

NOTA TÉCNICA

IDENTIFICAÇÃO DA REQUISIÇÃO

CÂMARA/VARA: 1ªUJ - 2ºJD

COMARCA: Montes Claros

I – DADOS COMPLEMENTARES À REQUISIÇÃO:

NÚMERO DA SOLICITAÇÃO: 2023.0004306

IDADE: 57 anos

Sexo: Masculino

DOENÇA(S) INFORMADA(S): CID 10: E 23

PEDIDO DA AÇÃO: Medicamento Cipionato de Testosterona (DEPOSTERON) 200/2ml

FINALIDADE / INDICAÇÃO: Portador de Hipogonadismo Hipogonadotrófico decorrente de ressecção de macroadenoma de hipófise previamente

REGISTRO NO CONSELHO PROFISSIONAL: CRMMG 61.067 e 72.873

II – PERGUNTAS DO JUÍZO:

MMa Juíza de Direito determina a requisição de informações acerca i) do medicamento pretendido, ii) da patologia apresentada, iii) bem como sobre o tratamento prescrito e iv) competência para a sua realização.

III – CONSIDERAÇÕES/RESPOSTAS:

Conforme a documentação apresentada, datas de 02/02/2023, 124/07/2023, 17/08/2023 trata-se de paciente JDC, **57 anos, com diagnóstico panhipogonadismo hipogonadotrófico decorrente da ressecção de macroadenoma de hipófise. Evoluiu com deficiência de diversos hormônios dentre eles a testosterona. Necessita do uso de testosterona injetável (deposteron) 1 ampola IM, a cada 15 dias, por toda a vida, para reposição hormonal, diminuição do risco cardiovascular, desenvolvimento de osteoporose, sendo imprescindível para a sua qualidade de vida.**

A deficiência de hormônio gonadotrófico (DGH), conhecida como hipopituitarismo, pode ser congênita ou adquirida. As causas congênitas 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.** O primário, se manifesta nos testículos, **enquanto o secundário apresenta uma produção deficiente por conta da insuficiência da secreção de gonadotrofinas, gerando uma perturbação hipotalâmica ou hipofisária.** 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, resultando em anormalidades congênitas do trato reprodutivo. Com o avançar da idade; pode causar redução da fertilidade; disfunção sexual; declínio da força muscular e diminuição de massa; menor mineralização óssea, distúrbio do metabolismo lipídico e disfunção cognitiva; falta de concentração e**

comprometimento da capacidade intelectual; perda de pelos; ganho de peso à custa de gordura; irritabilidade e insônia. Pode levar à síndrome metabólica e ocasionar um conjunto de consequências que aumentam o risco de derrames, diabetes tipo 2 e problemas cardíacos. Entretanto, normalmente os níveis de testosterona decrescem com o processo do envelhecimento, assim sinais e sintomas causados neste processo de envelhecimento podem ser considerados normais. Com a idade, um declínio anual de 0,4-2,0% de testosterona circulante tem sido relatado em 6% dos homens de meia-idade, sendo mais prevalente em homens idosos, obesos, com múltiplas comorbidades e estado de saúde precário. Porém, baixos níveis de testosterona também se associam a doenças crônicas severas e pacientes sintomáticos podem se beneficiar com a terapia de reposição de testosterona. 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 conseqüente crescimento linear contínuo dos ossos longos. O fenótipo reprodutivo pode variar de hipogonadismo parcial a completo, com 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, 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.**

O diagnóstico do hipogonadismo masculino é baseado nos sintomas e sinais clínicos de deficiência androgênica (testículos pequenos, ginecomastia, pêlos faciais e corporais esparsos, infertilidade,

baixa densidade óssea, sarcopenia, atividade/desejo sexual diminuído) **associados a baixos níveis séricos de testosterona. 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 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 (AAEC)**, sugerem valores entre, **300 ng/dL e 200 ng/dL**, respectivamente

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 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 normais baixos versus normais e altos de IGF-1 na cognição e bem-estar de 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 desde 1985, em laboratório, 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.

