

**Universidade Federal do Triângulo Mineiro**

Lívia Grimaldi Abud Fujita

**PARÂMETROS CLÍNICOS E LABORATORIAIS DE  
EFICÁCIA DO TRATAMENTO COM ANÁLOGOS DO GnRH  
EM CRIANÇAS PORTADORAS DE PUBERDADE PRECOCE.**

**Orientadora:** Profa. Dra. Maria de Fátima Borges

**Coorientadora:** Dra. Heloísa Marcelina da Cunha Palhares

Uberaba-MG  
2018

Lívia Grimaldi Abud Fujita

**PARÂMETROS CLÍNICOS E LABORATORIAIS DE EFICÁCIA DO  
TRATAMENTO COM ANÁLOGOS DO GnRH EM CRIANÇAS  
PORTADORAS DE PUBERDADE PRECOCE.**

Dissertação apresentada ao Curso de Pós-Graduação em Ciências da Saúde, área de concentração Patologia Humana, da Universidade Federal do Triângulo Mineiro, como requisito parcial para obtenção do título de Mestre em Ciências da Saúde.

Orientadora: Profa. Dra. Maria de Fátima Borges.

Uberaba

2018

Lívia Grimaldi Abud Fujita

**Catálogo na fonte: Biblioteca da Universidade Federal do  
Triângulo Mineiro**

F971p

Fujita, Livia Grimaldi Abud

Parâmetros clínicos e laboratoriais de eficácia do tratamento com análogos do GnRH em crianças portadoras de puberdade precoce / Livia Grimaldi Abud Fujita. -- 2018.

160 f. : il., fig., graf., tab.

Dissertação (Mestrado em Ciências da Saúde) -- Universidade Federal do Triângulo Mineiro, Uberaba, MG, 2018

Orientadora: Profa. Dra. Maria de Fátima Borges

Coorientadora: Dra. Heloísa Marcelina da Cunha Palhares

1. Puberdade. 2. Puberdade precoce. 2. Hormônio liberador de gonadotropina. I. Borges, Maria de Fátima Borges. II. Universidade Federal do Triângulo Mineiro. III. Título.

CDU 612.661



MINISTÉRIO DA EDUCAÇÃO  
UNIVERSIDADE FEDERAL DO TRIÂNGULO MINEIRO  
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS DA SAÚDE

## ATESTADO DE APROVAÇÃO

Uberaba, 11 de maio de 2018.

Defesa de dissertação e exame final de **LÍVIA GRIMALDI ABUD FUJITA**, candidato (a) ao grau de Mestre (a) em Ciências – Patologia Humana.

A Comissão Examinadora comunica à Coordenadoria do PGCS/UFTM, para os devidos fins, que procedeu, nesta data, ao exame da Dissertação de Mestrado “**PARÂMETROS CLÍNICOS E LABORATORIAIS DE EFICÁCIA DO TRATAMENTO COM ANÁLOGOS DO GNRH EM CRIANÇAS PORTADORAS DE PUBERDADE PRECOCE**” do Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde (área de concentração Patologia Humana), bem como ao exame final.

O (a) candidato (a) foi considerado (a) APROVADA.

A COMISSÃO:

Dra. Maria de Fátima Borges

Dra. Elisabete Aparecida M. R. de Resende

Dra. Débora Cristiane Gomes



Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde da Universidade Federal do Triângulo Mineiro  
Av. Getúlio Guaritá, 130, 38025-440 Uberaba – MG – Tel.: (0xx34) 3318-5154/5176  
e-mail: [pgcs@uftm.edu.br](mailto:pgcs@uftm.edu.br) - <http://uftm.edu.br/stricto-sensu/ppgcs>

Aos meus filhos, Miguel e Lucas.

## **AGRADECIMENTOS**

Agradeço com muita sinceridade e alegria:

Em primeiro lugar, a Deus, por tudo de maravilhoso que tem acontecido na minha vida.

À Profa. Dra. Maria de Fátima Borges por confiar em mim e por ter sido muito mais que uma orientadora durante essa trajetória.

À Dra. Heloísa Marcelina Cunha Palhares pelas orientações imprescindíveis, não só para o trabalho, mas também para minha formação como profissional.

Às meninas participantes do estudo, pela generosa contribuição.

À Adriana Paula da Silva e ao Joilson Meneguci pelo essencial suporte na análise estatística desse trabalho.

À Jaqueline Mendes Fonseca Soares, que além de colher o material biológico das meninas, se mostrou uma grande aliada desse projeto.

Aos residentes da Disciplina de Endocrinologia da UFTM, sempre muito amigáveis e colaborativos.

À Janaíne Machado Tomé pela ajuda na configuração de figuras.

Ao meu primo, Murilo Batista Abud pela ajuda na tradução do resumo para o inglês.

À Dra. Beatriz Pires Ferreira, não só pela contribuição com o estudo, mas também por ter me recebido tão bem no Ambulatório da Disciplina.

Aos secretários da Pós-Graduação: André Luís Rodrigues Costa e Tuânia Alves Cunha André, pela paciência e dedicação.

À UFTM, que me acolheu de forma tão calorosa.

Aos meus pais, minhas maiores referências, a quem eu admiro e amo de todo o coração.

Ao meu esposo, Reinaldo, pelas palavras constatantes de amor e incentivo e por todos os sacrifícios que faz por nossos filhos e por mim.

Aos meus filhos por terem me ensinado o que é a verdadeira felicidade.

## RESUMO

Fujita, Livia G. Abud. Parâmetros de eficácia do tratamento com análogos do GnRH em crianças portadoras de puberdade precoce.

O teste de monitorização clássico para avaliar efetividade do tratamento da puberdade precoce central (PPC) é realizado com o GnRH agudo e são colhidos LH e FSH a cada 30 minutos de sua administração, até 120 minutos. No entanto, além da aquisição do GnRH ter se tornado difícil, ainda não existe na literatura um consenso sobre valores de corte para os níveis hormonais estimulados que indiquem supressão gonadotrófica. Os valores de corte do LH para diagnóstico de PPC são menos polêmicos, ainda assim, diferentes autores sugerem diferentes valores. Trabalhos anteriormente realizados na UFTM mostraram que esse valor de corte pode variar entre 3,3 e 4,5 UI/L. O objetivo principal desse trabalho é avaliar parâmetros clínicos e laboratoriais que indiquem supressão do eixo gonadotrófico e eficácia do tratamento da PPC com acetato de leuprorrelina de depósito, um análogo do GnRH, bem como determinar quais níveis hormonais indicam supressão gonadotrófica. Além disso, o teste de efetividade foi testado em sua reprodutibilidade e em relação à necessidade de se estender até 2 horas. Também foi estudado valores de corte para diagnóstico de PPC. Foram estudadas 24 meninas que estavam em acompanhamento no Ambulatório da Disciplina de Endocrinologia da UFTM por diagnóstico clínico e laboratorial de PPC e em tratamento com acetato de leuprorrelina, 3,75 mg, intramuscular, a cada 28 dias. Os parâmetros considerados como eficácia clínica do tratamento foram a regressão ou manutenção dos caracteres sexuais secundários segundo Tanner, a diminuição da velocidade de crescimento (VC), a manutenção ou diminuição da diferença entre a idade óssea e a idade cronológica ( $\Delta$ IO-IC) e a manutenção ou melhora da previsão de estatura final (PEF). O teste de efetividade foi realizado dosando estradiol basal e LH e FSH antes e após 1 e 2 horas da administração do acetato de leuprorrelina, 3,75 mg. Ele foi repetido com um intervalo de 28 dias em 8 meninas, para avaliar a reprodutibilidade do teste. Além disso, os níveis hormonais dosados no teste, nos diferentes tempos, foram comparados entre si para avaliar a necessidade de estender o teste até 2 horas. Para determinar valores de corte que indiquem diagnóstico de PPC, os testes de estímulo realizados com acetato de leuprorrelina para diagnóstico nas meninas em tratamento foram comparados com os testes de 11 meninas de um grupo controle. A análise estatística mostrou que houve diferença significativa na regressão dos caracteres sexuais segundo Tanner e na redução da VC e o  $\Delta$ IO-IC e a PEF não apresentaram alteração. As principais variáveis utilizadas no teste de efetividade



(LH estimulado) foram reprodutíveis e não houve diferença estatística entre os níveis de LH dosados com 1 e 2 horas de teste. Onze meninas apresentaram melhora de todos os parâmetros clínicos avaliados e quando seus testes de efetividade foram comparados aos das demais, foram estabelecidos os valores de corte para o LH após 1 hora  $\leq 3,64$  UI/L e LH após 2 horas  $\leq 6,10$  UI/L como indicativos de supressão gonadotrófica. Os valores encontrados para o FSH e razão LH/FSH não foram reprodutíveis ou não alcançaram significância estatística. Quanto aos valores de corte para diagnóstico de PPC, os níveis hormonais compatíveis com ativação gonadotrófica foram estradiol basal  $> 12,8$  pg/ml, LH basal  $> 0,10$  UI/L, LH após 1 hora  $> 2,66$  UI/L e após 2 horas  $> 3,34$  UI/L. Assim, os resultados do trabalho mostraram que é possível colher o LH apenas com uma hora após a administração da leuprorrelina e que valores  $> 3,64$  UI/L indicam necessidade de ajuste da medicação. Além disso, a coleta do FSH durante o teste de efetividade não é necessária. Em relação ao diagnóstico de PPC, os valores de corte encontrados no trabalho foram semelhantes aos resultados de estudos previamente realizados na UFTM.

Descritores: puberdade, puberdade precoce central, hormônio liberador de gonadotropina, análogos de GnRH.

## ABSTRACT

Fujita, Lívia G. Abud. Parameters of efficacy of the treatment with GnRH analogues in children with precocious puberty.

