



Poder Judiciário
Estado do Espírito Santo
Núcleo de Assessoramento Técnico – NAT

PARECER TÉCNICO NAT/TJES Nº 1501/2019

Vitória, 24 de setembro de 2019

Processo Nº [REDACTED]
[REDACTED] impetrado por
[REDACTED]

O presente Parecer Técnico visa atender a solicitação de informações técnicas da Vara da Infância e da Juventude de Vila Velha – MM. Juíza de Direito Dra. Patrícia Pereira Neves – sobre o medicamento: **Leuprorrelina 11,25 mg.**

I – RELATÓRIO

1. De acordo com inicial e documentos médicos remetidos a este Núcleo, a requerente tem atualmente 06 anos e 6 meses de idade e possui quadro de puberdade rapidamente progressiva, cuja telarca teve início aos 6 anos e dois meses. Aos 6 anos e 6 meses está em Tanner M3P3. Demonstra ainda aumento da velocidade de crescimento com valor de 1cm/mês nos últimos 5 meses, compatível com velocidade de crescimento de estirão puberal. A ultrassonografia apresenta aumento do volume dos ovários para a faixa etária, estando ovário direito com 4,7cm e esquerdo com 2,5cm. Rx de IO em 08/01/19 era de 8 anos, com idade cronológica de 6 anos e 2 meses, demonstrando possibilidade de perda estatural em relação à estatura alvo familiar prevista. RNM de sela em 28/03/19 evidencia hipófise com volume compatível com idade, com imagem cística de configuração laminar com hipossinal em T1 e T2, localizado na pars intermedia, entre adeno e neuro hipófise, compatível com cisto da fenda de Rathke.
2. Laudo emitido pela mesma profissional em 24/06/19, além das informações já prestadas, esclarece paciente com 6 anos e 7 meses, em 3 meses evoluiu de Tanner M2P2 para M3P3. Os exames laboratoriais evidenciaram níveis normais de 17 OH



Poder Judiciário
Estado do Espírito Santo
Núcleo de Assessoramento Técnico – NAT

progesterona, androstenediona, SDHEA, DHEA, testosterona total, cortisol urinário, ACTH, bem como de IGF1, TSH e T4 L. Em novo exame de ultrassonografia de pelve, em 06/06/19, OD: 8,5cm com 5 imagens foliculares e OE 3,8 com 2 imagens foliculares. A família não conseguiu realizar teste de estímulo com GnRH, sendo então realizado teste com leuprorrelina que não atingiu elevação do LH suficiente para diagnóstico de Puberdade Central, 2hs após a administração do análogo, em 24/04/19 basal 0,04, 120' pós estímulo 0,71. Foi descartada a possibilidade de Síndrome de McCune Albright pois paciente não apresenta cistos ovarianos que seriam mais característicos da doença e nem qualquer outra manifestação clínica. Sendo assim, mesmo na ausência de incremento do LH após aplicação de Leuprorrelina, como paciente apresenta aumento do volume dos ovários e imagem hipofisária sugestiva de bolsa de Rathke, que eventualmente poderia estar induzindo a ativação do eixo hipófise-gônadas, a principal hipótese é a de Puberdade Precoce de origem central, uma vez que pode ter havido problemas de ordem farmacológica com a droga Leuprorrelina (administração inadequada, absorção errática...) que poderiam justificar a não elevação do LH após a sua administração.

3. Consta prescrição do medicamento pretendido.
4. Constam resultados de exames compatíveis com a descrição em laudo médico.
5. Consta protocolo de atendimento com abertura de processo junto à Farmácia Cidadã em 10/05/19.
6. Consta curva de crescimento evidenciando o crescimento de 1cm por mês nos últimos 6 meses.
7. Consta documento da SESA emitido em 20/05/19, informando o indeferimento da solicitação por não preencher critérios de diagnóstico de Puberdade Precoce Central de acordo com PCDT. LH 0,04 e LH pós Leuprorrelina 0,71. Sugere pesquisa de causas de Precocidade Puberal Periférica.



