

Triptorelina de libertação prolongada (11,25 mg) no tratamento da puberdade precoce central – avaliação de dois casos clínicos

Three-month sustained-release triptorelin (11,25 mg) in the treatment of central precocious puberty - evaluation of two clinical cases

Joana Grenha¹, Andreia Teles², Jorge Sales Marques³, Rosa Arménia Campos³

¹ Interna de Formação Específica de Pediatria, Serviço de Pediatria – Centro Hospitalar de Vila Nova de Gaia e Espinho, EPE

² Assistente Hospitalar, Serviço de Pediatria – Centro Hospitalar de Vila Nova de Gaia e Espinho, EPE

³ Assistente Hospitalar Graduado, Serviço de Pediatria – Centro Hospitalar de Vila Nova de Gaia e Espinho, EPE

Correspondência: Joana Raquel Senra Grenha Rodrigues Pereira › Centro Hospitalar de Vila Nova de Gaia e Espinho, EPE › Rua Dr. Francisco Sá Carneiro › 4400-129 VILA NOVA DE GAIA › Portugal › joanagrenha@gmail.com

RESUMO

A Puberdade Precoce (PP) é definida classicamente pelo início do desenvolvimento pubertário antes dos oito anos no sexo feminino e dos nove anos no sexo masculino.

A Puberdade Precoce Central (PPC) resulta da activação da libertação das gonadotrofinas hipofisárias pela hormona libertadora de gonadotrofinas (GnRH) e é responsável por 80% dos casos de PP. É uma condição rara, mais frequente no sexo feminino. Pode ser idiopática ou secundária a patologia do Sistema Nervoso Central (SNC).

A PPC é caracterizada pelo aparecimento precoce de caracteres sexuais secundários, velocidade de crescimento e maturação óssea aceleradas, resultando em perda do potencial de estatura na idade adulta.

Uma combinação de sinais clínicos, imagiológicos – Ressonância Magnética Nuclear (RMN) cerebral, ecografia pélvica nas meninas e testicular nos meninos – idade óssea e estudos hormonais são importantes para o diagnóstico e prognóstico da patologia.

Os objectivos do tratamento são tratar a causa subjacente quando conhecida, travar a progressão dos caracteres sexuais secundários, prevenir problemas psico-sociais/comportamentais e evitar o comprometimento do potencial de crescimento da criança.

A PPC é tratada com análogos de libertação lenta da GnRH (Triptorelina e Leuprorelina), com injeções mensais. Recentemente foi estudada uma nova formulação de Triptorelina de libertação lenta (*depot*), administrada sob a forma de injeção trimestral. Os resultados demonstraram uma elevada eficácia, sem efeitos secundários.

Neste artigo são apresentados dois casos de PPC submetidos a tratamento com Triptorelina *depot*, formulação a três meses. Os resultados confirmam a eficácia, tolerabilidade e aceitação desta forma de tratamento.

PALAVRAS-CHAVE

Puberdade precoce central; Tratamento; Triptorelina *depot*.

ABSTRACT

Precocious puberty (PP) is classically defined as development of sexual characteristics before the age of eighth years in girls and nine years in boys.

Central precocious puberty (CPP) is the consequence of increased stimulation of the release of pituitary gonadotropins by the gonadotropin-releasing hormone (GnRH) and accounts for 80% of PP cases. Is a rare condition more frequent in girls than in boys. It can be idiopathic or a consequence of a central nervous system pathology.

CPP is characterized by early pubertal changes, the acceleration of growth velocity and rapid bone maturation that often results in reduced adult height.

A combination of clinical and imagiologic signs (nuclear magnetic resonance imaging brain, pelvic echography in girls, testicular ecography in boys, bone age) and hormonal data are important to diagnose CPP and make a judgment concerning progression and prognosis.

The aims of the treatment are to treat the underlying cause if known, stop the progression of secondary sex characteristics, to avoid psychosocial/behavioral problems and to increase final adult height.

CPP is treated with low-release GnRH analogues (Triptorelina and Leuprorelin), by once-a month injections. Recently it has been studied a new 3-month depot formulation of Triptorelina, administered as quarterly injections. The results demonstrated a high efficacy, with no important secondary effects.

