



Tribunal de Justiça do Estado de Minas Gerais

Av. Augusto de Lima, 1549, 3º andar, sala P-358, Fórum Lafayette
Belo Horizonte – MG CEP 30190-002

NOTA TÉCNICA

IDENTIFICAÇÃO DA REQUISIÇÃO

SOLICITANTE: MM. Juíza de Direito Dra Patrícia Bitencourt Moreira

PROCESSO Nº.: 00382395720198130394

SECRETARIA: Juizado Especial

COMARCA: Manhuaçu

I – DADOS COMPLEMENTARES À REQUISIÇÃO:

REQUERENTE: F. P. O.

IDADE: 28 anos

PEDIDO DA AÇÃO: Medicamento Hormus

DOENÇA(S) INFORMADA(S): E230

FINALIDADE / INDICAÇÃO: Pan-hipopituitarismo

REGISTRO NO CONSELHO PROFISSIONAL: CRM: 52.104270-0

NOTA TÉCNICA: NT 2019.0001291

II – PERGUNTAS DO JUÍZO: Solicito informações acerca da evidência científica quanto ao uso do medicamento abaixo listado, para tratamento da doença que acomete a parte autora. Ademais, solicito informação igualmente acerca da existência de outros medicamentos, padronizados pelo SUS para tratamento da mesma doença.

III – CONSIDERAÇÕES/RESPOSTAS:

Dados do caso conforme documento médico, datados de, trata-se de FPO, 28 anos, em tratamento endocrinológico pela Saúde Suplementar, apresentando panhipopituitarismo com hipogonadismo, hipogonadotrófico, com intolerância a testosterona, deposteran. Necessita do uso de Hormus 250mg/ml a cada 3 meses, visando a melhoria de sua qualidade de vida.

A deficiência de GH (DG Deposteron H), conhecida como hipopituitarismo, pode ser congênita ou adquirida. As causas congênitas



Tribunal de Justiça do Estado de Minas Gerais

Av. Augusto de Lima, 1549, 3º andar, sala P-358, Fórum Lafayette
Belo Horizonte – MG CEP 30190-002

são menos comuns e podem ou não estar associadas a defeitos anatômicos. **A DGH ocorre de maneira isolada ou em associação a outras deficiências de hormônios hipofisários** pode ser decorrente de duas situações: persistência da DGH iniciada na infância; presença de lesão da região hipotálamo-hipofisária (tumor, irradiação da região craniana, trauma, doença inflamatória ou infecciosa da região hipotálamo-hipofisária surgida na vida adulta, tratamento cirúrgico de lesões hipofisárias e infarto hipofisário **Nos adultos** com DGH, **as principais consequências são dislipidemia, maior risco cardiovascular, baixa mineralização óssea e fraqueza muscular**. O risco cardiovascular aumenta pela aceleração da aterosclerose e pelas alterações metabólicas, com altos níveis do colesterol total e do colesterol-LDL, níveis baixos de colesterol-HDL associados à resistência à insulina e aumento da proteína C reativa. **Independentemente da faixa etária, a não correção do déficit hormonal leva à deposição de gordura abdominal e à diminuição da massa magra em relação à massa gorda. O hipogonadismo masculino decorre da deficiência androgênica. É classificado em 4 formas:** primárias, causadas por insuficiência testicular; **secundárias, causadas por disfunções hipotalâmicas-hipofisárias;** hipogonadismo de início tardio; hipogonadismo devido à insensibilidade dos receptores androgênicos. Em qualquer das formas **pode afetar negativamente as funções de múltiplos órgãos e a qualidade de vida. Os androgênios desenvolvem um papel crucial no desenvolvimento e na manutenção das funções reprodutivas e sexuais do homem. Baixos níveis de androgênios circulantes podem causar distúrbios no desenvolvimento sexual masculino. Na forma hipotalâmica-hipofisária o diagnóstico é tipicamente realizado durante a segunda ou terceira década de vida, quando os indivíduos afetados apresentam-se com retardo do desenvolvimento puberal. Os pacientes apresentam, em geral, estatura normal ou alta com proporções eunucoides** devido ao atraso no fechamento das epífises ósseas, secundário à deficiência de esteroides sexuais, e



