



GOVERNO DO TOCANTINS  
SECRETARIA DE ESTADO DA SAÚDE  
COMISSÃO INTERGESTORES BIPARTITE/CIB-TO  
- SECRETARIA EXECUTIVA -

**RESOLUÇÃO – CIB Nº. 57/2009, de 20 de Agosto de 2009.**

*Dispõe sobre a aprovação do Protocolo Clínico Estadual para o tratamento da Puberdade Precoce com o medicamento Acetato de Leuprorrelina 3,75mg*

**O PRESIDENTE DA COMISSÃO INTERGESTORES BIPARTITE DO TOCANTINS/CIB-TO**, no uso de suas atribuições legais e regimentais, conferidas através das disposições da Portaria Nº 931/1997, que constitui a CIB-TO, em especial o Art. 2º, expedida em 26 de junho de 2007 pela Secretaria da Saúde do Estado do Tocantins, c/c os Arts. 5º e 14º, do Regimento Interno da Comissão Intergestores Bipartite – CIB/TO, e,

Considerando a proposta de Protocolo Clínico Estadual para o tratamento da Puberdade Precoce com o medicamento Acetato de Leuprorrelina 3,75mg, em anexo;

Considerando a análise, discussão e pactuação da Plenária da Comissão Intergestores Bipartite em Reunião Ordinária realizada em 20 de agosto de 2009.

**RESOLVE:**

**Art. 1º** - Aprovar o Protocolo Clínico Estadual para o tratamento da Puberdade Precoce com o medicamento Acetato de Leuprorrelina 3,75mg, conforme anexo;

**Art. 2º** - Esta Resolução entra em vigor nesta data.

**Eugênio Pacceli de Freitas Coêlho**  
Presidente da Comissão Intergestores Bipartite



## PROPOSTA PARA IMPLANTAÇÃO DO PROTOCOLO CLÍNICO ESTADUAL PARA TRATAMENTO DA PUBERDADE PRECOCE

SECRETARIA  
DA SAÚDE



- 
- Portaria GM/MS Nº 2.577/2006 contempla o tratamento da Puberdade Precoce com fármacos análogos do GnRH (leuprorrelina 3,75 mg);
  - O Anexo I, Título II, inciso 11.2 da Portaria GM/MS Nº 2.577/2006, estabelece que: Os medicamentos integrantes do CMDE cujo Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas (PCDT) não tenha ainda sido estabelecido em caráter nacional pelo Ministério da Saúde ou publicado em Consulta Pública, deverão se dispensados de acordo com critérios técnicos definidos pela Secretaria de Saúde dos Estados e do Distrito Federal, até a edição do respectivo protocolo nacional.

SECRETARIA  
DA SAÚDE





## PROCESSO DE ELABORAÇÃO DO PROTOCOLO CLÍNICO

- DEFINIÇÃO DO PROBLEMA
- BUSCA DE EVIDÊNCIAS CIENTÍFICAS
- ELABORAÇÃO DO TEXTO INICIAL
- AVALIAÇÃO E DISCUSSÃO DO DOCUMENTO COM ESPECIALISTA
- REDAÇÃO DO TEXTO FINAL
- ENVIO À SOCIEDADE MÉDICA

SECRETARIA  
DA SAÚDE

SECRETARIA DE  
**TOCANTINS**  
SEM SAÚDE NÃO TEMOS SAÚDE VERDADEIRA  
[www.to.gov.br](http://www.to.gov.br)



GOVERNO DO ESTADO DO TOCANTINS  
SECRETARIA DE ESTADO DA SAÚDE  
SUPERINTÊNCIA DE ATENÇÃO E PROMOÇÃO À SAÚDE  
DIRETORIA DE ASSISTÊNCIA FARMACÊUTICA

## PROTOCOLO CLÍNICO ESTADUAL PUBERDADE PRECOCE

**Acetato de leuprorrelina 3,75 mg**

### 1. INTRODUÇÃO

A puberdade é o período de transição entre a infância e a idade adulta, durante o qual os caracteres sexuais secundários aparecem, o estirão puberal ocorre e profundas mudanças psicológicas acontecem.

Como um fenômeno biológico clássico, as características puberais apresentam um espectro variável de início, assim como considerável variação no seu ritmo evolutivo. Nos extremos do intervalo de normalidade encontram-se a aceleração constitucional do crescimento e puberdade (ACCP) e o retardo constitucional do crescimento e puberdade (RCCP). De maneira simplificada, as crianças e adolescentes com ACCP, RCCP ou aquelas representativas da média da população geral nascem com estaturas semelhantes e atingem a mesma estatura final. Porém, o crescimento e o desenvolvimento puberal ocorrem em ritmos diferentes, caracterizados por uma variação tanto da época de início quanto da duração do fenômeno puberal.