The classic monitoring test to evaluate effectiveness of central precocious puberty (CPP) treatment is performed with acute GnRH and LH and FSH are collected every 30 minutes from its administration, up to 120 minutes. However, besides the acquisition of GnRH has become difficult, there is still no consensus in the literature on cut-off values for stimulated hormone levels indicating gonadotropic suppression. The cut-off values of LH for the diagnosis of CPP are less controversial, yet different authors suggest different values. Previous studies on UFTM has shown that this cutoff value can vary between 3.3 and 4.5 IU / L. The main objective of this study is to evaluate clinical and laboratory parameters that indicate suppression of the gonadotrophic axis and efficacy of the treatment of CPP with depot leuprolid acetate, a GnRH analog, as well as to determine which hormonal levels indicate gonadotrophic suppression. In addition, the effectiveness test was analyzed for its reproducibility and the need to be extended up to 2 hours. It has also been studied cutoff values for diagnosis of CPP. In this study were included twenty-four girls who were followed up at the Ambulatory of the Discipline of Endocrinology of UFTM for clinical and laboratory diagnosis of CPP under treatment with leuprorelin acetate, 3.75 mg, intramuscular every 28 days. The parameters considered as clinical efficacy of the treatment were regression or maintenance of secondary sexual characteristics according to Tanner, the decrease in growth velocity (GV), maintenance or decrease of the difference between bone age and chronological age ( $\Delta$ BA-CA) and the maintenance or improvement of the final height prediction (FHP). The effectiveness test was carried out by dosing basal estradiol also FSH and LH at three time points: before and 1 and 2 hours after administration of leuprolide acetate 3.75 mg. It was repeated with a 28-day interval in 8 girls to evaluate the reproducibility of the test. In addition, the hormone levels measured in the test at different times were compared to each other to evaluate the need to extend the test up to 2 hours. To determine cutoff values that indicate diagnosis of CPP, the stimulus tests performed with leuprorelin acetate for diagnosis in the girls being treated were compared with the tests of 11 girls from a control group. Statistical analysis showed that there was a significant difference in the regression of the sexual characters according to Tanner and in the reduction of the GV. The  $\Delta$ BA-CA and the FHP did not present alteration. The main variables used in the effectiveness test (stimulated LH) were reproducible and there was no statistical difference

between the levels of LH dosed with 1 and 2 hours of test. Eleven girls showed improvement in all clinical parameters evaluated and when their effectiveness tests were compared to the others, the cutoff values were set to LH after 1 hour  $\leq 3.64$  IU / L and LH after 2 hours  $\leq 6.10$  IU /L as indicative of gonadotropic suppression. The values found for FSH and LH / FSH ratio were not reproducible or did not reach statistical significance. Regarding cut-off values for the diagnosis of PPC, hormonal levels compatible with gonadotropic activation were baseline estradiol  $> 12.8$  pg / ml, baseline LH  $> 0.10$  IU / L, LH after 1 hour  $> 2.66$  IU / L and after 2 hours  $> 3.34$  IU / L. Thus, the results of the study showed that it is possible to collect LH only one hour after the administration of leuporelin and that values  $> 3.64$  IU / L indicate a need for adjustment of the medication. In addition, collection of FSH during the effectiveness test is not required. Regarding the diagnosis of CPP, the cutoff values found in the study were similar to the results of studies previously performed at the UFTM.

Keywords: puberty, central precocious puberty, gonadotropin releasing hormone, GnRH analogues.

## LISTA DE FIGURAS

<b>Figura 1.</b> Regulação central e periférica da puberdade.....	5
<b>Figura 2.</b> Estágios de desenvolvimento puberal segundo Tanner.....	8
<b>Figura 3.</b> Seguimento longitudinal da velocidade de crescimento durante o seguimento de meninas com puberdade precoce em tratamento.....	53
<b>Figura 4.</b> Curva ROC para valor de corte da dose/peso em pacientes com efetividade clínica do tratamento de PPC com acetato de leuprorrelina.....	63
<b>Figura 5.</b> Curva ROC para o valor de corte do estradiol (pg/ml) nas pacientes com efetividade clínica do tratamento de PPC com acetato de leuprorrelina.....	64
<b>Figura 6.</b> Curva ROC para o valor de corte do LH basal (UI/L) nas pacientes com efetividade clínica do tratamento de PPC com acetato de leuprorrelina.....	65
<b>Figura 7.</b> Curva ROC para o valor de corte do LH após 1 hora (UI/L) nas pacientes com efetividade clínica do tratamento de PPC com acetato de leuprorrelina.....	65
<b>Figura 8.</b> Curva ROC para o valor de corte do LH após 2 horas (UI/L) nas pacientes com efetividade clínica do tratamento de PPC com acetato de leuprorrelina.....	66
<b>Figura 9.</b> Curva ROC para o valor de corte do $\Delta$ LH (UI/L) nas pacientes com efetividade clínica do tratamento de PPC com acetato de leuprorrelina.....	66
<b>Figura 10.</b> Curva ROC para o valor de corte do FSH basal (UI/L) nas pacientes com efetividade clínica do tratamento de PPC com acetato de leuprorrelina.....	67
<b>Figura 11.</b> Curva ROC para o valor de corte do FSH após 1 hora de teste (UI/L) nas pacientes com efetividade clínica do tratamento de PPC com acetato de leuprorrelina.....	68
<b>Figura 12.</b> Curva ROC para o valor de corte do FSH após 2 horas de teste (UI/L) nas pacientes com efetividade clínica do tratamento de PPC com acetato de leuprorrelina.....	68
<b>Figura 13.</b> Curva ROC para o valor de corte de LH/FSH basal nas pacientes com efetividade clínica do tratamento de PPC com acetato de leuprorrelina.....	69
<b>Figura 14.</b> Curva ROC para o valor de corte de LH/FSH após 1 hora de teste nas pacientes com efetividade clínica do tratamento de PPC com acetato de leuprorrelina.....	70
<b>Figura 15.</b> Curva ROC para o valor de corte de LH/FSH após 2 horas de teste nas pacientes com efetividade clínica do tratamento de PPC com acetato de leuprorrelina.....	70

<b>Figura 16.</b> Curva ROC para o valor de corte do estradiol (pg/ml) nas pacientes com efetividade clínica do tratamento de PPC com acetato de leuprorrelina, acrescentando as pacientes que tiveram a dose ajustada.....	76
<b>Figura 17.</b> Curva ROC para o valor de corte do LH basal (UI/L) nas pacientes com efetividade clínica do tratamento de PPC com acetato de leuprorrelina, acrescentando as pacientes que tiveram a dose ajustada.....	77
<b>Figura 18.</b> Curva ROC para o valor de corte do LH após 1 hora (UI/L), nas pacientes com efetividade clínica do tratamento de PPC com acetato de leuprorrelina, acrescentando as pacientes que tiveram a dose ajustada.....	77
<b>Figura 19.</b> Curva ROC para o valor de corte do LH após 2 horas (UI/L), nas pacientes com efetividade clínica do tratamento de PPC com acetato de leuprorrelina, acrescentando as pacientes que tiveram a dose ajustada.....	78
<b>Figura 20.</b> Curva ROC para o valor de corte do $\Delta$ LH (UI/L), nas pacientes com efetividade clínica do tratamento de PPC com acetato de leuprorrelina, acrescentando as pacientes que tiveram a dose ajustada.....	78
<b>Figura 21.</b> Curva ROC para o valor de LH/FSH basal, nas pacientes com efetividade clínica do tratamento de PPC com acetato de leuprorrelina, acrescentando as pacientes que tiveram a dose ajustada.....	79
<b>Figura 22.</b> Curva ROC para o valor de LH/FSH com 1 hora de teste, nas pacientes com efetividade clínica do tratamento de PPC com acetato de leuprorrelina, acrescentando as pacientes que tiveram a dose ajustada.....	79
<b>Figura 23.</b> Curva ROC para o valor de LH/FSH com 2 horas de teste, nas pacientes com efetividade clínica do tratamento de PPC com acetato de leuprorrelina, acrescentando as pacientes que tiveram a dose ajustada.....	80
<b>Figura 24.</b> Curva ROC para o valor de corte do estradiol (pg/ml), para diagnóstico de PPC, através do teste de estímulo com acetato de leuprorrelina 3,75mg, IM e utilizando o método laboratorial ECLIA.....	89
<b>Figura 25.</b> Curva ROC para o valor de corte do LH basal (UI/L), para diagnóstico de PPC, através do teste de estímulo com acetato de leuprorrelina 3,75mg, IM e utilizando o método laboratorial ECLIA.....	89
<b>Figura 26.</b> Curva ROC para o valor de corte do LH após 1 hora de teste (UI/L), para diagnóstico de PPC, através do teste de estímulo com acetato de leuprorrelina 3,75mg, IM e utilizando o método laboratorial ECLIA.....	90

<b>Figura 27.</b> Curva ROC para o valor de corte do LH após 2 horas de teste (UI/L), para diagnóstico de PPC, através do teste de estímulo com acetato de leuprorrelina 3,75mg, IM e utilizando o método laboratorial ECLIA.....	90
<b>Figura 28.</b> Curva ROC para o valor de corte do $\Delta$ LH (UI/L), para diagnóstico de PPC, através do teste de estímulo com acetato de leuprorrelina 3,75mg, IM e utilizando o método laboratorial ECLIA.....	91
<b>Figura 29.</b> Curva ROC para o valor de corte do FSH basal (UI/L), para diagnóstico de PPC, através do teste de estímulo com acetato de leuprorrelina 3,75mg, IM e utilizando o método laboratorial ECLIA.....	91
<b>Figura 30.</b> Curva ROC para o valor de corte do FSH após 1 hora de teste (UI/L), para diagnóstico de PPC, através do teste de estímulo com acetato de leuprorrelina 3,75mg, IM e utilizando o método laboratorial ECLIA.....	92
<b>Figura 31.</b> Curva ROC para o valor de corte do FSH após 2 horas de teste (UI/L), para diagnóstico de PPC, através do teste de estímulo com acetato de leuprorrelina 3,75mg, IM e utilizando o método laboratorial ECLIA.....	92
<b>Figura 32.</b> Curva ROC para o valor de corte de LH/FSH basal, para diagnóstico de PPC, através do teste de estímulo com acetato de leuprorrelina 3,75mg, IM e utilizando o método laboratorial ECLIA.....	93
<b>Figura 33.</b> Curva ROC para o valor de corte de LH/FSH após 1 hora de teste, para diagnóstico de PPC, através do teste de estímulo com acetato de leuprorrelina 3,75mg, IM e utilizando o método laboratorial ECLIA.....	93
<b>Figura 34.</b> Curva ROC para o valor de corte de LH/FSH após 2 horas de teste, para diagnóstico de PPC, através do teste de estímulo com acetato de leuprorrelina 3,75mg, IM e utilizando o método laboratorial ECLIA.....	94

