

# Relatório de **recomendação**

Abril/2022

Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas

## Puberdade Precoce Central



MINISTÉRIO DA SAÚDE

SECRETARIA DE CIÊNCIA, TECNOLOGIA, INOVAÇÃO E INSUMOS ESTRATÉGICOS EM SAÚDE  
DEPARTAMENTO DE GESTÃO E INCORPORAÇÃO DE TECNOLOGIAS E INOVAÇÃO EM SAÚDE  
COORDENAÇÃO-GERAL DE GESTÃO DE TECNOLOGIAS EM SAÚDE  
COORDENAÇÃO DE GESTÃO DE PROTOCOLOS CLÍNICOS E DIRETRIZES TERAPÊUTICAS

# Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas da Puberdade Precoce Central

Brasília – DF  
2022

2022 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.

***Elaboração, distribuição e informações:***

MINISTÉRIO DA SAÚDE

Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e Insumos Estratégicos em Saúde - SCTIE

Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias e Inovações em Saúde - DGITIS

Coordenação de Gestão de Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas - CPCDT

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

CEP: 70058-900 – Brasília/DF

Tel.: (61) 3315-2848

Site: <http://conitec.gov.br/>

E-mail: [conitec@saude.gov.br](mailto:conitec@saude.gov.br)

***Elaboração***

COORDENAÇÃO DE GESTÃO DE PROTOCOLOS CLÍNICOS E DIRETRIZES TERAPÊUTICAS –  
CPCDT/CGGTS/DGITIS/SCTIE/MS



## CONTEXTO

Em 28 de abril de 2011, foi publicada a Lei nº 12.401, que alterou a Lei nº 8.080 de 1990, dispondo sobre a assistência terapêutica e a incorporação de tecnologias em saúde no âmbito do SUS. Esta lei define que o Ministério da Saúde, assessorado pela Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no Sistema Único de Saúde – 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 (PCDT).

Os PCDT são documentos que visam garantir o melhor cuidado de saúde diante do contexto brasileiro e dos recursos disponíveis no SUS. Podem ser utilizados como materiais educativos aos profissionais de saúde, auxílio administrativo aos gestores, regulamentação da conduta assistencial perante o Poder Judiciário e explicitação de direitos aos usuários do SUS.

Os PCDT são os documentos oficiais do SUS que estabelecem critérios para o diagnóstico de uma doença ou agravo à saúde; tratamento preconizado, com os medicamentos e demais produtos apropriados, quando couber; posologias recomendadas; mecanismos de controle clínico; e acompanhamento e verificação dos resultados terapêuticos a serem seguidos pelos gestores do SUS.

Os PCDT devem incluir recomendações de condutas, medicamentos ou produtos para as diferentes fases evolutivas da doença ou do agravo à saúde de que se tratam, bem como aqueles indicados em casos de perda de eficácia e de surgimento de intolerância ou reação adversa relevante, provocadas pelo medicamento, produto ou procedimento de primeira escolha. A lei reforçou a análise baseada em evidências científicas para a elaboração dos protocolos, destacando os critérios de eficácia, segurança, efetividade e custo-efetividade para a formulação das recomendações sobre intervenções em saúde.

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 competências de definir os temas para novos protocolos, acompanhar sua elaboração, avaliar as recomendações propostas e as evidências científicas apresentadas, além da revisão periódica dos PCDT vigentes, em até dois anos. A Subcomissão Técnica de Avaliação de PCDT é composta por representantes de Secretarias do Ministério da Saúde interessadas na elaboração de diretrizes clínicas: Secretaria de Atenção Primária à Saúde, Secretaria de Atenção Especializada à Saúde, Secretaria de Vigilância em Saúde, Secretaria Especial de Saúde Indígena e Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e Insumos Estratégicos em Saúde.

Após concluídas as etapas de definição do tema e escopo do PCDT, de busca, seleção e análise de evidências científicas e consequente definição das recomendações, a aprovação do texto é submetida à apreciação do Plenário da Conitec, com posterior disponibilização deste documento para contribuição da sociedade, por meio de consulta pública (CP) pelo prazo de 20 dias, antes da deliberação final e publicação. A consulta pública é uma importante etapa de revisão externa dos PCDT.