Critérios estabelecidos na década de 40 e revisados na década de 60 estabeleceram o limite de normalidade para o início puberal em 8 anos para as meninas e em 9 anos para os meninos. Mais recentemente foi sugerido que o desenvolvimento puberal normal seja mais precoce que o anteriormente relatado, sendo proposto modificação dos critérios no sexo feminino para as idades de 7 e 6 anos em crianças brancas e afro-americanas respectivamente.

Importantes Centros de Endocrinologia Pediátrica consideram ainda prematura a conclusão de que a puberdade normal tenha início mais precoce. Admite-se que grande parte das crianças avaliadas nesta idade limítrofe não necessita de tratamento, mas é enfatizada a associação da telarca ou pubarca precoces com futuras anormalidades endócrino-metabólicas, que necessitam de seguimento clínico longitudinal.

Tem sido descrito um subgrupo de crianças normais que iniciam a puberdade precocemente, mas que progridem lentamente ou apresentam involução das características puberais, sem repercussão sobre a idade da menarca ou sobre a estatura final.

Define-se como puberdade precoce (PP) o desenvolvimento dos caracteres sexuais secundários antes de oito anos no sexo feminino e antes de nove anos no sexo masculino. Em meninas, menarca antes dos 10 anos pode servir de critério adicional. Recentemente, nos EUA, o Comitê da Sociedade de Endocrinologia Pediátrica Lawson Wilkins propôs a modificação desses critérios etários no sexo feminino para as idades de 7 e 6 anos, respectivamente em crianças brancas e afro-americanas. O tema, contudo, permanece controverso.

A PP é dita central (PPC) quando há ativação do eixo hipotálamo-hipófise-gonadal, podendo ser orgânica (PPCO), quando está associada à lesão do sistema nervoso central (SNC) ou idiopática (PPCI). Em meninas a PPC é, na maioria das vezes, idiopática, enquanto que, em meninos encontra-se lesão orgânica em 50% dos casos. A PP é dita periférica (PPP) ou pseudopuberdade precoce quando o eixo hipotálamo-hipófise-gonadal não está ativado, decorrendo, na maioria das vezes, de patologias primárias das gônadas ou das supra-renais. Dentre as causas de PPP citam-se: hiperplasia adrenal congênita, tumores testiculares de células de Leydig, tumor secretor de gonadotrofina coriônica humana, Síndrome McCune Albright, tumores adrenais e ovarianos, testotoxicose familiar e hipotireoidismo primário severo sem tratamento.

## 2. JUSTIFICATIVA

O avanço desproporcional da maturação óssea, secundária ao efeito dos esteróides sexuais, determina o desaparecimento prematuro da cartilagem de crescimento e reduz a estatura final. Em idade adequada, o bloqueio da liberação das gonadotrofinas e conseqüente supressão da liberação dos esteróides gonadais, é capaz de prevenir ou mesmo recuperar a perda estatural. Apenas em um número reduzido de casos a necessidade de tratamento é determinada pela intensidade destas alterações psicossociais, visto que a maior parte dos pacientes não apresenta qualquer alteração comportamental ao diagnóstico ou ao final da adolescência.

## 2. CLASSIFICAÇÃO CID 10

E22.8 Outras hiperfunções da hipófise (Puberdade precoce central).

## 3. CRITÉRIO DE INCLUSÃO

Serão incluídos neste protocolo de tratamento pacientes que apresentarem diagnóstico de PP compatíveis com as manifestações clínicas e exames laboratoriais. Pacientes com diagnóstico de puberdade precoce central estabelecida por critérios laboratoriais e/ou imagenológicos, e que apresentem no mínimo 02 (dois) dos critérios clínicos abaixo :

**Meninas** : telarca isolada antes de 8 anos, menarca antes de 9 anos, pubarca antes 8 anos associada com telarca, VC real ( velocidade de crescimento) > 6m/ano, progressão de estadio de Tanner com intervalo < 6 meses, redução de altura alvo prevista por determinações seriadas (mínimo 03) em curva de crescimento (NCHS).

**Meninos** : volume testicular > 4cm<sup>3</sup> ou diâmetro testicular > 2,5cm antes dos 9 anos, pubarca antes 9 anos com volume testicular aumentado, VC real ( velocidade de crescimento) > 6m/ano, progressão de estadio de Tanner com intervalo < 6 meses, redução de altura alvo prevista por determinações seriadas (mínimo 03) em curva de crescimento (NCHS).

