



MINISTÉRIO DA SAÚDE
SECRETARIA DE ATENÇÃO À SAÚDE

PORTARIA CONJUNTA Nº 3, DE 8 DE JUNHO DE 2017.

Aprova o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas da Puberdade Precoce Central.

O SECRETÁRIO DE ATENÇÃO À SAÚDE e o SECRETÁRIO DE CIÊNCIA E TECNOLOGIA E INSUMOS ESTRATÉGICOS, no uso das atribuições,

Considerando a necessidade de se atualizarem parâmetros sobre a puberdade precoce central no Brasil e diretrizes nacionais para diagnóstico, tratamento e acompanhamento dos indivíduos com esta doença;

Considerando que os protocolos clínicos e diretrizes terapêuticas são resultado de consenso técnico-científico e são formulados dentro de rigorosos parâmetros de qualidade e precisão de indicação;

Considerando o Registro de Deliberação Nº 254/2017 e o Relatório de Recomendação Nº 272 – Abril de 2017 da Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS (CONITEC), a atualização da busca e avaliação da literatura; e

Considerando a avaliação técnica da CONITEC, do Departamento de Gestão da Incorporação de Tecnologias em Saúde (DGITS/SCTIE/MS), do Departamento de Assistência Farmacêutica e Insumos Estratégicos (DAF/SCTIE/MS) e do Departamento de Atenção Especializada e Temática (DAET/SAS/MS), resolvem:

Art. 1º Fica aprovado, na forma do Anexo, disponível no sítio: www.saude.gov.br/sas, o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas – Puberdade Precoce Central.

Parágrafo único. O Protocolo de que trata este artigo, que contém o conceito geral da puberdade precoce central, critérios de diagnóstico, tratamento e mecanismos de regulação, controle e avaliação, é de caráter nacional e deve ser utilizado pelas Secretarias de Saúde dos Estados, Distrito Federal e Municípios na regulação do acesso assistencial, autorização, registro e ressarcimento dos procedimentos correspondentes.

Art. 2º É obrigatória a cientificação do paciente, ou de seu responsável legal, dos potenciais riscos e efeitos colaterais relacionados ao uso de procedimento ou medicamento preconizados para o tratamento da puberdade precoce central.

Art. 3º Os gestores estaduais, distrital e municipais do SUS, conforme a sua competência e pactuações, deverão estruturar a rede assistencial, definir os serviços referenciais e estabelecer os fluxos para o atendimento dos indivíduos com a doença em todas as etapas descritas no Anexo desta Portaria.

Art. 4º Esta Portaria entra em vigor na data de sua publicação.

Art. 5º Fica revogada a Portaria nº 111/SAS/MS, de 10 de março de 2010, publicada no Diário Oficial da União nº 77, de 26 de abril de 2010, seção 1, página 48.

FRANCISCO DE ASSIS FIGUEIREDO

MARCO ANTÔNIO DE ARAÚJO FIREMAN

ANEXO

PROTOCOLO CLÍNICO E DIRETRIZES TERAPÊUTICAS

PUBERDADE PRECOCE CENTRAL

1. INTRODUÇÃO

A puberdade é o processo de maturação biológica que, pelas 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 GnRH, o qual estimula a secreção dos hormônios luteinizante (LH) e folículo-estimulante (FSH), que por sua vez estimularão a secreção dos esteroides sexuais e promoverão a gametogênese (1, 2).

Considera-se precoce o aparecimento de caracteres sexuais secundários antes dos 8 anos em meninas e antes dos 9 anos em meninos (3, 4). Em 80% dos casos, a precocidade sexual é dependente de gonadotrofinas (também chamada de puberdade precoce central ou verdadeira) (2). 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 maior ou igual a 4 mL (Tanner 2 para ambos os sexos). A evolução puberal segue os critérios de Tanner e caracteriza-se como puberdade completa o Tanner 5 (Apêndice 1) (5, 6). 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 [previsão de altura final abaixo do percentil 2,5; previsão de altura final abaixo da estatura-alvo (\pm 8 cm); desvio-padrão (dp) da altura para a idade óssea abaixo de -2; perda de potencial de altura durante o seguimento] (3). Porém, mesmo com início prematuro, em algumas crianças, a puberdade é de lenta evolução e não compromete a altura final (1, 7, 8). Por isso, a avaliação da progressão por 3-6 meses pode auxiliar na definição de necessidade ou não de tratamento nos casos de estágio iniciais de puberdade, especialmente em meninas entre 6-8 anos (3).

