

Protocolo Clínico e Diretrizes
Terapêuticas: Puberdade
Precoce Central

Nº272
Abril/2017



protocolo

RELATÓRIO DE RECOMENDAÇÃO





2016 Ministério da Saúde.

É permitida a reprodução parcial ou total desta obra, desde que citada a fonte e que não seja para venda ou qualquer fim comercial.

A responsabilidade pelos direitos autorais de textos e imagens desta obra é da CONITEC.

Informações:

MINISTÉRIO DA SAÚDE

Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos

Esplanada dos Ministérios, Bloco G, Edifício Sede, 8º andar

CEP: 70058-900, Brasília – DF

E-mail: conitec@saude.gov.br

<http://conitec.gov.br>



CONTEXTO

Em 28 de abril de 2011, foi publicada a Lei nº 12.401, que altera diretamente a Lei nº 8.080 de 1990 dispondo sobre a assistência terapêutica e a incorporação de tecnologias em saúde no âmbito do SUS. Essa lei define que o Ministério da Saúde, assessorado pela Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS – CONITEC, tem como atribuições a incorporação, exclusão ou alteração de novos medicamentos, produtos e procedimentos, bem como a constituição ou alteração de Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas.

Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas (PCDT) são documentos que visam a garantir o melhor cuidado de saúde possível diante do contexto brasileiro e dos recursos disponíveis no Sistema Único de Saúde. Podem ser utilizados como material educativo dirigido a profissionais de saúde, como auxílio administrativo aos gestores, como parâmetro de boas práticas assistenciais e como documento de garantia de direitos aos usuários do SUS.

Os PCDT são os documentos oficiais do SUS para estabelecer os critérios para o diagnóstico de uma doença ou agravo à saúde; o tratamento preconizado incluindo medicamentos e demais tecnologias apropriadas; as posologias recomendadas; os cuidados com a segurança dos doentes; os mecanismos de controle clínico; e o acompanhamento e a verificação dos resultados terapêuticos a serem buscados pelos profissionais de saúde e gestores do SUS.

Os medicamentos e demais tecnologias recomendadas no PCDT se relacionam às diferentes fases evolutivas da doença ou do agravo à saúde a que se aplicam, bem como incluem as tecnologias indicadas quando houver perda de eficácia, contra-indicação, surgimento de intolerância ou reação adversa relevante, provocadas pelo medicamento, produto ou procedimento de primeira escolha. A nova legislação estabeleceu que a elaboração e atualização dos PCDT será baseada em evidências científicas, o que quer dizer que levará em consideração os critérios de eficácia, segurança, efetividade e custo-efetividade das intervenções em saúde recomendadas.

Para a constituição ou alteração dos PCDT, a Portaria GM nº 2.009 de 2012 instituiu na CONITEC uma Subcomissão Técnica de Avaliação de PCDT, com as seguintes competências: definir os temas para novos PCDT, acompanhar sua elaboração, avaliar as recomendações propostas e as



evidências científicas apresentadas, além de revisar periodicamente, a cada dois anos, os PCDT vigentes.

Após concluídas todas as etapas de elaboração de um PCDT, a aprovação do texto é submetida à apreciação do Plenário da CONITEC, com posterior disponibilização do documento em consulta pública para contribuição de toda sociedade, antes de sua deliberação final e publicação.

O Plenário da CONITEC é o fórum responsável pelas recomendações sobre a constituição ou alteração de Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas, além dos assuntos relativos à incorporação, exclusão ou alteração das tecnologias no âmbito do SUS, bem como sobre a atualização da Relação Nacional de Medicamentos Essenciais (RENAME). É composto por treze membros, um representante de cada Secretaria do Ministério da Saúde – sendo o indicado pela Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos (SCTIE) o presidente do Plenário – e um representante de cada uma das seguintes instituições: Agência Nacional de Vigilância Sanitária - ANVISA, Agência Nacional de Saúde Suplementar - ANS, Conselho Nacional de Saúde - CNS, Conselho Nacional de Secretários de Saúde - CONASS, Conselho Nacional de Secretarias Municipais de Saúde - CONASEMS e Conselho Federal de Medicina - CFM. Cabe à Secretaria-Executiva da CONITEC – exercida pelo Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias em Saúde (DGITS/SCTIE) – a gestão e a coordenação das atividades da Comissão.

