



Protocolo de Atenção à Saúde

Criança Nascida Pequena para Idade Gestacional na SES-DF

Área(s): Referência Técnica Endocrinologia/DASIS/COASIS/SAIS/SES

Portaria SES-DF Nº 993 de 02.12.2019 , publicada no DODF Nº 232 de 06.12.2019 .

1- Metodologia de Busca da Literatura

1.1 Bases de dados consultadas

.Foram utilizadas as bases de dados Medline/Pubmed e Scielo e a tese de mestrado "Preditores clínicos do ganho estatural do primeiro ano de tratamento com dose fixa de hormônio de crescimento em crianças nascidas pequenas para a idade gestacional"¹ .

1.2 Palavra(s) chaves(s)

Pequeno para idade gestacional; PIG; hormônio do crescimento; GH.

1.3 Período referenciado e quantidade de artigos relevantes

O levantamento bibliográfico foi baseado na Dissertação de Mestrado acima, e atualizada através da avaliação de artigos publicados entre 2009 e 2015. Incluíram-se ensaios clínicos randomizados, estudos transversais e consensos das Sociedades Latino-Americana e Europeia, escritos na língua inglesa e espanhola. A Tese foi composta por 80 artigos e, da busca na base de dados, foram selecionados mais 20 artigos atualizados.

2- Introdução

A condição de nascer pequeno para a idade gestacional (PIG) está intimamente relacionada às respostas adaptativas iniciadas no período fetal que podem manifestar-se clinicamente em etapas posteriores da vida, como maior predisposição a desenvolver obesidade visceral, avanço na maturação óssea durante a fase de crescimento e distúrbios metabólicos²⁻⁴. Adicionalmente, crianças nascidas PIG apresentam risco aumentado de baixa estatura na vida adulta⁵, risco esse que chega a ser cinco vezes maior em crianças nascidas PIG pelo peso e sete vezes maior em crianças nascidas PIG pelo comprimento quando comparadas às crianças nascidas adequadas para a idade gestacional (AIG)^{4,6}.

Cerca de 10% a 15% de todas as crianças nascidas pequenas para a idade gestacional (PIG) não fazem recuperação do crescimento, permanecendo abaixo do percentil três da curva de crescimento. Postula-se que aproximadamente 20% de todos os adultos com baixa estatura foram PIG ao nascimento⁵.

A recuperação do crescimento fetal da criança PIG ocorre durante os 2 primeiros anos de vida, sendo que 13,4% das crianças PIG para comprimento ao nascimento e 9,9% para peso ao nascimento, permanecem baixas até os 2 anos de idade. Aos 18 anos de idade observa-se um risco de 7,1 vezes maior de baixa estatura em crianças PIG quando comparado às crianças AIG⁵. Essa recuperação de crescimento (*catch-up*) é definida como a manutenção de uma velocidade de crescimento acima dos limites estatísticos da normalidade para a idade e/ou maturidade, durante um período de tempo definido⁷, ocorrendo em mais de 80% dos recém-nascidos PIG durante os primeiros 6 meses de vida⁸ e em cerca de 65% durante os primeiros 2 meses⁹. Para que seja considerado que uma criança PIG tenha feito o *catch-up* de recuperação, é necessário que ela atinja o percentil três (3) da curva de crescimento¹⁰.

3- Justificativa

O benefício do tratamento com hormônio de crescimento humano recombinante (rhGH) nessas crianças está consensualmente estabelecido¹¹. O ganho médio na altura após três anos de tratamento, na literatura, variou conforme a dose empregada. Nas crianças que receberam a dose de 0,1UI/Kg/dia o ganho na estatura foi de 1,72 DP, comparado com um ganho de 2,54 DP nas que utilizaram 0,2UI/Kg/dia, sendo que o grupo controle apresentou ganho de apenas 0,14 DP. Em estudo mais prolongado, com período médio de 7,8 anos, 98% das crianças tratadas, atingiram o alvo genético, com ganho médio de 1,8 DP nas crianças que receberam

a dose de 0,03mg/kg/dia e de 2,1 DP nas que receberam o dobro da dose de GH¹².

As principais variáveis reconhecidas como preditoras do crescimento do primeiro ano de tratamento são a dose do hormônio utilizada, a idade de início do tratamento, o Z-escore de peso pré-tratamento e o canal familiar^{13,14}.

Em estudo Britânico de custo-benefício do uso do GH recombinante em crianças com deficiência de GH e nascidas PIG, observou-se ganho estatisticamente significativo no SD de altura entre os grupos tratados e não tratados, contudo com maior custo de tratamento nas crianças PIG, relacionado a maior dose utilizada nessas crianças¹⁵.