## LISTA DE TABELAS

<b>Tabela 1.</b> Caracteres sexuais secundários segundo Marshall e Tanner, em meninas.....	6
<b>Tabela2.</b> Caracteres sexuais secundários segundo Marshall e Tanner, em meninos.....	7
<b>Tabela 3.</b> Causas de puberdade precoce periférica.....	14
<b>Tabela 4.</b> Causas de puberdade precoce central.....	14
<b>Tabela 5.</b> Preparações de aGnRH disponíveis nos EUA, Europa, Canadá e Rússia.....	20
<b>Tabela 6.</b> Dados clínicos das pacientes com puberdade precoce ao diagnóstico.....	37
<b>Tabela 7.</b> Dados clínicos referentes a estaturas das pacientes com puberdade precoce, ao diagnóstico.....	38
<b>Tabela 8.</b> Dados clínicos referentes ao peso e IMC das pacientes com puberdade precoce ao diagnóstico.....	39
<b>Tabela 9.</b> Exames complementares, ao diagnóstico, das pacientes com puberdade precoce...	41
<b>Tabela 10.</b> Valores de LH e FSH basais e estimulados pelo GnRH agudo (Relefact®, 100 mcg IV), ao diagnóstico.....	42
<b>Tabela 11.</b> Valores de LH e FSH basais e estimulados pelo acetato de leuprorrelina (3,75 mg, IM), ao diagnóstico.....	43
<b>Tabela 12.</b> Tempo decorrido até o início do tratamento, desde o aparecimento dos primeiros sinais de puberdade e desde a confirmação laboratorial de PPC.....	44
<b>Tabela 13.</b> Dados clínicos das pacientes com puberdade precoce ao início do tratamento com acetato de leuprorrelina (3,75 mg, IM, a cada 28 dias) .....	46
<b>Tabela 14.</b> Dados clínicos referentes à estatura das pacientes com puberdade precoce ao início do tratamento com acetato de leuprorrelina (3,75 mg, IM a cada 28 dias) .....	48
<b>Tabela 15.</b> Dados clínicos das pacientes com puberdade precoce durante o tratamento com acetato de Leuprorrelina (3,75 mg IM, a cada 28 dias) quando da análise da efetividade do tratamento .....	50
<b>Tabela 16.</b> Dados clínicos referentes à estatura das pacientes com puberdade precoce em tratamento com acetato de leuprorrelina (3,75 mg IM a cada 28 dias) quando da análise da efetividade do tratamento.....	52
<b>Tabela 17.</b> Seguimento longitudinal da velocidade de crescimento durante o seguimento de meninas com puberdade precoce em tratamento.....	54
<b>Tabela 18.</b> Resumo da estatística descritiva dos parâmetros clínicos avaliados nas pacientes ao início e durante o tratamento com acetato de leuprorrelina para puberdade precoce central...	55

<b>Tabela 19.</b> Avaliação laboratorial da efetividade do tratamento de puberdade precoce através do teste com acetato de leuprorrelina (3,75 mg, IM), a cada 28 dias.....	57
<b>Tabela 20.</b> Avaliação da reprodutibilidade do teste de efetividade do tratamento com acetato de leuprorrelina (3,75 mg, IM) .....	60
<b>Tabela 21.</b> Avaliação da efetividade do tratamento de puberdade precoce com acetato de leuprorrenina (3,75 mg, IM, a cada 28 dias), segundos dados clínicos e laboratoriais de interesse.....	62
<b>Tabela 22.</b> Dados clínicos das pacientes com puberdade precoce que foram submetidas ao ajuste do tratamento com acetato de leuprorrelina (3,75 mg, IM, a cada 21 dias), quando da análise da efetividade do tratamento.....	71
<b>Tabela 23.</b> Dados sobre estaturas das pacientes com puberdade precoce que foram submetidas ao ajuste do tratamento com acetato de leuprorrelina (3,75 mg, IM, a cada 21 dias), quando da análise da efetividade do tratamento.....	72
<b>Tabela 24.</b> Seguimento longitudinal da velocidade de crescimento durante o seguimento de meninas com puberdade precoce em que o tratamento com acetato de leuprorrelina foi ajustado (3,75 mg, IM, a cada 21 dias) .....	73
<b>Tabela 25.</b> Avaliação laboratorial da efetividade do tratamento de puberdade precoce com através do teste com acetato de leuprorrelina (3,75 mg, IM), após ajuste do tratamento (a cada 21 dias) .....	74
<b>Tabela 26.</b> Avaliação da efetividade do tratamento de puberdade precoce com ajuste do acetato de leuprorrelina (3,75 mg, IM, a cada 21 dias) segundos dados clínicos e laboratoriais de interesse.....	75
<b>Tabela 27.</b> Dados laboratoriais das pacientes com puberdade precoce que apresentaram melhora em todos os parâmetros clínicos com o tratamento com acetato de leuprorrelina .....	81
<b>Tabela 28.</b> Estatística descritiva dos níveis hormonais dosados para diagnóstico de puberdade precoce central durante o teste de estímulo com acetato de leuprorrelina (3,75 mg, IM) .....	82
<b>Tabela 29.</b> Estatística descritiva dos níveis hormonais dosados para controle de efetividade do tratamento de puberdade precoce central, durante o teste de estímulo com acetato de leuprorrelina (3,75 mg, IM) .....	83
<b>Tabela 30.</b> Dados clínicos das pacientes utilizadas como controles normais para o teste com acetato de leuprorrelina.....	85



<b>Tabela 31.</b> Dados clínicos referentes às estaturas das pacientes utilizadas como controle normais para o teste com acetato de leuprorrelina.....	86
<b>Tabela 32.</b> Exames complementares das pacientes utilizadas como controles para o teste com acetato de leuprorrelina.....	87
<b>Tabela 33.</b> Valores de LH e FSH basais e estimulados pelo acetato de leuprorrelina (3,75 mg, IM) nas pacientes utilizadas como controles normais.....	88
<b>Tabela 34.</b> Comparação entre as variáveis do teste de estímulo com acetato de leuprorrelina das pacientes com PPC que apresentaram melhora de todos os parâmetros clínicos estudados e das pacientes do grupo controle.....	95

## SIGLAS

ACTH: hormônio adrenocorticotrófico  
AgRP: peptídeo agouti- relacionado  
 $\alpha$ - MSH: hormônio estimulador do melanócito alfa  
ASC: área sob a curva  
Ca: cálcio  
DAG: diacilglicerol  
DHEA: dehidroepiandrosterona  
E: especificidade  
EA: estatura alvo  
ECLIA: eletroquimioluminescência  
FSH: hormônio folículo estimulante  
GH: hormônio de crescimento  
GnRH: hormônio estimulador das gonadotrofinas  
GnRHR: receptor do hormônio estimulador das gonadotrofinas  
Gpr54: receptor 54 ligado à proteína G.  
HHG: Hipotálamo-hipófise-gonadal  
IC: idade cronológica  
ICMA: imunoquimioluminescência  
IFMA: imunofluorimétrico  
IGF-1: fator de crescimento 1 semelhante à insulina  
IO: idade óssea  
IP<sub>3</sub>: inositol trifosfato  
LH: hormônio luteinizante  
MAPK: *mitogen-activated protein kinase*  
NPY: neuropeptídeo Y  
NKB: neuroquinina  
PEF: previsão de estatura final  
PKC: proteína kinase C  
POMC: pró-opiomelanocortina  
PP: puberdade precoce  
PPC: puberdade precoce central

PPP: puberdade precoce periférica

PVC: policloreto de polivinila

RNM: ressonância nuclear magnética

S: sensibilidade

SDHEA: sulfato de dehidroepiandrosterona

SNC: sistema nervoso central

SRS: Secretaria Regional de Saúde

SUS: Sistema Único de Saúde

TPI: telarca precoce isolada

TSH: hormônio tireoestimulante

UFTM: Universidade Federal do Triângulo Mineiro

USG: ultrassonografia

## SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO.....	1
1.1. PUBERDADE NORMAL.....	1
1.1.2. Definição e fisiologia.....	1
1.1.3. Avaliação da puberdade.....	6
1.1.4. Variantes da puberdade normal.....	10
1.1.4.1. Telarca precoce isolada.....	10
1.1.4.1. Pubarca (Adrenarca) precoce isolada.....	11
1.2. PUBERDADE PRECOCE.....	11
1.2.1. Definição.....	11
1.2.2. Etiologia.....	12
1.2.3. Diagnóstico de PPC.....	15
1.2.4. Tratamento da PPC.....	18
1.2.4.1. Princípios do uso dos análogos de GnRH no tratamento da PPC... 18	
1.2.4.2. Posologia dos análogos de GnRH.....	20
1.2.4.3. Monitorização do tratamento com análogos de GnRH.....	21
1.2.4.4. Efeitos adversos do uso dos análogos de GnRH.....	22
1.2.4.5. Quando suspender o tratamento com os análogos de GnRH.....	22
1.2.4.5.6. Tratamentos alternativos para a PPC.....	23
2. JUSTIFICATIVA.....	24
3. HIPÓTESE.....	25
4. OBJETIVO.....	26
4.1. OBJETIVO GERAL.....	26
4.2. OBJETIVOS ESPECÍFICOS.....	26
5. MATERIAL E MÉTODOS.....	27
5.1. TIPO DE ESTUDO.....	27
5.2. LOCAL DO ESTUDO.....	27
5.3. POPULAÇÃO.....	27
5.3.1. Critérios de inclusão.....	27
5.3.2. Critérios de exclusão.....	28
5.4. COLETA DE DADOS.....	28
6. PROCEDIMENTOS ÉTICOS.....	33
7. ANÁLISE ESTATÍSTICA.....	34

8. RESULTADOS.....	36
9. DISCUSSÃO.....	96
9.1. CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS E LABORATORIAIS DAS PACIENTES AO DIAGNÓSTICO E AO INÍCIO DO TRATAMENTO DE PPC.....	96
9.2. EFETIVIDADE CLÍNICA E LABORATORIAL DO TRATAMENTO COM ACETATO DE LEUPRORRELINA 3,75 MG, A CADA 28 DIAS.....	105
9.3. VALORES DE CORTE DO TESTE DE ESTÍMULO COM ACETATO DE LEUPRORRELINA QUE INDICAM BLOQUEIO LABORATORIAL.....	109
9.4. EFETIVIDADE CLÍNICA E LABORATORIAL DO TRATAMENTO COM ACETATO DE LEUPRORRELINA 3,75 MG, A CADA 21 DIAS.....	112
9.5. NECESSIDADE DE ESTENDER O TESTE COM ACETATO DE LEUPRORRELINA ATÉ 2 HORAS .....	114
9.6. VALORES DE CORTE DO TESTE DE ESTÍMULO COM ACETATO DE LEUPRORRELINA QUE INDICAM DIAGNÓSTICO DE PPC.....	116
10. CONCLUSÃO.....	119
11. LIMITAÇÕES DO ESTUDO.....	121
12. CONSIDERAÇÕES FINAIS.....	122
13. BIBLIOGRAFIA.....	123
ANEXOS.....	138



# 1. INTRODUÇÃO

## 1.1.PUBERDADE NORMAL

### 1.1.2. Definição e fisiologia

Puberdade é a fase de transição entre a infância e a vida adulta em que ocorre a ativação da produção dos hormônios gonadais e, com isso, o desenvolvimento dos caracteres sexuais secundários, a maturação da gametogênese e a aquisição de fertilidade. Em paralelo, também ocorre a aceleração da velocidade de crescimento, com maturação óssea e a produção dos hormônios adrenais, responsáveis pelo aparecimento dos pelos pubianos. O termo “adolescência” envolve um conceito mais abrangente, que inclui, além das alterações somáticas, as mudanças cognitivas, psicológicas e sociais (BORDINI; ROSENFELD, 2011).