Tribunal de Justiça do Estado de Minas Gerais

Av. Augusto de Lima, 1549, 3º andar, sala P-358, Fórum Lafayette
Belo Horizonte – MG CEP 30190-002

consequente crescimento linear contínuo dos ossos longos. **O fenótipo reprodutivo pode variar de hipogonadismo parcial a completo. Ao exame físico, os pacientes do sexo masculino apresentam frequentemente testículos de tamanho reduzido para a idade, micropênis e escassez de pelos corporais. Criptorquidismo unilateral ou bilateral é um achado frequente. A pubarca pode ocorrer espontaneamente, porém costuma ter desenvolvimento parcial ou tardio. Ginecomastia não é frequente, estando presente em cerca de 20% dos casos, porém sua incidência pode aumentar com o início da reposição de testosterona. Disfunção sexual, declínio da força muscular, menor mineralização óssea, distúrbio do metabolismo lipídico e disfunção cognitiva também são observados.**

A comprovação da DGH iniciada na vida adulta requer, além de níveis baixos de IGF-1 para a idade, a realização de um teste de estímulo, especialmente na presença de outras deficiências de hormônios hipofisários, história de cirurgia ou traumatismo cranianos, doença com prejuízo estrutural do hipotálamo ou hipófise. Considera-se deficiência valores de GH no estímulo < 5 ng/mL e deficiência grave concentração de GH inferior a 3 ng/mL, mas há sugestão de ponto de corte diverso para gravidade dependendo do estímulo (insulina < 5 ng/mL; glucagon < 3 ng/mL). O paciente com DGH adulto normalmente apresenta sintomas de deficiência, como dislipidemia, osteoporose, adiposidade abdominal e astenia. A dosagem de somatomedina-C (insulin-like growth factor 1 – IGF-1) é relevante, mas tem baixa especificidade isoladamente. Outros exames envolvem a dosagem de IGF-1, glicemia, hormônio estimulante da tireoide (TSH) e tiroxina (T4) total ou livre e demais exames do eixo hipofisário como dosagem de testosterona; testes para GH com datas e estímulos diferentes com valores de pico de GH < 5 ng/mL. Também deve ser realizada o estudo de imagem com a ressonância nuclear magnética (RNM) da região hipotálamo-hipofisária pode buscar alterações anatômicas auxiliares no diagnóstico (transecção de haste



Tribunal de Justiça do Estado de Minas Gerais

Av. Augusto de Lima, 1549, 3º andar, sala P-358, Fórum Lafayette
Belo Horizonte – MG CEP 30190-002

hipofisária, neuro-hipófise ectópica, hipoplasia de hipófise, lesões expansivas selares ou displasia septo-óptica). A densitometria óssea; perfil lipídico: colesterol total, colesterol HDL e triglicerídeos séricos também fazem parte dos exames utilizados para o diagnóstico de pan-hipopituitarismo. Para o **hipogonadismo masculino os sintomas e sinais clínicos de deficiência androgênica, associados a baixos níveis séricos de testosterona.** A Associação Internacional de Andrologia, Sociedade Internacional para o Estudo do Envelhecimento Masculino, Associação Europeia de Urologia, Academia Europeia de Andrologia e Associação Americana de Andrologia (ISA, ISSAM, EAU, EAA, ASA) **propõem 230 ng/dL como sendo o limite inferior da concentração sérica total de testosterona.** Já a **Sociedade Endócrina e a Associação Americana de Endocrinologia Clínica – AACE,** sugerem respectivamente, 300 ng/dL e 200 ng/dL

Em relação ao tratamento de pacientes adultos com GH, embora não haja consenso de quais pacientes devam ser tratados, a recomendação deve ser individualizada. Existem evidências oriundas de metanálises de benefícios sobre densidade mineral óssea, fatores de risco cardiovasculares e qualidade de vida. **Sendo assim, a reposição de GH altera a composição corporal, com aumento da massa magra, diminuição da massa gorda, redução do colesterol-LDL, sem afetar os níveis de glicose, da HbA1c ou da pressão arterial. O uso de GH é capaz de melhorar o bem estar dos pacientes, a performance cognitiva, a densidade mineral óssea, a função cardíaca ao mesmo tempo que reduz o risco de câncer. A suplementação de GH melhora a qualidade de vida dos portadores de DGH.** Metanálise recente, de **suplementação com GH** em pacientes adultos com DGH em curto ou longo prazo, **mostrou que a terapia é segura e que provavelmente leva a diminuição significativa no risco cardiovascular, embora não tenha havido demonstração quantitativa deste efeito. O benefício está relacionado à diminuição do colesterol-LDL demonstrado.** ECR avaliou o efeito de níveis