In this article two cases of CPP treated with three month depot formulation of triptorelina are presented. The results confirm the efficacy, tolerability and acceptability of this new treatment.

KEYWORDS

Central precocious puberty; Treatment; Triptorelina depot.

INTRODUÇÃO

A puberdade precoce (PP) é definida na comunidade europeia pelo aparecimento de caracteres sexuais secundários antes dos oito anos de idade no sexo feminino e dos nove anos no sexo masculino^{1,2,3,4}. É uma condição rara, com incidência superior no sexo feminino⁵.

A PP divide-se em central (PPC) ou periférica (PPP). Na PPC o aparecimento de caracteres sexuais secundários deve-se à activação do eixo hipotálamo-hipófise-gónadas, sendo por isso dependente de hormona libertadora de gonadotrofinas (GnRH)⁶. Representa cerca de 80% dos casos de puberdade precoce⁴; pode ser idiopática ou secundária a patologia orgânica, sobretudo do SNC^{7,8}.

As crianças com PP apresentam idade óssea avançada e velocidade de crescimen-

to acelerada, por vezes manifestações prévias aos primeiros sinais de desenvolvimento pubertário. A presença de lesões cutâneas hiperpigmentadas pode sugerir o diagnóstico de Neurofibromatose ou Síndrome de McCune-Albright⁹.

O método de diagnóstico de eleição da PPC é a determinação das hormonas hipofisárias luteínica (LH) e folículo-estimulante (FSH) após estimulação com GnRH ou hormona de libertação agonista de GnRH. Níveis basais de LH superiores a 0,6 IU/L e pico de LH após estimulação com GnRH superior a 5-8 IU/L são indicativos de PPC; a relação LH/FSH >1 é também mais frequente em indivíduos púberes^{5,7,8,9,10}.

Os principais objectivos do tratamento da PPC são a supressão da secreção das gonadotrofinas e consequentemente dos esteróides sexuais de forma a inibir a pro-

gressão ou mesmo obter a regressão dos caracteres sexuais, desacelerar a maturação óssea e normalizar a velocidade de crescimento, preservando o potencial de estatura final na idade adulta⁷.

A supressão hormonal adequada é normalmente conseguida através de tratamentos mensais com análogos de GnRH de libertação lenta^{11,12,13}. Os fármacos mais utilizados são a Triptorelina e Leuprolide *depot*, mais eficazes na supressão hormonal e na preservação da estatura final comparativamente às formulações de acção rápida, administradas várias vezes por dia^{11,14}.

Uma formulação mais recente de triptorelina *depot* de administração trimestral é utilizada em vários países no tratamento do cancro prostático e na endometriose¹⁵.

Em 2006 foi realizado um estudo multicêntrico europeu com o objectivo de avaliar a inibição do eixo hipofisário-gonadal em crianças com PPC submetidas a tratamento com injeções trimestrais de triptorelina *depot* (11,25 mg). Os resultados revelaram uma eficácia semelhante à obtida com as formulações de administração mensal referidas noutros estudos, com boa tolerabilidade^{12,15,16,17}.

Descrevem-se dois casos clínicos com o diagnóstico de PPC submetidos a terapêutica com triptorelina *depot* de administração trimestral.

DESCRIÇÃO DOS CASOS

CASO CLÍNICO Nº1

Criança com cinco anos e cinco meses do sexo masculino enviado à consulta de Endocrinologia Pediátrica do Centro Hospitalar de Vila Nova de Gaia e Espinho, EPE (CHVNGE) em Fevereiro de 2007 por suspeita de puberdade precoce.

A mãe referia aumento do tamanho do pénis com três meses de evolução associado a erecção fácil, testículos retrácteis e aparecimento de pêlo púbico cerca de duas sema-

nas antes da consulta.

Dos antecedentes pessoais de referir história de atopia com necessidade de corticoterapia inalada e Alergia às Proteínas do Leite de Vaca até aos três anos. Verificou-se aos seis meses uma involução das curvas ponderal e estatural (do percentil 50 para canal de percentis 5-10 e do canal de percentis 25-50 para 10-25, respectivamente). Sem outros antecedentes patológicos de relevo.

