

# Puberdade Precoce Central

Portaria SAS/MS nº 111, de 23 de abril de 2010.



## 1 METODOLOGIA DE BUSCA DA LITERATURA

Para a análise do tratamento de puberdade precoce em crianças, foram realizadas buscas nas bases Medline/Pubmed, Embase e Cochrane até 15 de outubro de 2009. Foram encontrados alguns ensaios clínicos randomizados para agonistas de GnRH, mas eles não preenchem os critérios de inclusão neste protocolo ou por não contemplarem a faixa etária adequada<sup>1,2</sup>, ou por fazerem indicação diversa de puberdade precoce<sup>3</sup>, ou por associarem outro medicamento ao tratamento, como o hormônio do crescimento<sup>4-7</sup>, ou, ainda, por serem análises retrospectivas<sup>8</sup>. Tais estudos não foram, portanto, incluídos. Desta forma, foram avaliados os trabalhos mais relevantes disponíveis nas bases mencionadas, incluindo *guidelines* e consensos.

Na base Medline/Pubmed: “*precocious puberty*” and “*diagnosis*”; “*precocious puberty*” and “*treatment*”

Na base Embase: ‘*precocious puberty*’/exp AND ‘*drug therapy*’/exp

Na base Cochrane: “*precocious puberty*”

## 2 INTRODUÇÃO

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<sup>9,10</sup>.

Considera-se precoce o aparecimento de caracteres sexuais secundários antes dos 8 anos em meninas e antes dos 9 anos em meninos<sup>11,12</sup>.

Em 80% dos casos, a precocidade sexual é dependente de gonadotrofinas (também chamada de puberdade precoce central ou verdadeira)<sup>10</sup>. 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 ( $\geq 4$  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<sup>9,13,14</sup>. 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<sup>11</sup>.

A puberdade precoce é 10 a 23 vezes mais frequente em meninas do que em meninos<sup>12,15-17</sup>. 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 meninos<sup>17</sup>. 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<sup>10,18</sup>.

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,

**Consultores:** Cristiane Kopacek, Regina Helena Elnecave, Bárbara Corrêa Krug e Karine Medeiros Amaral

**Editores:** Paulo Dornelles Picon, Maria Inez Pordeus Gadelha e Alberto Beltrame

Os autores declararam ausência de conflito de interesses.

hiperplasia adrenal congênita, tumores adrenais, síndrome de McCune-Albright, hipotireoidismo grave, entre outras doenças<sup>11,12,15,19,20</sup>.

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<sup>11,12,15,20</sup>.

### 3 CLASSIFICAÇÃO ESTATÍSTICA INTERNACIONAL DE DOENÇAS E PROBLEMAS RELACIONADOS À SAÚDE (CID-10)

- E22.8 Outras hiperfunções da hipófise - puberdade precoce central

## 4 DIAGNÓSTICO

### 4.1 DIAGNÓSTICO CLÍNICO

Em meninas: presença de mamas com ou sem desenvolvimento de pelos pubianos ou axilares antes dos 8 anos

Em meninos: aumento do volume testicular ( $\geq 4$  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.

### 4.2 DIAGNÓSTICO LABORATORIAL

O diagnóstico laboratorial confirma a suspeita clínica de puberdade precoce. Utiliza-se a dosagem de LH, com limite de detecção de no mínimo 0,1 UI/l<sup>11</sup>.

Em meninos, os valores basais de LH  $> 0,2$  UI/l por ensaio imunoquimilumétrico (ICMA)<sup>21</sup> e  $> 0,6$  UI/l por ensaio imunofluorométrico (IFMA)<sup>22</sup> confirmam o diagnóstico de puberdade precoce central.

Em meninas, como existe sobreposição importante de valores de LH basal pré-puberal e puberal inicial<sup>11,21</sup>, é necessária a realização de teste de estímulo com GnRH, 100  $\mu$ g 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<sup>11,15,23</sup>.

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<sup>20,24</sup>.

A relação LH/FSH  $> 1$  é mais frequente em indivíduos púberes e pode auxiliar na diferenciação entre puberdade precoce central progressiva e não progressiva<sup>11,20,25-27</sup>.

### 4.3 EXAMES DE IMAGEM

Devem ser realizados os seguintes exames de imagem:

- 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<sup>12,15</sup> sugerem estímulo estrogênico persistente. Ovários com volume  $> 1$  cm<sup>3</sup> sugerem fortemente estimulação gonadotrófica persistente<sup>11,26</sup>. 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<sup>11</sup>.

## 5 CRITÉRIOS DE INCLUSÃO

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.

## 6 CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO

Serão excluídos deste protocolo de tratamento os pacientes que apresentarem pelo menos uma das seguintes situações:

- pubarca isolada precoce;
- telarca isolada precoce;
- produção de esteroides não estimulados por gonadotrofinas – tumores ou cistos ovarianos, tumores testiculares, hiperplasia adrenal congênita, tumores adrenais, síndrome de McCune-Albright;
- 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;
- contraindicação ou intolerância aos medicamentos especificados.

## 7 CENTROS DE REFERÊNCIA

Os pacientes devem ter avaliação diagnóstica e acompanhamento terapêutico por endocrinologistas ou pediatras, cuja avaliação periódica deve ser condição para a dispensação do medicamento.

Pacientes com puberdade precoce central devem ser avaliados periodicamente em relação à eficácia do tratamento e ao desenvolvimento de toxicidade aguda ou crônica. A existência de Centro de Referência facilita o tratamento, o ajuste das doses e o controle de efeitos adversos.