A produção dos hormônios sexuais pelas gônadas depende da liberação pulsátil do hormônio estimulador das gonadotrofinas (GnRH), produzido por neurônios do hipotálamo. O GnRH é então liberado no sistema porta-hipofisário e estimula as células gonadotróficas da hipófise anterior a produzir os hormônios luteinizante (LH) e folículo estimulante (FSH), com predomínio do primeiro sobre o segundo. O LH estimula células especializadas no interstício das gônadas a produzir andrógenos. O FSH age principalmente em células foliculares ou tubulares para a formação de estrógenos (a partir de precursores androgênicos), inibina e gametas. Independentemente da idade do indivíduo, todas as estruturas endócrinas referidas no eixo acima possuem a capacidade de secretar seus respectivos hormônios em concentrações compatíveis com a vida adulta. Fisiologicamente, esse eixo está ativo em três fases do desenvolvimento: fetal, neonatal e na vida adulta, iniciada pela puberdade (LOW, 2011).

O eixo hipotálamo-hipófise-gonadal (HHG) já é estabelecido no primeiro trimestre de gestação e no segundo trimestre a produção dos hormônios sexuais já contribui para o desenvolvimento do feto. Aparentemente, existe um padrão de secreção dos hormônios gonadais específico de cada sexo e isso se reflete mais tarde em diferenças no comportamento, metabolismo e funções neuroendócrinas entre meninos e meninas (BORDINI; ROSENFELD, 2011). Ao final da primeira metade da gestação, o aumento dos estrógenos da unidade materno-placentária exerce *feedback* negativo no eixo HHG do feto, com diminuição da produção dos hormônios sexuais.

Ao nascimento, com o desligamento do neonato da fonte materna de estrogênio, o *feedback* negativo é revertido e as gonadotrofinas hipofisárias voltam a ser

produzidas e liberadas. Nas meninas o principal hormônio produzido é o FSH, que provoca maturação e atresia de folículos ovarianos. Nos meninos, predomina a secreção de LH, responsável pela produção de testosterona pelos testículos. Essa fase é conhecida como “minipuberdade”. Ela pode ser notada através do crescimento genital, aparecimento de acne, ginecomastia em meninos e telarca transitória e sangramento vaginal em meninas. A produção de hormônios sexuais mais uma vez exerce *feedback* negativo no eixo HHG a partir de um ano de vida. Por volta dos dois anos de idade essa fase se encerra e ocorre regressão dos sinais clínicos provocados por esses hormônios. Assim, os níveis de estrogênios e androgênios permanecem mínimos até que o organismo adquira condições somáticas ideais para a fertilidade (VERRESCHI, 2009).

A puberdade é controlada por uma série de genes e por mecanismos epigenéticos que interagem com sinalizadores endógenos e ambientais com a finalidade de gerar pulsos de GnRH (LOMNIEZI et al., 2013). Estudos recentes apontam para o importante efeito do gene *MKRN3* no controle do tempo de início da puberdade. Esse gene, codifica a proteína *MKRN3* (*makorin ring finger protein 3*), que exerce efeito sobre o tônus inibitório do GnRH durante a infância e seu *down-regulation* pode levar à reativação dos pulsos de GnRH (ABREU et al., 2013; MACEDO et al., 2014; STECCHINI et al., 2016).

A função reprodutiva demanda um consumo energético importante e não ocorre em situações de privação pois, apesar de ser essencial para a perpetuação da espécie, é dispensável para o indivíduo. Dessa forma, a reativação do eixo HHG está intimamente ligada à reserva metabólica do organismo. Diferentes hormônios do tecido adiposo, pâncreas e trato digestivo transmitem informações aos neurônios envolvidos no controle da reprodução (FRISCH; REVELLE, 1970).

Um dos principais hormônios é a leptina. Produzida pelo gene *LEP* e secretada pelos adipócitos (CASANUEVA; DIEGUEZ, 1999), a leptina possui receptores em diversos núcleos hipotalâmicos. Nessa região, ela tem ações anorexígenas e termogênicas, controlando a ingestão alimentar conforme a reserva energética do indivíduo. Além disso, a leptina exerce um efeito permissivo para a ativação de um complexo sistema que culmina com a puberdade (MUOIO; LYNIS, 2002). Assim, a falta da leptina (privação energética) atrasa o início da puberdade e o excesso desse hormônio (obesidade) pode adiantar a puberdade.

Alguns estudos sugerem que a insulina, produzida pelo pâncreas, também é um ativador direto ou indireto do eixo HHG (MORET et al, 2009). Entre outras ações, ela estimula a síntese de leptina (BARR et al, 1997; PRALONG, 2010). Por outro lado, a grelina, produzida pelo estômago, é secretada em situações de privação energética e provavelmente tem



uma ação inibitória sobre o controle central da puberdade (FERNANDEZ-FERNANDEZ et al., 2004; LANFRANCO et al., 2006; TENA-SEMPERE, 2008).

Não apenas os sinalizadores metabólicos, mas também outros mediadores endógenos e modificadores ambientais exercem efeito indireto sobre a ativação da secreção do GnRH. O grande ativador do eixo reprodutivo é a kisspeptina, produzida pelo gene *KISS1*. Seu receptor GPR54 (também conhecido como KISS1R) é expresso pela maioria dos neurônios hipotalâmicos produtores de GnRH (IRWING et al, 2004; MESSAGER et al, 2005; HAN et al, 2005). Os neurônios produtores de kisspeptina são sensíveis a vários reguladores do eixo HHG, como os esteroides sexuais e a leptina, e o sistema Kiss1 é o principal controlador da secreção das gonadotrofinas, seja da forma pulsátil (neurônios do núcleo arqueado) ou em pico (neurônios da área rostral periventricular do terceiro ventrículo) (LUQUE et al., 2007; MORELLI et al., 2008).

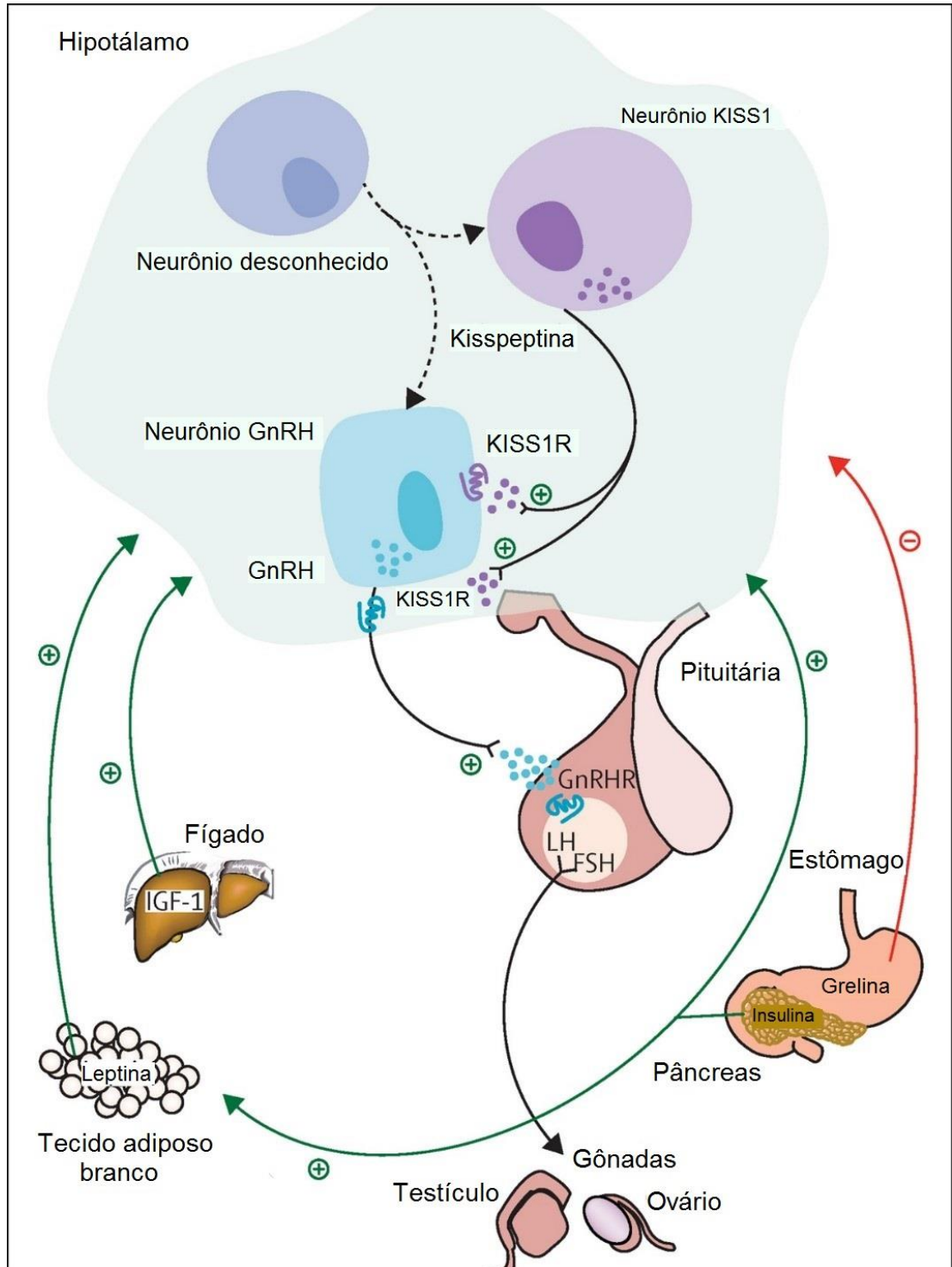
A kisspeptina é secretada juntamente com outros peptídeos em uma população de neurônios do núcleo arqueado. Eles são a neuroquinina B (NKB) e a dinorfina. Essa população de neurônios foi então nomeada de KNDy (GOODMAN et al., 2007; KRAJEWSKI et al., 2010; HRABOVSKY et al., 2010). A NKB é um membro da família das taquicininas relacionadas à substância P. Ela é produzida pelo gene TAC3 e seu receptor é o TAC3R. A sinalização da NKB contribui com a kisspeptina no controle metabólico da puberdade (JASONI et al., 2005). Por outro lado, a dinorfina é um opióide que inibe a secreção do GnRH, pois participa do seu *feedback* negativo mediado pela progesterona (GOODMAN et al, 2004; FORADORI et al, 2005).