4- Classificação Estatística Internacional de Doenças e Problemas Relacionados à Saúde (CID-10)

- P05.0 Recém-nascido de baixo peso para a idade gestacional;
- P05.1 Pequeno para a idade gestacional.

5- Diagnóstico Clínico ou Situacional

A criança é definida como PIG quando apresenta peso e/ou comprimento ao nascer, abaixo do percentil 10 da curva de peso e comprimento ao nascimento para idade gestacional^{13,16-18}. As curvas confeccionadas sofrem influências das características populacionais e deveriam representar a população a ser estudada, uma vez que cada população apresenta características genéticas específicas interagindo com fatores ambientais próprios que irão definir o padrão de crescimento e desenvolvimento de cada região¹⁹.

Seguindo orientação da literatura para definição de criança nascidas PIG, no Distrito Federal, utilizamos a curva local desenvolvida por Margotto²⁰, no hospital de referência de recém-nascido de alto risco, Hospital Materno-Infantil de Brasília - HMIB (ANEXO I)

As características clínicas das crianças PIG eleitas para o uso de GH compreendem:

- Não ter feito o *catch-up* de crescimento até o término dos 2 anos de idade cronológica, no caso de crianças nascidas PIG a termo, ou até o término dos 4 anos de idade cronológica, no caso de criança nascida PIG pré-termo⁸, confirmado pelos registros antropométricos assinalados no cartão da criança - *Catch up* de crescimento: ganho > 0,67 SD/ ano (Δ de altura)²¹;
- Apresentar estatura igual ou menor que - 2,0 desvios-padrão (Z-escore) no momento da solicitação da medicação¹¹;
- Apresentar velocidade de crescimento abaixo do percentil 50 da curva de velocidade de crescimento, no ano anterior ao

tratamento, demonstrando que a criança está fora de fase de recuperação de crescimento²²;

- Recém-nascidos PIG apresentam níveis séricos de hormônio de crescimento (GH) elevados comparado com crianças AIG, sugerindo a produção de diferentes isoformas de GH ou resistência ao GH^{3,23}, resultando em níveis séricos alterados de IGF-I, IGF-II e IGFBP3²⁴.

Boguszewski e colaboradores²⁵, analisando os níveis de GH durante 24 horas de crianças nascidas PIG, demonstraram aumento dos valores basais de GH com baixa

Por outro lado, em crianças que sofreram retardo de crescimento intra-uterino foram observados níveis de IGFI, IGF-II e IGFBP3 elevados²⁶, enquanto que naquelas com peso ao nascimento muito baixo (nascidas com IG < 32 semanas e com peso ≤ a 1500g), os níveis de IGF-I e IGFBP3 são baixos e os níveis de IGF-II são altos. Acredita-se que quanto menor a idade gestacional, menores os níveis de IGF-I e IGFBP-3 postulando-se a influência da prematuridade sobre o eixo GH-IGF²⁷. Com isso, não há necessidade da realização de curva de estímulo de GH, a dosagem de IGF-I será importante apenas para acompanhamento.

6- Critérios de Inclusão

Serão incluídos nesse protocolo de tratamento os pacientes que tiverem nascido PIG, conforme item 5. As seguintes informações são importantes:

- Idade óssea de até 11 anos na menina e 13 anos no menino, uma vez que o ganho estatural no primeiro ano de tratamento, é melhor quanto mais precoce for o início do tratamento²⁸;
- Comprovação dos dados de nascimento (Peso, comprimento e Idade Gestacional) através da cópia do cartão de nascimento/vacina ou cartão da gestante;
- Comprovação da não recuperação do crescimento pelas estaturas dos primeiros dois anos de vida (PIG termo) ou quatro anos (PIG pré-termo);
- Idade, peso e altura atuais;
- Curva de crescimento e de velocidade de crescimento;
- Estadiamento puberal;
- Altura dos pais biológicos;

- Raio X de mãos e punhos para idade óssea;
- IGF-I, glicemia, insulina, lipidograma, TSH, T4livre;
- Cálcio, fósforo, FAL, proteínas totais e frações, TGO, TGP;
- Hemograma, uréia, creatinina;
- Cariótipo no caso de meninas.

7- Critérios de Exclusão

Serão excluídos deste protocolo os pacientes que apresentarem qualquer dos seguintes itens:

- Crianças nascidas PIG que apresentaram recuperação de crescimento nos primeiros anos de vida e depois evoluíram com desaceleração de crescimento e baixa estatura; Ausência de dados que comprovem ter nascido PIG e a não recuperação do crescimento nos primeiros anos de vida;
- Pacientes com idade óssea ≥ 12 anos na menina e ≥ 14 anos no menino;
- Pacientes com Síndrome de Bloom e Fanconi ou outras síndromes clínicas (exceto Silver-Russel)²⁹;
- Doença neoplásica;
- Doença aguda grave;
- Hipertensão intra-craniana benigna;
- Displasias esqueléticas e doenças crônicas.