## 8 TRATAMENTO

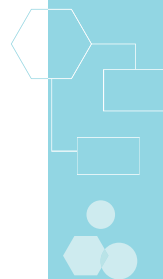
Quando houver causa anatômica identificada (exemplo, tumores do SNC), o problema deve ser manejado por especialista da área. Adicionalmente, quando não há causa anatômica identificada, utilizam-se agonistas de longa ação do GnRH. Estes medicamentos suprimem a secreção de gonadotrofinas hipofisárias e assim evitam a produção de esteroides sexuais<sup>30</sup>. Estudos não comparativos longitudinais demonstraram que o tratamento promove a regressão das características sexuais secundárias<sup>31</sup>.

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 trimensal dos demais.

Não há evidência de benefício ou ausência de efeitos adversos ao uso do agonista de GnRH em crianças pequenas para a idade gestacional (PIG), com autismo, em tratamento quimioterápico, com baixa estatura idiopática, com deficiência de GH ou com hipotireoidismo severo<sup>11</sup>. Portanto, não está indicado nestas situações.

### 8.1 FÁRMACOS – 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



Não há superioridade terapêutica do uso trimestral sobre o mensal<sup>11,12,15</sup>. Quando constatado bloqueio incompleto, pode-se indicar redução do intervalo entre as doses ou aumento das mesmas<sup>29</sup>.

## 8.2 BENEFÍCIOS ESPERADOS

- Regressão dos caracteres sexuais secundários (estágios de Tanner)
- Diminuição da velocidade de crescimento
- Regressão dos níveis de gonadotrofinas para valores pré-puberais
- Não progressão da idade óssea

## 8.3 TEMPO DE TRATAMENTO – CRITÉRIOS DE INTERRUÇÃO

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<sup>18,20</sup>.

## 9 MONITORIZAÇÃO

A monitorização do tratamento com agonistas de GnRH deverá ser feita a partir de consultas clínicas com avaliação do estágio puberal (Tanner), do crescimento linear e da tolerância ou dos efeitos adversos do tratamento a cada 3 meses<sup>20</sup>. Deve-se realizar radiografia simples de mãos e punhos para monitorização da idade óssea a cada 12 meses. Nos primeiros 3-6 meses de tratamento (antes da dose seguinte), novas dosagens de LH após estímulo são recomendadas, com o objetivo de evidenciar o bloqueio da secreção de gonadotrofinas. Espera-se que o LH se encontre em níveis pré-puberais. Alguns pontos de corte são sugeridos: LH < 2,3 UI/l 30' após GnRH e < 6,6 UI/l (IFMA) 60' após leuprorrelina<sup>24</sup> e LH < 2,0 UI/l 30' após GnRH (ICMA)<sup>28</sup>.

Os análogos de GnRH são bem tolerados em crianças e adolescentes. Na primeira administração, pode haver sangramento vaginal. Ocasionalmente podem ocorrer cefaleia e fogachos, mas de curta duração. Reações locais podem ser vistas em 10% - 15% dos indivíduos e, em menor proporção, podem ocasionar abscessos estéreis<sup>20,27</sup>. Raros casos de anafilaxia foram descritos. Apesar de dados limitados na literatura, não há relato de prejuízo da função ovariana ou de infertilidade após descontinuidade do tratamento. O tratamento não piora o quadro de excesso de peso relacionado à puberdade precoce<sup>11</sup>.

## 10 ACOMPANHAMENTO PÓS-TRATAMENTO

Após a interrupção do tratamento, os pacientes deverão ser acompanhados clinicamente a cada 6 meses para medidas antropométricas e avaliação da retomada da puberdade até o término do crescimento longitudinal.

## 11 REGULAÇÃO/CONTROLE / AVALIAÇÃO PELO GESTOR

Recomenda-se a criação de Centro de Referência para avaliação e monitorização clínica das respostas terapêuticas, decisões de interrupção de tratamento e avaliação de casos complexos.

Devem ser observados os critérios de inclusão e exclusão de pacientes neste protocolo, a duração e a monitorização do tratamento, bem como a verificação periódica das doses prescritas e dispensadas, a adequação de uso do medicamento e o acompanhamento pós-tratamento.

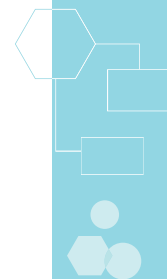
## 12 TERMO DE ESCLARECIMENTO E RESPONSABILIDADE – TER

É obrigatória a informação ao paciente ou a seu responsável legal dos potenciais riscos, benefícios e efeitos adversos relacionados ao uso de medicamento preconizado neste protocolo. O TER é obrigatório ao se prescrever medicamento do Componente Especializado da Assistência Farmacêutica.

## 13 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Cassio A, Cacciari E, Balsamo A, Bal M, Tassinari D. Randomised trial of LHRH analogue treatment on final height in girls with onset of puberty aged 7.5-8.5 years. *Arch Dis Child*. 1999;81(4):329-32.
2. Bouvattier C, Coste J, Rodrigue D, Teinturier C, Carel JC, Chaussain JL, et al. Lack of effect of GnRH agonists on final height in girls with advanced puberty: a randomized long-term pilot study. *J Clin Endocrinol Metab*. 1999;84(10):3575-58.
3. Yanovski JA, Rose SR, Municchi G, Pescovitz OH, Hill SC, Cassorla FG, et al. Treatment with a luteinizing hormone-releasing hormone agonist in adolescents with short stature. *N Engl J Med*. 2003;348(10):908-17.