O controle metabólico da puberdade também é realizado pelos neurônios que produzem pró-opiomelanocortina (POMC) e neuropeptídeo Y/ peptídeo agouti relacionado (NPY / AgRP), ambos localizados no núcleo arqueado do hipotálamo. Os neurônios POMC expressam uma variedade de receptores, como o da leptina, NPY1 e o GPR54, que lhes conferem a habilidade de receber sinais periféricos e centrais envolvidos no controle energético (QUENNELL et al., 2009; KONNER et al., 2007; HIGO et al., 2017). Os principais produtos da POMC são o  $\beta$ -endorfina e o hormônio estimulador do melanócito alfa ( $\alpha$ -MSH). A  $\beta$ -endorfina é um sinal de insuficiência energética e inibe a secreção do GnRH. Por outro lado, o  $\alpha$ -MSH, que tem como principais receptores o MC3R e o MC4R, é um indicador de reserva energética e estimula a secreção das gonadotrofinas, participando do controle da reprodução (WARDLAW; FERIN, 1990; ROA; HERBISON, 2012). O efeito do  $\alpha$ -MSH na secreção de GnRH/ LH é mediado pela kisspeptina (MANFREDI-LOZANO et al., 2016).

De forma oposta, os neurônios NPY/ AgRP são antagonistas endógenos dos MC3 / 4R. Eles são ativados em situações de privação energética (queda dos níveis de leptina e diminuição da atividade da kisspeptina) e possuem ação orexígena, além de frear o eixo reprodutivo (BRADY et al., 1990; PIERROZ et al., 1996; ESTRADA et al., 2003; VULLIEMOZ et al., 2005). Outro neurotransmissor que também exerce efeito inibitório sobre o eixo HHG é o ácido  $\gamma$ -aminobutírico (GABA), cuja secreção pode ser estimulada pelos neurônios NPY/ AgRP (PADILLA et al., 2017).

O aumento das concentrações dos hormônios sexuais durante a puberdade estimula o aumento da amplitude da liberação pulsátil do hormônio de crescimento (GH). Esse, por sua vez, estimula a produção hepática do fator de crescimento 1 semelhante à insulina (IGF-1), responsável pelos efeitos anabólicos do GH e pelo estirão do crescimento que ocorre nessa fase (KORTH-SCHUTZ et al., 1976; SIZONENKO; PAUNIER, 1975). Além disso, o IGF-1 é estruturalmente homólogo à insulina e estudos sugerem que ele também esteja envolvido na regulação da secreção do GnRH (Wolf et al, 2014).

Outro eixo envolvido com as alterações somáticas que ocorrem nessa fase é o eixo hipotálamo-hipófise-adrenal. Ele é responsável pela produção de hormônios com atividade androgênica, que causam o aparecimento de pelos pubianos e axilares, odor corporal semelhante ao do adulto, acne e contribui com o aumento da velocidade de crescimento. A produção dos hormônios adrenais, dehidroepiandrosterona (DHEA) e seu ester sulfato (SDHEA), ocorre na zona reticular, estimulada pelo ACTH e é independente do eixo HHG (AUCHUS; RAINEY, 2004). As concentrações séricas de SDHEA são altas no período neonatal e caem dramaticamente nos primeiros meses de vida. A produção dos precursores androgênicos adrenais é retomada aos poucos, por um processo contínuo que se inicia em torno dos 3 anos (REMER et al, 2005). Mas é entre os 6 a 8 anos que aparecem as manifestações clínicas da Adrenarca, sendo que em meninas ela ocorre um ano antes (MARSHALL; TANNER, 1969 e 1970). O resumo da regulação central da puberdade é representado pela figura 1.



**Figura 1.** Regulação central e periférica da puberdade. + : estimula; - : inibe. Ref.: Abreu, AP. Pubertal development and regulation. *The Lancet Diabetes and Endocrinology*, v. 4, p. 254-264, 2016.

### 1.1.3. Avaliação da Puberdade

A puberdade se inicia nas meninas entre os 8 e 13 anos de idade, enquanto nos meninos ela ocorre entre os 9 e 14 anos. As modificações somáticas da puberdade seguem uma sequência previsível nas crianças saudáveis. A avaliação clínica dos caracteres sexuais secundários é classicamente realizada pelos estadios puberais propostos por Marshall e Tanner (TANNER, 1962; MARSHALL; TANNER, 1969 e 1970). Nas meninas, o primeiro sinal de puberdade é o aparecimento das mamas (M2 segundo Tanner), enquanto nos meninos é o aumento do volume testicular (G2 segundo Tanner). Além disso, também há a classificação dos pelos pubianos, pela qual P2 significa o início da pubarca. A classificação de Tanner é detalhada nas tabelas 1 e 2 e ilustrada pela figura 2.

**Tabela 1.** Caracteres sexuais secundários segundo Marshall e Tanner, em meninas.

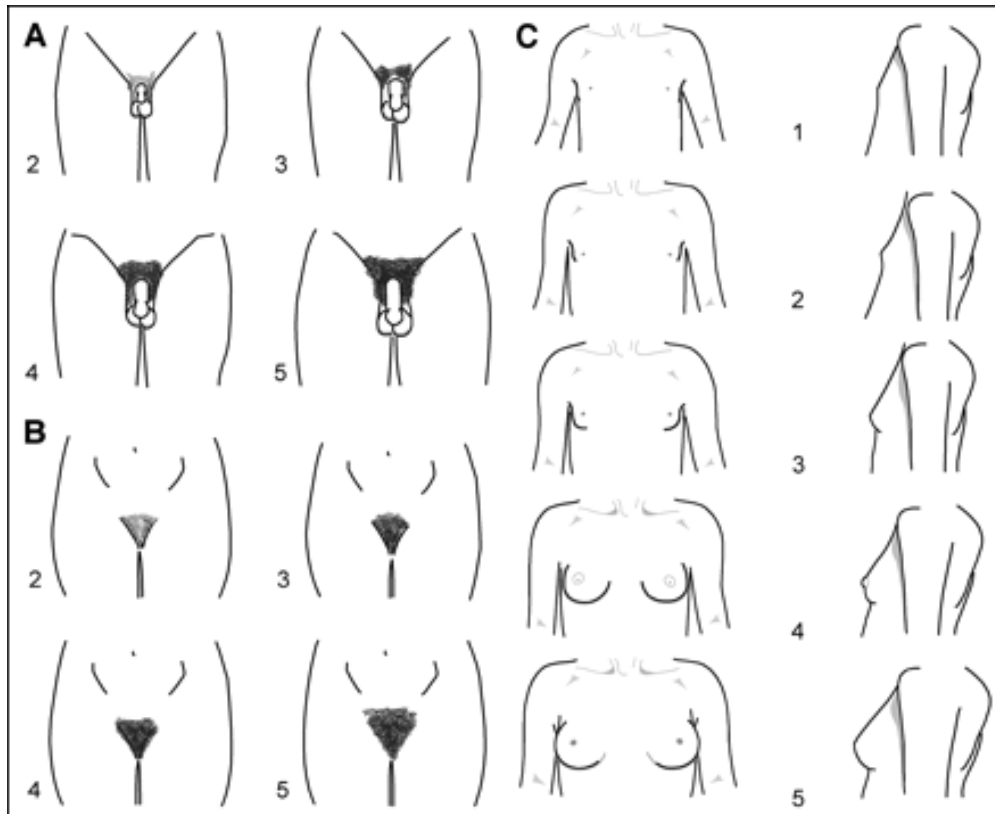
M1	Elevação somente dos mamilos. Mamas infantis.
M2	Broto mamário: forma-se pequena saliência pela elevação da mama retroareolar. Aumento discreto do diâmetro da aréola.
M3	Maior aumento da mama e da aréola sem separação dos seus contornos.
M4	Projeção da aréola e do mamilo, formando uma segunda saliência acima do nível da mama.
M5	Mamas com aspecto adulto, com projeção do mamilo devido ao retorno da aréola para o contorno geral da mama.
P1	Pelos sobre o púbis não estão mais desenvolvidos do que os da parede abdominal. Pelos pubianos ausentes.
P2	Crescimento esparsos de pelos longos, finos, lisos ou discretamente encaracolados, principalmente ao longo dos grandes lábios.
P3	Pelos tornam-se mais escuros, espessos e encaracolados, distribuindo-se na região pubiana.
P4	Os pelos são do tipo adulto, mas com menor área de distribuição.
P5	Pelos adultos em tipo e quantidade. Extensão até a superfície interna da coxa.

M: mamas; P: pelos. Ref.: Tanner JM. **Growth at adolescence**. 2 ed. Oxford: Blackwell, 1962.

**Tabela2.** Caracteres sexuais secundários segundo Marshall e Tanner, em meninos

G1	Testículos, escroto e pênis de tamanhos e proporções infantis. Comprimento dos testículos menor que 2,5cm e volume de até 3ml.
G2	Aumento do escroto e testículos. Pele escrotal torna-se avermelhada e muda de textura. Comprimento testicular entre 2,5 e 3,2 cm e volume de 4ml.
G3	Aumento do pênis principalmente em comprimento. Continua crescimento de testículos e escroto. Comprimento testicular de cerca de 3,6 cm e volume de 10 ml.
G4	Aumento do pênis, principalmente em diâmetro e desenvolvimento da glândula. Maior pigmentação da pele escrotal. Comprimento testicular de 4,1 a 4,5 cm e vol. de 16 ml.
G5	Genitais adultos em forma e tamanho. Comprimento testicular > 4,5 cm e vol. 25 ml.
P1	Pelos sobre o púbis não estão mais desenvolvidos do que os da parede abdominal. Não há pelos pubianos.
P2	Crescimento esparso de pelos longos, finos, lisos ou discretamente encaracolados na base do pênis.
P3	Pelos tornam-se mais escuros, espessos e encaracolados, distribuindo-se na região pubiana
P4	Os pelos são do tipo adulto, mas com menor área de distribuição.
P5	Pelos adultos em tipo e quantidade. Extensão até a superfície interna da coxa.

G: gônadas; P: pelos. Ref.: Tanner JM. **Growth at adolescence**. 2 ed. Oxford: Blackwell, 1962.



**Figura 2.** Estágios de desenvolvimento puberal segundo Tanner. A: desenvolvimento de gônadas e pelos no o sexo masculino. B: desenvolvimento de pelos no sexo feminino. C: desenvolvimento de mamas no sexo feminino. Ref.: Muir A. Precocius Puberty. **Pediatrics in Review.** 2006. Vol. 27, issue 10.