Adultos com deficiência de testosterona estabelecida podem se beneficiar da terapia de reposição (TRT). A TRT objetiva restabelecer os níveis fisiológicos possíveis de testosterona e melhorar a qualidade de vida dos pacientes. O tratamento reduz o curso da osteopenia, perda de massa muscular, instabilidade vasomotora, perda de libido, insônia, baixa concentração, depressão e ocasionalmente disfunção erétil. Seus efeitos na doença coronariana não são bem compreendidos. Alguns estudos demonstram que doses fisiológicas de reposição geram alguma melhora na função cardiovascular. Superdoses podem levar à insuficiência cardíaca, aumento do risco de acidente vascular cerebral e infarto agudo do miocárdio. Doses insuficientes resultam em redução de sensibilidade à insulina, piora dos níveis séricos lipídicos e aumento da gordura abdominal. Assim não há uma definição para uso de TRT nestas condições e as vantagens do seu uso devem ser ponderadas com o possível aumento do risco cardiovascular para cada paciente pesando o risco x benefício, queixas, qualidade de vida e todas possibilidades terapêuticas para que se possa indicar o tratamento com mais segurança, embora haja trabalhos que demonstrem melhora do fluxo sanguíneo das coronárias com queda do risco de doença coronariana. Antes do início da reposição de testosterona, o câncer de próstata precisa ser excluído, sendo recomendado exame retal digital, a medição do antígeno específico da próstata sérica (PSA) e, em alguns casos, o encaminhamento para um urologista, particular, em homens de meia-idade e idosos. Durante a reposição de testosterona, devem ser realizadas medições repetidas de PSA (mais frequentes em homens de meia-idade ou idosos). O aumento do risco de policitemia e de apneia do sono também deve ser considerado. Quando a fertilidade não é desejada

ou importante para o paciente, a reposição é realizada com testosterona sem maiores problemas.

Em pacientes com hipogonadismo secundário, antiestrogênicos, estimulação hormonal com HCG e FSH ou GnRH podem restabelecer a produção de testosterona. Está indicada para 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, sendo os seguintes graus de recomendações (GR):

- paciente deve ser devidamente informado sobre os benefícios esperados e os efeitos adversos de cada opção terapêutica. **A seleção da apresentação deve ser conjunta entre médico e paciente. GR A.**

- **uso de reparações de curta ação podem ser preferidas inicialmente em relação às administrações de longa ação quando se começa o tratamento.** Os pacientes podem mudar para depósitos de longa ação se preferirem e se seus efeitos adversos forem mínimos ou ausentes. **GR B.**

- **tratamento com gonadotropina coriônica humana só pode ser recomendado para pacientes hipogonádicos que estão recebendo tratamento para fertilidade simultaneamente. GR B.**

A 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, intervalo de uso e formulação dos agentes disponíveis. Assim temos apresentação oral, intramuscular, adesivos e gel transdérmicos, todos com o mesmo efeito. Os protocolos recomendam preferência aos 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 formulações de testosterona para TRT são disponíveis nas apresentações oral, intramuscular, adesivo e gel transdérmicos com destaque para as de curta ação (cipionato, enantato, propionato e associação de ésteres de testosterona) ou de longa ação (undecilato). **As injeções intramusculares têm sido, por muito tempo, a modalidade preferida para a TRT. As formulações de depósito permitem períodos de até 12 semanas entre as injeções. Em geral, com as formulações não de depósito, inicia-se com dose de 75mg a cada 2 semanas, com aumento progressivo até a dose de 200mg a cada 2 semanas. O Cipionato de testosterona Intramuscular (Deposteron), solução oleosa, é administrado como uma injeção a cada duas ou três semanas. Sendo uma preparação de curta ação, permite sua retirada em caso de efeitos adversos. Pode ocorrer uma flutuação dos níveis de testosterona e tem a desvantagem de produzir níveis supra e subfisiológicos da testosterona sérica. A grande variação das concentrações séricas de testosterona pode ocasionar efeitos secundários, como policitemia e a ginecomastia. O Undecilato de testosterona intramuscular (Hormus) é administrado a cada 10-14 semanas. Permite estabilização dos níveis de testosterona sem flutuações. Por ser uma preparação de longa ação, não pode ser retirado em caso de efeitos adversos. Tem a vantagem de não apresentar níveis séricos supra nem subfisiológicos após seu uso.**

Segundo avaliação do Centro Colaborador do SUS Avaliação de Tecnologias e Excelência em Saúde (CCATES) 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 a TRT. Assim o CCATES considera evidência fraca a favor do uso da testosterona no tratamento de homens hipogonádicos. 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. No Sistema Único de Saúde (SUS) não há Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas (PCDT) do hipopituitarismo hipogonadotrófico. Entretanto a SBU, recomenda seu uso em casos de hipogonadismo hipogonadotrófico.