4. van Gool SA, Kamp GA, Visser-van Balen H, Mul D, Waelkens JJ, Jansen M, et al. Final height outcome after three years of growth hormone and gonadotropin-releasing hormone agonist treatment in short adolescents with relatively early puberty. *J Clin Endocrinol Metab.* 2007;92(4):1402-8. Epub 2007 Feb 6.
5. Mul D, Oostdijk W, Waelkens JJ, Drop SL. Final height after treatment of early puberty in short adopted girls with gonadotrophin releasing hormone agonist with or without growth hormone. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2005;63(2):185-90.
6. Tuvemo T, Jonsson B, Gustafsson J, Albertsson-Wikland K, Aronson AS, Häger A, et al. Final height after combined growth hormone and GnRH analogue treatment in adopted girls with early puberty. *Acta Paediatr.* 2004;93(11):1456-62.7. Mul D, Oostdijk W, Waelkens JJ, Schulpen TW, Drop SL. Gonadotrophin releasing hormone agonist treatment with or without recombinant human GH in adopted children with early puberty. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2001;55(1):121-9.
8. Cassio A, Bal MO, Orsini LF, Balsamo A, Sansavini S, Gennari M, et al. Reproductive outcome in patients treated and not treated for idiopathic early puberty: long-term results of a randomized trial in adults. *J Pediatr.* 2006;149(4):532-6.
9. Palmert MR, Boepple PA. Variation in the timing of puberty: clinical spectrum and genetic investigation. *J Clin Endocrinol Metab.* 2001;86(6):2364-8.
10. Parent AS, Teilmann G, Juul A, Skakkebaek NE, Toppari J, Bourguignon JP. The timing of normal puberty and the age limits of sexual precocity: variations around the world, secular trends, and changes after migration. *Endocr Rev.* 2003;24(5):668-93.
11. Carel JC, Eugster EA, Rogol A, Ghizzoni L, Palmert MR; ESPE-LWPES GnRH Analogs Consensus Conference Group, et al. Consensus statement on the use of gonadotropin-releasing hormone analogs in children. *Pediatrics.* 2009;123(4):752-62. Epub 2009 Mar 30.
12. Saenger P. Overview of precocious puberty [Internet]. Waltham (MA): UptoDate; 2009 [cited 2010 May 7]. Available from: [http://www.uptodate.com/patients/content/topic.do?topicKey=~o8Ty3Xsgl.Dg.kA&selectedTitle=1~150&source=search\\_result](http://www.uptodate.com/patients/content/topic.do?topicKey=~o8Ty3Xsgl.Dg.kA&selectedTitle=1~150&source=search_result).
13. Palmert MR, Malin HV, Boepple PA. Unsustained or slowly progressive puberty in young girls: initial presentation and long-term follow-up of 20 untreated patients. *J Clin Endocrinol Metab.* 1999;84(2):415-23.
14. Léger J, Reynaud M, Czernichow P. Do all girls with apparent idiopathic precocious puberty require gonadotropin-releasing hormone agonist treatment? *J Pediatr.* 2000;137(6):819-25.
15. Carel JC, Léger J. Clinical practice. Precocious puberty. *N Engl J Med.* 2008;358(22):2366-77.
16. Bridges NA, Christopher JA, Hindmarsh PC, Brook CG. Sexual precocity: sex incidence and aetiology. *Arch Dis Child.* 1994;70:116-8.
17. Teilmann G, Pedersen CB, Jensen TK, Skakkebaek NE, Juul A. Prevalence and incidence of precocious pubertal development in Denmark: an epidemiologic study based on national registries. *Pediatrics.* 2005;116(6):1323-8.
18. Partsch CJ, Heger S, Sippell WG. Management and outcome of central precocious puberty. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2002;56(2):129-48.
19. Eugster EA. Peripheral precocious puberty: causes and current management. *Horm Res.* 2009;71(Suppl 1):64-7. Epub 2009 Jan 21.
20. Brito VN, Latronico AC, Arnhold IJ, Mendonça BB. Update on the etiology, diagnosis and therapeutic management of sexual precocity. *Arq Bras Endocrinol Metabol.* 2008;52(1):18-31.
21. Resende EA, Lara BH, Reis JD, Ferreira BP, Pereira GA, Borges MF. Assessment of basal and gonadotropin-releasing hormone-stimulated gonadotropins by immunochemiluminometric and immunofluorometric assays in normal children. *J Clin Endocrinol Metab.* 2007;92(4):1424-9. Epub 2007 Feb 6.
22. Brito VN, Batista MC, Borges MF, Latronico AC, Kohek MB, Thirone AC, et al. Diagnostic value of fluorometric assays in the evaluation of precocious puberty. *J Clin Endocrinol Metab.* 1999;84(10):3539-44.
23. Neely EK, Hintz RL, Wilson DM, Lee PA, Gautier T, Argente J, et al. Normal ranges for immunochemiluminometric gonadotropin assays. *J Pediatr.* 1995;127(1):40-6.
24. Brito VN, Latronico AC, Arnhold IJ, Mendonca BB. A single luteinizing hormone determination 2 hours after