Como dito anteriormente, o primeiro sinal de puberdade na menina é o aparecimento de mamas (telarca) que pode ser assimétrico. Apenas a inspeção das mamas pode não ser suficiente para distinguir o M2 de lipomastia (acúmulo de gordura nas mamas). Isso ocorre em meninas que se apresentam acima do peso no momento da avaliação. Nesses casos, é necessária a palpação do broto mamário e, se a dúvida persistir, pode ser solicitado um ultrassom das mamas (LEE et al, 2001; ROSENFELD et al, 2009).

O aparecimento de pelos pubianos (pubarca) geralmente ocorre entre 1 ano e 1 ano e meio após, mas pode preceder ou ocorrer simultaneamente com a telarca. A primeira menstruação (menarca) acontece cerca de 2 anos e meio após a telarca, quando a menina atinge cerca de 12 anos de idade (ROSENFELD et al, 2009). A aceleração da velocidade de crescimento se inicia com o início da puberdade, por volta dos 9 anos e atinge um pico de aproximadamente 8,3 cm ao ano, que se mantém até os 11 anos e meio em média, quando a menina se encontra entre os estágios 2 e 3 de Tanner (ABBASSI, 1998). Após a menarca, a

velocidade de crescimento diminui substancialmente. Em média, pode ocorrer um ganho de 7 cm após esse período (TANNER; DAVIS, 1985).

Outra forma de avaliar o início da puberdade em meninas é através do ultrassom pélvico. Esse exame não tem nenhum papel na avaliação da puberdade normal. Entretanto, pode ser útil quando há suspeita de puberdade precoce. Nas meninas pré-púberes, o útero tem uma forma tubular e apresenta comprimento de 2,5 a 4 cm, com espessura da 1 cm ou menos. O útero púbere começa a se assemelhar ao útero adulto e adquire forma de pera. Suas dimensões após a puberdade são de 5 a 8 cm de comprimento, 3 cm de largura e 1,5 cm de espessura. Antes dos 6 anos de idade o volume ovariano é menor que  $1\text{ cm}^3$  e os ovários podem apresentar pequenos folículos. Após a puberdade, o volume ovariano varia entre 2,5 e  $20\text{ cm}^3$ , dependendo da fase do ciclo menstrual, apresentando um volume médio de  $8\text{ cm}^3$  quando maduro (ASAVOAIE et al, 2014). De forma mais prática, é sugerido que o comprimento uterino maior que 3,4 cm e o volume ovariano maior que  $1,8\text{ cm}^3$  indicam estimulação hormonal (BRITO et al., 2016).

No menino, a puberdade se inicia com o aumento do volume testicular para 4 ml (MARSHALL; TANNER, 1970; BIRO et al., 1995). Entre 1 ano e 1 ano e meio após o aumento testicular, o menino está no estágio 3 de Tanner para os pelos pubianos. Os outros sinais de masculinização, como o aparecimento de barba e alteração da voz, ocorrem quando o menino atinge o estágio 4 da maturação sexual. A velocidade de crescimento começa a se acelerar por volta dos 11 anos e atinge seu pico de 9,5 cm ao ano quando o menino tem em média 13 anos e meio e se encontra entre os estágios 3 e 4 de Tanner. A velocidade de crescimento então desacelera e a estatura final é atingida concomitantemente ao estágio 5 de Tanner (TANNER; DAVIS, 1985).

Durante a puberdade também ocorrem alterações importantes na composição corporal. A massa magra total é atingida na menina por volta dos 15-16 anos e nos meninos aos 17-19 anos, ao mesmo tempo em que se atinge a estatura final e a densidade mineral óssea adulta. Os homens apresentam 50% a mais de massa magra do que as mulheres, o que pode corresponder a cerca de 20Kg (FOMON et al., 1982; ROEMMICH et al., 1997; LOOMBA-ALBRECHT; STYNE, 2009). Por outro lado, as meninas adquirem mais adiposidade, principalmente nos quadris e coxas (distribuição ginecoide de gordura). No sexo masculino, a gordura se acumula principalmente na região abdominal (distribuição androide). Os hormônios sexuais são essenciais para a maturação óssea e para a aquisição e manutenção da densidade mineral óssea normal (LOOMBA-ALBRECHT; STYNE, 2009).

Faz parte da avaliação da puberdade a determinação da estatura alvo e da previsão da estatura final. A estatura alvo é determinada a partir do potencial genético da criança. Ou seja, é estimada a partir da estatura da mãe e do pai (TANNER et al, 1970). A estatura alvo é calculada da seguinte forma:

Para meninas:  $(\text{altura do pai} - 13 \text{ cm}) + \text{altura da mãe} / 2 \pm 10 \text{ cm}$

Para meninos:  $(\text{altura da mãe} + 13 \text{ cm}) + \text{altura do pai} / 2 \pm 10 \text{ cm}$

A previsão de estatura final pode ser estimada pelo método de Bayley-Pinneau. A partir da idade óssea da criança é observada qual a fração do crescimento que ela já atingiu, determinada por uma tabela elaborada por esses autores. Dessa forma, a razão entre a estatura da criança no momento da avaliação e o valor encontrado na tabela determina a previsão de estatura final. Essa previsão dependerá se a idade óssea é atrasada, compatível ou adiantada em relação à idade cronológica (BAYLEY; PINNEAU, 1952).

#### **1.1.4. Variantes da puberdade normal**

##### **1.1. 4.1. Telarca precoce isolada**

O termo telarca precoce isolada (TPI) se refere ao aparecimento isolado de mamas antes dos 8 anos de idade nas meninas. É mais comum em pacientes com menos de 4 anos de idade e tipicamente regride durante a infância, mas pode persistir até a puberdade. Outros sinais de puberdade estão ausentes. A velocidade de crescimento apresenta padrão pré-púbere e a idade óssea é compatível com a idade cronológica (ROSENFELD, 1994; DELL AMANA et al., 2002; MIDYETT et al., 2003)

A etiologia da TPI não é completamente conhecida, mas existem algumas hipóteses, como o aumento da sensibilidade mamária ao estrogênio, aumento dos níveis de estradiol, secreção transitória de estrogênio por cistos ovarianos, aumento da produção de estrogênio por precursor adrenal, ativação transitória e parcial do eixo HHG com secreção predominante de FSH, entre outras (SIZONENKO, 1978; DUMIC et al., 1982; ILICKI et al., 1984; KLEIN et al., 1999; BORGES et al, 2007).

Embora seja uma condição benigna, as pacientes com TPI devem ser acompanhadas a cada 4 a 6 meses, pois cerca de 20% delas podem evoluir para puberdade precoce. Assim, deve se dar atenção à progressão dos estágios de Tanner, aumento da velocidade de crescimento e avanço da idade óssea (PASQUINO et al., 1995; ZHU et al, 2008).



#### **1.1.4.2. Pubarca (Adrenarca) precoce isolada**

Adrenarca se refere ao início da produção dos hormônios dehidroepiandrosterona (DHEA) e seu sulfato (SDHEA) pela zona reticular das adrenais. Com o surgimento de métodos laboratoriais mais sensíveis, foi possível observar a presença desses hormônios e de seus precursores androgênicos na urina a partir dos 3 anos de idade. O termo pubarca é reservado para descrever os achados clínicos da atividade androgênica. Ela é dita precoce quando ocorre antes dos 8 anos em meninas e antes dos 9 anos em meninos (REMER et al, 2005; IDKOWIAK et al., 2011).

Os efeitos androgênicos desses hormônios incluem o crescimento de pelos pubianos e axilares, odor corporal semelhante ao de adultos, acne e aumento discreto da velocidade de crescimento (AUCHUS; RAINEY, 2004). A idade óssea pode ficar um pouco adiantada, mas a maioria dos estudos mostram que não há prejuízo significativo na estatura final (IBANEZ et al., 1992; PERE et al., 1995; IBANEZ et al, 2006).

As crianças com maior risco para desenvolverem pubarca precoce são aquelas que nasceram pequenas para a idade gestacional (FRANCOIS et al., 1997; IBANEZ et al., 1999; GHIRRI et al, 2001) e as crianças obesas (GENAZZANI et al., 1978; REMER; MANZ, 1999; FERRAN et al., 2011). O diagnóstico dessa condição é importante, pois ela está relacionada com o surgimento de resistência insulínica no futuro, com síndrome metabólica e síndrome dos ovários policísticos (IBANEZ et al, 1998; POTAU et al., 2003). No entanto, deve-se descartar as hipóteses de puberdade precoce, hiperplasia adrenal congênita e tumores adrenais ou gonadais secretores de hormônios sexuais antes de definir o diagnóstico de pubarca precoce (VOUTILAINEN; JÄÄSKELÄINEN, 2014).

## **1.2. PUBERDADE PRECOCE**

### **1.2.1. Definição**

Puberdade precoce (PP) é classicamente definida como o desenvolvimento de caracteres sexuais secundários antes dos 8 anos em meninas e antes dos 9 anos em meninos. Meninas que apresentam menarca antes dos 9 anos também podem ser consideradas como portadoras de puberdade precoce (PARTSCH et al., 2002). Esse conceito é constantemente discutido entre os autores, pois nota-se uma diminuição secular da idade do início da puberdade. Algumas meninas iniciam sua maturação sexual até 2 anos antes e alguns meninos, até 1 ano e meio antes (HERMAN-GIDDENS et al., 1997). No entanto, a definição clássica ainda é amplamente aceita, pois sabe-se que existe uma interposição entre puberdade normal e

puberdade patológica nessa faixa etária. Assim, assumir uma idade menor para a puberdade normal cria um risco de não se diagnosticar doenças como desencadeadoras da produção antecipada dos hormônios sexuais (MIDYETT et al., 2003; ROSENFELD et al., 2000). Além disso, um estudo dinamarquês mostrou que a grande maioria das meninas diagnosticadas com puberdade precoce tem, na realidade, telarca precoce e possuem níveis pré-púberes dos hormônios sexuais (SORENSEN et al, 2012). Curiosamente, a idade da menarca permanece constante ao longo das décadas, variando entre 12,3 e 12,8 anos (HERMAN-GIDDENS et al., 1997; WYSHAK; FRISCH, 1982; ANDERSON; MUST, 1982).

É importante que se faça o seguimento dessas crianças a cada 3 a 6 meses, pois os caracteres sexuais secundários podem não mostrar progressão ou evoluírem com progressão lenta. Nesses casos, os pacientes alcançam estatura final normal, mesmo sem tratamento. Por outro lado, a mudança do estágio de Tanner em menos de 6 meses caracteriza a puberdade rapidamente progressiva e esses pacientes devem ser tratados, mesmo que o diagnóstico seja feito após os 8 anos nas meninas e após os 9 anos em meninos (CAREL; LÉGER, 2008; BRITO et al., 2016).