Tribunal de Justiça do Estado de Minas Gerais

Av. Augusto de Lima, 1549, 3º andar, sala P-358, Fórum Lafayette
Belo Horizonte – MG CEP 30190-002

normais baixos versus normais altos de IGF-1 na cognição e bem-estar de pacientes adultos com DGH, durante tratamento com GH por pelo menos um ano. Verificou-se que mulheres no braço de dose baixa de GH tiveram melhor memória de controle estratégico e de trabalho após 24 semanas de tratamento em oposição ao braço de mulheres com dose alta. Em relação ao humor, os níveis diminuídos de IGF-1 nas mulheres com dose menor estão associados a mais fadiga e menos vigor. Além disto, o GH participa da regulação do metabolismo de proteínas, lipídios e carboidratos. **A sua forma sintética é chamado de somatropina humana recombinante ou hormônio crescimento humano recombinante**, produzido laboratorialmente desde 1985, inicialmente, como **fármaco para promover crescimento em situações de insuficiência do hormonal e em situações não patológicas**. A indicação formal e indiscutível do mesmo é seu uso terapêutica na reposição hormonal quando o paciente não produz adequadamente o hormônio, necessitando de sua suplementação. A terapêutica de reposição androgênica objetiva restabelecer os níveis fisiológicos de testosterona e melhorar a qualidade de vida dos pacientes. A indicação é considerada para pacientes homens adultos com múltiplos e consistentes sinais e sintomas de hipogonadismo, associados a baixo nível de testosterona; hipopituitarismo, atraso puberal (idiopático, síndrome de Kallmann); Síndrome de Klinefelter com hipogonadismo insuficiência testicular e hipogonadismo sintomático; fraqueza muscular e baixa densidade óssea no hipogonadismo. **A terapia de reposição de testosterona (TRT) é segura e efetiva. A forma ideal de reposição deve contemplar características de segurança, conveniência, liberação adequada da substância com princípio ativo, flexibilidade de doses e eficácia**. As formas de TRT diferem em vários aspectos, que incluem perfil de segurança, via de administração, dosagem e intervalo de uso e os agentes estão disponíveis nas apresentações orais, injeções intramusculares, adesivos e géis transdérmicos. Conforme os protocolos deve-se dar preferência aos



Tribunal de Justiça do Estado de Minas Gerais

Av. Augusto de Lima, 1549, 3º andar, sala P-358, Fórum Lafayette
Belo Horizonte – MG CEP 30190-002

ésteres de testosterona (enantato, propionato ou undecilato, ou mistura de ésteres; enantato ou cipionato), sob preparação de depósito para administração por via intramuscular, ou implantes, porém todas as preparações são eficazes e seguras. Os riscos da TRT envolvem a piora do quadro de hiperplasia prostática benigna, policitemia, a aceleração de câncer preexistente, exacerbação da apnéia do sono e falha cardíaca congestiva; aumento do risco de toxicidade hepática e tumores; ginecomastia, atrofia testicular e infertilidade; acne, pele oleosa e queda de cabelo.

As drogas disponíveis são o undecanoato de testosterona, que é absorvido pelo sistema linfático a partir do intestino e metabolizado em testosterona, é uma opção para a reposição oral. Sua utilização é limitada devido à necessidade de várias tomadas diárias e à alta variabilidade de absorção. Deve ser usado após as refeições por causa de sua lipossolubilidade. Praticamente não apresenta efeitos colaterais, e o risco de policitemia é menor, quando comparado com outras formas de administração. A formulação bucal, absorvida através da mucosa oral, também serve de opção. Faz-se a aplicação do adesivo duas vezes ao dia. A preparação apresenta uma concentração de 30 mg e tem liberação controlada. Os resultados são comparáveis com os de apresentações transdérmicas. As formas transdérmicas de TRT gel e adesivos são as que mais se assemelham à fisiologia masculina, não produzindo níveis sub nem supra fisiológicos. Trata-se de uma alternativa segura e bem tolerada pelos pacientes. A elevação da testosterona se dá em um curto espaço de tempo e a reaplicação diária mantém níveis séricos consistentes e tem um excelente perfil de segurança, assim como eficácia, permitindo a obtenção de níveis séricos normais de testosterona. As formas de reposição hormonal injetáveis incluem o uso intramuscular e os implantes. As