- depot leuprolide is useful for therapy monitoring of gonadotropin-dependent precocious puberty in girls. *J Clin Endocrinol Metab.* 2004;89(9):4338-42.
25. Monte O, Longui CA, Calliari LEP. Puberdade precoce: dilemas no diagnóstico e tratamento. *Arq Bras Endocrinol Metab.* 2001;45(4):321-8.
  26. Herter LD, Golendziner E, Flores JA, Moretto M, Di Domenico K, Becker E Jr, et al. Ovarian and uterine findings in pelvic sonography: comparison between prepubertal girls, girls with isolated thelarche, and girls with central precocious puberty. *J Ultrasound Med.* 2002;21:1237-46.
  27. Tonini G, Marinoni S, Forleo V, Rustico M. Local reactions to luteinizing hormone releasing hormone analog therapy. *J Pediatr.* 1995;126(1):150-60.
  28. Lawson ML, Cohen N. A single sample subcutaneous luteinizing hormone (LH)-releasing hormone (LHRH) stimulation test for monitoring LH suppression in children with central precocious puberty receiving LHRH agonists. *J Clin Endocrinol Metab.* 1999;84(12):4536-40.
  29. Badaru A, Wilson DM, Bachrach LK, Fechner P, Gandrud LM, Durham E, et al. Sequential comparisons of one-month and three-month depot leuprolide regimens in central precocious puberty. *J Clin Endocrinol Metab.* 2006;91:1862-7. Epub 2006 Jan 31.
  30. Lahlou N, Carel JC, Chaussain JL, Roger M. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of GnRH agonists: clinical implications in pediatrics. *J Pediatr Endocrinol Metab.* 2000;13(Suppl 1):723-37.
  31. Neely EK, Hintz RL, Parker B, Bachrach LK, Cohen P, Olney R, et al. Two-year results of treatment with depot leuprolide acetate for central precocious puberty. *J Pediatr.* 1992;121(4):634-40.

## Termo de Esclarecimento e Responsabilidade Gosserrelina, Leuprorrelina e Triptorrelina

Eu, \_\_\_\_\_ (nome do (a)paciente), declaro ter sido informado(a) claramente sobre benefícios, riscos, contraindicações e principais efeitos adversos relacionados ao uso de **gosserrelina**, **leuprorrelina** e **triptorrelina**, indicadas para o tratamento de **puberdade precoce**.

Os termos médicos foram explicados e todas as dúvidas foram resolvidas pelo médico \_\_\_\_\_ (nome do médico que prescreve).

Assim, declaro que fui claramente informado(a) de que o medicamento que passo a receber pode trazer as seguintes melhoras:

- regressão do amadurecimento sexual (caracteres sexuais secundários);
- diminuição da velocidade de crescimento;
- regressão dos níveis de hormônios (gonadotrofinas).

Fui também claramente informado(a) a respeito das seguintes contraindicações, potenciais efeitos adversos e riscos do uso deste medicamento:

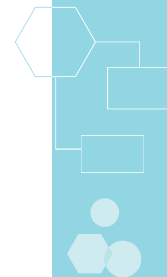
- contraindicação em gestantes ou em mulheres planejando engravidar;
- contraindicação para mulheres amamentando;
- efeitos adversos da gosserrelina – calorões, distúrbios menstruais, visão borrada, diminuição da libido, cansaço, dor de cabeça, náuseas, vômitos, dificuldade para dormir, ganho de peso, vaginite. Os mais raros incluem angina ou infarto do miocárdio, tromboflebitas;
- efeitos adversos da leuprorrelina – calorões, diarreia, distúrbios menstruais, arritmias cardíacas, palpitações, boca seca, sede, alterações do apetite, ansiedade, náuseas, vômitos, desordens de personalidade, desordens da memória, diminuição da libido, ganho de peso, dificuldades para dormir, delírios, dor no corpo, queda de cabelo e distúrbios oftalmológicos;
- efeitos adversos da triptorrelina – calorões, dores nos ossos, impotência, dor no local da injeção, hipertensão, dor de cabeça, dores nas pernas, fadiga, vômitos, insônia, tonturas, diarreia, retenção urinária, infecção do trato urinário, anemia, prurido;
- contraindicados em casos de hipersensibilidade (alergia) aos fármacos;
- o risco de ocorrência de efeitos adversos aumenta com a superdosagem.

Estou ciente de que este medicamento somente pode ser utilizado por mim, comprometendo-me a devolvê-lo caso não queira ou não possa utilizá-lo ou se o tratamento for interrompido. Sei também que continuarei a ser atendido(a), inclusive em caso de desistir de usar o medicamento.

Autorizo o Ministério da Saúde e as Secretarias de Saúde a fazerem uso de informações relativas ao meu tratamento, desde que assegurado o anonimato.

Meu tratamento constará do seguinte medicamento:

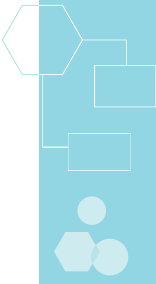
- gosserrelina
- leuprorrelina
- triptorrelina