Poder Judiciário
Estado do Espírito Santo
Núcleo de Assessoramento Técnico – NAT

II – ANÁLISE

DA LEGISLAÇÃO

1. Com base na diretriz de Reorientação da Assistência Farmacêutica contida no Pacto pela Saúde, publicado pela **Portaria GM/MS nº 399, de 22 de Fevereiro de 2006**, o Bloco da Assistência Farmacêutica foi definido em três componentes: (1) Componente Básico; (2) Componente de Medicamentos Estratégicos; e (3) Componente de Medicamentos de Dispensação Excepcional. Esse último componente teve a sua denominação modificada pela Portaria GM/MS nº 2981, republicada no DOU em 01 de dezembro de 2009, para Componente Especializado da Assistência Farmacêutica.
2. A **Portaria GM/MS nº 2.981, de 26 de novembro de 2009**, regulamentou o **Componente Especializado da Assistência Farmacêutica – CEAF**, como parte da Política Nacional de Assistência Farmacêutica do Sistema Único de Saúde, tendo como objetivo a busca da garantia da integralidade do tratamento medicamentoso, em nível ambulatorial, cujas linhas de cuidado estão definidas em Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas (PCDT) publicados pelo Ministério da Saúde, revogando todas as portarias vigentes, exceto as que publicaram os PCDT. Esta Portaria teve seus Art. 3º, 15º, 16º e 63º e anexos I, II, III e IV alterados e atualizados pela **Portaria GM/MS nº 3.439, de 11 de novembro de 2010** que regulamenta o elenco atual do CEAF.
3. A dispensação dos medicamentos do CEAF é realizada de acordo com o acompanhamento farmacoterapêutico previsto pelos protocolos de tratamento publicados pelo Ministério da Saúde que são desenvolvidos com base nos critérios da Medicina Baseada em Evidências e têm como objetivo estabelecer claramente os critérios de diagnóstico de cada doença, o tratamento preconizado com os medicamentos disponíveis nas respectivas doses corretas, os mecanismos de controle, o acompanhamento e a verificação de resultados, e a racionalização da prescrição e do fornecimento dos medicamentos.



Poder Judiciário
Estado do Espírito Santo
Núcleo de Assessoramento Técnico – NAT

DA PATOLOGIA

1. A **Puberdade** é o processo de maturação biológica que, através de modificações hormonais, culmina no aparecimento de caracteres sexuais secundários, na aceleração da velocidade de crescimento e, por fim, na aquisição de capacidade reprodutiva da vida adulta. É resultado do aumento da secreção do hormônio liberador de gonadotrofinas, o GnRH, o qual estimula a secreção dos hormônios luteinizante (LH) e foliculoestimulante (FSH), que, por sua vez, estimularão a secreção dos esteroides sexuais e promoverão a gametogênese. Considera-se **precoce** o aparecimento de caracteres sexuais secundários antes dos 8 anos em meninas e antes dos 9 anos em meninos
2. Em 80% dos casos, a **precocidade sexual** é dependente de gonadotrofinas (também chamada de puberdade precoce central ou verdadeira). A puberdade precoce dependente de gonadotrofinas é em tudo semelhante à puberdade normal, com ativação precoce do eixo hipotálamo-hipófise-gônadas. A manifestação inicial em meninas é o surgimento do botão mamário e, em meninos, o aumento do volume testicular (≥ 4 ml). A secreção prematura dos hormônios sexuais leva à aceleração do crescimento e à fusão precoce das epífises ósseas, o que antecipa o final do crescimento e pode comprometer a estatura final. Porém, mesmo com início prematuro, em algumas crianças, a puberdade tem lenta evolução e não compromete a altura final. Por isso, a avaliação da progressão por 3-6 meses pode auxiliar na definição da necessidade ou não de tratamento de crianças nos estágios iniciais de puberdade, especialmente em meninas entre 6-8 anos.
3. A enfermidade é frequentemente associada a alterações neurológicas, como tumores do sistema nervoso central (SNC), hamartomas hipotalâmicos, hidrocefalia, doenças inflamatórias ou infecções do SNC. Em meninas, a maior parte dos casos é idiopática. Em meninos, 2/3 dos casos estão associados a anormalidades neurológicas e, destes, 50% estão relacionados a tumores. Em um número menor de casos, a precocidade sexual decorre da produção de esteroides sexuais não dependentes de gonadotrofinas.



Poder Judiciário
Estado do Espírito Santo
Núcleo de Assessoramento Técnico – NAT

Nesta situação, também há o aparecimento de características sexuais secundárias e aceleração da velocidade de crescimento/idade óssea, mas tais manifestações não caracterizam a puberdade precoce verdadeira. Pode ser decorrente de tumores ou cistos ovarianos, tumores testiculares, hiperplasia adrenal congênita, tumores adrenais, síndrome de McCune-Albright, hipotireoidismo grave, entre outras doenças. O desenvolvimento isolado das mamas (telarca precoce) ou dos pelos pubianos (pubarca precoce) também é uma forma de precocidade sexual que não caracteriza puberdade. Todavia, em 18% - 20% dos casos, o aparecimento de mamas ou de pelos pode ser o primeiro sinal de puberdade precoce verdadeira. Há indicação de acompanhamento da evolução destes quadros.