8- Conduta

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

A existência de centro de referência facilita o tratamento, o ajuste de doses e o controle de efeitos adversos, devendo, quando possível, ser estruturado.

8.1 Conduta Preventiva

Não se aplica

8.2 Tratamento Não Farmacológico

Não se aplica.

8.3 Tratamento Farmacológico

Os primeiros estudos corroborando o uso de rhGH em crianças nascidas PIG datam da década de 70³⁰⁻³², com confirmação da promoção de crescimento linear décadas após^{29,33} utilizando doses maiores que aquelas estabelecidas para deficiência de GH. Posteriormente, ensaios clínicos, estudos randomizados com grupo controle e metanálises foram realizados relatando benefício de ganho estatural das crianças PIG tratadas com rhGH em relação ao grupo controle^{34,35} e demonstrando, também, o efeito dose-dependente do tratamento na comparação de grupos pré-púberes^{14,36,38}.

O medicamento SOMATROPINA será fornecido nas farmácias do Componente Especializado (antigo Alto Custo), mediante apresentação dos seguintes documentos:

- Laudo para Solicitação de Medicamentos do Componente Especializado da Assistência Farmacêutica (LME), adequadamente preenchido;
- Prescrição médica de controle especial em duas vias (emitida por profissional pertencente à Unidade Federativa do Distrito Federal);
- Cópia dos exames descritos na Lista para Inclusão no Programa de Hormônio de Crescimento – SES-DF (ANEXO II);
- Prescrição médica de controle especial em duas vias (emitida por profissional pertencente à unidade federativa do Distrito Federal);
- Relatório médico padronizado (ANEXO III);
- Cópia do comprovante de residência;
- Cópia de documento de identidade;
- Cópia do Cartão Nacional de Saúde (CNS).

Procedimentos para o fornecimento dos medicamentos:

- O atendimento inicial é realizado por telefone: 160, opção 3 para usuários residentes no DF; ou 0800 6440160 para usuários não residentes no DF. O atendente do *Call Center* agendará data e horário para comparecimento em uma das unidades, a depender do local de residência, munido de toda a documentação acima;
- O processo será encaminhado para um especialista em Endocrinologia Pediátrica, onde será avaliado se o paciente preenche ou não os critérios do presente protocolo. Após o

deferimento do processo o paciente poderá retirar o medicamento em sua unidade cadastrada;

- As dispensações posteriores serão feitas mensalmente nas Farmácias do Componente Especializado. A cada três meses, é necessária a renovação da autorização para receber o medicamento, devendo ser apresentado novo Laudo para Solicitação, Avaliação e Autorização de Medicamentos (LME) e prescrição médica.

8.3.1 Fármaco(s)

O medicamento disponibilizado pela SES-DF é a **SOMATROPINA INJETAVEL 4 UI FRASCO-AMPOLA**, classificado como hormônio do lóbulo anterior da pituitária e análogos e padronizado no Componente Especializado da Assistência Farmacêutica. Na fórmula de conversão, 1mg equivale a 3 UI. Há apresentações com volume de diluentes diferentes para a mesma dose de hormônio, o que deverá ser observado quando da prescrição e orientação ao paciente.

8.3.2 Esquema de Administração

As crianças selecionadas serão tratadas com a dose inicial de 0,15UI/kg/dia (0,05mg/kg/dia) de somatropina recombinante subcutânea e deverão ser reavaliadas a cada 3 meses. A criança que não apresentar melhora da velocidade de crescimento nos primeiros 6 meses, deverá ter a dose de somatropina reajustada até 0,20UI/kg/dia (0,066mg/kg/dia), com nova avaliação em 3 meses^{11,39}. Apenas aquelas que apresentarem melhora de no mínimo 0,5 Z-escore de velocidade de crescimento (Δ SDSVC)¹¹, terão benefício e permanecerão em tratamento.

Durante o tratamento os níveis de IGF-I serão monitorados e deverão permanecer até, no máximo, 2 desvios padrão da média para a idade óssea. Níveis persistentemente acima do estabelecido implicarão na suspensão do tratamento para segurança do paciente³⁹

8.3.3 Tempo de Tratamento – Critérios de Interrupção

O tratamento com somatropina deverá ser interrompido nas seguintes situações:

- Em crianças cuja velocidade de crescimento for menor que 2 cm ao ano, estando tal achado associado a idade óssea de > 14 anos em meninas e de > 16 anos em meninos³⁹;

- 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 durante o tratamento, interromper o tratamento imediatamente.
- Em caso de níveis de IGF-I persistentemente elevados, com dose de somatropina menor que 0,1UI/kg/dia, interromper o tratamento.
- Em caso de não resposta ao tratamento, Z escore de velocidade de crescimento
< 0,5 no primeiro ano de tratamento.

