



Poder Judiciário
Estado do Espírito Santo
Núcleo de Assessoramento Técnico – NAT

PARECER TÉCNICO NAT/TJES Nº 1632/2019

Vitória, 09 de outubro de 2019

Processo nº [REDACTED]
[REDACTED] impetrado
por [REDACTED]
[REDACTED].

O presente Parecer Técnico visa atender a solicitação de informações técnicas da 3ª Vara da Fazenda Pública de Vitória – MMº. Juiz de Direito Dr. Júlio César Costa de Oliveira – sobre o medicamento: **Somatropina 12 mg/ml**.

I – RELATÓRIO

1. De acordo com inicial e documentos de origem médica remetidas a este Núcleo (parcialmente legíveis), trata-se de paciente com 15 anos, portador de CID 10: E34.3 (nanismo idiopático), com idade óssea atrasada (12 anos). Em 2018 cresceu 1,5 cm/ano. Quando iniciou uso de GH cresceu 5 cm em 4 meses após uso do medicamento.
2. Às fls. 26 consta curva de crescimento com peso e altura.
3. Teste de estímulo hormonal com clonidina realizado em 23/04/18: responsivo (negativo para deficiência do hormônio do crescimento).
4. Teste de estímulo hormonal com insulina realizado em 07/02/19: responsivo (negativo para deficiência do hormônio do crescimento).
5. Tomografia de sela turca realizada em 11/12/18: normal, sem alterações evidentes.
6. Radiografia de mãos e punhos realizada em 11/12/18 (paciente com 14 anos): idade óssea compatível com 12 anos.



Poder Judiciário
Estado do Espírito Santo
Núcleo de Assessoramento Técnico – NAT

7. Às fls. 73 consta documento médico com as seguintes informações: peso e altura do paciente: 51 kg e 160 cm. Estatura pai: 175 cm e da mãe: 162 cm.

II – ANÁLISE

DA LEGISLAÇÃO

1. Com base na diretriz de Reorientação da Assistência Farmacêutica contida no Pacto pela Saúde, publicado pela **Portaria GM/MS nº 399, de 22 de Fevereiro de 2006**, o Bloco da Assistência Farmacêutica foi definido em três componentes: (1) Componente Básico; (2) Componente de Medicamentos Estratégicos; e (3) Componente de Medicamentos de Dispensação Excepcional. Esse último componente teve a sua denominação modificada pela Portaria GM/MS nº 2981, republicada no DOU em 01 de dezembro de 2009, para Componente Especializado da Assistência Farmacêutica.
2. A **Portaria GM/MS nº 2.981, de 26 de novembro de 2009**, regulamentou o **Componente Especializado da Assistência Farmacêutica – CEAF**, como parte da Política Nacional de Assistência Farmacêutica do Sistema Único de Saúde, tendo como objetivo a busca da garantia da integralidade do tratamento medicamentoso, em nível ambulatorial, cujas linhas de cuidado estão definidas em Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas (PCDT) publicados pelo Ministério da Saúde, revogando todas as portarias vigentes, exceto as que publicaram os PCDT. Esta Portaria teve seus Art. 3º, 15º, 16º e 63º e anexos I, II, III e IV alterados e atualizados pela **Portaria GM/MS nº 3.439, de 11 de novembro de 2010** que regulamenta o elenco atual do CEAF.
3. A dispensação dos medicamentos do CEAF é realizada de acordo com o acompanhamento farmacoterapêutico previsto pelos protocolos de tratamento publicados pelo Ministério da Saúde que são desenvolvidos com base nos critérios da Medicina Baseada em Evidências e têm como objetivo estabelecer claramente os



Poder Judiciário
Estado do Espírito Santo
Núcleo de Assessoramento Técnico – NAT

critérios de diagnóstico de cada doença, o tratamento preconizado com os medicamentos disponíveis nas respectivas doses corretas, os mecanismos de controle, o acompanhamento e a verificação de resultados, e a racionalização da prescrição e do fornecimento dos medicamentos.

4. A Portaria SAS/MS N^o 110, de 10 de março de 2010 aprova o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas da deficiência do hormônio de crescimento – Hipopituitarismo.