4. O diagnóstico clínico em meninas se dá pela presença de mamas com ou sem desenvolvimento de pelos pubianos ou axilares antes dos 8 anos e em meninos aumento do volume testicular (≥ 4 ml) e presença ou não de pelos pubianos ou axilares antes dos 9 anos. Dependendo da etapa do desenvolvimento puberal em que a criança se encontra, observa-se aceleração do crescimento.
5. Já o **diagnóstico laboratorial confirma a suspeita clínica de puberdade precoce e para tal utiliza-se a dosagem de LH**, com limite de detecção de no mínimo 0,1 UI/l. Em meninos, os valores basais de LH $> 0,2$ UI/l por ensaio imunoquimilométrico (ICMA) e $> 0,6$ UI/l por ensaio imunofluorométrico (IFMA) confirmam o diagnóstico de puberdade precoce central. Em meninas, como existe sobreposição importante de valores de LH basal pré-puberal e puberal inicial, é **necessária a realização de teste de estímulo com GnRH**, 100 mg por via intravenosa, com aferições 0, 30' e 60' após. Este é considerado padrão-ouro para o diagnóstico tanto para meninos quanto para meninas com mais de 3 anos de idade. Valores de pico do LH $> 5,0$ a $8,0$ UI/l confirmam o diagnóstico em ambos os sexos com os ensaios laboratoriais acima referidos. Alternativamente, na impossibilidade do teste do GnRH, existem sugestões de que possa ser usado o teste com um agonista do GnRH (leuprorrelina), 2h após 3,75 mg, com resposta puberal sugerida $> 10,0$ UI/l. A relação LH/FSH > 1 é mais frequente em indivíduos púberes e pode auxiliar na diferenciação



Poder Judiciário
Estado do Espírito Santo
Núcleo de Assessoramento Técnico – NAT

entre puberdade precoce central progressiva e não progressiva.

DO TRATAMENTO

1. No tratamento da **puberdade precoce**, quando houver causa anatômica identificada (exemplo, tumores do SNC), o problema deve ser manejado por especialista da área. Adicionalmente, quando não há causa anatômica identificada, utilizam-se agonistas de longa ação do GnRH. Estes medicamentos suprimem a secreção de gonadotrofinas hipofisárias e assim evitam a produção de esteroides sexuais. Estudos não comparativos longitudinais demonstraram que o tratamento promove a regressão das características sexuais secundárias.
2. A nafarrelina, quanto à eficácia, não difere dos demais análogos, podendo ser considerada um medicamento *me-too*. Seu esquema posológico é muito inferior em relação aos demais análogos disponíveis, necessitando de duas aplicações diárias comparadas com uma mensal ou trimestral dos demais.
3. **Fármacos e esquemas de administração:**
 - Gosserelelina (implante subcutâneo): 3,6 mg a cada mês ou 10,8 mg a cada 3 meses
 - Leuprorrelina: 3,75 mg (IM) a cada mês ou 11,25 mg a cada 3 meses
 - Triptorrelina: 3,75 mg (IM) a cada mês ou 11,25 mg a cada 3 meses
4. Não há superioridade terapêutica do uso trimestral sobre o mensal. Quando constatado bloqueio incompleto, pode-se indicar redução do intervalo entre as doses ou aumento das mesmas.
5. O tratamento é realizado do momento do diagnóstico até a idade cronológica normal para desenvolvimento de puberdade, com expectativa de altura final dentro do alvo familiar e com idade óssea entre os 12 e 12,5 anos nas meninas e entre os 13 e 13,5 anos nos meninos.



Poder Judiciário
Estado do Espírito Santo
Núcleo de Assessoramento Técnico – NAT

DO PLEITO

1. **Leuprorrelina:** O acetato de leuprolida, substância ativa do medicamento, é um hormônio sintético que age diminuindo a produção do hormônio gonadotrofina pelo corpo. Tal redução bloqueia a produção hormonal dos ovários e dos testículos. Esse bloqueio deixa de existir se o medicamento for descontinuado. O uso do acetato de leuprolida impede o desenvolvimento de alguns tumores dependentes de hormônios (como, por exemplo, alguns tipos de tumores de próstata), e trata outras doenças dependentes de hormônio como mioma uterino e endometriose nas mulheres e puberdade precoce nas crianças.