O Plenário da Conitec é o fórum responsável pelas recomendações sobre a constituição ou alteração de PCDT, 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, Inovação e Insumos Estratégicos em Saúde (SCTIE) o presidente do Plenário – e um representante de cada uma das seguintes instituições: 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, exercida pelo Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias e Inovação em Saúde (DGITIS/SCTIE), a gestão e a coordenação das atividades da Conitec.

Conforme o Decreto nº 7.646 de 2011, o Secretário de Ciência, Tecnologia, Inovação e Insumos Estratégicos em Saúde deverá submeter o PCDT à manifestação do titular da Secretaria responsável pelo programa ou ação a ele relacionado antes da sua publicação e disponibilização à sociedade.

## APRESENTAÇÃO

A proposta de atualização do PCDT da Puberdade Precoce Central é uma demanda proveniente da Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e Insumos Estratégicos (SCTIE), considerando a publicação da Portaria SCTIE/MS nº 69, de 28 de outubro de 2021, que incorporou o acetato de leuprorrelina subcutânea 45mg para tratamento de puberdade precoce central e a Portaria SCTIE/MS nº 27, de 16 de março de 2022, que incorporou o embonato de triptorrelina 22,5 mg administração semestral para o tratamento da puberdade precoce central conforme estabelecido no Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas (PCDT), no âmbito SUS.

Este PCDT aborda a puberdade precoce central, doença rara, caracterizada pelo surgimento prematuro de sinais da puberdade. Estão contemplados neste Protocolo o diagnóstico clínico, laboratorial e diferencial, além das alternativas de tratamento, que incluíram nova apresentação do acetato de leuprorrelina e do embonato de triptorrelina.

## DELIBERAÇÃO INICIAL

Os membros do Plenário da Conitec, presentes na 107ª Reunião Ordinária, realizada nos dias 06 e 07 de abril de 2022, deliberaram para que o tema fosse submetido à consulta pública com recomendação preliminar favorável à atualização deste Protocolo.

## PROTOCOLO CLÍNICO E DIRETRIZES TERAPÊUTICAS DA 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 hormônio liberador da gonadotropina (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<sup>1,2</sup>.

Considera-se precoce o aparecimento de caracteres sexuais secundários antes dos 8 anos em meninas e antes dos 9 anos em meninos<sup>3,4</sup>. Em 80% dos casos, a precocidade sexual é dependente de gonadotrofinas (também chamada de puberdade precoce central ou verdadeira)<sup>2</sup>. A puberdade precoce dependente de gonadotrofinas é em tudo semelhante à puberdade normal, com ativação precoce do eixo hipotálamo-hipófise-gônadas. A manifestação inicial em meninas é o surgimento do botão mamário e em meninos o aumento do volume testicular 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 em Tanner 5 (Apêndice 1)<sup>5,6</sup>. 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]<sup>3</sup>. Porém, mesmo com início prematuro, em algumas crianças, a puberdade é de lenta evolução e não compromete a altura final<sup>1,7,8</sup>. Por isso, a avaliação da progressão por 3 a 6 meses pode auxiliar na definição de necessidade ou não de tratamento nos casos de estágio iniciais de puberdade, especialmente em meninas entre 6 a 8 anos<sup>3</sup>.

Considerada uma condição rara, a puberdade precoce é de 10 a 23 vezes mais frequente em meninas do que em meninos<sup>4,6,9,10</sup>. A incidência verificada em um estudo populacional na Dinamarca é de 20/23 casos para cada 10.000 meninas e de menos de 5 casos para cada 10.000 meninos<sup>10</sup>. É frequentemente associada a alterações neurológicas, como tumores do sistema nervoso central (SNC), hamartomas

hipotalâmicos, hidrocefalia, doenças inflamatórias ou infecções do SNC. Em meninas, a maior parte dos casos é idiopática. Em meninos, 2/3 dos casos estão associados a anormalidades neurológicas e, destes, 50% dos casos estão relacionados a tumores<sup>2,11</sup>. Seu diagnóstico é baseado no exame físico, exames laboratoriais e de imagem.

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<sup>3,4,6,12,13</sup>.

