incluem doenças no ouvido, reações alérgicas, alteração da visão, dores de cabeça, náuseas, vômitos, dor no local da aplicação, inflamação do pâncreas, crescimento anormal das mamas, dor nos músculos, dor nas juntas, inchaço, cansaço, fraqueza, aumento da glicose no sangue, alteração na tireóide.

- o risco de ocorrência de efeitos colaterais aumenta com o aumento da dose;

- medicamento está contra-indicado em caso de hipersensibilidade (alergia) conhecida ao fármaco ou componentes da fórmula;

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 assistido, 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 e deverá ser preenchido em duas vias, ficando uma arquivada na farmácia e a outra entregue ao usuário ou seu responsável legal.