A testosterona está disponível no SUS por meio do Componente Especializado da Assistência Farmacêutica (CEAF) para tratamento dos pacientes que atendem aos critérios estabelecidos pelos PCDT da Deficiência do Hormônio do Crescimento - Hipopituitarismo e da Síndrome de Turner, publicados em 2018 e também na transexualização, conforme portaria do Ministério da Saúde de 2014.

Conclusão: o caso em tela trata de paciente de 57 anos, com panhipogonadismo hipogonadotrófico decorrente da ressecção de macroadenoma de hipófise. Evoluiu com deficiência de diversos hormônios dentre eles a testosterona. Necessita do uso de testosterona injetável (deposteron) 1 ampola IM, a cada 15 dias, por toda a vida, para reposição hormonal, diminuição do risco cardiovascular, desenvolvimento de osteoporose, sendo imprescindível para a sua qualidade de vida.

Os androgênios desenvolvem 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, resultando em anormalidades congênitas do trato reprodutivo. Com a idade é comum aparecimento dos seus sintomas. O hipogonadismo hipogonadotrófico masculino decorrente de disfunções hipotalâmicas-hipofisárias pode ser

secundário a cirurgia craniana e leva a deficiência androgênica. Seu diagnóstico é tipicamente realizado quando após a cirurgia os indivíduos afetados apresentam-se com baixos níveis séricos de testosterona e redução da fertilidade; disfunção sexual; declínio da força muscular e diminuição de massa; menor mineralização óssea, distúrbio do metabolismo lipídico e disfunção cognitiva; falta de concentração e comprometimento da capacidade intelectual; perda de pelos; ganho de peso à custa de gordura; irritabilidade e insônia. Pode levar à síndrome metabólica com um conjunto de consequências que aumentam o risco de derrames, diabetes tipo 2 e problemas cardíacos.

Há falta de padronização na definição da concentração sérica crítica para o diagnóstico de hipogonadismo. Com o avançar da idade sinais e sintomas causados no processo de envelhecimento podem ser considerados normais. Entretanto, a terapêutica de reposição androgênica TRT no hipopituitarismo hipogonadotrófico objetiva restabelecer os níveis fisiológicos de testosterona possível 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 como neste caso. Antes do início da reposição de testosterona, o câncer de próstata precisa ser excluído. O aumento do risco de policitemia e de apneia do sono também deve ser considerado. A TRT tem sido considerada 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, e as formulações assim diferem em vários aspectos, que incluem perfil de segurança, via de administração, dosagem, intervalo de uso e apresentação. As formulações de apresentação disponíveis são oral, intramuscular, adesivo e gel transdérmico, todas com o mesmo efeito. A formulação intramuscular é o cipionato de testosterona (Deposteron), solução

injetável oleosa, administrado a cada duas ou três semanas. Sendo uma preparação de curta ação, permite sua retirada em caso de efeitos adversos. Com seu uso pode ocorrer flutuação dos níveis de testosterona e com 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. Esat droga está disponível no SUS por meio do CEAF para tratamento dos pacientes que atendem aos critérios estabelecidos pelos PCDT da Deficiência do Hormônio do Crescimento - Hipopituitarismo e da Síndrome de Turner, publicados em 2018 e também na transexualização, conforme portaria do Ministério da Saúde de 2014, existindo em tese analogia do caso em tela com o hipopituitarismo.**

No SUS não há PCDT para hipopituitarismo hipogonadotrófico e nem oferta de TRT para estes casos conforme o CCATES a evidência é fraca a favor do uso da testosterona no tratamento de homens, considerados hipogonádicos, com disfunção sexual. Entretanto a SBU, recomenda seu uso em casos de hipogonadismo hipogonadotrófico.

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 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) Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência e Tecnologia e Insumos Estratégicos. Portaria nº 11, de 5 de Maio de 2014. Torna pública a decisão de incorporar os procedimentos relativos ao processo transexualizador no Sistema Único de Saúde -SUS: mastectomia simples bilateral; histerectomia com anexectomia bilateral e colpectomia; cirurgias complementares de redesignação sexual; administração hormonal de testosterona e acompanhamento de usuários no processo transexualizador apenas para tratamento clínico. Disponível em: <http://antigo-conitec.saude.gov.br/images/Incorporados/ProcessoTransexualizador-FINAL.pdf>

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-recomenda-coe=em-disturbio-androgenico-do-envelhecimento-masculino-daem-2017.html>.

V – DATA:

26/11/2023

NATJUS – TJMG