O desenvolvimento isolado das mamas (telarca precoce) ou dos pelos pubianos (pubarca precoce) também é uma forma de precocidade sexual que não caracteriza puberdade. Tem sido relatado que entre 21% e 64% das meninas que começam a desenvolver um broto mamário antes dos 8 anos apresentam telarca isolada e não evoluem para puberdade precoce central<sup>14</sup>. Todavia, em 18% a 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<sup>3,4,6,13</sup>. A maioria dos casos com suspeita de puberdade precoce são variedades precoces ou transitórias do desenvolvimento puberal e não requerem tratamento. Em caso de suspeita clínica, o diagnóstico oportuno da puberdade precoce central requer a interpretação conjunta da evolução clínica e parâmetros bioquímicos, bem como a avaliação das possíveis consequências e da resposta esperada ao tratamento para cada caso em particular<sup>2</sup>.

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 Primária um caráter essencial para um melhor resultado terapêutico e prognóstico.

Este Protocolo visa a orientar profissionais de saúde, pacientes e seus responsáveis quanto ao diagnóstico, tratamento e monitoramento da puberdade precoce central no Sistema Único de Saúde (SUS). A metodologia de busca e avaliação das evidências encontram-se no **Apêndice 2**.



## 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 precoce 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 a 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<sup>3</sup>. 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 maior que 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<sup>3</sup>.

Em ambos os sexos, valores basais de LH maiores que 0,3 UI/L por ensaio imunoquimilométrico (ICMA)<sup>15,16</sup> e maiores que 0,6 UI/L por ensaio imunofluorométrico (IFMA)<sup>17,18</sup> confirmam o diagnóstico de PPC. Contudo, em meninas pode existir sobreposição importante de valores de LH basal pré-puberal e puberal inicial<sup>3,17</sup>. É indicado para diagnóstico o teste de estímulo com 100 mcg de GnRH 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 maiores que 5 UI/L confirmam o diagnóstico em ambos os sexos com os ensaios laboratoriais acima referidos<sup>1,3,19,20</sup>. Na impossibilidade de realização do teste do GnRH, pode ser realizado

o teste com um agonista do GnRH (leuprorrelina), 2 a 3 horas 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<sup>13,16-22</sup>.

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<sup>3,13,23</sup>.

### 3.3. Exames de imagem

Exames de imagem necessários ao diagnóstico da puberdade precoce central:

- 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<sup>4,6</sup> sugerem estímulo estrogênico persistente. Ovários com volume maior que 1 cm<sup>3</sup> sugerem fortemente estimulação gonadotrófica persistente<sup>3,24,25</sup>. 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<sup>16</sup>, é recomendado em todos os meninos e as meninas menores de 6 anos com diagnóstico clínico e laboratorial de PPC. Em meninas entre 6 e 8 anos também deve ser realizado quando houver suspeita clínica de alteração do SNC<sup>3</sup>.

NOTA: A ultrassonografia pélvica é considerada um exame adicional ao diagnóstico em meninas de todas as idades, porém não obrigatório. Pode ser solicitada como exame adicional em situações de dúvida diagnóstica.

## 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 entre 3 e 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 entre 6 e 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 ( $\pm 8$  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;
- 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 e 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 ( $\pm 8$  cm); desvio-padrão (dp) da altura para a idade óssea abaixo de -2; perda de potencial de altura durante o seguimento].



## 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 a 8 anos;
- Idade óssea acima de 12 anos em meninas e de 13 anos em meninos; ou
- Contraindicação, hipersensibilidade ou intolerância aos 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 pequenas para idade gestacional 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. 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<sup>23</sup>. Estudos não comparativos longitudinais demonstraram que o tratamento promove a regressão das características sexuais secundárias<sup>26</sup>.

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<sup>3</sup>.

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.

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<sup>3,27</sup>. Portanto, não está indicado nessas situações.

## 7.1. Fármacos

- Acetato de medroxiprogesterona: suspensão injetável com 150 mg/mL ou 50 mg/mL;
- Acetato de ciproterona: comprimidos de 50 mg;
- Acetato de goserrelina: implante subcutâneo de 3,6 mg e 10,8 mg.
- Acetato de leuprorelina: pó para suspensão injetável com 3,75 mg, 11,25 mg e 45 mg;
- Triptorrelina: pó para suspensão injetável com 3,75 mg, 11,25 mg e 22,5mg.