## 4. CRITÉRIO DE EXCLUSÃO

Meninas com IO (idade óssea) ≥ 13anos

Meninos com IO (idade óssea) ≥ 14anos

Diagnóstico de puberdade precoce periférica isolada, ou puberdade independente de gonadotrofinas

## **5. ACHADOS LABORATORIAIS E IMAGENOLÓGICOS COMPATÍVEIS COM DIAGNÓSTICO DE PUBERDADE PRECOCE CENTRAL**

- Pico de LH sérico pós estímulo com LHRH : > 9,6 UI/L em meninos e > 6,9 UI/L em meninas pelo ensaio IFMA, ou > 8,0 UI/L pelo ICMA ( imunoquimioluminométrico) para ambos sexos;
- Relação pico LH / pico FSH > 4 pós-estímulo do LHRH;
- LH sérico basal > 0,2 UI/L pelo ensaio ICMA em meninas (tanner ≥ III) e meninos;
- LH sérico basal > 0,6 UI/ L (ambos sexos) pelo ensaio IFMA (imunofluorométrico);
- Relação LH / FSH basais > 1, com LH basal acima de faixa pré puberal;
- USG : Volume uterino > 10cm<sup>3</sup> ou 4ml, diâmetro longitudinal uterino > 34mm;
- USG pélvico : Volume ovariano bilateral > 2cm<sup>3</sup> ou 2,5ml;
- USG pélvico : baixo índice de pulsatilidade das artérias uterinas em análise com Doppler colorido;
- USG pélvico : presença de eco endometria;
- Alterações anatômicas e/ou nódulos em região de hipófise, hipotálamo, III e IV ventrículos, glândula pineal vistas pela tomografia ou ressonância nuclear.

### **5.1 EXAMES COMPLEMENTARES OBRIGATÓRIOS (FOTOCÓPIAS LEGÍVEIS)**

- Radiografia de mãos e punhos com laudo de idade óssea, ou filme radiológico datado e identificado;
- USG pélvica datada com medidas de útero, ovários e endométrio ( para meninas);
- Dosagens séricas basais : LH, FSH, estradiol ( para meninas), testosterona (ambos os sexos), SDHEA, 17OHP, TSH, T4 livre;
- Dosagem LH/FSH pós estímulo com LHRH.

### **5.2 ANEXOS OBRIGATÓRIOS**

- Relatório médico especializado datado informando : peso, altura, estadio de tanner, estatura alvo familiar, VC, dose medicação e previsão de duração de tratamento
- Curva de crescimento
- LME devidamente preenchida
- Termo de consentimento informado preenchido
- Receituário médico compatível
- Documentos pessoais conforme relação padrão da DAF/SESAU (fotocópias)

### **5.3 EXAMES COMPLEMENTARES ADICIONAIS**

De acordo com a avaliação preliminar da comissão técnica da DAF, em alguns casos poderá ser necessário a realização exames adicionais para confirmação diagnóstica e inclusão ao protocolo tais como : urocitograma, IGF -1 sérico, β HCG, cortisol sérico, ACTH sérico, prolactina sérica, USG testicular, USG adrenal, Tomografia abdominal, Tomografia ou Ressonância de crânio e sela turca;

## 6. APRESENTAÇÃO DISPONÍVEL

Acetato de leuprorrelina 3,75 mg – frasco-ampola

## 7. TRATAMENTO

Medicamentoso, inibição da liberação de gonadotrofina através da utilização de análogo sintético do hormônio liberador da gonadotrofina natural (GnRH). A posologia padrão é de um frasco-ampola de 3,75 mg a cada 28 dias, podendo chegar à prescrição máxima de 02 (dois) frascos-ampola de 3,75 mg a cada 28 dias. Para a mudança de posologia deverá ser enviado laudo de médico especialista justificando alterações.

## 8. MONITORIZAÇÃO

A resposta terapêutica esperada caracteriza-se pelo bloqueio da liberação das gonadotrofinas e conseqüente supressão da liberação dos esteróides gonadais, prevenindo ou mesmo recuperando a perda estatural.

1. **apresentação trimestral** : peso (Kg), altura (cm), estadio de tanner, velocidade de crescimento (VC)
2. **apresentação anual** : idade óssea, IGF -1, LH, FSH, estradiol sérico (para meninas), testosterona sérica (para meninos), curva de crescimento ( NCHS), laudo médico informando evolução e previsão de tempo de tratamento com análogo LHRH.

## 9. CRITÉRIOS PARA SUSPENSÃO E DESLIGAMENTO DO CDME

1. Não seguimento por parte do paciente ou responsável das normas de dispensação da DAF;
2. Não solicitação da medicação por parte do paciente ou responsável por período maior que 03 meses seguidos;
3. Hipersensibilidade grave aos análogos LHRH não respondível aos tratamentos habituais;
4. Idade óssea (IO)  $\geq$  13anos para meninas e IO  $\geq$  14 anos para meninos;
5. Paciente atingir Idade cronológica adequada para desenvolver puberdade e/ou atingir estatura final dentro do potencial genético familiar;

## 10. ESPECIALIDADE MÉDICA ASSISTENTE

Endocrinologista ou endocrinopediatra devidamente registrado no órgão competente (CRM- TO).