A puberdade precoce é de 10 a 23 vezes mais frequente em meninas do que em meninos (4, 6, 9, 10). 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 (10). 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% dos casos estão relacionados a tumores (2, 11).

Em um número menor de casos, a precocidade sexual decorre de produção de esteroides sexuais não dependente de gonadotrofinas. Nessa situação, também há o aparecimento de características sexuais secundárias e aceleração de crescimento/idade óssea, mas tais manifestações não caracterizam a puberdade precoce verdadeira, podendo ser decorrentes de tumores ou cistos ovarianos, tumores testiculares, hiperplasia adrenal congênita, tumores adrenais, Síndrome de McCune Albright, hipotireoidismo grave, entre outras doenças (3, 4, 6, 12, 13).

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. Deve-se acompanhar a evolução desses quadros (3, 4, 6, 13).

A identificação de fatores de risco e da doença em seu estágio inicial e o encaminhamento ágil e adequado para o atendimento especializado dão à Atenção Básica um caráter essencial para um melhor resultado terapêutico e prognóstico dos casos.

2. CLASSIFICAÇÃO ESTATÍSTICA INTERNACIONAL DE DOENÇAS E PROBLEMAS RELACIONADOS À SAÚDE (CID-10)

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

3. DIAGNÓSTICO

3.1. DIAGNÓSTICO CLÍNICO

O principal elemento diagnóstico na puberdade precoce central (PPC) é o desenvolvimento puberal antes dos 8 anos nas meninas e antes dos 9 anos nos meninos. Dessa forma, define-se como desenvolvimento puberal presença de mamas com ou sem desenvolvimento de pelos pubianos ou axilares antes dos 8 anos nas meninas e aumento do volume testicular maior ou igual a 4 mL com ou sem pelos pubianos ou axilares antes dos 9 anos nos meninos. Além disso, é importante que seja documentada a progressão da puberdade a cada 3-6 meses, uma vez que parte dos pacientes apresentará puberdade de progressão lenta ou até não progressão do quadro, e esses pacientes alcançam altura final normal, mesmo sem tratamento medicamentoso (3). Do contrário, progressão rápida, ou seja, mudança do estágio puberal (Estágios de Tanner) num período menor que 3 meses, caracteriza quadros de puberdade rapidamente progressiva, acompanhados, geralmente, de um crescimento acelerado (velocidade de crescimento > 6 cm/ano).

Dependendo da etapa do desenvolvimento puberal em que a criança se encontra, observa-se aceleração do crescimento.

3.2. 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 unidades internacionais (UI)/L (3).

Em ambos os sexos, valores basais de LH maiores que 0,3 UI/L por ensaio imunoquimilométrico (ICMA) (14, 15) e maior que 0,6 UI/L por ensaio imunofluorométrico (IFMA) (16, 17) confirmam o diagnóstico de PPC. Contudo, em meninas pode existir sobreposição importante de valores de LH basal pré-puberal e puberal inicial (3, 16). É indicado para diagnóstico o teste de estímulo com GnRH, 100 mcg endovenoso, com aferições 0, 30 e 60 minutos após, tanto em meninos quanto em meninas acima de 3 anos de idade. Valores de pico do LH maior que 5 UI/L confirmam o diagnóstico em ambos os sexos com os ensaios laboratoriais acima referidos (3, 6, 18, 19). Na impossibilidade do teste do GnRH, o teste com um agonista do GnRH (leuprorelina), 2 a 3 h após estímulo com 3,75 mg, com resposta puberal sugerida maior que 10,0 UI/L por IFMA ou maior que 8,0 UI/L por quimio- e eletroquimioluminescência pode ser realizado. (13, 15-21).

A relação LH/FSH maior que 1 também é mais frequente em indivíduos púberes e pode auxiliar na diferenciação entre PPC progressiva e não progressiva (3, 13, 24).