## 7.2. Esquemas de administração

Os esquemas de administração dos fármacos usados no tratamento da Puberdade Precoce Central encontram-se discriminados na Tabela 1.

Tabela 1. Esquema de administração dos fármacos usados no tratamento da Puberdade Precoce



Central.

Medicamento	Frequência	Posologia	Via de administração
Acetato de ciproterona	diária	50 a 100 mg/m <sup>2</sup>	VO
Acetato de medroxiprogesterona	mensal	50 a 150 mg	IM
Acetato de goserrelina	mensal	3,6 mg	SC
	trimestral	10,8 mg	SC
Acetato de leuprorrelina	mensal	3,75 mg	IM
		7,5 mg <sup>a</sup>	IM
	trimestral	11,25 mg	IM
	semestral	45 mg	SC
Triptorrelina	mensal	3,75 mg	IM
		7,5 mg <sup>a</sup>	IM
Embonato de triptorrelina	trimestral	11,25 mg	IM
	semestral	22,5 mg	IM

Nota: <sup>a</sup> Apenas em caso de controle clínico ou laboratorial insatisfatório.

Legenda: VO = via oral; IM= via intramuscular.

Anteriormente, o GnRHa de depósito mensal era usado com mais frequência. No entanto, formulações adicionais de uso a cada 3 meses e 6 meses, bem como implantes subcutâneos, tornaram-se disponíveis nos últimos anos. As opções de depósitos são formulações de liberação sustentada administradas em várias doses e intervalos<sup>27</sup>.

Não há superioridade terapêutica em relação ao uso mensal, trimestral e semestral<sup>3,4,6,28,29</sup>. Logo, o início de tratamento pode ser feito com qualquer uma das posologias. Em caso de controle clínico ou laboratorial insatisfatório, pode-se aumentar a dose da leuprorrelina e da triptorrelina de 3,75 mg para 7,5 mg mensal<sup>16,26</sup>. Não há estudos sobre doses maiores na ausência de adequado controle<sup>30,31</sup> nas posologias vigentes da goserrelina, não sendo recomendado neste Protocolo. O uso de leuprorrelina 45 mg e de triptorrelina 22,5 mg apresenta benefícios acerca da vantagem posológica, que pode possibilitar maior adesão ao tratamento<sup>28,29,32</sup>

### 7.3. 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.

#### 7.4. 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. A decisão de descontinuar o tratamento deve ser individualizada, sendo apropriado indagar sobre a percepção dos pais e do paciente sobre a prontidão para interromper o tratamento, pois pode-se prever que a maturação puberal será retomada dentro de meses, sendo razoável interromper a terapia em um momento em que a puberdade progrida concomitantemente com a dos pares da criança.<sup>11,13,27</sup>

### 8. MONITORAMENTO

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<sup>13</sup>. Deve-se realizar radiografia simples de mãos e punhos para monitorização da idade óssea a cada 12 meses. Nos primeiros 3 a 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 pré-puberal durante o tratamento, ou seja, abaixo do limite de detecção do método utilizado para dosagem<sup>16</sup>; a dosagem de LH após o uso de agonistas de GnRH (mensal, trimestral ou semestral) deve ser mantida em valores inferiores a 4 mUI/mL [IFMA, ICMA ou eletroquimioluminescência (electrochemiluminescence immunoassay, ECLIA)<sup>21,33-35</sup>. Em caso de adequado controle clínico-laboratorial, 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<sup>16,33</sup>.

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% a 15% dos indivíduos e, em menor proporção, podem ocasionar abscessos estéreis<sup>13,23</sup>. Raros casos de anafilaxia foram descritos. Nestas



situações, alternativas de tratamento podem ser adotadas, vide casos excepcionais. Apesar de dados limitados na literatura, não há relato de prejuízo da função ovariana ou de infertilidade após descontinuidade do tratamento <sup>3</sup>.

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 a 6 meses em relação à eficácia do tratamento e ao desenvolvimento de toxicidade aguda ou crônica.