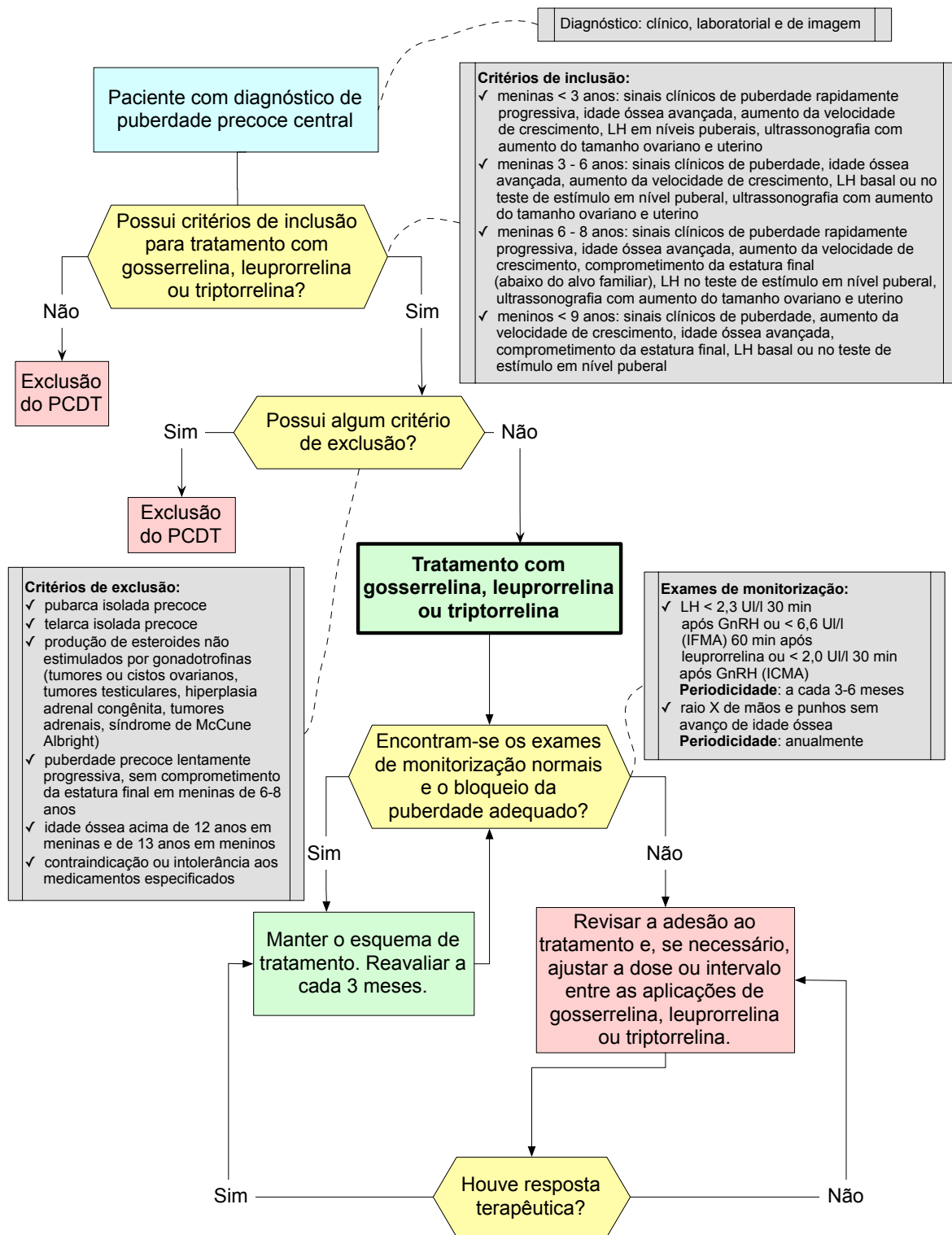
|   |  |       |     |
|---|--|-------|-----|
| Local:  |  | Data: |     |
| Nome do paciente:                                       |  |       |     |
| Cartão Nacional de Saúde:                               |  |       |     |
| Nome do responsável legal:                              |  |       |     |
| Documento de identificação do responsável legal:        |  |       |     |
| _____<br>Assinatura do paciente ou do responsável legal |  |       |     |
| Médico responsável:                                     |  | CRM:  | UF: |
| _____<br>Assinatura e carimbo do médico<br>Data: _____  |  |       |     |

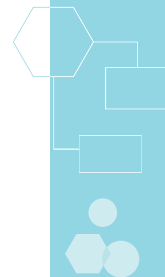
**Observação:** Este Termo é obrigatório ao se solicitar o fornecimento de medicamento do Componente Especializado de Assistência Farmacêutica (CEAF) e deverá ser preenchido em duas vias: uma será arquivada na farmácia, e a outra, entregue ao usuário ou a seu responsável legal.