3.3. EXAMES DE IMAGEM

Exames de imagem necessários ao diagnóstico de PPC:

- Radiografia de mãos e punhos: para avaliação da idade óssea segundo método de Greulich-Pyle, considerando-se avanço de pelo menos 1 ano ou 2 desvios-padrão acima da idade cronológica;
- Ultrassonografia pélvica: tamanho uterino maior que 35 mm de comprimento, volume maior que 2 mL, aspecto piriforme e aumento da espessura endometrial (4, 6) sugerem estímulo estrogênico persistente. Ovários com volume maior que 1 cm³ sugerem fortemente estimulação gonadotrófica persistente (3, 22, 23). Esse dado é especialmente útil em meninas menores de 3 anos, quando os valores basais de LH e mesmo o teste de GnRH são menos confiáveis;
- Ressonância magnética de SNC: pelo risco de lesões tumorais ou malformações de SNC (15), é recomendado em todos os meninos e as meninas menores de 6 anos com diagnóstico clínico e laboratorial de PPC. Em meninas entre 6-8 anos também deve ser realizado quando houver suspeita clínica de alteração do SNC (3).

4. CRITÉRIOS DE INCLUSÃO

Serão incluídos neste Protocolo pacientes que apresentarem início do quadro de puberdade precoce de acordo com as seguintes situações:

- Meninas menores de 3 anos: sinais clínicos de puberdade rapidamente progressiva (mudança nos critérios de Tanner em menos de 3 meses), idade óssea avançada, aumento da velocidade de crescimento, LH em níveis puberais (conforme descrito no item 3.2), ultrassonografia com aumento do tamanho ovariano e uterino (conforme descrito no item 3.3);
- Meninas 3-5 anos: sinais clínicos de puberdade, idade óssea avançada, aumento da velocidade de crescimento, LH basal ou no teste de estímulo em nível puberal (conforme descrito no item 3.2), ultrassonografia com aumento do tamanho ovariano e uterino (conforme descrito no item 3.3);
- Meninas 6-8 anos: sinais clínicos de puberdade rapidamente progressiva (mudança nos critérios de Tanner em menos de 3 meses), idade óssea avançada (acima de 1 ano da idade cronológica), aumento da velocidade de crescimento (acima de 6 cm/ano), comprometimento da estatura final [previsão de altura final abaixo do percentil 2,5; previsão de altura final abaixo da estatura-alvo (± 8 cm); desvio-padrão (dp) da altura para a idade óssea abaixo de -2; perda de potencial de altura durante o seguimento], LH no teste de estímulo em nível puberal (conforme descrito no item 3.2), ultrassonografia com aumento do tamanho ovariano e uterino (conforme descrito no item 3.3);
- Meninas entre 8 e 10 anos: início puberal antes dos 8 anos ou em idade limítrofe (entre 8 e 9 anos), preenchendo os critérios de puberdade rapidamente progressiva (mudança nos critérios de Tanner em menos de 3 meses), menarca iminente e com comprometimento da estatura final, especialmente se foram nascidas pequenas para idade gestacional (PIG);
- Meninos menores de 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.
- Meninos entre 9-10 anos: presença dos critérios acima, puberdade rapidamente progressiva (mudança nos critérios de Tanner em menos de 3 meses) e prejuízo da altura final [previsão de altura final abaixo do percentil 2,5; previsão de altura final abaixo da estatura-alvo (± 8 cm); desvio-padrão (dp) da altura para a idade óssea abaixo de -2; perda de potencial de altura durante o seguimento].

NOTA: A ultrassonografia pélvica é considerada um exame adicional ao diagnóstico em meninas de todas as idades, porém não obrigatório (conforme descrito no item 3.3). Pode ser solicitada como exame adicional em situações de dúvida diagnóstica.

5. CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO

Serão excluídos deste Protocolo pacientes que apresentarem pelo menos uma das seguintes situações:

- Pubarca isolada precoce (aparecimento isolado de pelos pubianos antes dos 8 anos nas meninas e antes dos 9 anos nos meninos);
- Telarca isolada precoce (aparecimento isolado de mamas antes dos 8 anos nas meninas, sem evolução puberal completa);
- Produção de esteroides não estimulados por gonadotrofinas: tumores ou cistos ovarianos, tumores testiculares, hiperplasia adrenal congênita, tumores adrenais, Síndrome de McCune Albright (vide Casos especiais);
- 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; ou
- Contraindicação ou intolerância a medicamento(s) especificado(s).

6. CASOS ESPECIAIS

Pacientes com puberdade precoce não estimulada por gonadotrofinas (puberdade precoce periférica), especialmente com pobre controle terapêutico da doença de base e estímulo hormonal periférico persistente, podem desenvolver ativação do eixo gonadotrófico e apresentarem concomitância de puberdade precoce central, como ocorre frequentemente nos casos de hiperplasia adrenal congênita (vide PCDT Hiperplasia Adrenal Congênita).