Conforme o Decreto nº 7.646 de 2011, a publicação do PCDT é de responsabilidade do Secretário de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos após manifestação de anuência do titular da Secretaria responsável pelo programa ou ação, conforme a matéria.

Para a garantia da disponibilização das tecnologias previstas no PCDT e incorporadas ao SUS, a lei estipula um prazo de 180 dias para a efetivação de sua oferta à população brasileira.

APRESENTAÇÃO

A presente proposta de Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas Puberdade Precoce Central pretende atualizar as recomendações sobre o assunto, conforme estabelecido no Decreto nº 7.508 de 28/06/2011, Art.26, parágrafo único

A proposta foi avaliada pela Subcomissão Técnica de Avaliação de PCDT da CONITEC e apresentada aos membros do Plenário da CONITEC, em sua 47^a Reunião Ordinária, que recomendaram favoravelmente ao texto. O Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas Puberdade



Precoce Central segue agora para consulta pública a fim de que se considere a visão da sociedade e se possa receber as suas valiosas contribuições, que poderão ser tanto de conteúdo científico quanto um relato de experiência. Gostaríamos de saber a sua opinião sobre a proposta como um todo, assim como se há recomendações que poderiam ser diferentes ou mesmo se algum aspecto importante deixou de ser considerado.

DELIBERAÇÃO INICIAL

Os membros da CONITEC presentes na reunião do plenário, realizada nos dias 03 e 04 de agosto de 2016, deliberaram para que o tema fosse submetido à consulta pública com recomendação preliminar favorável à atualização do PCDT.

CONSULTA PÚBLICA

Foram recebidas 20 manifestações, sendo que 12 responderam “sim” a pergunta “Você gostaria de alterar ou incluir alguma informação ao texto?” e/ou a pergunta “Gostaria de comentar sobre algum outro aspecto?”.

	Contribuição	Resposta
1	Critérios de inclusão de tratamento: sugiro retirar a obrigatoriedade da realização da ultrassonografia, pois nem sempre ela está alterada, sendo aparelho e operador dependente. Critério de exclusão: sugiro retirar o item idade óssea acima de 12 anos para meninas e 13 anos para meninos, pois nem sempre o objetivo principal do tratamento está na recuperação da estatura. Em alguns casos o quadro é grave já ao diagnóstico com idade óssea muito avançada e idade cronológica ainda abaixo dos 10 anos. Sugiro incluir a referência mais atual nacional de revisão do diagnóstico e tratamento de PPC -- Brito et al. Archives of Endocrinology & Metabolism 60 (2):163-172, 2016.	Foi acrescentado ao texto do PCDT item 5. Critérios de inclusão: * A ultrassonografia pélvica é considerada um exame adicional ao diagnóstico em meninas de todas as idades, porém não obrigatório (conforme descrito no item 4.3). Pode ser solicitada como exame adicional em situações de dúvida diagnóstica.