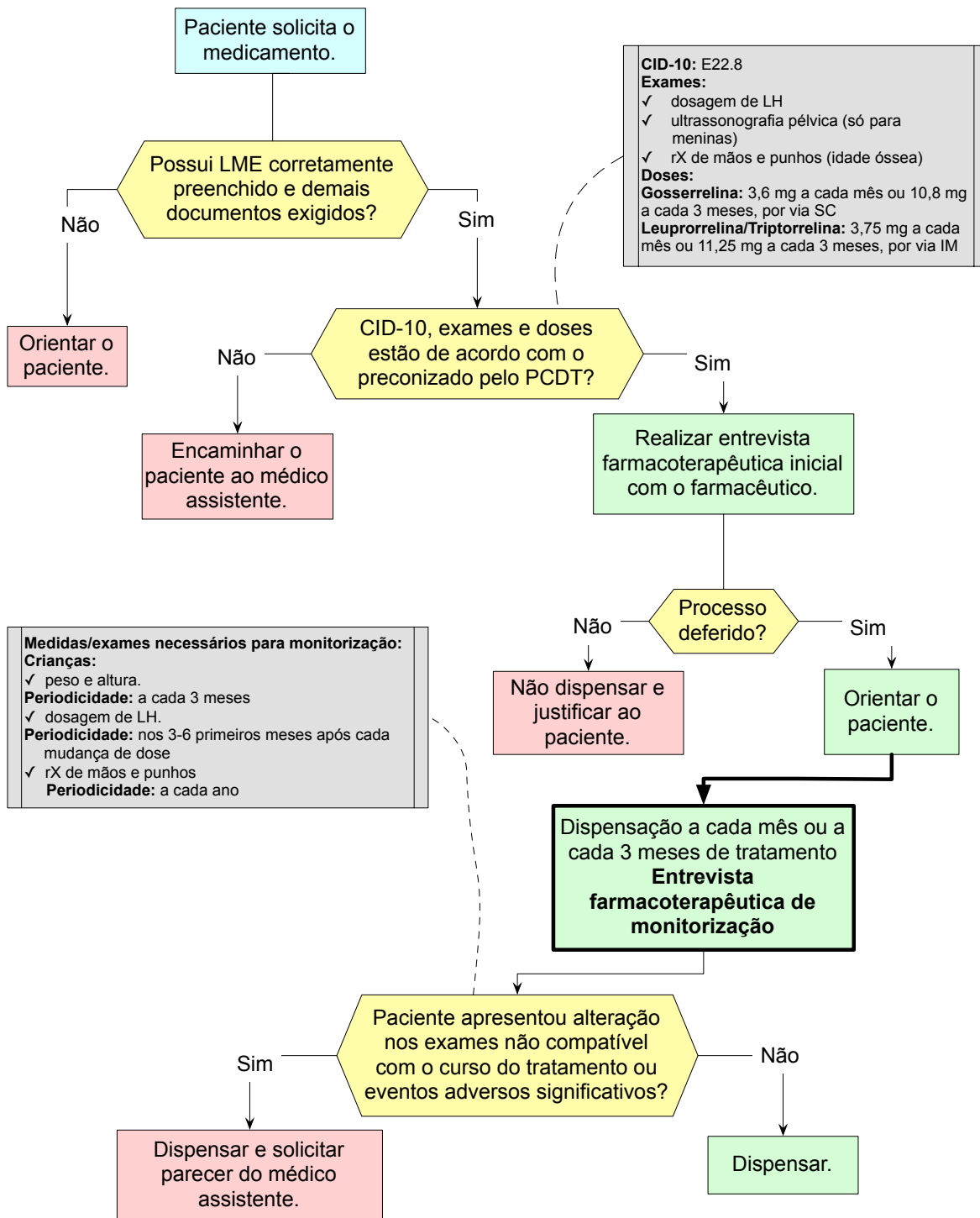


## Fluxograma de Tratamento Puberdade Precoce Central





# Fluxograma de Dispensação de Gosserrelina, Leuprorrelina e Triptorrelina Puberdade Precoce Central



## Ficha Farmacoterapêutica Puberdade Precoce Central

### 1 DADOS DO PACIENTE

Nome: \_\_\_\_\_  
 Cartão Nacional de Saúde: \_\_\_\_\_ RG: \_\_\_\_\_  
 Nome do cuidador: \_\_\_\_\_  
 Cartão Nacional de Saúde: \_\_\_\_\_ RG: \_\_\_\_\_  
 Sexo:  Masculino  Feminino DN: \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_ Idade: \_\_\_\_ Peso: \_\_\_\_ Altura: \_\_\_\_  
 Endereço: \_\_\_\_\_  
 Telefones: \_\_\_\_\_  
 Médico assistente: \_\_\_\_\_ CRM: \_\_\_\_\_  
 Telefones: \_\_\_\_\_

### 2 AVALIAÇÃO FARMACOTERAPÊUTICA

2.1 Possui outras doenças diagnosticadas?

não

sim → Quais? \_\_\_\_\_

2.2 Faz uso de outros medicamentos?  não  sim → Quais?

| Nome comercial | Nome genérico | Dose total/dia e via | Data de início | Prescrito   |
|----------------|---------------|----------------------|----------------|---|
|                |               |                      |                | <input type="checkbox"/> não <input type="checkbox"/> sim |
|                |               |                      |                | <input type="checkbox"/> não <input type="checkbox"/> sim |
|                |               |                      |                | <input type="checkbox"/> não <input type="checkbox"/> sim |
|                |               |                      |                | <input type="checkbox"/> não <input type="checkbox"/> sim |

2.3 Já apresentou reações alérgicas a medicamentos?

não

sim → Quais? A que medicamentos? \_\_\_\_\_

### 3 MONITORIZAÇÃO DO TRATAMENTO

#### Registro das Medidas Antropométricas

| Exames           | Inicial | 3º mês | 6º mês | 9º mês | 12º mês |
|------------------|---------|--------|--------|--------|---------|
| Previsão de data |         |        |        |        |         |
| Data             |         |        |        |        |         |
| Peso             |         |        |        |        |         |
| Altura           |         |        |        |        |         |

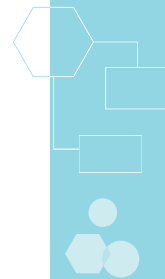
#### Registro do Exame de LH

| Exames           | Inicial | 3º mês | 6º mês | 9º mês | 12º mês |
|------------------|---------|--------|--------|--------|---------|
| Previsão de data |         |        |        |        |         |
| Data             |         |        |        |        |         |
| LH               |         |        |        |        |         |

