

I - Informações sobre a enfermidade ou problema de saúde, por meio de apresentação da linha terapêutica padronizada no Sistema Único de Saúde (SUS) para patologia correspondente à Classificação Internacional de Doença (CID) que acomete o requerente da ação judicial;

Segundo documentos médicos, a requerente tem 8 anos, apresenta puberdade precoce (CID10: E22.8 – Outras hiperfunções da hipófise). Foram apresentados resultados de exames complementares. Solicita o medicamento Acetato de Leuprorrelina 3,75mg para o seu tratamento.

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 folículo estimulante (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. 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.

A puberdade precoce é 10 a 23 vezes mais frequente em meninas do que em meninos. A incidência verificada em um estudo populacional na Dinamarca é de 20 casos para cada 10.000 meninas e de 5 casos para cada 10.000 meninos¹⁷. 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. 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.

CRITÉRIOS DE INCLUSÃO

Serão incluídos neste Protocolo pacientes que apresentarem início do quadro de puberdade precoce de acordo com as seguintes situações:

- Meninas menores de 3 anos: sinais clínicos de puberdade rapidamente progressiva (mudança

nos critérios de Tanner em menos de 3 meses), idade óssea avançada, aumento da velocidade de crescimento, LH em níveis puberais (conforme descrito no item 3.2), ultrassonografia com aumento do tamanho ovariano e uterino (conforme descrito no item 3.3);

- Meninas 3-5 anos: sinais clínicos de puberdade, idade óssea avançada, aumento da velocidade de crescimento, LH basal ou no teste de estímulo em nível puberal (conforme descrito no item 3.2), ultrassonografia com aumento do tamanho ovariano e uterino (conforme descrito no item 3.3);
- Meninas 6-8 anos: sinais clínicos de puberdade rapidamente progressiva (mudança nos critérios de Tanner em menos de 3 meses), idade óssea avançada (acima de 1 ano da idade cronológica), aumento da velocidade de crescimento (acima de 6 cm/ano), comprometimento da estatura final [previsão de altura final abaixo do percentil 2,5; previsão de altura final abaixo da estatura-alvo (\pm 8 cm); desvio padrão (dp) da altura para a idade óssea abaixo de -2; perda de potencial de altura durante o seguimento], LH no teste de estímulo em nível puberal (conforme descrito no item 3.2), ultrassonografia com aumento do tamanho ovariano e uterino (conforme descrito no item 3.3);
- Meninas entre 8 e 10 anos: início puberal antes dos 8 anos ou em idade limítrofe (entre 8 e 9 anos), preenchendo os critérios de puberdade rapidamente progressiva (mudança nos critérios de Tanner em menos de 3 meses), menarca iminente e com comprometimento da estatura final, especialmente se foram nascidas pequenas para idade gestacional (PIG);
- Meninos menores de 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.
- Meninos entre 9-10 anos: presença dos critérios acima, puberdade rapidamente progressiva (mudança nos critérios de Tanner em menos de 3 meses) e prejuízo da altura final [previsão de altura final abaixo do percentil 2,5; previsão de altura final abaixo da estatura-alvo (\pm 8 cm); desvio-padrão (dp) da altura para a idade óssea abaixo de -2; perda de potencial de altura durante o seguimento].

NOTA: A ultrassonografia pélvica é considerada um exame adicional ao diagnóstico em meninas de todas as idades, porém não obrigatório (conforme descrito no item 3.3). Pode ser solicitada como exame adicional em situações de dúvida diagnóstica.

CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO

Serão excluídos deste Protocolo pacientes que apresentarem pelo menos uma das seguintes situações:

- Pubarca isolada precoce (aparecimento isolado de pelos pubianos antes dos 8 anos nas meninas e antes dos 9 anos nos meninos);
- Telarca isolada precoce (aparecimento isolado de mamas antes dos 8 anos nas meninas, sem evolução puberal completa);
- Produção de esteroides não estimulados por gonadotrofinas: tumores ou cistos ovarianos, tumores testiculares, hiperplasia adrenal congênita, tumores adrenais, Síndrome de McCune Albright (vide Casos especiais);
- Puberdade precoce lentamente progressiva, sem comprometimento da estatura final, em meninas de 6-8 anos;
- Idade óssea acima de 12 anos em meninas e de 13 anos em meninos; ou - Contraindicação ou intolerância a medicamento(s) especificado(s). **(Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas para Puberdade Precoce Central, Portaria Conjunta SAS/SCTIE nº 3/2017 de 08/06/2017)**

II - Tratamentos realizados e alternativas de tratamentos possíveis;

O tratamento da puberdade precoce é feito com agonistas de GnRH. Esses medicamentos têm como objetivo bloquear a evolução puberal e, com isso, promover a regressão dos caracteres sexuais secundários, diminuir a velocidade de crescimento e a progressão da idade óssea. Esses

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.