Tribunal de Justiça do Estado de Minas Gerais

Av. Augusto de Lima, 1549, 3º andar, sala P-358, Fórum Lafayette
Belo Horizonte – MG CEP 30190-002

formulações intramusculares de testosterona podem ser de curta ação (cipionato, enantato, propionato e associação de ésteres de testosterona) ou de longa ação (undecilato, nome comercial Hormus). As de curta ação devem ser administradas entre duas e quatro semanas, em dosagens que variam de 50 mg a 250 mg. Têm a desvantagem de produzir níveis supra e subfisiológicos da testosterona sérica. A grande variação das concentrações séricas de testosterona pode ocasionar efeitos secundários, entre eles a policitemia e a ginecomastia. A formulação de longa duração, que é o undecilato de testosterona, Hormus está disponível em ampolas de 1000 mg, em 4 ml de solução oleosa e aprovado pela ANVISA para reposição de testosterona em hipogonadismo masculino primário e secundário. Recomenda-se o intervalo de seis semanas entre a primeira e a segunda injeção e, após, de semanas entre as aplicações. Tem a vantagem de não apresentar níveis séricos supra nem subfisiológicos após sua administração. A TRT com essa forma de tratamento tem ótimos resultados, clínicos e laboratoriais, assim como apresenta um importante nível de segurança com o seu uso. Os implantes subcutâneos são administrados na forma de cilindros de 200 mg (quatro a seis implantes: mg) a cada 4-6 meses. Não promovem níveis séricos supra nem subfisiológicos de testosterona.

Segundo avaliação do Centro Colaborador do SUS Avaliação de Tecnologias e Excelência em Saúde (CCATES) e como relatado existe falta de padronização na definição da concentração sérica crítica para o diagnóstico de hipogonadismo. Além disso as evidências dos estudos disponíveis quanto a eficácia do uso de TRT, demonstram, que não há posologia adequada e nem dose inicial de testosterona bem definida para tal reposição. Assim a CCATES considera evidência fraca a favor do uso da testosterona no tratamento de homens, considerados hipogonádicos,



Tribunal de Justiça do Estado de Minas Gerais

Av. Augusto de Lima, 1549, 3º andar, sala P-358, Fórum Lafayette
Belo Horizonte – MG CEP 30190-002

com disfunção sexual. Considera ser necessário mais estudos que incrementem o nível de conhecimento sobre o tema, para que seja possível estabelecer uma recomendação mais plausível sobre o uso da TRT.

A somatropina está disponível no Sistema Único de Saúde (SUS) por meio do Componente Especializado da Assistência Farmacêutica (CEAF) para tratamento dos pacientes que atendem aos critérios estabelecidos pelos Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas (PCDT) da Deficiência do Hormônio do Crescimento - Hipopituitarismo e da Síndrome de Turner, revisados e publicados em 2018. Para o Hipogonadismo hipogonadotrófico não há PCDT e nem hormonioterapia disponível no SUS.

Conclusão: o caso em tela trata de paciente de 28 anos em tratamento pela Saúde Suplementar, apresentando panhipopituitarismo com hipogonadismo, hipogonadotrófico, com intolerância a testosterona, deposteran. Necessita do uso de Hormus 250mg/ml a cada 3 meses para melhoria da qualidade de vida.

O hipogonadismo masculino decorre da deficiência androgênica, sendo uma de suas formas por disfunções hipotalâmicas-hipofisárias. Seu diagnóstico é tipicamente realizado durante a segunda ou terceira década de vida, quando os indivíduos afetados apresentam-se com retardo do desenvolvimento puberal e baixos níveis séricos de testosterona. Entretanto há falta de padronização na definição da concentração sérica crítica para o diagnóstico de hipogonadismo.