## 9. 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<sup>16</sup>, devendo ser reservados exclusivamente para estas situações, uma vez que não atuam na fisiopatologia da PPC <sup>16</sup>. Ambos, MPA e CPA, são úteis no bloqueio da progressão da puberdade, mas não têm impacto benéfico sobre a altura final<sup>13,36</sup>. O MPA é administrado por via intramuscular (injeção de depósito) e sua dose varia de 50 mg a 150 mg mensal. É de baixo custo, porém pelo efeito semelhante aos de glicocorticoides, pode causar sintomas adversos como hipertensão e depósito de gordura troncular (hábito cushingoide).

O CPA é de uso oral, diário, e sua dose varia de 50 a 100 mg/m<sup>2</sup>/dia<sup>13</sup>. Tem efeito antiandrogênico, pode levar a quadros de ginecomastia no sexo masculino e causar efeitos gastrointestinais<sup>36</sup>. A monitorização de 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) o tratamento.

## 10. 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.





## **11. 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.

Os estados e municípios deverão manter atualizadas as informações referentes aos registros de estoque, distribuição e dispensação do(s) medicamento(s) e encaminhar estas informações ao Ministério da Saúde conforme as normativas vigentes

Os estados e municípios deverão manter atualizadas as informações referentes aos registros de estoque, distribuição e dispensação do(s) medicamento(s) e encaminhar estas informações ao Ministério da Saúde via Base Nacional de Dados de Ações e Serviços da Assistência Farmacêutica no âmbito do Sistema Único de Saúde (BNAFAR), conforme as normativas vigentes.

## **12. TERMO DE ESCLARECIMENTO E RESPONSABILIDADE**

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.



### 13. REFERÊNCIAS

1. Palmert MR, Malin H V, 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):415–423.
2. Parent A-S, Teilmann G, Juul A, Skakkebaek NE, Toppari J, Bourguignon J-P. 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):668–693.
3. Carel J-C, Eugster EA, Rogol A, Ghizzoni L, Palmert MR. Consensus statement on the use of gonadotropin-releasing hormone analogs in children. *Pediatrics.* 2009;123(4):e752–e762.
4. Saenger P, Snyder PJ, Kirkland JL, Crowley WF, Hoppin AG, Martin KA. Overview of precocious puberty. *UpToDate available from <http://www.uptodateonline.com>.* Published online 2009.
5. Tanner JM. Growth at adolescence. Published online 1962.
6. Carel J-C, Léger J. Precocious puberty. *N Engl J Med.* 2008;358(22):2366–2377.
7. Palmert MR, Boepple PA. Variation in the timing of puberty: clinical spectrum and genetic investigation. *J Clin Endocrinol Metab.* 2001;86(6):2364–2368.
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):819–825.
9. Bridges NA, Christopher JA, Hindmarsh PC, Brook CG. Sexual precocity: sex incidence and aetiology. *Arch Dis Child.* 1994;70(2):116–118.
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):1323–1328.
11. Partsch C, Heger S, Sippell WG. Management and outcome of central precocious puberty. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2002;56(2):129–148.
12. Eugster EA. Peripheral precocious puberty: causes and current management. *Horm Res Paediatr.* 2009;71(Suppl. 1):64–67.
13. Brito VN, Latronico AC, Arnhold IJP, Mendonça BB. Update on the etiology, diagnosis and therapeutic management of sexual precocity. *Arq Bras Endocrinol Metabol.* 2008;52:18–31.
14. Miranda-Lora AL, Torres-Tamayo M, Zurita-Cruz JN, et al. Diagnosis of precocious puberty: clinical guideline for the diagnosis and treatment of precocious puberty. *Bol Med Hosp Infant Mex.* 2020;77:7–14.
15. 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):375–381.
16. Brito VN, Spinola-Castro AM, Kochi C, Kopacek C, Silva PCA da, Guerra-Júnior G. Central precocious puberty: revisiting the diagnosis and therapeutic management. *Arch Endocrinol Metab.* 2016;60:163–172.
17. Resende E, Lara BHJ, 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):1424–1429.
18. Brito VN, Batista MC, Borges MF, et al. Diagnostic value of fluorometric assays in the evaluation of precocious puberty. *J Clin Endocrinol Metab.* 1999;84(10):3539–3544.
19. Neely EK, Hintz RL, Wilson DM, et al. Normal ranges for immunochemiluminometric