III – DISCUSSÃO E CONCLUSÃO

1. O medicamento **Leuprorrelina encontra-se padronizado** nas dosagens 3,75 mg e 11,25 mg sob a forma injetável, frasco-ampola, na Relação Nacional de Medicamentos (RENAME) – Componente Especializado da Assistência Farmacêutica, bem como no Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas (PCDT) do Ministério da Saúde para Puberdade Precoce Central, e ainda PCDT de Endometriose e Leiomioma de útero, sendo de responsabilidade estadual a sua disponibilização.
2. Portanto, de acordo com o Protocolo para Puberdade Precoce Central supracitado, em ambos os sexos, valores basais de LH maiores que 0,3 UI/L por ensaio imunoquimilométrico (ICMA) e maior que 0,6 UI/L por ensaio imunofluorométrico (IFMA) confirmam o diagnóstico de puberdade precoce central. O teste de estímulo com GnRH, 100 mg por via intravenosa, com aferições 0', 30' e 60' após é considerado **padrão-ouro para o diagnóstico tanto para meninos quanto para meninas com mais de 3 anos de idade**. Valores de pico do LH > 5,0 UI/L confirmam o diagnóstico em ambos os sexos com os ensaios laboratoriais acima referidos. **Alternativamente, na impossibilidade do teste do GnRH, existem sugestões de que possa ser usado o teste com um agonista do GnRH (leuprorrelina), 2h após 3,75 mg, com resposta puberal sugerida maior que 10,0 UI/L por IFMA ou maior**



Poder Judiciário
Estado do Espírito Santo
Núcleo de Assessoramento Técnico – NAT

que 8,0 UI/L por quimio-e eletroquimioluminescencia.

3. O Protocolo exige ainda a realização de exames de imagem, tais como a radiografia de mãos e punhos, ultrassonografia pélvica e ressonância magnética.
4. Serão incluídos neste protocolo de tratamento os pacientes que apresentarem uma das seguintes situações:
 - meninas < 3 anos – sinais clínicos de puberdade rapidamente progressiva, idade óssea avançada, aumento da velocidade de crescimento, LH em níveis puberais, ultrassonografia com aumento do tamanho ovariano e uterino;
 - meninas 3-6 anos – sinais clínicos de puberdade, idade óssea avançada, aumento da velocidade de crescimento, LH basal ou no teste de estímulo em nível puberal, ultrassonografia com aumento do tamanho ovariano e uterino;
 - **meninas 6-8 anos – sinais clínicos de puberdade rapidamente progressiva, idade óssea avançada, aumento da velocidade de crescimento, comprometimento da estatura final (abaixo do alvo familiar), LH no teste de estímulo em nível puberal, ultrassonografia com aumento do tamanho ovariano e uterino;**
 - meninos < 9 anos – sinais clínicos de puberdade, aumento da velocidade de crescimento, idade óssea avançada, comprometimento da estatura final, LH basal ou no teste de estímulo em nível puberal.
5. Em revisão de literatura realizada por este Núcleo, verificamos que os Cistos de bolsa de Rathke sintomáticos são incomuns. Os cistos epiteliais da hipófise, embora incomuns, são entidades patológicas bem definidas, inteiramente diferentes dos tumores escamosos e de outros cistos que ocorrem nessa região. Os cistos de bolsa de Rathke têm sido encontrados associados a adenomas hipofisários.
6. El-Mahdy e Powell estudaram 28 casos de cistos de bolsa de Rathke e chamaram atenção para a apresentação clínica. Observaram distúrbios endócrinos em 50% dos



Poder Judiciário
Estado do Espírito Santo
Núcleo de Assessoramento Técnico – NAT

casos, cefaleia em 32,1% e distúrbios visuais em 14,3%. Os distúrbios endócrinos manifestaram-se por amenorreia em 37,5%; hipopituitarismo em 14,3%; retardo do crescimento em 7,2%; diminuição da libido em 3,6% e diabetes insipidus em 3,6%. Estes autores observaram: pan-hipopituitarismo em 46,4%; hiperprolactinemia em 28,6% e deficiência de gonadotrofinas em 17% dos casos, na avaliação laboratorial. A cefaleia foi a segunda apresentação clínica dos pacientes da série citada, mas em nenhum caso foi sintoma isolado. Estava acompanhada ou dos distúrbios endócrinos ou das alterações visuais. As alterações visuais foram a principal apresentação clínica em quatro casos (14,3%), com diplopia, ptose palpebral unilateral ou diminuição do campo visual.