2	<p>No diagnóstico laboratorial de puberdade precoce central, sugiro que o ponto de corte do teste do LH após uso do análogo do GnRH seja 5,0 e não 10IU/L. Referência indicada: 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</p>	<p>O ponto de corte de LH pós-estímulo de 5,0 mUI/L é para os testes com gonadorrelina (GnRH) e não para leuprorrelina IM. Uma única referência para leuprorrelina, mas via SC, não pode ser extrapolada - vide referência citada.</p>
3	<p>Em relação aos casos especiais: bei com puberdade precoce as vezes atendo crianças com alteração clínico-laboratorial e US pélvico alterado, aumento de velocidade de crescimento;porém com idade óssea -- idade cronológica. Esses casos, teoricamente, teriam idade óssea atrasada (não comprovada) que foi adiantada se igualando a cronológica. Casos assim não são pleiteados pelo protocolo e o sus nega liberação da medicação. Eu acho que situações especiais devem ser discutidas pelos peritos em reunião com o médico assistente e outros convidados para tal comissão de casos especiais</p>	<p>Alguns estados têm Câmaras Técnicas para discussão de Casos Especiais. Os casos citados podem ser analisados em relação ao prejuízo estatural causado pela puberdade precoce em tais situações.</p>
4	<p>As sugestões abaixo estão sendo enviadas em nome do Departamento Científico de Endocrinologia da Sociedade Brasileira de Pediatria: 1) Na introdução foi descrito que após a resolução de 2009 foram feitas buscas no MEDLINE de 2009 a 2014 (data em que foi escrito). Entretanto me pareceu que esta busca não foi utilizada, porque a recomendação utilizou apenas 3 referências com data após 2009 e deixou de incluir 50 estudos que encontrou (número este ainda pequeno pois foram utilizadas estratégias de busca restritas), sem descrever o motivo individual da exclusão de cada estudo, como vemos descrito na recomendação da CONITEC das insulinas. 2) No item 4.2- Considerando que não dispomos do GnRH no Brasil e que o uso do teste do GnRH está bem embasado não há necessidade de colocar que "existem sugestões de que o teste com um agonista do GnRH possa ser usado". Acredito que a utilidade do teste da leuprorrelina já está bem documentada, apesar de ainda não bem definido um ponto de corte de resposta e deveria também estar como primeira linha, principalmente porque não dispomos do teste do GnRH. Além disso foi considerado um ponto de corte pós leuprorrelina de 10 UI/l (que corresponde a alguns estudos, inclusive Nacionais), entretanto existe uma série de outras referências considerando outros pontos de corte abaixo de 10,0 UI/l, como 8UI, 7UI e mesmo 5 UI/l.(JCEM 98:2198-2207; 2013/ J Pediatr 161:757-9; 2012 / Clinical Endocrinology 78:398-404; 2013 / Arch Dis Child 99:15-20; 2014 e mesmo a referência de numero 14 da recomendação escrita)3) No item 4.3-No lugar onde está escrito "Devem ser realizados estes exames" retirar a ultrassonografia, porque apesar de útil ela não é obrigatória. 4) No item 5-Retirar a ultrassonografia dos critérios de inclusão 5) No item 6-Retirar dos critérios de exclusão hiperplasia adrenal congênita e mesmo outras causas de puberdade precoce periférica, porque como todos sabem, muito seguidamente podem desencadear</p>	<p>>> MODIFICAÇÕES E RESPOSTAS NO DOCUMENTO DO PCDT</p>