DA PATOLOGIA

1. A **baixa estatura idiopática (BEI)** é definida como a condição na qual a altura dos indivíduos se encontra abaixo de menos dois desvios-padrão (SDS – *standard deviation score*) ou abaixo do percentil 3 da altura média para a idade, sexo e grupo populacional, na qual não foi identificada nenhuma patologia (Bryan et al. 2007). Desta forma, inclui crianças nas quais se verifique concomitantemente: - comprimento adequado para o sexo e idade gestacional ao nascimento; - fenótipo harmonioso; - velocidade de crescimento normal ou baixa; - ausência de deficit hormonais (nomeadamente deficit do hormônio do crescimento), doença orgânica crônica, patologia psiquiátrica e problemas emocionais; - estado nutricional normal (Cabezudo et al. 2006). Perante esta definição, crianças com síndromes dismórficos, como displasias esqueléticas ou síndrome de Turner e crianças pequenas para idade gestacional são excluídas, tal como aquelas com causa claramente esclarecida de baixa estatura (doença celíaca, doença inflamatória intestinal, artrite crônica juvenil, deficiência do hormônio do crescimento, hipotireoidismo, síndrome de Cushing...).
2. Estima-se que aproximadamente 80% de todas as crianças com baixa estatura na consulta de pediatria apresentam BEI. Wudy et al. (2005) desenvolveram um estudo com 220 crianças com baixa estatura, das quais 70% foram classificados com BEI, sendo que destas, 20% com atraso constitucional do crescimento e maturação, 7% com baixa estatura familiar, 30% com uma combinação das duas anteriores e 8% com “BEI



Poder Judiciário
Estado do Espírito Santo
Núcleo de Assessoramento Técnico – NAT

- propriamente dita”. Em relação à distribuição entre sexos, foi encontrada uma maior percentagem de crianças do sexo masculino. A apresentação preferencial de rapazes afetados na consulta de endocrinologia pode ficar a dever-se à maior preocupação dos pais acerca do desenvolvimento dos seus filhos do sexo masculino.
3. A avaliação de uma criança com BEI implica a determinação da altura-alvo (média das alturas parentais somando ou subtraindo 6,5cm, caso seja menino ou menina, respectivamente), a qual providencia uma estimativa da altura-alvo genética. É igualmente imprescindível a determinação da idade óssea (maturação do esqueleto), por comparação dos centros de ossificação da mão com as publicações *standard*, o que fornece uma estimativa da estatura final. Com a altura da criança, a idade cronológica e a idade óssea, a estatura prevista.
 4. Com o objetivo de rastreio, existem pelo menos três parâmetros de crescimento que devem ser avaliados: (1) comparação da altura da criança com o melhor parâmetro de referência da população disponível; (2) comparar SDS da altura com SDS da altura alvo (determinada a partir da altura parental); (3) análise da curva de crescimento da criança baseada em dados de alturas anteriores (Wit et al. 2008).
 5. A avaliação da BEI deve sempre começar com uma história clínica detalhada, incluindo a história familiar (nomeadamente, altura parental e idade de início da puberdade de ambos os pais). É importante recolher dados relativos ao peso e altura ao nascimento, assim como, história de patologia da gravidez ou da lactância, consanguinidade, prematuridade, idade de início da puberdade, história de doenças crônicas (doença celíaca, doença inflamatória intestinal, anemia, hipotireoidismo, acidose renal...), estado nutricional, desenvolvimento psicossocial e cognitivo (Cohen et al. 2008).
 6. Em todos os pacientes está protocolada a realização de raio X do punho e mão esquerda para determinação da idade óssea. O estudo da totalidade do esqueleto fica reservado para pacientes com suspeita de displasia esquelética, tais como os que apresentam proporções corporais alteradas ou um SDS da estatura substancialmente inferior ao SDS da altura-alvo (Cohen et al. 2008).



Poder Judiciário
Estado do Espírito Santo
Núcleo de Assessoramento Técnico – NAT

7. Nos pacientes nos quais a história clínica e exames não tenham sugerido nenhum diagnóstico em particular, está indicada a realização de exames laboratoriais, relativamente aos quais não existe consenso. No entanto, o mais preconizado inclui hemograma, testes de função hepática, alanina-aminotransferase e aspartato aminotransferase, electrólitos, creatinina, rastreio de doença celíaca (anticorpos antitransglutaminase), TSH e T4. O cariótipo deve ser realizado em todas as meninas e em meninos com alterações genitais. A exclusão do deficit de HC (com testes de estimulação da HC) deve ser realizado apenas em indivíduos com baixa estatura associada a desaceleração do crescimento, atraso marcado da idade óssea ou níveis baixos de IGF-1.