- gonadotropin assays. *J Pediatr*. 1995;127(1):40–46.
20. Bizzarri C, Spadoni GL, Bottaro G, 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):433–439.
  21. Brito VN, Latronico AC, Arnhold IJP, 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):4338–4342.
  22. Freire AV, Escobar ME, Gryngarten MG, et al. High diagnostic accuracy of subcutaneous T riptorelin test compared with Gn RH test for diagnosing central precocious puberty in girls. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2013;78(3):398–404.
  23. Tonini G, Marinoni S, Forleo V, Rustico M. Local reactions to luteinizing hormone releasing hormone analog therapy. *J Pediatr*. 1995;126(1):159.
  24. Monte O, Longui CA, Calliari LEP. Puberdade precoce: dilemas no diagnóstico e tratamento. *Arq Bras Endocrinol Metabol*. 2001;45(4):321–330.
  25. Herter LD, Golendziner E, Flores JAM, 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):1237–1246.
  26. Neely EK, Hintz RL, Parker B, et al. Two-year results of treatment with depot leuprolide acetate for central precocious puberty. *J Pediatr*. 1992;121(4):634–640.
  27. Bangalore Krishna K, Fuqua JS, Rogol AD, et al. Use of Gonadotropin-Releasing Hormone Analogs in Children: Update by an International Consortium. *Horm Res Paediatr*. 2019;91(6):357–372. doi:10.1159/000501336
  28. Klein KO, Freire A, Gryngarten MG, et al. Phase 3 trial of a small-volume subcutaneous 6-month duration leuprolide acetate treatment for central precocious puberty. *J Clin Endocrinol Metab*. 2020;105(10):e3660–e3671.
  29. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência T. *Acetato de leuprorrelina subcutânea 45mg para tratamento de puberdade precoce central. Relatório de Recomendação n°666.*; 2021.
  30. Isaac H, Patel L, Meyer S, 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 Paediatr*. 2007;68(4):157–163.
  31. Trueman JA, Tillmann V, Cusick CF, 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;57(2):223–230.
  32. Brasil. Ministério da Saúde S de C Tecnologia e Insumos Estratégicos. *Embonato de triptorrelina 22,5 mg administração semestral para o tratamento de puberdade precoce central. PORTARIA SCTIE/MS N° 27.*; 2022.
  33. Badaru A, Wilson DM, Bachrach LK, et al. Sequential comparisons of one-month and three-month depot leuprolide regimens in central precocious puberty. *J Clin Endocrinol Metab*. 2006;91(5):1862–1867.
  34. 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–e30.
  35. Acharya S V, 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):335–338.

36. 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.
37. Wikipedia C. Escala de Tanner. Wikipedia Foundation,inc.;2016. [https://pt.wikipedia.org/wiki/Escala\\_de\\_Tanner](https://pt.wikipedia.org/wiki/Escala_de_Tanner)

## TERMO DE ESCLARECIMENTO E RESPONSABILIDADE

MEDROXIPROGESTERONA, CIPROTERONA, GOSSERRELINA, LEUPRORRELINA E TRIPTORRELINA

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) gosserrrelina, 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:
- gosserrrelina: 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, tromboflebite.
- leuprorrelina: calorões, diarreia, distúrbios menstruais, arritmias cardíacas, palpitações, boca seca, sede, alterações do apetite, ansiedade, náusea, vômitos, distúrbios de personalidade, distúrbios 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;
- medroxiprogesterona: presença ou histórico de tromboflebite, distúrbios tromboembólicos e cerebrovasculares. Insuficiência hepática grave. Presença ou suspeita de doença maligna de órgãos genitais. Sangramento vaginal de causa não diagnosticada.
- 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:

- ( ) gosserrrelina
- ( ) leuprorrelina
- ( ) triptorrelina



- ( ) ciproterona
- ( ) medroxiprogesterona

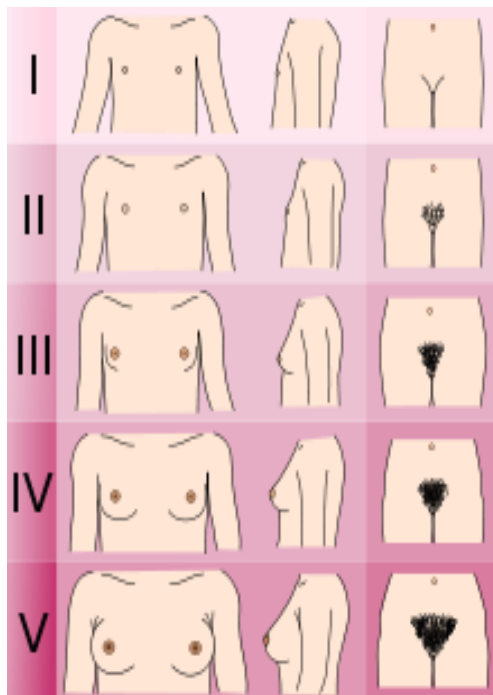
Local:		Data:	
Nome do paciente:			
Cartão Nacional de Saúde:			
Nome do responsável legal:			
Documento de identificação do responsável legal:			
_____			
Assinatura do paciente ou do responsável legal			
Médico Responsável:		CRM:	UF:
_____			
Assinatura e carimbo do médico			
Data: _____			



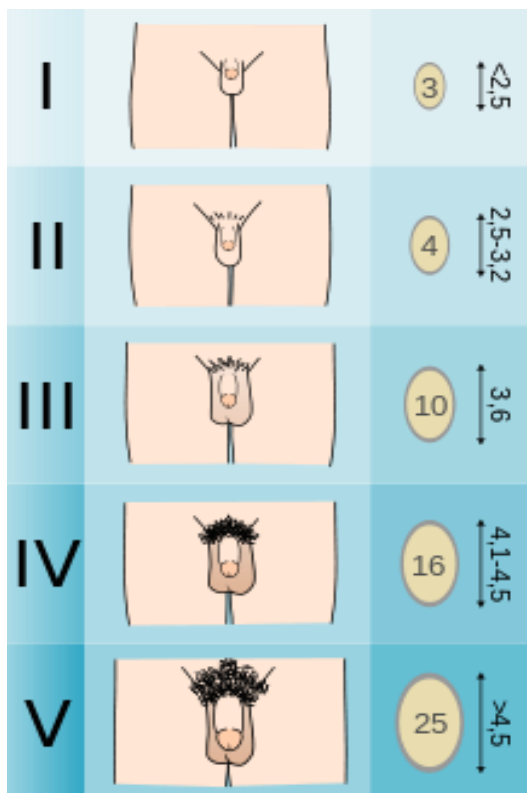
## APÊNDICE 1

### EVOLUÇÃO PUBERAL CONFORME CRITÉRIOS DE TANNER

Estágios de Tanner



A. Meninas (estádios da mama e pilificação)



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

Fonte: Wikipedia <sup>37</sup>.



## **1. ATUALIZAÇÃO DO PROTOCOLO CLÍNICO E DIRETRIZES TERAPÊUTICAS DA PUBERDADE PRECOCE CENTRAL APÓS A INCORPORAÇÃO DE NOVA APRESENTAÇÃO DO MEDICAMENTO LEUPRORRELINA E DO MEDICAMENTO EMBONATO DE TRIPTORRELINA NO SUS – VERSÃO 2022**

### **1.1. Escopo e finalidade do Protocolo**

A atualização do Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas (PCDT) da Puberdade Precoce Central foi motivada, inicialmente, pela incorporação da nova apresentação no SUS do medicamento leuprorrelina, por meio da Portaria SCTIE/MS nº 69, de 28 de outubro de 2021. Conforme Relatório de Recomendação nº 666, de 28 de setembro de 2021<sup>29</sup>, a Conitec recomendou a incorporação do acetato de leuprorrelina subcutânea 45mg para o tratamento de puberdade precoce central.

A deliberação da Conitec, conforme reportado no Relatório de Recomendação nº 666 – Acetato de leuprorrelina subcutânea 45mg para tratamento de puberdade precoce central (Portaria SCTIE/MS nº 69/2021) foi *“recomendar a incorporação no SUS do acetato de leuprorrelina subcutânea 45mg para tratamento de puberdade precoce central em pacientes com idade igual ou superior a 2 anos de idade. Além de ressaltados os benefícios acerca da vantagem posológica, que possibilitam maior adesão ao tratamento”*.