8.3.4.

9- Benefícios Esperados

A eficácia e segurança do tratamento com somatropina recombinante de crianças nascidas PIG, sem recuperação de crescimento estatural, é amplamente demonstrado na literatura, sem maior impacto do tratamento sobre o metabolismo dos carboidratos, como resistência insulínica e intolerância à glicose^{22,39,40}. O ganho estatural em quatro anos pode chegar a +2SD com correlação positiva do nível de IGF-I e altura⁴¹.

10- Monitorização

A monitorização do tratamento com somatropina deverá ser realizada em consultas clínicas a cada 3-6 meses com aferições antropométrica. Exames laboratoriais para avaliação da glicemia de jejum, insulina, IGF-I de 6 em 6 meses e idade óssea e função tireoidiana anuais. Em caso de aumento de dose, enviar formulário de reajuste de dose conforme ANEXO IV. Em caso de elevação dos níveis de IGF-I acima dos limites superiores da normalidade, a dose da somatropina deve ser reduzida, com nova medida da IGF-I, até a normalização

11- Acompanhamento Pós-tratamento

Encerrada a fase de crescimento, não há necessidade de manutenção da somatropina, uma vez que a criança nascida PIG não apresenta deficiência de Hormônio de Crescimento. Acompanhar as alterações do metabolismo de carboidratos, relacionadas ao tratamento realizado e/ou à própria condição predisponente da criança nascida PIG.

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 nesse protocolo (ANEXO V).

13- Regulação/Controle/Avaliação pelo Gestor

Avaliação via prontuário eletrônico do número de pacientes atendidos com o diagnóstico de PIG; número de dispensações da somatropina pela farmácia e avaliação dos receituários para verificação de doses prescritas.

14- Referências Bibliográficas

- 1- Carvalho-Furtado ACI. Preditores Clínicos do Ganho Estatural do Primeiro Ano de Tratamento com Dose Fixa de Hormônio de Crescimento em Crianças Nascidas Pequenas para Idade Gestacional. Brasília: Universidade de Brasília; 2009.
- 2- Gluckman PD, Hanson MA. The consequences of being born small - an adaptive perspective. *Horm Res.* 2006;65 Suppl 3:S5-14.
- 3- Wollmann HA. Intrauterine growth restriction: definition and etiology. *Horm Res.* 1998;49 Suppl 2:1-6.
- 4- Albertsson-Wikland K, Boguszewski M, Karlberg J. Children born small-for-gestational age: postnatal growth and hormonal status. *Horm Res.* 1998;49 Suppl 2:7-13.
- 5- Karlberg J, Albertsson-Wikland K. Growth in full-term small-for-gestational-age infants: from birth to final height. *Pediatr Res.* 1995 Nov;38(5):733-9.
- 6- Lee PA, Kendig JW, Kerrigan JR. Persistent short stature, other potential outcomes, and the effect of growth hormone treatment in children who are born small for gestational age. *Pediatrics.* 2003 Jul;112(1 Pt 1):150-62.
- 7- Boersma B, Wit JM. Catch-up growth. *Endocr Rev.* 1997 Oct;18(5):646-61.
- 8- Lee PA, Chernausek SD, Hokken-Koelega AC, Czernichow P. International Small for Gestational Age Advisory Board consensus development conference statement: management of short children born small for gestational age, April 24-October 1, 2001. *Pediatrics.* 2003 Jun;111(6 Pt 1):1253-61.
- 9- Karlberg JP, Albertsson-Wikland K, Kwan EY, Lam BC, Low LC. The timing of early postnatal catch-up growth in normal, full-term infants born short for gestational age. *Horm Res.* 1997;48 Suppl 1:17-24.