Sem história familiar de puberdade precoce ou outra patologia relevante. Estatura alvo familiar de 171,5 cm (percentil 10-25).

À data da primeira consulta apresentava um peso de 18,4 kg (percentil 25-50) e estatura de 107 cm (percentil 25), com velocidade de crescimento de 9cm/ano (superior ao p97). Apresentava volume testicular de 6cm³, comprimento peniano de 9cm (superior ao p90)¹⁸ e pêlo púbico grau II de Tanner. Sem pêlo axilar e sem outros sinais de puberdade. Exame neurológico normal e sem outras alterações ao exame objectivo. Desenvolvimento psicomotor adequado à idade.

O estudo analítico com hemograma e bioquímica alargada foi normal e os marcadores tumorais negativos. O nível de testosterona total era de 1,48 pg/ml – valor púbere (valor de referência de 0,03 a 0,32 pg/ml) com restantes hormonas supra-renais e tiroideias normais.

A prova de LHRH revelou resposta púbere de predomínio da resposta LH: LH basal de 0,6 mUI/mL, aos 30 minutos de 16,1 mUI/mL, aos 60 minutos de 15,2 mUI/mL, aos 90 minutos de 10,3 mUI/mL e aos 120 minutos de 6,6 mUI/m (figura nº 1).

Realizou uma ecografia testicular que revelou testículos de contornos regulares, textura homogénea e vascularização preservada com dimensões aumentadas (testículo direito com 2,2cm e esquerdo com 2,4cm – volume esperado de 0,5cm). A ecografia abdominal e a RMN cerebral não revelaram alterações e apresentava uma idade óssea de quatro anos.

FIGURA Nº 1: Níveis de LH e FSH após prova de estimulação com LHRH

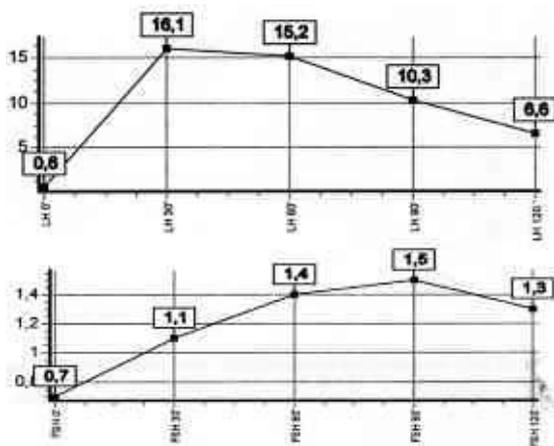
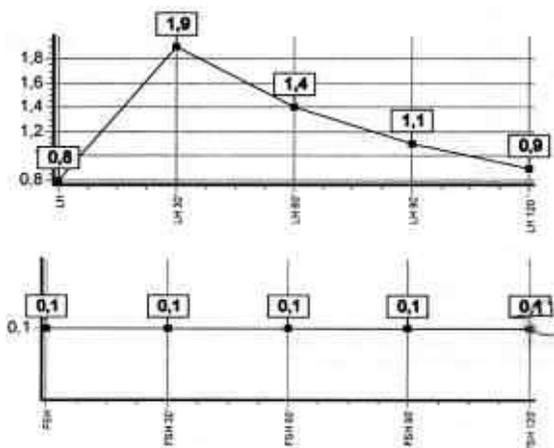


FIGURA Nº 2: Níveis de LH e FSH após prova de estimulação com LHRH (6 meses após início tratamento)



Com o estudo efectuado foi feito o diagnóstico de PPC idiopática.

Três meses depois iniciou tratamento com Triptorelina *depot* 11,25 mg (Decapeptil®) - uma injeção intramuscular trimestralmente.

Após seis meses de tratamento (duas administrações de Triptorelina 11,25 mg) a prova de LHRH revelou resposta pré-púbere (figura nº 2).