Os dados da literatura que embasam essa terapia são na sua maioria de estudos observacionais. Estudos demonstram que meninas tratadas antes dos 6 anos parecem ser o grupo que mais se beneficia desse tratamento, com ganho estatural de cerca de 9 a 10 cm. No caso de meninas com idade de início da puberdade de 6 a 8 anos este benefício é atenuado (ganho de cerca de 4 a 7 cm), e para meninos esse benefício não está claramente demonstrado.

Quando houver causa anatômica identificada (p. ex., tumores do SNC), o problema deve ser avaliado e tratado pelo especialista da área. Adicionalmente, e quando não há causa anatômica identificada, utilizam-se agonistas de longa duração do GnRH. A eficácia da nafarelina não difere dos demais análogos, podendo ser considerada um medicamento “me-too”, e o seu esquema posológico é muito inferior em relação aos demais análogos disponíveis, necessitando de duas aplicações diárias, em comparação com uma mensal ou trimensal dos demais.

Não há evidência de benefício ou ausência de efeitos adversos do uso do agonista de GnRH em crianças com autismo, em tratamento quimioterápico, com baixa estatura idiopática, com deficiência de hormônio do crescimento ou com hipotireoidismo grave. Portanto, não está indicado nessas situações.

FÁRMACOS:

- Gosserrelina: seringas preenchidas de 3,6 e 10,8 mg;
- Leuprorrelina: frasco-ampolas com 3,75 e 11,25 mg;
- Triptorrelina: frasco-ampolas com 3,75 e 11,25 mg;
- Acetato de medroxiprogesterona: frasco-ampolas com 150 mg/mL ou 50 mg/mL;
- Acetato de ciproterona: comprimidos de 50 mg.

ESQUEMAS DE ADMINISTRAÇÃO:

- Gosserrelina: 3,6 mg subcutâneo (SC) a cada mês ou 10,8 mg a cada 3 meses;
- Leuprorrelina: 3,75 mg intramuscular (IM) a cada mês ou 11,25 mg a cada 3 meses; 7,5 mg IM a cada mês em caso de controle clínico ou laboratorial insatisfatórios; 3,75 mg IM para o teste diagnóstico;
- Triptorrelina: 3,75 mg IM a cada mês ou 11,25 mg a cada 3 meses; 7,5 mg IM a cada mês em caso de controle clínico ou laboratorial insatisfatórios;
- Acetato de medroxiprogesterona: 50 a 150 mg IM a cada mês;
- Acetato de Ciproterona: 50 a 100 mg/m²/dia via oral (VO).

Não há superioridade terapêutica do uso trimestral sobre o mensal; logo, o início de tratamento com triptorrelina ou leuprorrelina pode ser feito com qualquer uma das posologias. Em caso de controle clínico ou laboratorial insatisfatórios, pode-se aumentar a dose de 3,75 mg para 7,5 mg mensal. Contudo, ainda não há dados de segurança em longo prazo sobre o aumento da dose trimestral para 22,5 mg. Com respeito à gosserrelina, não há estudos sobre doses maiores na ausência de adequado controle nas posologias vigentes, não sendo recomendado neste Protocolo.

TEMPO DE TRATAMENTO – CRITÉRIOS DE INTERRUPÇÃO

O tratamento é realizado do período do diagnóstico até idade cronológica normal para o desenvolvimento de puberdade, considerando idade óssea, idade estatural, previsão de estatura final e aspectos psicossociais. Sugere-se avaliar interrupção do tratamento com idade óssea próxima de 12,5 anos nas meninas e de 13,5 anos nos meninos (**Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas para Puberdade Precoce Central, Portaria Conjunta SAS/SCTIE nº 3/2017 de 08/06/2017**)

Segundo o estudo **Central precocious puberty: revisiting the diagnosis and therapeutic management** (Brito VN, et al. Arch Endocrinol Metab. 2016 Apr;60(2):163-72):

Monitoramento do tratamento na puberdade precoce central (PPC): O tratamento da puberdade precoce com GnRHα é monitorado por avaliações clínicas e laboratoriais. Parâmetros de

