



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

PARECER TÉCNICO NAT/TJES Nº 041/2021

Vitória, 14 de janeiro de 2021

Processo n° [REDACTED]
[REDACTED] impetrado por
[REDACTED]
representada por [REDACTED]
[REDACTED].

O presente Parecer Técnico visa atender a solicitação de informações técnicas da Vara Única da Comarca de Rio Novo do Sul – MM. Juiz de Direito Dr. Ralfh Rocha de Souza – sobre o medicamento: **Leuprorrelina 3,75 mg**.

I – RELATÓRIO

1. De acordo com a Inicial a menor nasceu em 20/02/2013, possuindo atualmente 07 (sete) anos, sendo diagnosticada com Puberdade Precoce com M2P1, apresentando aumento de volume mamário, e aumento de volume uterino ao ultrassom, aumento importante de estatura e idade óssea acima da idade cronológica, qual seja de 11 anos, necessitando de uso de Leuprorrelina 3,75 mg (1 ampola IM a cada 28 dias), por tempo indeterminado e de maneira ininterrupta.
2. Consta radiografia de mãos e punhos para idade óssea realizada em 21/02/20, com idade óssea compatível com 9 anos.
3. Consta radiografia de mãos e punhos para idade óssea realizada em 02/10/20, com idade óssea compatível com 11 anos.
4. Consta ultrassonografia pélvica realizada em 20/07/20, dentro da normalidade para a faixa etária.



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

5. Consta ressonância magnética da sela turca **sem alterações detectáveis**, realizada em 29/07/20.
6. De acordo com laudo médico emitido em 23/09/20 pela endocrinologista Dra. Ligiane Dantas de Medeiros, a menor com 7 anos e 7 meses é acompanhada desde março/20 devido a telara. Na época tinha M2 P1, idade óssea de 9 anos, gonadotrofinas e US pelve eram pre puberais, função tireoidiana normal. Evoluiu com aumento de volume mamário e aumento de volume uterino ao ultrassom. Cresceu 3 cm em 4 meses, sendo iniciado leuprorrelina em julho/20.
7. Consta laudo médico emitido em 09/10/20 pelo gastroenterologista pediátrico Dr. Luiz Renato Madoreira, com as seguintes informações: menor com 7 anos e 7 meses é acompanhada neste serviço desde 2017. Em março apresentou sinais de puberdade precoce com M2 P1, sendo encaminhada ao endocrinologista. Evoluiu com aumento de volume mamário e aumento de volume uterino ao ultrassom, aumento importante de estatura e idade óssea acima da idade cronológica. Apesar de não haver alterações hormonais nas dosagens laboratoriais, foi iniciado o uso do medicamento leuprorrelina com base nos achados clínicos.
8. Consta parecer da CEFT emitido em 17/11/20 com as seguintes informações: segundo dados do processo a paciente em tela com 07 anos e 08 meses de idade cronológica apresenta sinais de puberdade precoce, em estagio de Tanner M2PI, porém com LH basal apenas 0,12 e 0,07 (pgs 12 e 16) e pico de LH após leuprorrelina de apenas 2,31 e 0,59 (pgs 10 e 14) mUI/mL, quando o referido PCDT preconiza LH basal acima de 0,60 ou pico de LH acima de 10,00 após este estímulo para comprovação de origem central da Puberdade Precoce, para então dispensar a medicação. Informamos que no momento a paciente em tela não preenche os critérios de inclusão da referida Portaria.



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



Poder Judiciário

Estado do Espírito Santo

Núcleo de Assessoramento Técnico – NAT

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.

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 imunoquimilumétrico (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



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

sugerida > 10,0 UI/l. A relação LH/FSH > 1 é mais frequente em indivíduos púberes e pode auxiliar na diferenciação 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 nafarelina, 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:**
 - Gosserrelina (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



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

familiar e com idade óssea entre os 12 e 12,5 anos nas meninas e entre os 13 e 13,5 anos nos meninos.

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



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

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 que 8,0 UI/L por quimio-eletroquimioluminescência.

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.

4. O referido protocolo preconiza que devem ser realizado os seguintes exames de imagem:



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

- **radiografia de mãos e punhos** – para avaliação da idade óssea segundo método de Greulich-Peyle, **considera-se avanço de pelo menos 1 ano acima da idade cronológica;**
- **ultrassonografia pélvica** – tamanho uterino > 35 mm de comprimento, volume > 2 ml, aspecto piriforme e aumento da espessura endometrial sugerem estímulo estrogênico persistente. **Ovários com volume > 1 cm³ sugerem fortemente estimulação gonadotrófica persistente.** Este dado é especialmente útil em meninas com menos de 3 anos quando os valores basais de LH e mesmo o teste de GnRH não forem adequados;
- **ressonância magnética** – é recomendada para todos os meninos e para meninas com menos de 6 anos com diagnóstico clínico e laboratorial de puberdade precoce central. Em meninas entre 6-8 anos também deve ser realizada quando houver suspeita clínica de alteração do SNC.

5. Foram remetidos a este Núcleo, diversos documentos que versam sobre o caso em questão, tais como: laudo médico, prescrição, ressonância magnética da sela turca sem alterações detectáveis, ultrassonografia pélvica realizada em 20/07/20, dentro da normalidade para a faixa etária e radiografia de mãos e punhos para idade óssea realizada em 02/10/20, com idade óssea compatível com 11 anos. Não foram anexados aos autos exame laboratorial de dosagem de LH e nem o teste de estímulo com GnRH, com aferições 0', 30' e 60' após, que é considerado padrão-ouro.

6. Consta documento da SESA emitido em 17/11/20 informando o indeferimento da solicitação por não preencher critérios de diagnóstico de Puberdade Precoce Central de acordo com PCDT.

7. Frente ao exposto, apesar de a paciente apresentar sinais de puberdade precoce, porém considerando que o exame de ressonância magnética não apresentou alterações, considerando exame de ultrassonografia pélvica dentro da normalidade para faixa etária, considerando ausência de



Poder Judiciário

Estado do Espírito Santo
Núcleo de Assessoramento Técnico – NAT

dosagem de LH basal, 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.





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: 14 janeiro 2021.

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.