Foram feitas reavaliações clínicas e analíticas seriadas: no primeiro ano de tratamento a velocidade de crescimento foi de 8cm (superior ao p97); aos 7 e 8 anos a velocidade de crescimento foi de 6 cm/ano (p50-75). Não se verificou progressão dos caracteres sexuais; os estudos endocrinológicos e imagiológicos anuais de controlo manteve-

ram-se normais. O tratamento decorreu sem intercorrências, com boa tolerabilidade.

Actualmente, depois de quatro anos de terapêutica - aos nove anos e dez meses - a criança apresenta uma idade óssea concordante com idade cronológica, prova de LHRH pré-púbere e estudo endocrinológico alargado sem alterações. A testosterona total encontra-se em valores pré-púberes. Apresenta uma estatura no percentil 50, velocidade de crescimento de 6cm/ano (p 75-90), IMC de 15, volume testicular de 6cm³, raiz dorsal peniana de 9cm e escasso pêlo púbico.

Mantém tratamento trimestral com Triptorelina *depot*.

CASO Nº 2

Criança de sete anos de idade do sexo feminino, previamente saudável, enviada à consulta de Endocrinologia Pediátrica do CHVNGE em Junho de 2008 por telarca e pubarca.

A mãe referia aparecimento de pêlo púbico e desenvolvimento mamário com início aos seis anos e dez meses e com rápida progressão.

Dos antecedentes pessoais de referir evolução ponderal no percentil 75-90 e estatural no percentil 75. Etapas do desenvolvimento psicomotor cumpridas em idade adequada.

Estatura alvo familiar de 163,5 cm (percentil 50).

A mãe, saudável, teria tido a menarca aos 14 anos. Sem patologia familiar relevante.

Na primeira consulta foram objectivados botão mamário bilateral e pêlo púbico com distribuição compatível com o estadio II de Tanner. Sem pelo axilar, exame neurológico normal, sem outras alterações ao exame físico.

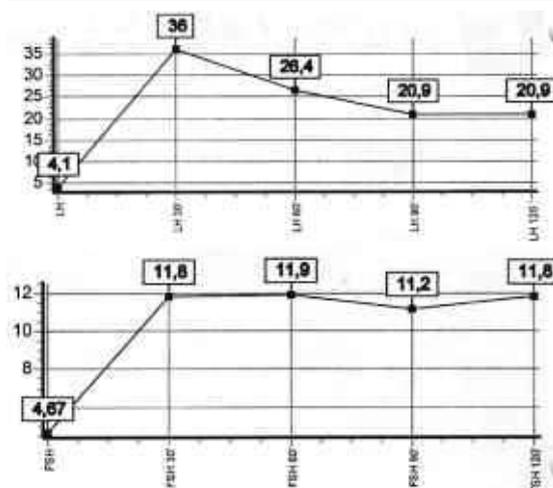
O estudo analítico inicial com hemograma e bioquímica foi normal, bem como o estudo endocrinológico. A ecografia pélvica revelava um útero com diâmetro longitudi-

nal de 45mm e presença de ecos endometriais; o ovário direito apresentava um volume de 4 ml e o esquerdo de 4,3 ml. A idade óssea era concordante com a idade cronológica. Manteve vigilância em consulta trimestral, sem terapêutica.

Aos sete anos e seis meses foram objectivados pelo púbico e desenvolvimento mamário concordantes com estadio III de Tanner. Apresentava uma velocidade de crescimento de 5,6cm em seis meses (superior ao percentil 97) e idade óssea avançada em dois anos e meio.

A RMN cerebral não revelou alterações. A prova de LHRH revelou uma resposta púber: níveis de LH de 36 mUI/ml e FSH de 11,8 mUI/ml aos 30 min (figura nº 3).

FIGURA Nº 3: Níveis de LH e FSH após prova de estimulação com LHRH



Aos sete anos e nove meses iniciou tratamento com injeções intra-musculares trimestrais de Triptorelina *depot* 11,25 mg (Decapeptil®).

Depois de seis meses sob tratamento verificou-se paragem na progressão dos caracteres sexuais, apresentando um estadio de Tanner PIII BIII, sem pêlo axilar e sem menarca. Os níveis de LH e FSH eram pré-púberes (quadro nº I). A velocidade de crescimento ao fim do primeiro ano foi de 6,5cm (percentil 90) e ao fim do segundo ano de 5cm (percentil 25).