DO TRATAMENTO

1. O tratamento de crianças e adolescentes com **BEI** baseia-se na crença de que a baixa estatura é uma característica física não desejável associada a problemas de adaptação e a diminuição da qualidade de vida. Neste sentido, a terapêutica é encarada como um meio para otimizar a estatura final e, conseqüentemente, aumentar a qualidade de vida (Sandberg e Colsman 2005, Ross et al. 2004).
2. Na decisão terapêutica de pacientes com BEI diversos aspectos devem ser considerados, entre os quais a gravidade da baixa estatura, o prognóstico da estatura final, bem como os aspectos psicossociais que envolvem o paciente e a família (Longui 2008). Desta forma, a idade e a estatura são tidas como critérios para a decisão de iniciar a terapêutica. Contudo, os *cut-offs* variarão de acordo com o fármaco a utilizar e com as políticas da saúde de cada país.
3. O tratamento com hormônio do crescimento (HC) deve ser considerado em crianças com -2 SDS a -3 SDS abaixo da média, idealmente entre os 5 anos de idade e o início da puberdade. A estatura prevista em função da idade óssea também deve ser tida em conta, já que em indivíduos com atraso constitucional do crescimento e da puberdade



Poder Judiciário
Estado do Espírito Santo
Núcleo de Assessoramento Técnico – NAT

- em que a altura prevista seja normal, não está indicado o tratamento com HC. Não existem atualmente critérios bioquímicos definidos como indicadores para iniciar terapêutica com HC (Cohen et al. 2008).
4. O que parece mais consensual é que a terapêutica não deve ser recomendada a crianças às quais a sua altura não suscita preocupação. Em alternativa, o médico deve considerar tratamento médico e/ou psicológico a todos os indivíduos que parecem sofrer com a sua baixa estatura (Cohen et al. 2008, Wit et al. 2007).
 5. Desta forma, entre 5% a 9% dos 3% que representam a população baixa podem ser recomendados para o tratamento com HC, o que constitui cerca de 0,2% da população infantil (Bryant et al. 2009). O principal objetivo do tratamento é alcançar uma estatura normal na idade adulta. Um objetivo secundário será atingir uma altura normal durante a infância (Cohen et al. 2008).
 6. A terapia com Hormônio do Crescimento recombinante foi aprovada pela *Food and Drug Administration* (FDA) para o tratamento da BEI em 2003. No entanto, atualmente, o seu uso ainda não foi aprovado pela *European Medicines Agency* (EMA) como opção terapêutica para a BEI. A dose empregue é geralmente suprafisiológica, normalmente 0,33 mg/Kg/semana (9-10 mg/m²/semana) e para uma maior aproximação das flutuações naturais da HC, deve ser administrada à noite (Bryant et al. 2009).
 7. Ao fim de um ano de tratamento deve ser avaliada a resposta individual à HC. Para que seja considerado bem-sucedido deve ser verificada uma variação superior a 0,3-0,5 no SDS da estatura (de acordo com a idade), um incremento superior a 3 cm por ano na velocidade de crescimento ou um SDS da velocidade de crescimento maior que +1 (Cohen et al. 2008).
 8. No entanto, ainda antes do início da terapêutica podem ser definidos parâmetros que predizem uma resposta favorável à HC, tais como o atraso da idade óssea e uma maior discrepância entre a estatura atual e a estatura prevista para a idade adulta. A idade



Poder Judiciário
Estado do Espírito Santo
Núcleo de Assessoramento Técnico – NAT

precoce de início do tratamento, o peso da criança, uma resposta favorável durante o primeiro ano e a elevação do IGF-1 são igualmente tidos como factores preditivos do sucesso terapêutico. Parâmetros como a dose, a duração e a periodicidade do tratamento estão também implicados na resposta individual à HC (Cohen et al. 2008, Leschek et al. 2004, Wit e Rekers-Mombarg 2002).