### **1.2.2. Etiologia**

A produção antecipada dos hormônios sexuais pode ser dependente ou não da secreção do GnRH. A PP dependente de GnRH, também chamada de puberdade precoce central (PPC) ocorre devido à ativação do eixo HHG. A PPC é uma condição rara, com incidência estimada de 1:5.000 a 1:10.000 entre meninas americanas (PARTSCH; SIPPELL, 2001) e por volta de 1:500 casos em meninas dinamarquesas (TEILMANN et al, 2005). É mais frequente em meninas, em uma proporção de 3-23 meninas: 1 menino.

Em mais de 90% das meninas, a PPC é idiopática, enquanto em 75% dos meninos se identifica uma patologia (PARTSCH; SIPPELL, 2002; CAREL; LÉGER, 2008). Entre as causas de PPC estão uma variedade de lesões no sistema nervoso central, causas genéticas e/ou epigenéticas e ambientais. Aparentemente, crianças adotadas também se encontram sob maior risco de desenvolverem PPC. Provavelmente, isso ocorre devido à privação nutricional nos primeiros anos da infância, seguida pelo ganho de adiposidade após a adoção, que provocam as alterações endócrinas e físicas da puberdade (TEILMANN et al., 2006; SORIANO-GUILLEN, 2010; FUQUA, 2013).

O início da puberdade é fortemente influenciado por fatores genéticos. Isso pode ser demonstrado, por exemplo, pelo fato de meninas apresentarem menarca em idade semelhante à de suas mães, ou da menarca ocorrer em uma idade parecida entre meninas de um mesmo grupo étnico. Além disso, ocorre maior concordância cronológica dos eventos puberais entre gêmeos monozigóticos comparado aos dizigóticos (SKLAD, 1977; FISCHBEIN, 1977; MACEDO et al., 2014). Um estudo conduzido por Vries et al. com 156 crianças, demonstrou que 27,5% delas possuíam critérios para PPC de origem familiar (VRIES et al., 2004).

A primeira mutação gênica causadora de PPC descrita foi uma mutação ativadora do gene do receptor da kisspeptina (*KISS1R*) em uma menina brasileira adotada. Essa menina apresentou telarca ao nascimento e aos 7 anos de idade evoluiu com aceleração da velocidade de crescimento, avanço da idade óssea e pico de LH próximo aos valores puberais após estímulo com GnRH (TELES et al, 2008). Mais tarde, foi identificada uma nova mutação missense no gene da Kisspeptina (*KISS1*) em um menino que desenvolveu PPC com 1 ano de idade (SILVEIRA et al., 2010).

Foi só em 2013 que as primeiras mutações inativadoras do gene *MKRN3* foram descritas por Abreu et al. O *MKRN3* é um gene localizado no braço longo do cromossomo 15, em uma região de *imprinting* relacionada à síndrome de Prader-Willi. Essas mutações têm padrão de herança autossômica dominante de transmissão paterna, uma vez que o alelo materno é silenciado. (ABREU et al., 2013). Outra característica dessas mutações é que elas não são específicas de um grupo étnico, pois foram encontradas em famílias da América do Norte, Brasil, Bélgica e Grécia. Atualmente, já foram descritas 10 mutações no gene *MKRN3* em 22 pacientes de 14 famílias diferentes. Dessa forma, as alterações nesse gene constituem a causa conhecida mais comum de PPC de origem genética (MACEDO et al, 2014).

Os fatores ambientais envolvidos na etiologia da PPC são representados pelos desreguladores endócrinos. Eles são poluentes orgânicos capazes de interferir na regulação hormonal e nas vias metabólicas, mimetizando os hormônios endógenos. Alguns desses compostos possuem ação estrogênica ou antiandrogênica e são capazes de desencadear telarca ou puberdade precoce. Entre eles estão os plásticos e produtos de policloreto de polivinila (PVC), solventes, pesticidas, cosméticos e poluentes industriais (ANNAMALAI; NAMASIVAYAM, 2014).

A puberdade precoce independente de GnRH, também dita periférica (PPP), ocorre pela produção independente de hormônios sexuais pelas gônadas (como na síndrome de McCune-Albright) ou por outros tecidos (como na hiperplasia adrenal congênita). A PPP pode ser isossexual, quando os caracteres sexuais secundários são concordantes com o sexo do

paciente ou heterossexual, quando os caracteres sexuais secundários desenvolvidos correspondem ao do sexo oposto (FUQUA, 2013). As causas de PPP e PPC estão listadas nas tabelas 3 e 4, respectivamente.

**Tabela 3.** Causas de puberdade precoce periférica.

<b>Causas de puberdade precoce periférica</b>
<b>1.Gonadal:</b> Síndrome de McCune-Albright, Testotoxicose (mutação ativadora do receptor de LH) Tumores ovarianos Tumores de células de Leydig
<b>2.Adrenal:</b> Hiperplasia adrenal congênita virilizante Adenoma ou carcinoma funcionantes da adrenal
<b>3.Tumores produtores de gonadotrofina coriônica humana:</b> SNC: corioepitelioma, disgerminoma, teratoma Coriocarcinoma, hepatoma, teratoma
<b>4.Outros:</b> Hipotireoidismo primário Iatrogênico

SNC: sistema nervoso central.

**Tabela 4.** Causas de puberdade precoce central.

<b>Causas de puberdade precoce central</b>
<b>1.Idiopática</b>
<b>2. Genéticas:</b> Mutações ativadoras do gene KISS1R Mutações ativadoras do gene KISS1 Mutações inativadoras do gene MKRN3
<b>3. Desreguladores endócrinos</b>
<b>4.Tumores do SNC:</b> Craniofaringioma Astrocitoma Adenoma secretor de LH Glioma óptico Ependimoma Pinealoma
<b>5.Outras lesões do SNC:</b> Abscesso Encefalite Trauma Cisto aracnoide Radiação Quimioterapia Doenças granulomatosas Asfixia perinatal
<b>6. Malformações congênitas:</b> Hamartoma hipotalâmico Cisto aracnoide Hidrocefalia Espinha bífida Meningomielocele Neuro-hipófise ectópica Displasia septo-óptica Malformação vascular
<b>7. Secundária à PPP:</b> Síndrome de McCune-Albright Hiperplasia adrenal congênita

SNC: sistema nervoso central; PPP: puberdade precoce periférica.

### 1.2.3. Diagnóstico de PPC

A avaliação da criança com suspeita de puberdade precoce se inicia com a história clínica. É fundamental documentar a idade em que apareceram os primeiros indícios de puberdade, como o aparecimento do broto mamário nas meninas, o aumento do volume testicular nos meninos e/ou o surgimento de pelos pubianos e axilares em ambos os sexos. A velocidade de progressão dos caracteres sexuais secundários também deve ser registrada, sendo que a progressão de um estádio para outro em menos de seis meses caracteriza a PP rapidamente progressiva (CAREL; LÉGER, 2008; BRITO et al., 2016). Além disso, o questionamento sobre o momento do início da puberdade nos pais e irmãos é de igual importância, uma vez que casos de puberdade precoce (central) de origem familiar não são tão raros (SKLAD, 1977; FISCHBEIN, 1977; VRIES et al., 2004; MACEDO et al., 2014). A anamnese também deve contemplar os antecedentes pessoais das crianças (como uso crônico de esteroides, hipotireoidismo, trauma, infecções ou outras lesões no sistema nervoso central), hábitos nutricionais e sintomas como cefaleia, alterações visuais e convulsões (FUQUA, 2013).

A segunda etapa consiste na realização de um exame físico detalhado. A inspeção da pele deve ser feita à procura de oleosidade, comedões, acne, hipertricose, estigmas síndrômicos e de manchas, como as típicas da síndrome de McCune-Albright (manchas “café com leite”). Os caracteres sexuais secundários devem ser classificados segundo os critérios de Marshall e Tanner. Nos meninos, o volume testicular maior que 4 ml (avaliado por orquidômetro) ou comprimento testicular maior que 2,5 cm, são indicativos de estímulo gonadal (G2 de Tanner) (TANNER, 1962; MARSHALL; TANNER, 1969 e 1970). Nas meninas, em especial naquelas acima do peso, a palpação do broto mamário pode ser necessária para diferenciar lipomastia de tecido glandular (LEE et al, 2001; ROSENFELD et al, 2009).

O exame físico ainda inclui a palpação de tireoide, a palpação abdominal e a avaliação do desenvolvimento muscular e da composição corporal. Todas as crianças devem ser medidas e pesadas e seus dados antropométricos devem ser plotados em gráficos específicos para a idade. O cálculo da velocidade de crescimento, caso a criança tenha seu histórico das estaturas dos últimos 6 a 12 meses, é de suma importância. A velocidade de crescimento maior que 6 cm/ano (0,5 cm/mês) indica o início do estirão de crescimento, estimulado pela puberdade (BORDINI; ROSENFELD, 2011; FUQUA, 2013; BRITO et al., 2016).

A radiografia simples de mãos e punhos é utilizada para a estimativa da idade óssea (IO) a partir do atlas de Greulich-Pyle (GREULICH; PYLE, 1989). Na puberdade

precoce, a IO costuma ser avançada em relação à idade cronológica em cerca de dois anos ou em 2,5 desvios padrões para a idade. No entanto, a ausência de IO avançada não exclui o diagnóstico de PP. A IO também pode ser útil para o cálculo de previsão da estatura final através do método de Bayley-Pinneau (BAYLEY, N.; PINNEAU, 1952). Apesar desse método ser pouco preciso e superestimar a estatura final ele ainda é utilizado, principalmente para comparar a previsão de estatura final com a estatura alvo da criança (KAULI et al., 1997; BRITO et al., 2008).

Em meninas, o ultrassom pélvico pode ser útil para a investigação de cistos ou neoplasias ovarianas. A determinação das dimensões uterinas e volumes ovarianos é usada para avaliar o estímulo estrogênico. O comprimento uterino maior que 3,4 cm ou volume de 2 ml e o volume ovariano de 1,5 ml são considerados púberes (ASAVOAIE et al., 2014; BRITO et al., 2016). No entanto, existe uma sobreposição desses valores entre pacientes pré-púberes e púberes e o ultrassom pélvico não pode ser usado isoladamente para o diagnóstico de puberdade.

A ressonância nuclear magnética (RNM) do cérebro deve ser realizada em todos os casos de PPC progressiva. Os fatores de risco para lesões cerebrais são início da puberdade em crianças menores que 6 anos, rápida progressão dos caracteres sexuais secundários e altas concentrações hormonais (principalmente estradiol). Como dito anteriormente, essas lesões são mais comuns em meninos (40-90% dos casos) do que em meninas (8-33%) (PARTSCH; SIPPELL, 2002; CAREL; LÉGER, 2008).