	puberdade precoce central e se estiver nos critérios de exclusão, mesmo que esteja dito em casos especiais, poderá haver problemas de negar a medicação com os burocratas.	
5	<p>4.2 Diagnóstico laboratorial. Alternativamente, na impossibilidade do teste do GnRH, existem sugestões de que possa ser usado o teste com um agonista do GnRH (leuprorrelina), 2 a 3 h após estímulo com 3,75 mg, com resposta puberal sugerida maior que 10,0 UI/L por IFMA " e maior que 8,0 UI/L por quimio e eletroquimioluminescência" (13, 20-22). Referencia adicional: 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. Critérios de exclusão: Excluir o último item: - Idade óssea acima de 12 anos em meninas e de 13 anos em meninos; Isto não se aplica, pois pode ser necessário prolongar o bloqueio puberal além destes limites.</p> <p>9.2 Esquemas de administração:- Leuprorrelina: 3,75 mg intramuscular (IM) a cada mês ou 11,25 mg a cada 3 meses;- Triptorelina: 3,75 mg (IM) a cada mês ou 11,25 mg a cada 3 meses. Sugiro modificar para IM a cada 28 dias (4 semanas) para o mensal e a cada 84 dias (12 semanas) para o trimestral.</p> <p>9.4 - Tempo de tratamento - Critérios de Interrupção Os critérios são individualizados, considerando idade cronológica, idade óssea, idade estatural, previsão de estatura final e aspectos psicossociais.</p> <p>10 - Monitorização Além do controle dos valores de LH, os valores basais de estradiol no sexo feminino e da testosterona no sexo masculino DEVEM estar na faixa pre puberal durante o tratamento, ou seja, abaixo do limite de detecção do método utilizado para dosagem. O tratamento não piora quadro de excesso de peso relacionado à puberdade precoce (3). Alguns estudos demonstram efeito deletério dos análogos de GnRH sobre a composição corporal, com piora do percentual de massa gorda. .</p>	>> MODIFICAÇÕES E RESPOSTAS NO DOCUMENTO DO PCDT
6	Excepcionalmente, havendo discordância clínico-laboratorial na confirmação do diagnóstico de PPC, e atendendo aos critérios de exclusão, a justificativa detalhada do profissional prescritor deve ser considerada para liberação do análogo de GnRH, visto que nenhum valor de corte estabelecido para considerar LH basal e/ou após estímulo com GnRH na faixa puberal apresenta sensibilidade e especificidade de 100%.	A justificativa do prescritor deve ser levada em consideração pelo consultor técnico da Assistência Farmacêutica, desde que o mesmo seja um especialista na área ou que o paciente esteja em acompanhamento em Centro de Referência.



7	A injeção trimestral facilita bastante a adesão ao tratamento em particular nos pacientes fora dos grandes centros e em pacientes portadores de doenças neuropsíquicas.	Questão logística a ser considerada por cada SES
8	Acho que deve ser incluído todos os valores de LH para fechar diagnóstico da PPC de acordo com o método laboratorial: valores para IMA, quimioluminescência, eletroquimioluminescência, radioimunoensaio.	Os métodos mais utilizados são quimioluminescência, imunoquimioluminescência e eletroquimioluminescência. Ensaio fluorimétrico e radioimunoensaio são pouco disponíveis, mas se pode colocar uma observação a respeito. Porém temo que confunda o avaliador.
9	Sou favorável porque atendo várias crianças com puberdade precoce, e a atualização de alguns critérios terapêuticos se faz essencial para permitir que o benefício do tratamento atinja um maior número de doentes.	OK
11	Gostaria que fosse aprovada, muitos pacientes se beneficiariam	OK
12	Como ter acesso à leuprorrelina para realização do teste de estímulo para comprovação diagnóstica e posterior solicitação da medicação para tratamento? A maioria das famílias brasileiras não tem como arcar com esse custo e sem comprovação diagnóstica não é possível solicitar o tratamento.	Tanto o teste de estímulo quanto o medicamento são disponibilizados no SUS por meio do Componente Especializado de Assistência Farmacêutica. O paciente deve se dirigir a Secretaria de Saúde Estadual e/ou municipal para se informar sobre os fluxos de distribuição em seu território.

DELIBERAÇÃO FINAL

Ao 6º (sexto) dia do mês de abril de 2017, reuniu-se a Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no Sistema Único de Saúde – CONITEC, regulamentada pelo Decreto nº 7.646, de 21 de dezembro de 2011, e os membros presentes deliberaram por unanimidade recomendar a aprovação do Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas para Puberdade Precoce Central. Foi assinado o Registro de Deliberação nº 254/2017.



PROTOCOLO CLÍNICO E DIRETRIZES TERAPÊUTICAS PUBERDADE PRECOCE CENTRAL

1. INTRODUÇÃO

A 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 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 (anexo 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 (± 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).

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 imunoquimilumétrico (ICMA) (14, 15) e maior que 0,6 UI/L por ensaio imunofluorométrico (IFMA) (16, 17) confirma o diagnóstico de PPC. Contudo, em meninas pode existir sobreposição importante de valores de LH basal pré-puberal e puberal inicial (3, 16). A realização de teste de estímulo com GnRH, 100 mcg endovenoso, com aferições 0, 30 e 60 min após é considerada padrão-ouro para o diagnóstico, 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 (leuprorrelina), 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].