A terapêutica de reposição androgênica TRT objetiva restabelecer os níveis fisiológicos de testosterona e melhorar a qualidade de vida dos pacientes. Tem indicação para pacientes homens adultos com múltiplos e consistentes sinais e sintomas de hipogonadismo, associados a baixo nível de testosterona e hipopituitarismo. Tem sido considerada segura e



Tribunal de Justiça do Estado de Minas Gerais

Av. Augusto de Lima, 1549, 3º andar, sala P-358, Fórum Lafayette
Belo Horizonte – MG CEP 30190-002

efetiva. A forma ideal de reposição deve contemplar características de segurança, conveniência, liberação adequada da substância com princípio ativo, flexibilidade de doses e eficácia. As formas de TRT diferem em vários aspectos, que incluem perfil de segurança, via de administração, dosagem e intervalo de uso e os agentes estão disponíveis nas apresentações orais, injeções intramusculares, adesivos e géis transdérmicos, mas tem o mesmo efeito. As formulações intramusculares de testosterona de longa ação (undecilato, nome comercial Hormus) é aprovado pela ANVISA para reposição de testosterona em hipogonadismo masculino primário e secundário e não está disponível no SUS.

O SUS não oferece TRT pois conforme o CCATES a evidência é fraca a favor do uso da testosterona no tratamento de homens, considerados hipogonádicos, com disfunção sexual, sendo necessário mais estudos que incrementem o nível de conhecimento sobre o tema, para que seja possível estabelecer uma recomendação mais plausível sobre o uso da TRT.

IV – REFERÊNCIAS:

- 1) Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos. Portaria conjunta nº 28, de 30 de novembro de 2018. Aprova o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas da Deficiência do Hormônio de Crescimento - Hipopituitarismo. Brasília, 2018. Disponível em: <http://portalarquivos2.saude.gov.br/images/pdf/2018/dezembro/14/PCDT-Deficiencia-do-Hormonio-de-Crescimento-Hipopituitarismo.pdf>.
- 2) Faculdade de Farmácia UFMG Centro Colaborador do SUS Avaliação de Tecnologias e Excelência em Saúde - CCATES . Parecer Técnico científico PTC 08/2014. Eficácia e segurança da testosterona no tratamento de disfunção sexual masculina . Belo Horizonte, 2014. 36p. Disponível em: http://www.ccates.org.br/content/_pdf/PUB_1407939064.pdf.
- 3) Dohle GR, Arver S, Bettocchi C, Kliesch S, Punab M, de Ronde W. Diretrizes para o hipogonadismo masculino. **European Association of Urology – EAU**



Tribunal de Justiça do Estado de Minas Gerais

Av. Augusto de Lima, 1549, 3º andar, sala P-358, Fórum Lafayette
Belo Horizonte – MG CEP 30190-002

Guidelines on Men's Health. Pocket 2012; 208-22. Disponível em:

<https://uroweb.org/wp-content/uploads/Male-Hypogonadism-2012-pocket-portuguese.pdf>

4) Alves M, Neves C, Medina JL. Diagnóstico e Tratamento do Hipogonadismo Masculino Tardio. **Arq Med.** 2010; 24(1):13-22. Disponível em: <http://www.scielo.mec.pt/pdf/am/v24n1/v24n1a03.pdf>.

5) Tusset C, Trarbach EB, Silveira LFG, Beneduzzi D, Montenegro L, Latronico AC. Aspectos clínicos e moleculares do hipogonadismo hipogonadotrófico isolado congênito. **Arq Bras Endocrinol Metab.** 2011;55(8): 501- 11. Disponível em: <http://www.scielo.br/pdf/abem/v55n8/02.pdf>.

6) Hormus (undecilato de Hormus(undecilatodetestosteona) Bula Profissional ANVISA. 11p. Disponível em: http://www.anvisa.gov.br/datavisa/fila_bula/frmVisualizarBula.asp?pNuTransacao=8650262018&pIdAnexo=10754220.

7) Sociedade Brasileira de Urologia - SBU. Recomendações em Distúrbio Androgênico do Envelhecimento Masculino (DAEM) 2017. Editores Bertero EB, Júnior AN. 1ª ed. São Paulo: SBU, 2017. 49p. Disponível em: <https://docplayer.com.br/55993602-Sociedade-brasileira-de-urologia-recomendacoes-em-disturbio-androgenico-do-envelhecimento-masculino-daem-2017.html>.

V – DATA:

23/09/2019 NATJUS – TJMG