- 10- Hokken-Koelega AC, De Ridder MA, Lemmen RJ, Den Hartog H, De Muinck Keizer-Schrama SM, Drop SL. Children born small for gestational age: do they catch up? *Pediatr Res.* 1995 Aug;38(2):267-71.
- 11- Clayton PE, Cianfarani S, Czernichow P, Johannsson G, Rapaport R, Rogol A. Management of the child born small for gestational age through to adulthood: a consensus statement of the International Societies of Pediatric Endocrinology and the Growth Hormone Research Society. *J Clin Endocrinol Metab.* 2007 Mar;92(3):804-10.
- 12- Boguszewski MC, Boguszewski CL. [Growth hormone therapy for short children born small for gestational age]. *Arq Bras Endocrinol Metabol.* 2008 Jul;52(5):792-9.
- 13- Ranke MB, Lindberg A, Cowell CT, Wikland KA, Reiter EO, Wilton P, et al. Prediction of response to growth hormone treatment in short children born small for gestational age: analysis of data from KIGS (Pharmacia International Growth Database). *J Clin Endocrinol Metab.* 2003 Jan;88(1):125-31.
- 14- Boguszewski M, Albertsson-Wikland K, Aronsson S, Gustafsson J, Hagenas L, Westgren U, et al. Growth hormone treatment of short children born small-for-gestational-age: the Nordic Multicentre Trial. *Acta Paediatr.* 1998 Mar;87(3):257-63.
- 15- Takeda A, Cooper K, Bird A, Baxter L, Frampton GK, Gospodarevskaya E, et al. Recombinant human growth hormone for the treatment of growth disorders in children: a systematic review and economic evaluation. *Health Technol Assess.* 2010 Sep;14(42):1-209, iii-iv.
- 16- Lubchenco LO, Hansman C, Dressler M, Boyd E. Intrauterine Growth as Estimated from Liveborn Birth-Weight Data at 24 to 42 Weeks of Gestation. *Pediatrics.* 1963 Nov;32:793-800.
- 17- de Almeida MF, Jorge MH. Pequenos para idade gestacional: fator de risco para mortalidade neonatal. *Rev Saude Publica.* 1998 Jun;32(3):217-24.
- 18- Anchieta LM, Xavier CC, Colosimo EA. [Growth velocity of preterm appropriate for gestational age newborns]. *J Pediatr (Rio J).* 2004 Sep-Oct;80(5):417-24.
- 19- Tanner JM. Population differences in body size, shape and growth rate. A 1976 view. *Arch Dis Child.* 1976 Jan;51(1):1-2.
- 20- Margotto PR. [Intrauterine growth curves: study of 4413 single live births of normal pregnancies]. *J Pediatr (Rio J).* 1995 Jan-Feb;71(1):11-21.
- 21- Chellakooty M, Juul A, Boisen KA, Damgaard IN, Kai CM, Schmidt IM, et al. A prospective study of serum insulin-like growth factor I (IGF-I) and IGF-binding

- protein-3 in 942 healthy infants: associations with birth weight, gender, growth velocity, and breastfeeding. *J Clin Endocrinol Metab.* 2006 Mar;91(3):820-6.
- 22- Schwarz HP, Birkholz-Walerzak D, Szalecki M, Walczak M, Galesanu C, Metreveli D, et al. One-Year Data from a Long-Term Phase IV Study of Recombinant Human Growth Hormone in Short Children Born Small for Gestational Age. *Biol Ther.* 2014 Dec;4(1-2):1-13.
- 23- Johnston LB, Savage MO. Should recombinant human growth hormone therapy be used in short small for gestational age children? *Arch Dis Child.* 2004 Aug;89(8):740-4.
- 24- Giudice LC, de Zegher F, Gargosky SE, Dsupin BA, de las Fuentes L, Crystal RA, et al. Insulin-like growth factors and their binding proteins in the term and preterm human fetus and neonate with normal and extremes of intrauterine growth. *J Clin Endocrinol Metab.* 1995 May;80(5):1548-55.
- 25- Boguszewski M, Rosberg S, Albertsson-Wikland K. Spontaneous 24-hour growth hormone profiles in prepubertal small for gestational age children. *J Clin Endocrinol Metab.* 1995 Sep;80(9):2599-606.
- 26- Cutfield WS, Hofman PL, Vickers M, Breier B, Blum WF, Robinson EM. IGFs and binding proteins in short children with intrauterine growth retardation. *J Clin Endocrinol Metab.* 2002 Jan;87(1):235-9.
- 27- Cutfield WS, Regan FA, Jackson WE, Jefferies CA, Robinson EM, Harris M, et al. The endocrine consequences for very low birth weight premature infants. *Growth Horm IGF Res.* 2004 Jun;14 Suppl A:S130-5.
- 28- Furtado AC, Castro LC, Rodrigues MP, Naves LA. [Clinical predictors of growth response in the first year of treatment with a fixed dose of growth hormone in children born small for gestational age]. *Arq Bras Endocrinol Metabol.* 2010;54(5):443-8.
- 29- Stanhope R, Preece MA, Hamill G. Does growth hormone treatment improve final height attainment of children with intrauterine growth retardation? *Arch Dis Child.* 1991 Oct;66(10):1180-3.
- 30- Foley Jr TP, Thompson RG, Shaw M, Baghdassarian A, Nissley SP, Blizzard RM. Growth responses to human growth hormone in patients with intrauterine growth retardation. *J Pediatr.* 1974 May;84(5):635-41.
- 31- Lanes R, Plotnick LP, Lee PA. Sustained effect of human growth hormone therapy on children with intrauterine growth retardation. *Pediatrics.* 1979 May;63(5):731-5.
- 32- Tanner JM, Whitehouse RH, Hughes PC, Vince FP. Effect of human growth hormone treatment for 1 to 7 years on growth of 100 children, with growth hormone deficiency, low birthweight, inherited smallness, Turner's syndrome, and other complaints. *Arch Dis Child.* 1971 Dec;46(250):745-82.
- 33- Albertsson-Wikland K. Growth hormone secretion and growth hormone treatment