bom controle clínico incluem estabilização ou regressão de características sexuais secundárias, diminuição da velocidade da altura e melhora na previsão final da altura. A idade óssea deve ser monitorada anualmente nos casos com controle clínico e hormonal adequado ou semestralmente nos casos que sugerem controle inadequado. O parâmetro laboratorial de escolha é a medição dos valores de LH após GnRHa mensal ou trimestral, visando níveis inferiores a 4 UI / L (determinados por IFMA, ICMA ou ECL). Os níveis de estradiol (E2) ou testosterona (T) devem ser suprimidos antes da administração de GnRHa. Pacientes com controle clínico e laboratorial inadequado e persistente após aumento da dose de GnRHa devem ter o diagnóstico etiológico da puberdade precoce cuidadosamente reavaliado. Quando a velocidade da altura diminui acentuadamente (abaixo de 4 cm/ano), o hormônio do crescimento humano recombinante (rGH) pode ser adicionado ao tratamento. Essa medida visa aumentar a velocidade da altura e promover o ganho de altura. A dose recomendada de rGH nesta circunstância é de 0,15 UI/kg/dia administrada por via subcutânea. Poucos estudos avaliaram o impacto da administração de rGH na altura final em pacientes com PPC. Dois estudos mostraram um efeito benefício da adição de rGH à terapia com GnRHa em crianças com crescimento reduzido durante a terapia com GnRHa. Nesses estudos não randomizados, a altura final média foi cerca de 7,5 cm maior que a altura prevista para o pré-tratamento. Além disso, 46 meninas com puberdade precoce ou precoce, adotadas em países em desenvolvimento, foram randomizadas para tratamento de 2 a 4 anos com GnRHa, ou com uma combinação de rGH e GnRHa. Durante o tratamento, a velocidade média de crescimento no grupo rGH/GnRHa foi significativamente maior e resultou em maior altura final. No geral, com base na literatura disponível, a associação de rGH a GnRH não pode ser sistematicamente recomendada e o subconjunto de pacientes com PPC que se beneficiam com a adição de rGH não foi determinado até o momento. A retirada do tratamento deve levar em consideração a idade cronológica do paciente e sua adequação e desejo psicossociais. **Uma idade óssea em torno de 12,5 anos em meninas e 13,5 anos em meninos indica o melhor momento para retirar a terapia com o objetivo de atingir uma altura final normal dentro do potencial genético.**

Acompanhamento a longo prazo: Altura final, composição corporal, densidade mineral óssea, função reprodutiva e características psicológicas são parâmetros de interesse no acompanhamento a longo prazo de pacientes tratados com GnRHa. Evidências mostram que o tratamento com GnRHa é benéfico na preservação da altura genética em potencial, principalmente nas meninas que iniciaram o tratamento antes dos 6 anos de idade. Por outro lado, a PPC diagnosticada após os 6 anos de idade reduziu o ganho de altura pós-tratamento e comprometeu a altura final, provavelmente devido a alterações intrínsecas do pré-tratamento na placa de crescimento de acordo com Lazar e cols. Em um estudo brasileiro envolvendo 45 meninas, não encontramos associação significativa entre a idade cronológica no início da terapia e o crescimento linear pós-tratamento. Embora a idade cronológica no início da terapia tenha sido significativa e negativamente associada à altura final, a maioria das meninas que atingiram a altura adulta normal iniciou a terapia com GnRHa após os 6 anos de idade, indicando que a terapia com GnRHa é eficaz na preservação da possível altura genética em meninas com mais de 6 anos. De fato, os principais fatores que determinam a altura final normal em meninas com PPC tratados com GnRHa no depósito foram um intervalo mais curto entre o início da puberdade e o início da terapia, SDS de altura mais alta no início e no final da terapia e altura alvo. Por fim, não foram demonstrados benefícios na altura final nas meninas com puberdade precoce ou rápida, embora devam ser considerados os benefícios no perfil psicossocial e na menarca tardia.

Alterações transitórias na composição corporal e na massa óssea podem ocorrer sem consequências na idade adulta. No que diz respeito à função reprodutiva, estudos indicam que a menstruação ocorre em média 16 meses após a retirada do tratamento da CPP (com uma variação de 2 a 61 meses). Ciclos ovarianos regulares ocorrem em 60% a 96% dos pacientes, e a infertilidade não foi relatada. No sexo feminino, tem sido relatada uma prevalência aumentada da síndrome dos ovários policísticos, embora os achados sejam controversos. Nos homens, alguns estudos realizados demonstraram função gonadal normal. Os poucos estudos que avaliaram o impacto psicossocial da DPC sugerem que o comportamento antissocial é limitado à adolescência e que não há diferenças

no ajuste psicossocial. No entanto, não há estudos controlados avaliando os efeitos a curto e longo prazo da intervenção terapêutica com GnRHa nas características psicossociais.

Segundo laudo médico a paciente faz uso de Leuprorrelina.