## 11. CONSENTIMENTO INFORMADO

É obrigatória a cientificação do paciente ou de seu responsável legal, dos potenciais e riscos e efeitos colaterais relacionados ao uso do tratamento preconizado neste protocolo, que deverá ser formalizada por meio da assinatura do Termo de Consentimento Informado.

## 12. REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

Saenger P. Overview of precocious puberty. Disponível em : <<http://www.uptodateonline.com/online/content/topic.do?topicKey=pediando/14867&view=print>>. Acesso em 14/4/2009.

Silva ACCS, Adan LFF. Crescimento em Meninos e meninas Com Puberdade Precoce. Arq Bras Endocrinol Metab 2003;47:422-9.

Calliari LEP, Longui CA, Monte O. Puberdade precoce: Dilemas no diagnóstico e tratamento. Arq Bras Endocrinolo metab 2001; 45: 321-30.

Monte O, Calliari LEP, Longui CA. Revisão Crítica do Diagnóstico e Tratamento da Puberdade Precoce Central. Arq Bras Endocrinol Metab 2001; 45: 48-57.

Damiani D. Diagnóstico laboratorial da puberdade precoce. Arq Bras Endocrinol Metab 2002; 46: 85-90.

Mendonça BB, Arnhold IJP, Latronico AC, Brito VN. Update on the etiology, diagnosis and therapeutic management of sexual precocity. Arq Bras Endocrinol Metab 2008; 52/1:18-31.

Leuprolide: pediatric drug information. Disponível em: <[http://www.uptodateonline.com/online/content/topic.do?topicKey=ped\\_drug/1016&view=print](http://www.uptodateonline.com/online/content/topic.do?topicKey=ped_drug/1016&view=print)>. Acesso em 14/4/2009.

## TERMO DE CONSENTIMENTO INFORMADO

### ACETATO DE LEUPRORRELINA 3,75 MG

Eu, ....., (nome do(a) paciente), abaixo identificado(a) e firmado(a), declaro ter sido informado(a) claramente sobre todas as indicações, contra-indicações, principais efeitos colaterais e riscos relacionados ao uso do medicamento **acetato de leuprorrelina**, indicado para o tratamento da **puberdade precoce**.

Estou ciente de que este medicamento somente pode ser utilizado por mim, comprometendo-me a devolvê-lo caso o tratamento seja interrompido.

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

Expresso também minha concordância e espontânea vontade em submeter-me ao referido tratamento, assumindo a responsabilidade e os riscos pelos eventuais efeitos indesejáveis. Assim, declaro que:

Fui claramente informado(a) de que o medicamento que passo a receber pode trazer os seguintes benefícios:

- inibição da liberação de gonadotrofina;
- supressão da liberação dos esteróides gonadais;
- prevenir ou mesmo recuperar a perda estatural.

Fui também claramente informado(a) a respeito das seguintes contra-indicações, potenciais efeitos colaterais e riscos:

- que o medicamento **acetato leuprorrelina** pode provocar aborto espontâneo e má formação ao bebê.
- medicamentos contra-indicados em casos de hipersensibilidade (alergia) ao fármaco;
- possibilidade de ocorrência de diversos efeitos colaterais como: dor generalizada, acne/seborréia, reação no local da injeção, erupção cutânea, eritema multiforme, vaginite, sangramento, corrimento, febre, dor de cabeça, infecção, síncope, vasodilatação, disfagia, gengivite, náusea e vômito, ganho de peso, nervosismo, desordens de personalidade, sonolência, labilidade emocional, epistaxe, alopecia, estrias na pele, ginecomastia/ alterações da mama, incontinência urinária.
- O risco da ocorrência de efeitos adversos aumentam com a superdosagem;

Autorizo a Secretaria de Estado da Saúde do Tocantins a fazer uso de informações relativas ao meu tratamento desde que assegurado o anonimato. Declaro, finalmente, ter compreendido e concordado com todos os termos deste Consentimento informado. Assim, o faço por livre e espontânea vontade e por decisão conjunta, minha e de meu médico.

Paciente:

Documento de identidade:

Sexo: Masculino ( ) Feminino ( ) Idade:

Endereço:

Cidade:

CEP:

Telefone: ( )

Responsável legal (quando for o caso):

Documento de identidade do responsável legal:

Assinatura do paciente ou do responsável legal

Médico responsável:

CRM:

UF:

Endereço:

Cidade:

CEP:

Telefone: ( )

Assinatura e carimbo do médico

Data

Observações:

1. O preenchimento completo deste Termo e sua respectiva assinatura são imprescindíveis para o fornecimento do medicamento.