7. As indicações para o tratamento cirúrgico dos cistos de bolsa de Rathke são as mesmas que as dos adenomas não funcionantes. Baskin e Wilson sugerem em seu estudo que os cistos hipofisários produzem diferentes síndromes clínicas sem predileção por faixa etária ou sexo e que uma simples abordagem transesfenoidal é tratamento eficaz na maioria dos pacientes.
8. No presente caso, foram remetidos a este Núcleo as seguintes informações: paciente com 6 anos e 7 meses, em 3 meses evoluiu de Tanner M2P2 para M3P3. Os exames laboratoriais evidenciaram níveis normais de 17 OH progesterona, androstenediona, SDHEA, DHEA, testosterona total, cortisol urinário, ACTH, bem como de IGF1, TSH e T4 L. Em novo exame de ultrassonografia de pelve, em 06/06/19, OD: 8,5cm com 5 imagens foliculares e OE 3,8 com 2 imagens foliculares. A família não conseguiu realizar teste de estímulo com GnRH, sendo então realizado teste com leuprorrelina que não atingiu elevação do LH suficiente para diagnóstico de Puberdade Central, 2hs após a administração do análogo, em 24/04/19 basal 0,04, 120' pós estímulo 0,71. Foi descartada a possibilidade de Síndrome de McCune Albright pois paciente não apresenta cistos ovarianos que seriam mais característicos da doença e nem qualquer outra manifestação clínica. Sendo assim, mesmo na ausência de incremento do LH após aplicação de Leuprorrelina, como paciente apresenta aumento do volume dos ovários e imagem hipofisária sugestiva de bolsa de Rathke, que eventualmente poderia



Poder Judiciário
Estado do Espírito Santo
Núcleo de Assessoramento Técnico – NAT

estar induzindo a ativação do eixo hipófise-gônadas, a principal hipótese é a de Puberdade Precoce de origem central, uma vez que pode ter havido problemas de ordem farmacológica com a droga Leuprorrelina (administração inadequada, absorção errática...) que poderiam justificar a não elevação do LH após a sua administração.

9. Consta documento da SESA emitido em **17/07/19**, informando o indeferimento da solicitação por não preencher critérios de diagnóstico de Puberdade Precoce Central de acordo com PCDT. LH 0,04 e LH pós Leuprorrelina 0,71. Sugere pesquisa de causas de Precocidade Puberal Periférica.
10. Frente ao exposto, apesar de a paciente apresentar quadro de puberdade precoce, porém considerando que os exames complementares realizados não comprovam diagnóstico de puberdade precoce de origem central, considerando que a conduta terapêutica para a puberdade central é distinta da conduta adotada na puberdade precoce periférica, considerando que o medicamento Leuprorrelina é indicado para tratamento da puberdade precoce central, considerando ausência de teste de estímulo com GnRH, que é considerado padrão-ouro para o diagnóstico tanto para meninos quanto para meninas com mais de 3 anos de idade, este Núcleo entende que não é possível realizar avaliação clara e fidedigna quanto a indicação do medicamento pleiteado para o caso em tela, **ou seja, não é possível afirmar no presente momento acerca da imprescindibilidade do medicamento ora pleiteado para o caso da paciente em questão.**

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]



Poder Judiciário
Estado do Espírito Santo
Núcleo de Assessoramento Técnico – NAT

REFERÊNCIAS

BRASIL. Ministério da Saúde. **Puberdade precoce central**. Protocolo clínico e diretrizes terapêuticas. Portaria SAS/MS no 111, de 23 de abril de 2010. Disponível em: <http://portal.saude.gov.br/portal/arquivos/pdf/pcdt_puberdade_precoce_central_livro_2010.pdf>. Acesso em: 24 de set. de 2019.

ESPÍRITO SANTO. Secretaria Estadual de Saúde. Gerência Estadual de Assistência Farmacêutica (GEAF). **Informação do Centro de Informação sobre medicamentos número 105/2007** [LUPRON® (acetato de leuprolida): contraindicação em crianças]. Vitória, julho 2011.

FUCHS, Flávio Danni & WANNMACHER, Lenita. Farmacologia Clínica: Fundamentos da terapêutica racional. 3. ed.. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan. 2006. p. 578-9, 582-3.

RODRIGUES, Flávio Freinkel; CAPPABIANCA, Paolo; VIOLANTE, Alice Helena Dutra. **Cistos de bolsa de Rathke: diagnóstico e tratamento**. Arq. Neuro-Psiquiatr., São Paulo, v. 59, n. 1, p. 101-105, Mar. 2001. Disponível em: <http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0004-282X2001000100021>. Acesso em: 24 de set. de 2019.