3.1 Encontra-se o LH em níveis pré-puberais? (pontos de corte: LH < 2,3 IU/l 30' após GnRH e < 6,6 IU/l (IFMA) 60' após leuprorrelina e LH < 2,0 IU/l 30' após GnRH (ICMA))

não → Passar para a pergunta 3.2

sim → Dispensar



- 3.2 Houve ajuste de intervalo entre as doses?  
 não → Dispensar e encaminhar o paciente ao médico assistente (quando constatado bloqueio incompleto, pode-se indicar a redução do intervalo entre as doses ou o aumento das mesmas)  
 sim → Dispensar
- 3.3 Realizou radiografia anual de mãos e punhos?  
 não → Dispensar e encaminhar o paciente ao médico assistente  
 sim → Dispensar
- 3.4 Apresentou sintomas que indiquem eventos adversos? (preencher Tabela de Registro de Eventos Adversos)  
 não → Dispensar  
 sim → Passar para a pergunta 3.5
- 3.5 Necessita de avaliação do médico assistente com relação ao evento adverso?  
 não → Dispensar  
 sim → Dispensar e encaminhar o paciente ao médico assistente

**TABELA DE REGISTRO DE EVENTOS ADVERSOS**

| Data da entrevista | Evento adverso | *Intensidade | ♣ Conduta |
|--------------------|----------------|--------------|-----------|
|                    |                |              |           |
|                    |                |              |           |
|                    |                |              |           |
|                    |                |              |           |
|                    |                |              |           |
|                    |                |              |           |
|                    |                |              |           |
|                    |                |              |           |
|                    |                |              |           |
|                    |                |              |           |
|                    |                |              |           |
|                    |                |              |           |
|                    |                |              |           |
|                    |                |              |           |
|                    |                |              |           |
|                    |                |              |           |
|                    |                |              |           |
|                    |                |              |           |
|                    |                |              |           |
|                    |                |              |           |
|                    |                |              |           |

**Principais reações adversas já relatadas**  
**Gosserrelina:** calorões, distúrbios menstruais, visão borrada, diminuição da libido, fadiga, cefaleia, náuseas, vômitos, insônia, ganho de peso, vaginite, dor no peito, dor nas pernas  
**Leuprorrelina:** calorões, diarreia, distúrbios menstruais, arritmias cardíacas, palpitações, boca seca, sede, alterações do apetite, ansiedade, náuseas, vômitos, desordens de personalidade, desordens da memória, diminuição da libido, ganho de peso, insônia, delírios, mialgias, alopecia e distúrbios oftalmológicos  
**Triptorrelina:** calorões, dores nos ossos, impotência, dor no local da injeção, hipertensão, cefaleia, dores nas pernas, fadiga, vômitos, insônia, tonturas, diarreia, retenção urinária, infecção do trato urinário, anemia, prurido  
 \* **Intensidade:** (L) leve; (M) moderada; (A) acentuada  
 ♣ **Conduta do paciente para resolução do evento apresentado**

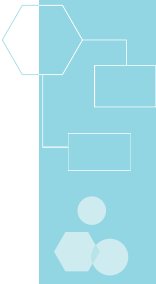


**TABELA DE REGISTRO DA DISPENSAÇÃO\***

|  | 1º mês | 2º mês | 3º mês | 4º mês | 5º mês | 6º mês |
|--|--------|--------|--------|--------|--------|--------|
| Data   |        |        |        |        |        |        |
| Nome comercial   |        |        |        |        |        |        |
| Lote/Validade  |        |        |        |        |        |        |
| Dose prescrita   |        |        |        |        |        |        |
| Quantidade dispensada  |        |        |        |        |        |        |
| Próxima dispensação<br>(Necessita de parecer<br>médico: sim/não) |        |        |        |        |        |        |
| Farmacêutico/CRF   |        |        |        |        |        |        |
| Observações  |        |        |        |        |        |        |

|  | 7º mês | 8º mês | 9º mês | 10º mês | 11º mês | 12º mês |
|--|--------|--------|--------|---------|---------|---------|
| Data   |        |        |        |         |         |         |
| Nome comercial   |        |        |        |         |         |         |
| Lote/Validade  |        |        |        |         |         |         |
| Dose prescrita   |        |        |        |         |         |         |
| Quantidade dispensada  |        |        |        |         |         |         |
| Próxima dispensação<br>(Necessita de parecer<br>médico: sim/não) |        |        |        |         |         |         |
| Farmacêutico/CRF   |        |        |        |         |         |         |
| Observações  |        |        |        |         |         |         |

\* A dispensação pode ser feita a cada 3 meses (para apresentações trimestrais dos medicamentos).



## Guia de Orientação ao Paciente Gosserrelina, Leuprorelina e Triptorrelina

ESTE É UM GUIA SOBRE O MEDICAMENTO QUE VOCÊ ESTÁ RECEBENDO GRATUITAMENTE PELO SUS. SEGUINDO SUAS ORIENTAÇÕES, VOCÊ TERÁ MAIS CHANCE DE SE BENEFICIAR COM O TRATAMENTO.

O MEDICAMENTO É UTILIZADO NO TRATAMENTO DE **PUBERDADE PRECOCE CENTRAL**.

### 1 DOENÇA

- É uma doença que acelera o aparecimento das características sexuais antes da idade normal (adolescência). Nas meninas, pode ocorrer o crescimento das mamas e pelos nas axilas e na região genital. Nos meninos, pode ocorrer aumento dos testículos e crescimento de pelos nas axilas e na região genital.