Além disso, crianças nascidas PIG costumam fazer quadros de puberdade rapidamente progressiva e podem necessitar de bloqueio no caso de grave prejuízo à altura adulta (< P5 da curva de crescimento).

7. CENTROS DE REFERÊNCIA

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

Pacientes com puberdade precoce central devem ser avaliados a cada 3-6 meses em relação à eficácia do tratamento e ao desenvolvimento de toxicidade aguda ou crônica.

A existência de um Centro de Referência facilita o tratamento em si, bem como o ajuste de doses conforme necessário e o controle de efeitos adversos.

8. TRATAMENTO

O tratamento da puberdade precoce é feito com agonistas de GnRH. Esses medicamentos têm como objetivo bloquear a evolução puberal e, com isso, promover a regressão dos caracteres sexuais secundários, diminuir a velocidade de crescimento e a progressão da idade óssea. Esses medicamentos suprimem a secreção de gonadotrofinas hipofisárias e assim evitam a produção de esteroides sexuais (24). Estudos não comparativos longitudinais demonstraram que o tratamento promove a regressão das características sexuais secundárias (26).

Os dados da literatura que embasam essa terapia são na sua maioria de estudos observacionais. Estudos demonstram que meninas tratadas antes dos 6 anos parecem ser o grupo que mais se beneficia desse tratamento, com ganho estatural de cerca de 9 a 10 cm. No caso de meninas com idade de início da puberdade de 6 a 8 anos este benefício é atenuado (ganho de cerca de 4 a 7 cm), e para meninos esse benefício não está claramente demonstrado (3).

Quando houver causa anatômica identificada (p. ex., tumores do SNC), o problema deve ser avaliado e tratado pelo especialista da área. Adicionalmente, e quando não há causa anatômica identificada, utilizam-se agonistas de longa duração do GnRH. A eficácia da nafarrelina não difere dos demais análogos, podendo ser considerada um medicamento “*me-too*”, e o seu esquema posológico é muito inferior em relação aos demais análogos disponíveis, necessitando de duas aplicações diárias, em comparação com uma mensal ou trimensal dos demais.

Não há evidência de benefício ou ausência de efeitos adversos do uso do agonista de GnRH em crianças com autismo, em tratamento quimioterápico, com baixa estatura idiopática, com deficiência de hormônio do crescimento ou com hipotireoidismo grave (3). Portanto, não está indicado nessas situações.

8.1. FÁRMACOS

- Gosserrelina: seringas preenchidas de 3,6 e 10,8 mg;
- Leuprorrelina: frasco-ampolas com 3,75 e 11,25 mg;
- Triptorrelina: frasco-ampolas com 3,75 e 11,25 mg;
- Acetato de medroxiprogesterona: frasco-ampolas com 150 mg/mL ou 50 mg/mL;
- Acetato de ciproterona: comprimidos de 50 mg.

8.2. ESQUEMAS DE ADMINISTRAÇÃO

- Gosserrelina: 3,6 mg subcutâneo (SC) a cada mês ou 10,8 mg a cada 3 meses;
- Leuprorrelina: 3,75 mg intramuscular (IM) a cada mês ou 11,25 mg a cada 3 meses; 7,5 mg IM a cada mês em caso de controle clínico ou laboratorial insatisfatórios; 3,75 mg IM para o teste diagnóstico;
- Triptorrelina: 3,75 mg IM a cada mês ou 11,25 mg a cada 3 meses; 7,5 mg IM a cada mês em caso de controle clínico ou laboratorial insatisfatórios;
- Acetato de medroxiprogesterona: 50 a 150 mg IM a cada mês;
- Acetato de Ciproterona: 50 a 100 mg/m²/dia via oral (VO).

Não há superioridade terapêutica do uso trimestral sobre o mensal (3, 4, 6); logo, o início de tratamento com triptorrelina ou leuprorrelina pode ser feito com qualquer uma das posologias. Em caso de controle clínico ou laboratorial insatisfatórios, pode-se aumentar a dose de 3,75 mg para 7,5 mg mensal (15, 26). Contudo, ainda não há dados de segurança em longo prazo sobre o aumento da dose trimestral para 22,5 mg (15). Com respeito à gosserrelina, não há estudos sobre doses maiores na ausência de adequado controle (28, 29) nas posologias vigentes, não sendo recomendado neste Protocolo.