QUADRO Nº I – Níveis de LH e FSH após estimulação com LHRH (6 meses após tratamento)

07/2010	LH	FSH
0 min	0,3 mUI/mL	0,8 mUI/mL
30 min	0,7mUI/mL	1,2 mUI/mL
60 min	0,4 mUI/mL	1,1 mUI/mL
90 min	0,4 mUI/mL	1,0 mUI/mL
120 min	0,3 mUI/mL	0,9 mUI/mL

Não se registaram intercorrências durante o tratamento. As reavaliações clínicas e analíticas com estudo endocrinológico periódicas revelaram-se normais.

Na última reavaliação efectuada, aos nove anos e dez meses, apresentava peso e estatura no canal de percentis 75-90 com velocidade de crescimento no percentil 25, sem progressão dos caracteres sexuais. Os níveis de LH e FSH após estimulação com LHRH mantêm-se pré-púberes. Encontra-se actualmente sob tratamento trimestral com Triptorelina *depot*.

COMENTÁRIO

A PP tem uma incidência estimada de 1:5000 a 1:10000 com uma prevalência 3 a 23 vezes superior no sexo feminino¹⁹.

Nas últimas décadas tem-se verificado uma maior precocidade no início da puberdade e autores norte-americanos pretendem antecipar o limite da idade de PP para os sete anos em raparigas anglo-saxónicas e seis anos em afro-americanas^{1,20}.

A definição de limites de idade apropriados é crucial para um correcto diagnóstico e intervenção terapêutica^{4,21}.

A PP divide-se em dois grupos: puberdade precoce central (PPC) e puberdade precoce periférica (PPP). Este último tipo deve-se à produção das hormonas sexuais independente das gonadotrofinas por tumores adrenais, gonadais ou exposição a esteróides exógenos^{6,8,9,11}.

Na maioria dos casos a PP é de causa central e destas é mais frequentemente idiopática no sexo feminino; no sexo masculino é secundária a patologia orgânica em cerca

de 50% dos casos. A secreção de GnRH pode ser consequência de lesões neoplásicas, hidrocefalia, traumatismo crânio-encefálico, asfixia peri-natal, infecções do SNC, quimioterapia ou radioterapia do SNC, síndromes epilépticas ou hipotireoidismo^{6,7,8}.

Apesar de não existir nenhum algoritmo de abordagem baseado na evidência, a avaliação etiológica e potencial de progressão é recomendada em todos os rapazes com PP e nas raparigas com desenvolvimento mamário no estadio III de Tanner ou no estadio II com critérios adicionais como velocidade de crescimento acelerada, disfunção do SNC ou PPP⁹. É importante a distinção entre puberdade precoce progressiva de não progressiva através de avaliações seriadas^{9,11}.

As concentrações de LH e FSH são pouco úteis como marcadores de início da puberdade; no entanto são importantes na distinção da sua etiologia: central ou periférica. A elevação das hormonas sexuais é pouco sensível no diagnóstico. No entanto a testosterona, ao contrário do estradiol é um bom indicador do início da puberdade no rapaz^{6,7,9,11}.

Nas raparigas deve ser realizada uma ecografia pélvica com medição da espessura uterina e do volume dos anexos; nos rapazes deve ser realizada uma ecografia testicular^{6,19,22}.

Deve ser realizada uma RMN cerebral a todos os rapazes com PPC pelo risco elevado de patologia orgânica^{6,19}. Nas raparigas, apesar de ainda ser controverso, há autores que mais recentemente defendem a realização criteriosa de imagem cerebral. O risco de lesão intracraniana oculta é elevado em casos de início pubertário antes dos 6 anos, presença de alterações no exame neurológico e rápida evolução do desenvolvimento pubertário²².

Mesmo nos casos idiopáticos existem importantes consequências resultantes do início precoce do desenvolvimento sexual: a perda de estatura geneticamente determinada na idade adulta por encerramento preco-

ce das epífises sobretudo nos casos mais precoces, menarca precoce nas meninas e problemas psico-sociais em ambos os sexos^{6,11,12}.