Durante a atualização do documento, ocorreu também a incorporação de nova apresentação do medicamento embonato de triptorrelina para o tratamento da puberdade precoce central, por meio da Portaria SCTIE/MS nº 27, de 16 de março de 2022

Conforme Relatório de Recomendação nº 717/2022 – a Conitec recomendou a incorporação do embonato de triptorrelina 22,5 mg para o tratamento da puberdade precoce central conforme estabelecido no Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas (PCDT), no âmbito SUS.

### **1.2. Equipe de elaboração e partes interessadas**

O Protocolo foi atualizado pela Coordenação de Gestão de Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas (CPCDT/DGITIS) com a revisão externa de especialista da área.





### 1.3. Avaliação da Subcomissão Técnica de Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas

A proposta de atualização do PCDT de puberdade precoce central foi apresentada na 97ª Reunião da Subcomissão Técnica de Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas, realizada em março de 2022. A reunião teve a presença de representantes da Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e Insumos Estratégicos em Saúde (SCTIE); Secretaria de Atenção Especializada em Saúde (SAES), Secretaria de Atenção Primária à Saúde (SAPS) e Secretaria de Vigilância em Saúde (SVS). Não houve questionamentos acerca da proposta apresentada e o PCDT foi aprovado para avaliação da Conitec.

### 1.4. Busca da evidência e recomendações

Considerando a versão vigente do PCDT da Puberdade Precoce Central (Portaria Conjunta SAES-SCTIE/MS nº 03, de 08 de junho de 2017), foi atualizado o protocolo, com foco nas informações referentes às tecnologias incorporadas, conforme relatórios da Conitec, estudos e diretrizes internacionais, mantendo-se a mesma estrutura metodológica.

A pergunta de pesquisa avaliada no momento da incorporação da nova apresentação dos medicamentos incluídos nesta atualização podem ser observadas abaixo:

#### Pergunta estruturada para elaboração do relatório de recomendação da tecnologia (PICO)

Acetato de leuprorrelina subcutânea 45mg para tratamento de puberdade precoce central	
População	Pacientes diagnosticados com puberdade precoce central (PPC)
Intervenção (tecnologia)	Pacientes diagnosticados com puberdade precoce central (PPC)
Comparação	Leuprorrelina (em qualquer dose, frequência e via de administração) ou sem comparador.

Desfechos (Outcomes)	<b>Eficácia:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Desfecho primário: <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Valor do hormônio luteinizante (LH) &lt; 4 UI/L.</li> </ul> </li> <li>• Desfechos secundários: <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Regressão dos caracteres sexuais secundários (estágios de Tanner),</li> <li>▪ Diminuição da velocidade de crescimento,</li> <li>▪ Regressão dos níveis de gonadotrofinas para valores pré-puberais,</li> <li>▪ Não progressão da idade óssea,</li> <li>▪ Satisfação com o tratamento,</li> <li>▪ Qualidade de vida.</li> </ul> </li> </ul> <b>Segurança:</b> eventos adversos.
Tipo de estudo	Revisões sistemáticas de ensaios clínicos, ensaios clínicos primários.
Pergunta: Os diferentes regimes de leuprorrelina apresentam equivalência em relação à eficácia e segurança no tratamento de pacientes com puberdade precoce central, com ênfase no regime de 45 mg subcutâneo a cada 6 meses?	

**Fonte:** Relatório Recomendação nº 666 setembro/2021<sup>29</sup>

#### Pergunta estruturada para elaboração do relatório de recomendação da tecnologia (PICO)

Embonato de triptorrelina 22,5 mg para o tratamento da puberdade precoce central	
População	Pacientes diagnosticados com puberdade precoce central (PPC)
Intervenção (tecnologia)	Triptorrelina 22,5 mg
Comparador	Em aberto
Desfechos (Outcomes)	Eficácia e segurança
Tipo de estudo	Estudo clínico, revisão sistemática com ou sem metanálise
Pergunta de pesquisa: A triptorrelina de 22,5 mg é eficaz e segura para o tratamento de puberdade precoce central?	

**Fonte:** Relatório Recomendação nº 717/2022

## 2. ATUALIZAÇÃO DO PROTOCOLO CLÍNICO E DIRETRIZES TERAPÊUTICAS DA PUBERDADE PRECOCE CENTRAL - METODOLOGIA DE BUSCA E AVALIAÇÃO DA LITERATURA - VERSÃO 2017

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 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.