9. Todas as crianças sob terapêutica com HC devem ser monitorizadas para altura, peso, estado e desenvolvimento pubertário e surgimento de efeitos colaterais com uma periodicidade de 3 a 6 meses. Anualmente deve ser determinada a idade óssea, o SDS da velocidade de crescimento e o SDS da estatura (Cohen et al. 2008).
10. Os níveis de IGF-1 e de IGFBP-3 devem ser determinados semestralmente. O IGF-1 é útil para determinar a adesão e segurança do tratamento, tal como a sensibilidade à HC. Os seus níveis devem ser mantidos na faixa normal através do ajuste da dose de HC com vista a diminuir potenciais efeitos colaterais (Cohen et al. 2007). Não devem ser desconsiderados os aspectos psicológicos, devendo o médico ter o cuidado de obter a impressão das crianças tratadas com HC quanto às injeções diárias (Wit et al. 2008).
11. Ao fim de um ano deve ser tomada a decisão de manutenção do tratamento, alteração da dose ou suspensão da terapêutica. Com a administração de HC espera-se obter um aumento no SDS da altura e da velocidade de crescimento.

DO PLEITO

1. **Somatropina:** trata-se de hormônio de crescimento humano biossintético obtido por tecnologia de DNA recombinante, indicado para:
 - I – Tratamento, a longo prazo, em crianças com alterações do crescimento devido deficiência de hormônio de crescimento (somatropina). Deve-se efetuar o diagnóstico através de provas da função hipofisária antes da administração do medicamento;



Poder Judiciário
Estado do Espírito Santo
Núcleo de Assessoramento Técnico – NAT

II – Síndrome de Turner;

III – Retardo no crescimento em crianças na fase pré-puberal devido à doença renal crônica.

IV – Tratamento de adultos com deficiência de hormônio de crescimento, com doença hipotalâmica hipofisária conhecida (qualquer eixo deficiente exceto para prolactina) e cuja deficiência intensa do hormônio de crescimento tenha sido demonstrada por dois diferentes testes dinâmicos de estímulo do hormônio de crescimento. Os testes para averiguação da deficiência de hormônio de crescimento devem ser realizados após a instituição de terapia de reposição adequada para qualquer outro eixo. Pacientes cuja deficiência de hormônio de crescimento tenha se manifestado na infância devem ser reavaliados na idade adulta e a deficiência deve ser confirmada por dois testes dinâmicos.

III – DISCUSSÃO

1. O medicamento **Somatropina** encontra-se padronizado na Relação Nacional de Medicamentos Essenciais (RENAME), do Componente Especializado da Assistência Farmacêutica, nas apresentações 4UI e 12UI frasco ampola, estando contemplado no Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas do Ministério da Saúde. Todavia, ressalta-se que o mesmo é disponibilizado nas Farmácias do Componente Especializado da Assistência Farmacêutica (CEAF), da rede estadual de saúde (Farmácias Cidadãs Estaduais), apenas aos pacientes que apresentam diagnóstico de **deficiência de hormônio de crescimento (hipopituitarismo)** ou **Síndrome de Turner**.
2. Quanto à **Somatropina**, pontua-se que são estabelecidos alguns critérios de inclusão para a utilização do hormônio do crescimento – Somatropina – na rede pública de saúde, devendo esses pacientes apresentarem diagnóstico de deficiência de GH, sendo necessário apresentar as seguintes informações para confirmação diagnóstica:
 - idade, peso e altura atuais;