- in children with intrauterine growth retardation. Swedish Paediatric Study Group for Growth Hormone Treatment. *Acta Paediatr Scand Suppl.* 1989;349:35-41; discussion 53-4.
- 34- Chaussain JL, Colle M, Landier F. Effects of growth hormone therapy in prepubertal children with short stature secondary to intrauterine growth retardation. *Acta Paediatr Suppl.* 1994 Apr;399:74-5; discussion 6.
- 35- de Zegher F, Albertsson-Wikland K, Wilton P, Chatelain P, Jonsson B, Lofstrom A, et al. Growth hormone treatment of short children born small for gestational age: metaanalysis of four independent, randomized, controlled, multicentre studies. *Acta Paediatr Suppl.* 1996 Oct;417:27-31.
- 36- Sas T, de Waal W, Mulder P, Houdijk M, Jansen M, Reeser M, et al. Growth hormone treatment in children with short stature born small for gestational age: 5-year results of a randomized, double-blind, dose-response trial. *J Clin Endocrinol Metab.* 1999 Sep;84(9):3064- 70.
- 37- de Zegher F, Maes M, Gargosky SE, Heinrichs C, Du Caju MV, Thiry G, et al. High-dose growth hormone treatment of short children born small for gestational age. *J Clin Endocrinol Metab.* 1996 May;81(5):1887-92.
- 38- Wilton P, Albertsson-Wikland K, Butenandt O, Chaussain JL, de Zegher F, Jonsson B, et al. Growth hormone treatment induces a dose-dependent catch-up growth in short children born small for gestational age: a summary of four clinical trials. *Horm Res.* 1997;48 Suppl 1:67- 71.
- 39- Boguszewski MC, Mericq V, Bergada I, Damiani D, Belgorosky A, Gunczler P, et al. Latin American consensus: children born small for gestational age. *BMC Pediatr.* 2011;11:66.
- 40- Bergada I, Blanco M, Keselman A, Domene HM, Bergada C. [Growth hormone treatment in younger than six years of age short children born small for gestational age]. *Arch Argent Pediatr.* 2009 Oct;107(5):410-6.
- 41- Tanaka T, Yokoya S, Fujieda K, Seino Y, Tada H, Mishina J, et al. Efficacy and Safety of Up to 8 Years of Long-term Growth Hormone Treatment in Short Children Born Small for Gestational Age in Japan: Analysis of the Subpopulation According to the Japanese Guideline. *Clin Pediatr Endocrinol.* 2012 Oct;21(4):57-68.

ANEXO I – CURVAS DE PESO E COMPRIMENTO AO NASCIMENTO PARA IDADE GESTACIONAL

Peso ao nascer - ambos os sexos

Nº	Idade gestac.	Percentis suavizados							Valores originais	
		5	10	25	50	75	90	95	Média	Desvio padrão
4	29	-	700	1012	1190	1727	1800	-	1330	350
11	30	-	810	1075	1388	1750	2150	-	1404	400
8	31	-	1090	1319	1638	1809	2400	-	1430	410
10	32	-	1300	1574	1898	2215	2650	-	1900	337
22	33	1502	1617	1942	2163	2567	2900	3555	2322	447
45	34	1748	1850	2165	2388	2882	3150	3557	2454	423
82	35	1897	2050	2394	2682	3041	3300	3576	2677	416
117	36	2027	2252	2572	2882	3197	3456	3596	2919	503
219	37	2186	2407	2700	2995	3307	3606	3572	2984	468
423	38	2390	2598	2820	3100	3373	3700	3650	3099	441
915	39	2520	2704	2927	3200	3487	3773	3663	3232	411
1165	40	2620	2790	3017	3298	3563	3840	4017	3297	438
834	41	2682	2846	3080	3367	3630	3905	4069	3364	429
396	42	2722	2891	3131	3433	3693	3990	4136	3429	416
138	43	2835	2998	3148	3433	3758	4050	4225	3477	433
24	44	2437	2850	3122	3425	3825	4095	4367	3443	479