8.3. 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.

8.4. TEMPO DE TRATAMENTO – CRITÉRIOS DE INTERRUPÇÃO

O tratamento é realizado do período do diagnóstico até idade cronológica normal para o desenvolvimento de puberdade, considerando idade óssea, idade estatural, previsão de estatura final e aspectos psicossociais. Sugere-se avaliar interrupção do tratamento com idade óssea próxima de 12,5 anos nas meninas e de 13,5 anos nos meninos (11, 13).

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 efeitos adversos do tratamento a cada 3 meses (13). 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. Além de valores de LH em níveis pré-puberais, espera-se valores basais de estradiol no sexo feminino e da testosterona no sexo masculino na faixa pre puberal durante o tratamento, ou seja, abaixo do limite de detecção do método utilizado para dosagem (32); a dosagem de LH após o uso de agonistas de GnRH (mensal ou trimestral) deve ser mantida em valores inferiores a 4 mUI/mL [IFMA, ICMA ou eletroquimioluminescência (electrochemiluminescence immunoassay, ECLIA) (20, 27, 30, 31). Em caso de adequado controle clínico-laboratorial após 3 meses, a mesma posologia pode ser mantida. Em caso de controle clínico ou laboratorial insatisfatórios, pode-se indicar a redução do intervalo entre as doses ou o aumento de dose de leuprorrelina ou triptorrelina para 7,5 mg mensal (15,27).

Os análogos de GnRH são considerados 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 (13, 24). Raros casos de anafilaxia foram descritos. Nestas situações, alternativas de tratamento podem ser adotadas, vide item 10. Apesar de dados limitados na literatura, não há relato de prejuízo da função ovariana ou de infertilidade após descontinuidade do tratamento (3).

10. CASOS EXCEPCIONAIS

Em situações de reação alérgica local, formação de abcesso estéril com uso do análogo de GnRH ou anafilaxia, o acetato de medroxiprogesterona (MPA) ou acetato de ciproterona (CPA) representam opções terapêuticas (32), devendo ser reservados exclusivamente para estas situações, uma vez que não atual na fisiopatologia da PPC (32). Ambos MPA e CPA são úteis no bloqueio da progressão da puberdade, mas não têm impacto benéfico sobre a altura final (33,34). A MPA é administrada por via intramuscular (injeção de depósito) e a dosagem varia de 50 mg a 150 mg mensal. É de baixo custo, porém pelo efeito semelhante aos de glicocorticoides, pode ter como sintomas adversos hipertensão e depósito de gordura troncular (hábito cushingoide). A CPA é de uso oral, diário, e a dosagem varia de 50 a 100 mg/m²/dia (34). Tem efeito antiandrogênico, pode levar a quadros de ginecomastia no sexo masculino e apresentar para-efeitos gastrointestinais (32). A monitorização aminotransferases/transaminases (ALT/TGP e AST/TGO) e de bilirrubinas é recomendada antes do início do tratamento com CPA e, após, a cada 3 a 6 meses. Em caso de elevação acima de 3 vezes o valor normal da AST, reavaliar (ou suspender) tratamento.

11. ACOMPANHAMENTO PÓS-TRATAMENTO

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

12. REGULAÇÃO/CONTROLE E AVALIAÇÃO PELO GESTOR

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

Doentes com puberdade precoce central devem ser atendidos em serviços especializados para seu adequado diagnóstico, inclusão no protocolo de tratamento e acompanhamento. O atendimento em Centro de Referência qualifica a avaliação e monitorização clínica das respostas terapêuticas, decisões de interrupção de tratamento e avaliação de casos complexos.

Verificar na Relação Nacional de Medicamentos Essenciais (RENAME) vigente em qual componente da Assistência Farmacêutica se encontram os medicamentos preconizados neste Protocolo.

13. TERMO DE ESCLARECIMENTO E RESPONSABILIDADE - TER

Deve-se informar ao paciente, ou seu responsável legal, sobre os potenciais riscos, benefícios e efeitos colaterais relacionados ao uso dos medicamentos preconizados neste Protocolo, levando-se em consideração as informações contidas no TER.

14. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Palmert MR, Boepple PA. Variation in the timing of puberty: clinical spectrum and genetic investigation. *J Clin Endocrinol Metab.* 2001;86(6):2364-8.
2. 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.
3. 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):e752-62.
4. Saenger P, Snyder P, Kirkland J, Crowley W, Hoppin A, Martin K. Overview of precocious puberty [Internet]. UpToDate; 2009.
5. Tanner JM. Growth at adolescence. Springfield, IL: Charles C Thomas; 1962.
6. Carel JC, Léger J. Clinical practice. Precocious puberty. *N Engl J Med.* 2008; 358(22):2366-77.
7. 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.
8. Léger J, Reynaud R, Czernichow P. Do all girls with apparent idiopathic precocious puberty require gonadotropin-releasing hormone agonist treatment? *J Pediatr.* 2000;137(6):819-25.
9. Bridges NA, Christopher JA, Hindmarsh PC, Brook CG. Sexual precocity: sex incidence and aetiology. *Arch Dis Child.* 1994;70(2):116-8.
10. 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.
11. Partsch CJ, Heger S, Sippell WG. Management and outcome of central precocious puberty. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2002;56(2):129-48.
12. Eugster EA. Peripheral precocious puberty: causes and current management. *Horm Res.* 2009;71 Suppl 1:64-7.

13. 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.
14. Sathasivam A, Garibaldi L, Shapiro S, Godbold J, Rapaport R. Leuprolide stimulation testing for the evaluation of early female sexual maturation. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2010;73(3):375-81.
15. Brito VN, Spinola-Castro AM, Kochi C, Kopacek C, da Silva PC, Guerra-Júnior G. Central precocious puberty: revisiting the diagnosis and therapeutic management. *Arch Endocrinol Metab.* 2016;60(2):163-72
16. 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.
17. 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.
18. 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.
19. Bizzarri C, Spadoni GL, Bottaro G, Montanari G, Giannone G, Cappa M, et al. The response to gonadotropin releasing hormone (GnRH) stimulation test does not predict the progression to true precocious puberty in girls with onset of premature thelarche in the first three years of life. *J Clin Endocrinol Metab.* 2014;99(2):433-9.
20. Brito VN, Latronico AC, Arnhold IJ, Mendonça 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.
21. Freire AV, Escobar ME, Gryngarten MG, Arcari AJ, Ballerini MG, Bergadá I, Ropelato MG. High diagnostic accuracy of subcutaneous Triptorelin test compared with GnRH test for diagnosing central precocious puberty in girls. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2013 Mar;78(3):398-404.
22. Monte O, Longui CA, Calliari LE. Puberdade Precoce: Dilemas no Diagnóstico e Tratamento. *Arq Bras Endocrinol Metab.* 2001;45(4):321-8.
23. Herter LD, Golendziner E, Flores JA, Moretto M, Di Domenico K, Becker E, 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(11):1237-46; quiz 47-8.
24. Tonini G, Marinoni S, Forleo V, Rustico M. Local reactions to luteinizing hormone releasing hormone analog therapy. *J Pediatr.* 1995;126(1):159-60.
25. 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.
26. 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.
27. 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(5):1862-7.
28. Isaac H, Patel L, Meyer S, Hall CM, Cusick C, Price DA, et al. Efficacy of a monthly compared to 3-monthly depot GnRH analogue (goserelin) in the treatment of children with central precocious puberty. *Horm Res.* 2007;68(4):157-63.

29. Trueman JA, Tillmann V, Cusick CF, Foster P, Patel L, Hall CM, et al. Suppression of puberty with long-acting goserelin (Zoladex-LA): effect on gonadotrophin response to GnRH in the first treatment cycle. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2002 Aug;57(2):223-30.
30. Bhatia S, Neely EK, Wilson DM. Serum luteinizing hormone rises within minutes after depot leuprolide injection: implications for monitoring therapy. *Pediatrics*. 2002;109(2):E30.
31. Acharya SV, Gopal RA, George J, Bandgar TR, Menon PS, Shah NS. Utility of single luteinizing hormone determination 3 h after depot leuprolide in monitoring therapy of gonadotropin-dependent precocious puberty. *Pituitary*. 2009;12(4):335-8.
32. Brito VN, Spinola-Castro AM, Kochi C, Kopacek C, da Silva PCA, Guerra-Júnior G. Central precocious puberty: revisiting the diagnosis and therapeutic management. *Arch Endocrinol Metab*. 2016;60(2):163-72
33. Kumar M, Mukhopadhyay S, Dutta D. Challenges and controversies in diagnosis and management of gonadotropin dependent precocious puberty: an Indian perspective. *Indian J Endocrinol Metab*. 2015;19(2):228-35.
34. 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.
35. Wikipedia contributors. Escala de Tanner [Internet]. Wikipedia Foundation, Inc.; 2016 [acesso em 02 março 2016]. Disponível em: https://pt.wikipedia.org/wiki/Escala_de_Tanner.