Poder Judiciário
Estado do Espírito Santo
Núcleo de Assessoramento Técnico – NAT

- peso e comprimento ao nascer, idade gestacional*;
 - velocidade de crescimento no último ano ou curva de crescimento (preferencial) em crianças com mais de 2 anos;
 - estadiamento puberal;
 - altura dos pais biológicos*;
 - raio X de mãos e punhos para a idade óssea;
 - IGF-1, glicemia, TSH e T4 total ou livre (e demais exames do eixo hipofisário no caso de pan-hipopituitarismo) e as reposições hormonais realizadas; exame de imagem (RM de hipófise, preferencialmente);
 - 2 testes para GH com data e estímulos diferentes (informar se realizado *priming* com estradiol ou testosterona. Em casos com alterações anatômicas, pode-se aceitar 1 teste);
 - 1 ou mais testes em lactentes com sinais e sintomas de deficiência de GH/hipopituitarismo (hipoglicemia, icterícia prolongada, micropênis, defeitos de linha média).
 - * Na impossibilidade de fornecer tais dados, em casos de crianças adotivas, por exemplo, justificar a não inclusão dos mesmos.
3. A deficiência de hormônio de crescimento (DGH), também chamado de hipopituitarismo, é caracterizada por uma combinação de anormalidades antropométricas, clínicas, bioquímicas e metabólicas, causadas, diretamente, pela secreção deficiente de hormônio de crescimento (GH) e, indiretamente, pela redução na geração de hormônios e fatores de crescimento GH dependentes, que são corrigidas pela adequada reposição com GH recombinante humano (hGH).
4. Cabe reforçar que os medicamentos do Componente Especializado padronizados no SUS, segundo portaria GM/MS nº 3439 de 11/11/2010, devem seguir os Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas do Ministério da Saúde, que são construídos com



Poder Judiciário
Estado do Espírito Santo
Núcleo de Assessoramento Técnico – NAT

base nas mais robustas e atuais evidências científicas disponíveis na literatura científica.

5. A anamnese da criança portadora de baixa estatura deve ser minuciosa, de forma que alguns aspectos na história são peculiares e por isso devem ser identificados: crescimento, desenvolvimento neuropsicomotor, história alimentar, período gestacional e neonatal, passado mórbido, antecedentes familiares, dinâmica das relações familiares e estimulação ambiental e até mesmo medicamentos, já que principalmente corticoides, são utilizadas com muita frequência pela população e o uso desses medicamentos por longo período pode influir no crescimento.
6. **Os testes provocativos envolvem estímulos como administração de insulina, clonidina, levodopa e glucagon, conforme protocolos específicos.** O teste com hipoglicemia insulínica não deve ser realizado em crianças com história de convulsões, cardiopatias ou com menos de 20 kg. As técnicas que utilizam anticorpos monoclonais, como quimioluminescência e imunofluorimetria, são as mais utilizadas, e o ponto de corte utilizado é uma concentração de GH inferior a 5 ng/ml.
7. Frisa-se que, para a confirmação da deficiência do hormônio do crescimento, justificando assim a sua reposição (uso da Somatropina), é necessário além de descartar as outras possíveis causas de baixa estatura, realizar testes provocativos da secreção de GH, que envolvem estímulos como a administração de glucagon, insulina, clonidina e levodopa, conforme protocolos específicos, sendo incluído no protocolo do Ministério da Saúde o paciente que, dentre outros critérios, apresente resultado anormal em 2 destes.
8. No presente caso, consta na inicial e documento médico informação de “trata-se de paciente com 15 anos, portador de CID 10: E34.3 (nanismo idiopático), com idade óssea atrasada (12 anos). Em 2018 cresceu 1,5 cm/ano. Quando iniciou uso de GH cresceu 5 cm em 4 meses após uso do medicamento”. Consta nos autos teste de estímulo com clonidina e insulina responsivos (negativo para deficiência do hormônio do crescimento), tomografia de sela turca normal, sem alterações evidentes, e



Poder Judiciário
Estado do Espírito Santo
Núcleo de Assessoramento Técnico – NAT

radiografia de mãos e punhos, com idade óssea compatível com 12 anos. **Ou seja, o paciente não se enquadra nos critérios definidos em Protocolo clínico para dispensação do medicamento ora pleiteado.**

9. **Frisa-se que, para a confirmação da deficiência do hormônio do crescimento, justificando assim a sua reposição (uso da Somatropina), é necessário além de descartar as outras possíveis causas de baixa estatura, realizar testes provocativos da secreção de GH, que envolvem estímulos como a administração de glucagon, insulina, clonidina e levodopa, conforme protocolos específicos, sendo incluído no protocolo do Ministério da Saúde o paciente que, dentre outros critérios, apresente resultado anormal em 2 destes.**
10. Reforçamos que, conforme o tópico “tratamento” do presente parecer técnico-científico”, o que parece mais consensual é que a **terapêutica não deve ser recomendada a crianças às quais a sua altura não suscita preocupação. Em alternativa, o médico deve considerar tratamento médico e/ou psicológico a todos os indivíduos que parecem sofrer com a sua baixa estatura.**
11. Deve-se ainda ponderar que a eficácia do hormônio do crescimento (GH) em promover ganho estatural satisfatório é maior quando iniciado nas fases precoces do desenvolvimento puberal, adicionando ganho médio de 4 a 5 cm na estatura final. **No entanto, a tentativa de tratamento com GH em pacientes já em plena fase puberal apresenta baixa eficiência. Assim, deve-se considerar a idade atual do paciente (15 anos de idade).**