COMPRIMENTO AO NASCER

Nº	Idade gestac.	Percentis suavizados							Valores originais	
		5	10	25	50	75	90	95	Média	Desvio padrão
4	29	-	35,2	35,7	38,9	42,0	43,3	-	38,7	3,3
9	30	-	36,5	37,8	40,2	43,3	44,7	-	40,2	3,7
5	31	-	38,0	39,8	41,5	44,7	46,0	-	42,5	2,8
10	32	-	39,7	41,7	43,5	46,5	47,4	-	44,3	2,8
17	33	-	41,0	42,9	44,6	47,6	48,4	-	45,4	3,9
44	34	41,2	42,0	44,3	45,8	48,2	49,2	50,7	46,0	2,9
88	35	42,5	43,0	45,3	46,7	49,0	49,8	51,2	47,3	2,5
125	36	43,4	44,0	46,3	47,5	49,5	50,2	51,7	47,9	3,1
219	37	43,8	45,0	46,7	48,0	49,8	50,6	52,0	48,0	2,4
424	38	45,0	45,8	47,3	48,6	49,8	51,0	52,0	48,2	2,4
908	39	45,7	46,5	47,7	49,3	50,0	51,3	52,3	49,0	1,9
1153	40	46,0	46,8	48,0	49,7	50,3	51,6	52,7	49,2	2,3
532	41	46,0	47,0	48,3	50,0	50,7	51,9	53,3	49,5	2,3
390	42	46,3	47,2	48,7	50,2	51,0	52,0	53,3	49,8	2,4
138	43	46,5	47,4	48,7	50,3	51,0	52,2	53,0	49,9	1,7
24	44	46,2	47,5	48,2	50,4	51,0	52,0	52,0	49,6	1,5

Margotto PR. [Intrauterine growth curves: study of 4413 single live births of normal pregnancies]. J Pediatr (Rio J). 1995 Jan-Feb;71(1):11-21

ANEXO II – LISTA DE EXAMES

EXAME	VALIDADE
RX de mãos e punhos para idade óssea	1 ANO
IGF-1	6 MESES
GLICEMIA	6 MESES
INSULINA	6 MESES
LIPIDOGRAMA	6 MESES
TSH	6 MESES
T4LIVRE	6 MESES
CÁLCIO	6 MESES
FÓSFORO	6 MESES
FOSFATASE ALCALINA	6 MESES
PROTEÍNAS TOTAIS E FRAÇÕES	6 MESES
TGO	6 MESES
TGP	6 MESES
HEMOGRAMA	6 MESES
URÉIA	6 MESES
CREATININA	6 MESES
CARIÓTIPO NO SEXO FEMININO	SEM VALIDADE
PESO E ALTURA AO NASCIMENTO	NÃO SE APLICA
ESTATURA NOS DOIS PRIMEIROS ANOS DE VIDA	NÃO SE APLICA
GRÁFICO DE CRESCIMENTO E VELOCIDADE DE CRESCIMENTO COM ACOMPANHAMENTO PELO MENOS 1 ANO	6 MESES

ANEXO III – RELATÓRIO MÉDICO PADRONIZADO



GOVERNO DO DISTRITO FEDERAL
SECRETARIA DE ESTADO DE SAÚDE
SUBSECRETARIA DE ATENÇÃO INTEGRAL À SAÚDE
COORDENAÇÃO DE ATENÇÃO ESPECIALIZADA À SAÚDE
DIRETORIA DE ASSISTÊNCIA FARMACÉUTICA
Gerência do Componente Especializado da Assistência Farmacêutica

FORMULÁRIO PARA SOLICITAÇÃO DE TRATAMENTO COM HORMÔNIO DO CRESCIMENTO

1) IDENTIFICAÇÃO:

NOME DO PACIENTE:.....
PROCEDÊNCIA DO PACIENTE:.....
SEXO: FEMININO () MASCULINO ()
DATA DE NASCIMENTO:
RESPONSÁVEL:
TELEFONE:

2) DADOS PESSOAIS:

A) CRESCIMENTO NOS ÚLTIMOS ANOS (ANEXAR XEROX DA CURVA DO CRESCIMENTO)

DATA	IDADE CRONOLÓGICA	PESO	ESTATURA	Z-SCORE ESTATURA	VELOCIDADE DE CRESCIMENTO	IDADE OSSEA	PREVISAO ESTATURAL

B) RESUMO DE ANAMNESE

HDA:

ANTECEDENTES FISIOLÓGICOS (condições de nascimento, peso, estatura, idade gestacional, apgar, apresentação ao nascimento, intercorrências neonatais):



GOVERNO DO DISTRITO FEDERAL
SECRETARIA DE ESTADO DE SAÚDE
SUBSECRETARIA DE ATENÇÃO INTEGRAL À SAÚDE
COORDENAÇÃO DE ATENÇÃO ESPECIALIZADA À SAÚDE
DIRETORIA DE ASSISTÊNCIA FARMACÉUTICA
Gerência do Componente Especializado da Assistência Farmacêutica

ANTECEDENTES PESSOAIS PATOLÓGICOS:

ANTECEDENTES FAMILIARES (incluir informações sobre estatura do pai e da mãe):

C) EXAME FÍSICO GERAL:

Cabeça e pescoço:

Tórax e abdome:

Extremidades:

Estadiamento puberal de Tanner:

Estigmas:

3) AVALIAÇÃO LABORATORIAL: (anexar xerox de todos os exames)

A) Exame parasitológico de fezes

() negativo

() positivo para

B) Hemograma:

Hemácias Hemoglobina

Hematócrito Leucócitos



GOVERNO DO DISTRITO FEDERAL
SECRETARIA DE ESTADO DE SAÚDE
SUBSECRETARIA DE ATENÇÃO INTEGRAL À SAÚDE
COORDENAÇÃO DE ATENÇÃO ESPECIALIZADA À SAÚDE
DIRETORIA DE ASSISTÊNCIA FARMACÊUTICA
Gerência do Componente Especializado da Assistência Farmacêutica

C) EXAMES BIOQUÍMICOS:

Glicose..... Uréia..... Creatinina.....
Proteínas totais..... Albumina..... Globulina.....
Cálcio..... Fósforo..... Fosfatase alcalina.....
Colesterol total..... HDL..... Triglicerídios.....
LDL..... TGP..... TGO.....

4) AVALIAÇÃO ENDOCRINOLÓGICA

A) PROVAS DE FUNÇÃO TIREOIDEANA E GONADAL (esta última para pacientes com idade óssea acima de 10 anos)

TSH basal (VN) T4 livre (VN)
FSH (VN) LH (VN)
Testosterona (VN) Estradiol (VN)
IGF-1..... (VN)

B) TESTES DE STÍMULO DO GH

TEMPO	INSULINA		CLONIDINA	GLUCAGON
	GH	GLICOSE		
0 min				
15 min				
30 min				
60 min				
90 min				
120 min				

Dose de medicamento usada:..... "prime" utilizado:

5) ESTUDOS RADIOLÓGICOS

A) Ressonância Nuclear de Sela Túcica:

Data do exame

B) Idade óssea: Data do exame

6) CARIÓTIPO:

OBSERVAÇÕES:

Data :

.....
Assinatura e Carimbo do médico

ANEXO IV – FORMULÁRIO DE REAJUSTE DE DOSE



GOVERNO DO DISTRITO FEDERAL
SECRETARIA DE ESTADO DE SAÚDE
SUBSECRETARIA DE ATENÇÃO INTEGRAL À SAÚDE
COORDENAÇÃO DE ATENÇÃO ESPECIALIZADA À SAÚDE
DIRETORIA DE ASSISTÊNCIA FARMACÊUTICA
Gerência do Componente Especializado da Assistência Farmacêutica

– SOMATROPINA – FORMULÁRIO PARA AUMENTO DE DOSE MEDICAMENTOSA

Nome: _____

Sexo: () Masculino () Feminino Data de nascimento: ____/____/____

Data do início do tratamento (mês/ano): ____/____ CID: _____

DADOS DAS TRÊS ÚLTIMAS AVALIAÇÕES MÉDICAS:

Data da Consulta	Idade	Estatura	Peso	Velocidade de Crescimento	Tanner
1 / /					
2 / /					
3 / /					

RESULTADOS DOS ÚLTIMOS EXAMES REALIZADOS PARA AJUSTE DE DOSE:

Data do Exame	Exame	Resultado	Valor de referência
/ /	IGF-1		
/ /	T4 livre		
/ /	Idade Óssea		NÃO SE APLICA
Outros Exames:	Obs: colocar exames de controle caso haja outras medicações em uso		
/ /			
/ /			
/ /			
/ /			
/ /			

MEDICAÇÕES EM USO:

OUTRAS MEDICAÇÕES EM USO / DOSE:

--

SOMATROPINA

Dose atual (u/kg/dia): _____ Número de frascos/mês: _____

Dose solicitada (u/kg/dia): _____ Número de frascos/mês: _____

Justificativa do aumento / observações:

--

Assinatura e carimbo do médico solicitante:

Data: ____/____/____

ANEXO V – TERMO DE ESCLARECIMENTO E RESPONSABILIDADE



GOVERNO DO DISTRITO FEDERAL
SECRETARIA DE ESTADO DE SAÚDE
SUBSECRETARIA DE ATENÇÃO INTEGRAL À SAÚDE
COORDENAÇÃO DE ATENÇÃO ESPECIALIZADA À SAÚDE
DIRETORIA DE ASSISTÊNCIA FARMACÊUTICA
Gerência do Componente Especializado da Assistência Farmacêutica

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 de Hipoparatiroidismo, Pequeno para Idade Gestacional e 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 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 engravide, 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 nos núcleos das Farmácias 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.