* 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;
- Contraindicação ou intolerância aos medicamentos especificados.

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 medicamento.

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 nafarelina 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 trimestral 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 severo (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 e/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 e/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 e/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 e/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 abscesso 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 glicocorticóides, pode ter como sintomas adversos hipertensão e depósito de gordura troncular (hábito cushingóide). 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

Recomenda-se a criação de um Centro de Referência para a 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 constantes neste protocolo, a duração e a monitorização do tratamento, bem como a verificação periódica das doses prescritas e dispensadas, adequação de uso e do acompanhamento pós-tratamento.

13. TERMO DE ESCLARECIMENTO E RESPONSABILIDADE - TER

Sugere-se cientificar o paciente, ou seu responsável legal, sobre os potenciais riscos, benefícios e efeitos adversos relacionados ao uso dos medicamentos do Componente Especializado da Assistência Farmacêutica 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, 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.
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, náuseas, 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, náuseas, 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

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, metanálise, 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.

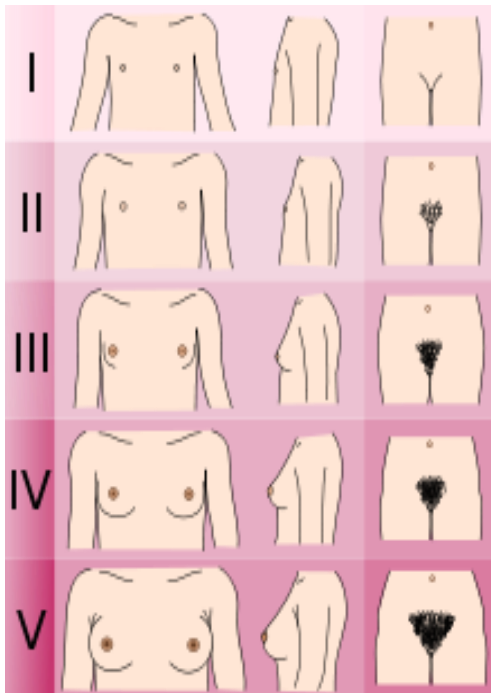
Foi ainda consultada a base de dados UpToDate 19.3 e foram incluídos artigos de conhecimento dos autores. Foram excluídos estudos com desfechos não clínicos, avaliando métodos de tratamento alternativos ou técnicas ou produtos não aprovados no Brasil, com graves problemas metodológicos ou resultados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

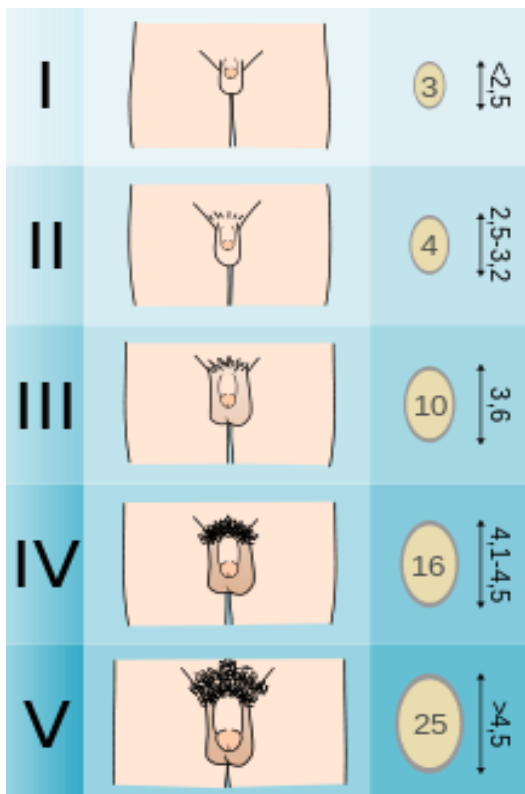


ANEXO 1

Estágios de Tanner



A. Meninas (estádios da mama e pilificação)



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

Fonte: Wikipedia (34).