IV – CONCLUSÃO

1. Frente ao exposto, em relação ao medicamento **Somatropina**, apesar de ficar demonstrado que o requerente apresentou melhora na velocidade de crescimento após início do uso do medicamento pleiteado, porém considerando a estatura dos pais



Poder Judiciário
Estado do Espírito Santo
Núcleo de Assessoramento Técnico – NAT

biológicos, considerando a idade atual do requerente (15 anos), considerando que não foram remetidas informações se foram descartadas todas as outras possibilidades de baixa estatura, e por fim considerando que o uso da Somatropina em pacientes que não tenham indicação comprovada pode acarretar efeitos adversos; **entende-se que, com base apenas nos documentos encaminhados a este Núcleo, não é possível afirmar acerca da imprescindibilidade do medicamento ora pleiteado para o caso do paciente em questão.**

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

REFERÊNCIAS

ESPÍRITO SANTO. Secretaria Estadual de Saúde. Gerência Estadual de Assistência Farmacêutica (GEAF). Informação do Centro de Informação sobre medicamentos número 105/2007 [LUPRON® (acetato de leuprolida): contraindicação em crianças]. Vitória, julho 2011.

FUCHS, Flávio Danni & WANNMACHER, Lenita. Farmacologia Clínica: Fundamentos da terapêutica racional. 3. ed.. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan. 2006. p. 578-9, 582-3.

PROJETO DIRETRIZES. Sociedade Brasileira de Pediatria e Sociedade Brasileira de



Poder Judiciário
Estado do Espírito Santo
Núcleo de Assessoramento Técnico – NAT

Endocrinologia e Metabologia. Baixa Estatura por Deficiência do Hormônio de Crescimento: Tratamento. Disponível em: <http://www.projtodiretrizes.org.br/4_volume/02-baixaesta.pdf>. Acesso em: 09 outubro 2019.

SOMATROPINA. Bula do medicamento Hormotrop®. Disponível em: <[http://www4.anvisa.gov.br/base/visadoc/BM/BM\[36054-1-17683\].PDF](http://www4.anvisa.gov.br/base/visadoc/BM/BM[36054-1-17683].PDF)>. Acesso em: 09 outubro 2019.

DISTRITO FEDERAL. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos. Relação Nacional de Medicamentos Essenciais – RENAME. Brasília: Ministério da Saúde, 2018.

ABORDAGEM DIAGNÓSTICA E TERAPÊUTICA DA BAIXA ESTATURA IDIOPÁTICA, Inês Maria Ribeiro de Castro Ferreira, Disponível em: <<http://repositorio.aberto.up.pt/bitstream/10216/21071/2/Abordagem%20diagnostica%20e%20terapeutica%20da%20baixa%20estatura%20idiopatica.pdf>>. Acesso em: 09 outubro 2019.

ABORDAGEM INICIAL DA BAIXA ESTATURA PARA O PEDIATRA GERAL: REVISÃO DE LITERATURA, Thalita Fonseca Lima, São Paulo, 2011. Disponível em: <<http://www.google.com.br/url?url=http://sms.sp.bvs.br/lildbi/docsonline/get.php%3Fid%3D2317&rct=j&frm=1&q=&esrc=s&sa=U&ved=oahUKEwjE2O7Wnp3MAhULHZAKHbJkB PoQFggWMAA&usg=AFQjCNF2eJFghCFnER58NJfmpYimf6Zw5w>>. Acesso em: 09 outubro 2019.

BRASIL. Ministério da Saúde. Puberdade precoce central. Protocolo clínico e diretrizes terapêuticas. Portaria SAS/MS no 111, de 23 de abril de 2010. Disponível em: <http://portal.saude.gov.br/portal/arquivos/pdf/pcdt_puberdade_precoce_central_livro_2010.pdf>. Acesso em: 09 outubro 2019.