### 2 MEDICAMENTO

- Este medicamento não cura a doença, mas melhora suas manifestações.

### 3 GUARDA DO MEDICAMENTO

- Guarde o medicamento protegido do calor, ou seja, evite lugares onde exista variação de temperatura (cozinha e banheiro). O medicamento deve ser guardado em temperatura inferior a 25°C.

### 4 ADMINISTRAÇÃO DO MEDICAMENTO

- O medicamento deverá ser administrado por injeção subcutânea ou intramuscular.
- Procure saber com clareza todos os passos para a aplicação do medicamento com o médico ou profissional de enfermagem, bem como sua forma de preparo. Não prepare ou injete o medicamento até que esteja bem treinado.
- Procure orientações com o farmacêutico sobre como descartar de forma adequada as seringas e agulhas após o uso.

### 5 REAÇÕES DESAGRADÁVEIS

- Apesar dos benefícios que o medicamento pode trazer, é possível que apareçam algumas reações desagradáveis, tais como dor ou inchaço no local de aplicação da injeção, ondas de calor, dores nos ossos, alergias na pele, dor de cabeça, náuseas, vômitos, queda de cabelo.
- Nas meninas, na primeira aplicação, pode ocorrer sangramento pela vagina.
- Se houver algum destes ou outros sinais/sintomas, comunique-se com o médico ou farmacêutico.
- Maiores informações sobre reações adversas constam no Termo de Esclarecimento e Responsabilidade, documento assinado por você ou pelo responsável (cuidador) e pelo médico.

### 6 USO DE OUTROS MEDICAMENTOS

- Não faça uso de outros medicamentos sem o conhecimento do médico ou orientação de um profissional de saúde.

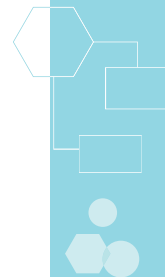
### 7 OUTRAS INFORMAÇÕES IMPORTANTES

- Este medicamento pode ser usado 1 vez por mês ou a cada 3 meses. Portanto, verifique a apresentação recebida para não correr o risco de aplicá-lo em intervalos diferentes do recomendado. Em caso de dúvida, procure orientação com o profissional de saúde (médico, enfermeiro ou farmacêutico do SUS).

### 8 REALIZAÇÃO DOS EXAMES DE LABORATÓRIO

- A realização dos exames garante uma correta avaliação sobre a ação do medicamento no organismo. Em alguns casos, pode ser necessário ajustar a dose ou até suspender o tratamento.





## 9 PARA SEGUIR RECEBENDO O MEDICAMENTO

- Retorne à farmácia a cada mês, com os seguintes documentos:
  - Receita médica atual
  - Cartão Nacional de Saúde ou RG
  - Exames: dosagens de LH nos primeiros 3-6 meses de tratamento antes da dose seguinte; radiografia de mãos e punhos a cada 12 meses

## 10 EM CASO DE DÚVIDA

- Se você tiver qualquer dúvida que não esteja esclarecida neste guia, antes de tomar qualquer atitude, procure orientação com o médico ou farmacêutico do SUS.

## 11 OUTRAS INFORMAÇÕES

---

---

---

---

---

SE, POR ALGUM MOTIVO, NÃO USAR O MEDICAMENTO,  
DEVOLVA-O À FARMÁCIA DO SUS.



## GRUPO TÉCNICO

**Ana Claudia Sayeg Freire Murahovschi**

Fisioterapeuta  
Ministério da Saúde

**Bárbara Corrêa Krug**

Farmacêutica  
Consultora do Hospital Alemão Oswaldo Cruz

**Cláudio Maierovitch Pessanha Henriques**

Médico  
Ministério da Saúde

**Guilherme Geib**

Médico  
Consultor do Hospital Alemão Oswaldo Cruz

**José Miguel do Nascimento Júnior**

Farmacêutico  
Ministério da Saúde

**José Miguel Dora**

Médico  
Consultor do Hospital Alemão Oswaldo Cruz

**Karine Medeiros Amaral**

Farmacêutica  
Consultora do Hospital Alemão Oswaldo Cruz

**Liliana Rodrigues do Amaral**

Enfermeira  
Hospital Alemão Oswaldo Cruz

**Luana Regina Mendonça de Araújo**

Farmacêutica  
Ministério da Saúde

**Maria Inez Pordeus Gadelha**

Médica  
Ministério da Saúde

**Mariama Gaspar Falcão**

Farmacêutica  
Ministério da Saúde

**Mauro Medeiros Borges**

Médico  
Hospital Alemão Oswaldo Cruz

**Paulo Dornelles Picon**

Médico  
Consultor do Hospital Alemão Oswaldo Cruz

**Priscila Gebrim Louly**

Farmacêutica  
Ministério da Saúde

**Rafael Selbach Scheffel**

Médico  
Consultor do Hospital Alemão Oswaldo Cruz

**Ricardo de March Ronsoni**

Farmacêutico Bioquímico  
Ministério da Saúde

**Roberto Eduardo Schneiders**

Farmacêutico Bioquímico  
Ministério da Saúde

**Rodrigo Fernandes Alexandre**

Farmacêutico  
Ministério da Saúde

**Rodrigo Machado Mundim**

Farmacêutico Bioquímico  
Ministério da Saúde

**Vanessa Bruni Vilela Bitencourt**

Farmacêutica Bioquímica  
Ministério da Saúde

**Vania Cristina Canuto Santos**

Economista  
Ministério da Saúde