Não existe consenso acerca dos critérios absolutos para tratamento. Cada uma das variáveis consideradas (idade de início pubertário, idade óssea, diminuição da estatura previsível e resposta puberal a estimulação com GnRH) não está ainda bem definida^{6,11,23}. A maioria dos autores considera que nas raparigas quando a puberdade é progressiva com início antes dos sete anos a decisão é mandatória para preservar o potencial de estatura. No entanto, permanece controversa a decisão de tratamento quando o início da puberdade é *borderline* (entre os sete e oito anos). Nestes casos, se a idade óssea for avançada com consequente perda de estatura final ou puberdade rapidamente progressiva o tratamento está indicado^{6,7,11,23,24}.

Nos rapazes a indicação de iniciar tratamento baseia-se maioritariamente na idade de início do desenvolvimento pubertário e na sua rapidez de progressão. O tratamento deve ser instituído naqueles com velocidade de crescimento acelerada e rápido aumento dos valores de testosterona²⁵. Nos casos de PPC com critérios duvidosos, deverá ser feito um seguimento regular para diagnóstico atempado de puberdade rapidamente progressiva, com indicação para tratamento¹¹. As restantes indicações devem ser avaliadas individualmente e prendem-se com aspectos psicológicos e comportamentais, nomeadamente a não-aceitação individual e social, início precoce da actividade sexual, risco acrescido de abuso sexual e gravidez^{11,26}. O tratamento não está indicado nos casos que não apresentam secreção pubertária de gonadotrofinas, ausência de perda de estatura final ou PP lentamente progressiva⁴.

Desde os anos 80 é possível o tratamento com análogos sintéticos da GnRH, que actuam dessensibilizando os receptores hipofisários de GnRH com consequente diminuição da libertação de LH (maioritariamente) e de FSH^{7,11,16}.

O estudo multicêntrico europeu que avaliou a eficácia de administrações trimestrais de Triptorelina *depot* envolveu um total de 64 crianças, 38 das quais com quatro administrações terapêuticas e seguimento durante um ano. Foram avaliados os níveis de LH e FSH pós estimulação com GnRH, as concentrações das hormonas sexuais e os sinais clínicos pubertários. Os resultados revelaram uma eficácia de cerca de 97%, sugerindo que esta formulação é uma alternativa segura e bem tolerada, com resultados sobreponíveis aos fármacos clássicos¹⁶.

Nos casos clínicos descritos os resultados obtidos são concordantes com o estudo anterior. De facto, os níveis de gonadotropinas diminuíram e verificou-se paragem do desenvolvimento pubertário com normalização da velocidade de crescimento e aproximação da idade óssea à cronológica. Não se registaram efeitos secundários e a adesão às administrações trimestrais foi de 100%.

Ainda que sendo um número bastante reduzido de casos, da revisão da literatura e com experiência pessoal dos autores é possível inferir que a Triptorelina *depot* é um fármaco promissor no tratamento da PPC, pelo seu perfil de eficácia, segurança e pela comodidade de administração.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Grumbach MM and Styne DM. Puberty: Ontogeny, neuroendocrinology, physiology and disorders. Wilson JD, Foster DW, Kronenberg HM and Larsen PR, eds. Williams Textbook of Endocrinology. 9th ed. Philadelphia: WB Saunders Co., 1998. 1509-1625.
2. Parent AS, Teilmann G, Juul A et al. The Timing of Normal Puberty and the Age Limits of Sexual Precocity: Variations around the World, Secular Trends, and Changes after Migration. *Endocrine Reviews* 2003; 24 (5): 668-693.
3. Bridges NA, Christopher JA, Hindmarsh PC, Brook CG. Sexual precocity: incidence and etiology. *Arch Dis Child* 1994; 70: 116-118.
4. Klein KO Precocious puberty: who as it? Who should be treated? *J Clin Endocrinol Metab* 1999; 84: 411-414.
5. Teilman G, Pederson 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: 1323-8.
6. Berberoğlu M. Precocious Puberty and Normal Variant Puberty: Definition, etiology, diagnosis and current management. *J Clin Res Ped Endo* 2009; 1(4): 164-174.
7. Longui CA, Calliari LEP, Monte O. Revisão Crítica do Diagnóstico e Tratamento da Puberdade Precoce Central. *Arq Bras Endocrinol Metab* 2011; 45:48-56.
8. Saenger P, Overview of precocious puberty 2011. www.uptodate.com
9. Carel JC, Leger J. Precocious Puberty. *N Engl J Med* 2008; 358: 2366-77.
10. Carel JC, Eugster EA, Rogol A, et al. Consensus statement on the use of gonadotropin releasing hormone analogues in children. *Pediatrics* 2009; 123:e752.
11. Antoniazzi F, Zamboni G. Central Precocious Puberty: Current Treatment Options. *Pediatr Drugs* 2004; 6 (4): 211-231.
12. Oostdijk W, Huemmelink R, Odink RJH et al. Treatment of children with central precocious puberty by a slow-release GnRH agonist. *European Journal of Pediatrics* 1990; 149:308-313.
13. Carel JC, Lahlou N, Guazzarotti L et al. Treatment of central precocious puberty with