III - Informações sobre o(s) medicamento(s), exame(s) ou procedimento(s) solicitado(s), especialmente sua indicação terapêutica, dosagem, eficácia, se tem caráter experimental, efeitos adversos e imprescindibilidade no tratamento da patologia e se é a única opção;

O Acetato de Leuprorrelina (princípio ativo) 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 leuprorrelina 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. O acetato de leuprorrelina é um nonapeptídeo sintético análogo do hormônio liberador da gonadotrofina natural (GnRH ou LH-RH). Possui maior potência que o hormônio natural, atua como um inibidor da produção de gonadotrofina e é quimicamente distinto dos esteroides. O acetato de leuprorrelina é apresentado como microesferas liofilizadas estéreis que, quando misturadas com o diluente, tornam-se uma suspensão para uso intramuscular, mensalmente. **Neoplasia da próstata:** O crescimento e a função da próstata são dependentes do hormônio masculino testosterona. A obtenção de um estado de privação androgênica é o objetivo primordial do tratamento da neoplasia avançada da próstata. Em homens, a administração contínua do acetato de leuprorrelina resulta na diminuição da testosterona para níveis pré-puberis ou similares àqueles obtidos com a castração cirúrgica. Esses níveis de testosterona alcançados pela utilização do acetato de leuprorrelina têm sido demonstrados, nos pacientes portadores da neoplasia da próstata, por período de até 5 anos.

IV - Tratando-se de medicamento, deverá referir-se também a classe medicamentosa do fármaco e seu registro na Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA);

O Acetato de Leuprorrelina (outros hormônios mediadores e produtos equivalentes) está registrado na ANVISA.

V - Se há risco iminente à vida do paciente;

Não há dados clínicos que indiquem risco iminente à vida da paciente.

VI - Se o paciente está sendo atendido pela rede pública de saúde local ou se a procurou anteriormente;

Foram apresentados documentos médicos da rede pública de saúde.

VII - Se o pedido do autor é disponibilizado pelo Sistema Único de Saúde (SUS), em qualquer esfera, considerando especialmente, no caso de fármacos, os Programas de Medicamentos do Sistema Único de Saúde (SUS) e seus Protocolos Clínicos e a eficácia dos remédios disponibilizados na rede pública;

O Acetado de Leuprorrelina está padronizado na Relação Nacional de Medicamentos Essenciais (RENAME), sob o Componente Especializado da Assistência Farmacêutica (CEAF), e oferecido através do Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas (PCDT) para Puberdade Precoce Central, regido pela Portaria Conjunta SAS/SCTIE nº 3/2017 de 08/06/2017.

VIII - Indicar, quando possível, qual o ente público responsável pelo atendimento do paciente, segundo as normas do Sistema Único de Saúde (SUS);

O Acetado de Leuprorrelina faz parte do grupo 1B do Componente Especializado da Assistência Farmacêutica. GRUPO 1B: Medicamentos financiados com transferência de recursos financeiros pelo Ministério da Saúde para tratamento das doenças contempladas no Componente

Especializado da Assistência Farmacêutica.

IX - Sugerir medicamentos ou tratamentos similares ao requerido, preferencialmente existentes no Sistema Único de Saúde (SUS) obrigatoriamente registrados na Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) de comprovada e equiparada eficiência ao requisitado judicialmente, com a mesma comodidade de uso e comparação de custo orçamentário;

O PCDT da Puberdade Precoce Central, regido pela Portaria Conjunta SAS/SCTIE nº 3/2017 de 08/06/2017, indica o tratamento disponibilizado pelo SUS.

O acesso aos medicamentos do CEAF (grupos 1 e 2) obedece a critérios previamente estabelecidos pelo Ministério da Saúde nos PCDT. Para a solicitação dos medicamentos do componente o usuário ou seu responsável legal, deve apresentar documentos pessoais e médicos – conforme definido em cada PCDT. As solicitações são avaliadas com base nos critérios definidos nos PCDT e, em caso de deferimento, o processo será autorizado para posterior dispensação do medicamento. Para a continuidade do tratamento deverá ser feito o pedido de renovação, a cada três meses ou conforme o solicitado pela CAFE.

X - Em caso de pedido de medicamento genérico, observar se a prescrição utilizou-se da legislação vigente e se existe possibilidade de substituição;

O Acetato de Leuprorrelina não tem genérico. Preço conforme tabela CMED/ANVISA (PF: preço de fábrica, PMC: preço máximo ao consumidor).

- LECTRUM (SANDOZ DO BRASIL) 3,75 MG PO LIOF INJ CT FA VD INC AMP DIL X 1,5 ML + SER + 2 AGU PF: R\$ 544,69, PMC: R\$ 753,00.

XI - Conclusão favorável ou desfavorável ao pedido.

Considerando que a paciente está sendo atendida pelo SUS;

Considerando que o Acetado de Leuprorrelina está padronizado na RENAME, sob o CEAF, e oferecido através do PCDT da Puberdade Precoce Central, Portaria Conjunta SAS/SCTIE nº 3/2017 de 08/06/2017, sendo que a paciente está cadastrada (vigência 01/01/2020 à 31/03/2020);

Em razão do exposto este Núcleo de Apoio Técnico é favorável ao Estado fornecer, continuamente, Acetato de Leuprorrelina através do PCDT, devendo a paciente permanecer cadastrada e renovação sua autorização, conforme Portaria vigente.