TERMO DE ESCLARECIMENTO E RESPONSABILIDADE

Gosserrelina, Leuprorrelina, Triptorrelina e Ciproterona.

Eu, _____ (nome do(a) paciente), declaro ter sido informado(a) claramente sobre os benefícios, riscos, contraindicações e principais efeitos adversos relacionados ao uso do(s) medicamento(s) gosserrelina, leuprorrelina, triptorrelina e ciproterona, indicados para o tratamento da puberdade precoce central.

Os termos médicos me foram explicados e todas as minhas 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 os seguintes benefícios:

- 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:

- seu uso é contraindicado em gestantes ou em mulheres planejando engravidar;
- seu uso é contraindicação para mulheres amamentando;
- os efeitos colaterais já relatados são:
 - gosserrelina: calorões, distúrbios menstruais, visão borrada, diminuição da libido, cansaço, dor de cabeça, náusea, vômitos, dificuldade para dormir, ganho de peso, vaginite. Os mais raros incluem angina ou infarto do miocárdio, tromboflebitas.
 - leuprorrelina: calorões, diarreia, distúrbios menstruais, arritmias cardíacas, palpitações, boca seca, sede, alterações do apetite, ansiedade, náusea, vômitos, desordens de personalidade, desordens da memória, diminuição da libido, ganho de peso, dificuldades para dormir, delírios, dor no corpo, perda de cabelo e distúrbios oftalmológicos.
 - triptorrelina: calorões, dores nos ossos, impotência, dor no local da injeção, hipertensão, dores de cabeça, dores nas pernas, fadiga, vômitos, insônia, tonturas, diarreia, retenção urinária, infecção do trato urinário, anemia, prurido.
 - ciproterona: cansaço, diminuição da vitalidade e da capacidade de concentração, toxicidade hepática;
- medicamentos 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, inclusive se desistir de usar o medicamento.

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

Sim Não

O meu tratamento constará do seguinte medicamento:

- gosserrelina
- leuprorrelina
- triptorrelina

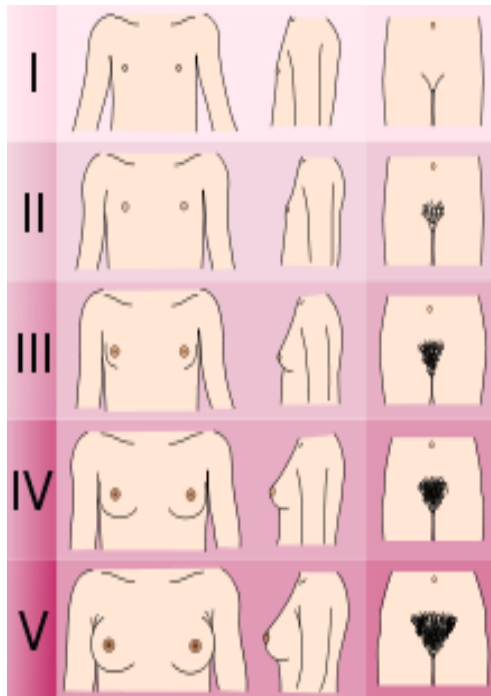
() ciproterona

Local:		Data:	
Nome do paciente:			
Cartão Nacional de Saúde:			
Nome do responsável legal:			
Documento de identificação do responsável legal:			