- depot leuprorelin. French leuprorelin Trial Group. *European Journal of Endocrinology* 1995; 132: 699-704.
14. Antoniazzi F, Cisternino M, Nizzoli G et al. Final height in girls with central precocious puberty: comparison of two different luteinizing hormone-releasing hormone agonist treatments. *Acta Paediatrica* 1994; 83: 1052-1056.
 15. Bouchot O, Soret JY, Jacqmin D, Lahlou N et al. Three-month sustained release form of triptorelin in patients with advanced prtic adeno-carcinoma: results of an open pharmacodynamic and pharmacokinetic multicenter study. *Horm Res* 1998; 50: 89-93.
 16. Carel JC, Blumberg J, Seymour C et al. Three-month sustained-release triptorelin (11,25 mg) in the treatment of central precocious puberty. *European Journal of Endocrinology* 2006; 154: 119-124.
 17. Heinrichs C, Craen M, Vanderschueren-Lodeweyckx M, Malvaux P et al. Variations in pituitary-gonadal supression during intranasal buserelin and intramuscular depot triptorelin therapy of central precocious puberty. Belgian Study Group for Pediatric Endocrinology. *Acta Paediatrica* 1994; 83: 627-633.
 18. Schonfeld, W. A. and Beebe, G. W. Normal growth and variation in the male genitalia from birth to maturity. *Journal of Urology*,1942. 48, 759-777.
 19. Partsch CJ, Heger S, Sippell WG. Management and outcome of central precocious puberty. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2002; 56(2):129-48.
 20. Kaplowitz P, Oberfield S. Reexamination of the age limit for defining when puberty is precocious in girls in the United States: implications for evaluation and treatment. Drug and Therapeutics and Executive Committees of the Lawson Wilkins Pediatric Endocrine Society. *Pediatrics* 1999; 104:936-941.
 21. Midyett L, Moore W, Jacobson J. Are pubertal changes in girls before age 8 benign? *Pediatrics* 2003. 111:47-51.
 22. Chalumeau M, Hadjiathanasiou C, Sze M et al. Selecting girls with precocious puberty for brain imaging: validation of European evidence-based diagnosis rule. *J Pediatr* 2003; 143: 445-50.
 23. Partsch C, Sippell W. Treatment of central precocious puberty. *Best Practice & Research Clinical Endocrinology and Metabolism* 2002; 16: 165-189.
 24. Léger J, Reynaud R, Czernichow P. Do all girls with apparent idiopathic precocious puberty require gonadotropin-releasing hormone agonist treatment? *J Pediatr* 2000; 137:819-25.
 25. Lazar L, Pertzalan A, Weintrob N et al. Sexual precocity in boys: accelerated versus slowly progressive puberty gonadotropin-suppressive therapy and final height. *J Clin Endocrinol Metab* 2001; 86:4127-32.
 26. Mul D, Hughes A. The use of GnRH agonists in precocious puberty. *Eur J Endocr* 2008; 159 – (acesso em 2011). Disponível em <http://www.eje-online.org>