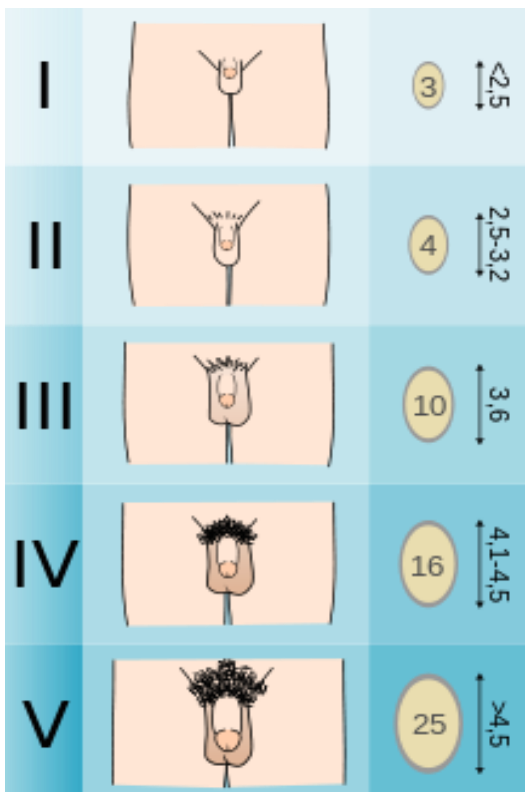
Assinatura do paciente ou do responsável legal			
Médico Responsável:		CRM:	UF:

Assinatura e carimbo do médico			
Data: _____			

APÊNDICE 1
Estágios de Tanner



A. Meninas (estádios da mama e pilificação)



B. Meninos (evolução gonadal, peniana, pilificação e volume testicular)

Fonte: Wikipedia (34).

APÊNDICE 2

1. METODOLOGIA DE BUSCA E AVALIAÇÃO DA LITERATURA

Foram realizadas buscas nas bases descritas a seguir até a data limite de 15 de outubro de 2009. Foram encontrados alguns ensaios clínicos randomizados para agonistas do hormônio liberador de gonadotrofinas (*gonadotropin-releasing hormone*, GnRH), mas que, por não contemplarem a faixa etária adequada, por indicação diversa de puberdade precoce, por associarem outro medicamento ao tratamento, como hormônio do crescimento, ou ainda por serem análises retrospectivas, não foram, portanto, incluídos. Dessa forma, foram avaliados os estudos mais relevantes disponíveis nas bases descritas, incluindo *guidelines* e consensos.

Em 04/12/2014, foi realizada atualização da busca na literatura com os critérios de inclusão originalmente empregados.

Na base MEDLINE/PubMed, foram realizadas duas buscas. A primeira utilizou a estratégia ("Puberty, Precocious"[Mesh]) AND "Diagnosis"[Mesh] com os filtros ensaio clínico, ensaio clínico randomizado, meta-análise, revisão sistemática, humanos. Nessa busca, foram localizados 23 estudos e nenhum foi incluído neste Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas (PCDT). A segunda busca foi realizada com os termos ("Puberty, Precocious"[Mesh]) AND "Therapeutics"[Mesh] e com os mesmos limites da busca anteriormente descrita. Nessa busca foram localizados 9 estudos, e nenhum foi incluído neste PCDT.

Na base Embase também foram realizadas duas buscas. A primeira utilizou a estratégia 'precocious puberty'/exp AND 'diagnosis'/exp AND ([cochrane review]/lim OR [systematic review]/lim OR [controlled clinical trial]/lim OR [randomized controlled trial]/lim OR [meta analysis]/lim) AND ([english]/lim OR [portuguese]/lim OR [spanish]/lim) AND [humans]/lim AND [2009-2014]/py. Nessa busca, foram identificados 8 estudos, e um foi incluído no PCDT. A segunda busca utilizou a estratégia 'precocious puberty'/exp AND 'therapy'/exp AND ([cochrane review]/lim OR [systematic review]/lim OR [controlled clinical trial]/lim OR [randomized controlled trial]/lim OR [meta analysis]/lim) AND ([english]/lim OR [portuguese]/lim OR [spanish]/lim) AND [humans]/lim AND [2009-2014]/py. Essa busca identificou 11 estudos, e nenhum foi incluído na revisão do PCDT.

Também foi realizada uma busca por revisões sistemáticas da Cochrane com o termo "puberty, precocious" no título, resumo ou palavras-chave, não havendo recuperação de nenhuma revisão completa.

Foi ainda consultada a base de dados UpToDate 19.3 e foram incluídos artigos de conhecimento dos autores. Foram excluídos estudos com desfechos não clínicos, avaliando métodos de tratamento alternativos ou técnicas ou produtos não aprovados no Brasil, com graves problemas metodológicos ou resultados inconclusivos ou insuficientes para resultar em nova recomendação.

Com o objetivo de responder aos questionamentos da consulta pública de setembro de 2016 e incluir os medicamentos medroxiprogesterona e ciproterona, foram incluídas mais 4 referências.