Recentemente, com a descoberta do MKRN3, tem se proposto a dosagem dessa substância no sangue ou a sua análise genética. Os níveis séricos de MKRN3 são inversamente proporcionais aos das gonadotrofinas em pacientes pré-púberes. Dessa forma, níveis baixos ou indetectáveis dessa substância são esperados em pacientes com PP. Por outro lado, em pacientes com história familiar de PPC, a análise genética do *MKRN3* pode fechar o diagnóstico etiológico caso positivo para mutação e dispensar a realização da RNM (ABREU et al., 2013; HAGEN et al., 2015; LATRONICO, 2016).

Os exames laboratoriais iniciais incluem a dosagem de TSH e T4 livre (para afastar hipotireoidismo), LH basal, FSH basal e testosterona ou estradiol. O LH basal é considerado como púbere quando atinge níveis maiores que 0,6 UI/L pelo ensaio imunofluorimétrico (IFMA) (BRITO et al., 1999) ou maior que 0,1 por imunoluminescência (ICMA) (NEELY et al., 1995 e PASTERNAK et al., 2012). Resende e cols., estudando crianças normais encontraram que o LH basal > 0,2 UI/L é indicativo de puberdade com 100% de sensibilidade e especificidade em meninos, mas meninas

em M2 segundo Tanner podem apresentar níveis menores de LH basal (RESENDE et al., 2007). Na prática clínica, os níveis púberes de LH basal dosados por métodos ultrasensíveis (como ICMA), quando elevados, são fortemente sugestivos de PPC e podem, pelo menos, servirem como exames de rastreamento ou até dispensarem o teste de estímulo com GnRH ou seu análogo (NEELY et al., 1995).

A menos que o nível sérico de estradiol esteja muito alto, ele não tem valor para o diagnóstico de PP, uma vez que existe uma grande sobreposição entre os valores de pacientes pré-púberes e púberes. Por outro lado, valores de testosterona acima dos valores de referência para o método indicam estímulo gonadal. Nos casos em que há suspeita de doença adrenal, seus hormônios devem ser solicitados (BRITO et al., 2008).

Caso o diagnóstico de PPC não possa ser feito com o valor basal de LH, o exame padrão-ouro é o pico de LH estimulado pelo GnRH. Diversos autores testaram diferentes protocolos de estímulo do LH com o GnRH. O mais clássico é a coleta de LH antes da administração intravenosa de 100 mcg de GnRH e a cada 30 minutos, até 180 minutos de teste. Como o LH atinge seu pico rapidamente após a administração do GnRH, alguns autores sugerem que a coleta do LH após 30 a 40 minutos é suficiente para fechar o diagnóstico de PP. Os valores de referência do LH variam de acordo com o método laboratorial usado. Em 1999, Brito et al., usando IFMA, chegaram à conclusão que valores de LH > 6,9 UI/L para meninas e LH > 9,6 UI/L para meninos são indicativos de PP (BRITO et al., 1999). Com o surgimento de métodos mais sensíveis, esses valores de corte diminuíram. O trabalho conduzido por Resende et al., encontraram que, com ICMA, o LH estimulado maior que 4,1 UI/L em meninos e 3,3 UI/L em meninas definem puberdade (RESENDE et al., 2007). De uma forma geral, com métodos mais sensíveis, picos de LH maiores que 5 UI/L são indicativos de ativação do eixo gonadotrófico (NEELY et al., 1995; BORGES et al., 2008).

Como o GnRH não se encontra disponível no mercado, o exame com esse composto se tornou inviável. Dessa forma, os agonistas do GnRH têm sido usados para a realização do diagnóstico de PPC. O protocolo com o uso aGnRH consiste na coleta de LH basal e após 1 hora e 2 horas da administração de 3,75 mg intramuscular de leuprorrelina. Usando esse protocolo, em 2004, Brito et al., chegaram ao valor de LH maior que 10 UI/L, usando IFMA, como *cut-off* entre meninas com puberdade e meninas normais. Por outro lado, Houk et al., demonstraram que a dosagem do LH em apenas 30 minutos da administração do aGnRH é suficiente para o diagnóstico de PPC. Usando ICMA, ele encontrou que valores de LH > 9,2 UI/L indicam PPC e valores de LH < 4,9 UI/L são compatíveis com pré-púberes (HOUK et al., 2009).

As concentrações basais e estimuladas do FSH não são úteis para o diagnóstico de PPC. Entretanto, níveis baixos de FSH estimulados por GnRH sugerem PPP. A coleta do FSH nos diferentes protocolos também é justificada pois a razão entre o pico de LH e o pico de FSH entre 0,6 e 1,0 pode ser usada no diagnóstico de PPC (PESCOVITZ et al., 1988). Entretanto, a sensibilidade e a especificidade dessa razão não são maiores do que as de LH estimulado (LATRONICO et al., 2016). Por outro lado, a realização do teste de estímulo clássico, com a coleta do FSH, também ajuda a diferenciar a telarca precoce não progressiva, com predominância de FSH, da PPC progressiva, com predominância de LH (NEELY et al., 2010).

#### **1.2.4. Tratamento da PPC**

Com a puberdade, ocorre a aceleração da velocidade de crescimento, avanço da idade óssea e fechamento precoce das epífises, levando a uma diminuição da estatura final. Essa pode ser a principal preocupação de alguns médicos ao indicar o tratamento para a PP. Entretanto, é importante levar em consideração que o tratamento da PP também tem como objetivo evitar o estresse psicológico para a criança (LEE; STYNE, 2013). Dados sobre estudos epidemiológicos mostram que crianças de ambos os sexos que tiveram maturação precoce tiveram maior propensão para sintomas funcionais e depressivos (GE et al., 2003; GRABER et al., 1997) e iniciam a vida sexual mais cedo, com maior número de parceiros (DEPPEN et al., 2012). Além disso, meninos que entraram na puberdade mais cedo apresentaram maior agressividade (DOWNIG; BELLIS, 2009). Nessa mesma linha, um estudo francês com 1000 meninas que apresentaram menarca mais cedo mostrou maior tendência para alcoolismo, sobrepeso e maior atividade sexual (GAUDINEAU et al., 2010).

Uma série de doenças na vida adulta estão relacionadas com o passado de puberdade precoce. Entre elas o câncer de mama (associado à menarca precoce) (STOLL et al., 1994) obesidade, diabetes tipo 2, doença cardiovascular, síndrome dos ovários policísticos e outros tipos de câncer (LAKSHMAN et al., 2009; ELKS et al., 2013; PRENTICE; VENER, 2013). Dessa forma, não faltam motivos para que a PP seja tratada.

##### **1.2.4.1. Princípios do uso dos análogos de GnRH no tratamento da PPC**

O princípio do tratamento da puberdade precoce está no fato de que a secreção pulsátil do GnRH estimula o eixo gonadotrófico. Por outro lado, sua estimulação contínua inibe esse eixo. O GnRH é sintetizado em uma pequena porção de neurônios hipotalâmicos, que secretam esse neurohormônio de forma pulsátil no sistema porta-hipofisário, que o transporta



para o interior da hipófise. Através da ligação com seu receptor específico (receptor do hormônio liberador de gonadotrofinas – GnRHR) nos gonadotrofos hipofisários, o GnRH estimula a biossíntese e a secreção do LH e do FSH, que, por sua vez, estimulam a gametogênese e a esteroidogênese gonadal em ambos os sexos (CONN; CROWLEY, 1994; MILLAR, 2005).

Os GnRHRs nos humanos pertencem à família dos receptores ligados à proteína G semelhante à rodopsina (GPCR), contendo sete domínios transmembrana e um domínio amino-terminal extracelular, com 2 sítios de glicosilação (STOJIKOVIC et al., 1994; MILLAR, 2005). Esse receptor é caracterizado pela presença de uma porção carboxil-terminal citoplasmática única e curta, que é importante para a internalização e a dessensibilização do receptor. Por essa razão, os GnRHRs hipofisários se internalizam de forma relativamente lenta e não sofrem rápida dessensibilização (KAISER et al., 1997; HISLOP et al., 2000).

Para serem ativados, os GnRHRs requerem uma estimulação pulsátil. Uma vez ativados pelo GnRH (ou pelos seus análogos), esses receptores se ligam à subunidade  $\alpha_{q/11}$  da proteína G, que ativa a fosfolipase C $\beta$ , levando ao aumento dos níveis intracelulares de diacilglicerol (DAG) e inositol 1,4,5-trifosfato (IP $_3$ ). Como consequência, o DAG irá ativar a proteína quinase C (PKC) intracelular e o IP $_3$  irá provocar a liberação de Ca $^{2+}$  das reservas intracelulares. Através da PKC, as vias de sinalização da MAPK são ativadas. Assim, essas vias constituem uma ligação crucial entre a transmissão do sinal do receptor, localizado na membrana da célula, com o núcleo, levando à síntese e secreção de gonadotrofinas (LIU et al., 2002; KRAUS et al., 2001; MAGGI et al., 2016).

O GnRH natural tem a meia-vida de 2 a 4 minutos, pois ele sofre uma degradação rápida em sua ponte de glicina-leucina entre os aminoácidos 6 e 7. Por essa razão, foram desenvolvidos os análogos sintéticos do GnRH, que podem ser divididos entre agonistas e antagonistas dos GnRHRs.

Os agonistas do GnRH se ligam aos GnRHRs e imitam a ação do decapeptídeo natural. Eles foram desenvolvidos através da reposição da Gly $^6$  por um aminoácido-D, aumentando sua meia-vida plasmática. Além disso, alguns desses componentes possuem o Gly $^{10}$ -amido excluído, com a adição do resíduo etilamida à Pro $^9$ , aumentando a afinidade pelo GnRHR (KARTEN; RIVIER, 1986; CONN; CROWLEY, 1994). A administração prolongada e em doses altas dos agonistas dos GnRH, após uma estimulação inicial dos gonadotrofos, suprimem a atividade do eixo HHG através da dessensibilização dos GnRHRs (MAGGI et al., 2016).

### 1.2.4.2. Posologia dos análogos de GnRH

As preparações de depósito dos aGnRH são superiores às preparações de curta ação quando avaliadas pela supressão hormonal e pela melhora do ganho de estatura com o tratamento. As preparações intranasais, de curta ação, foram retiradas do mercado após o surgimento de medicações com maior eficácia e praticidade. Quanto à dose de início do tratamento, existe uma grande diferença entre as condutas pelo mundo. Os norte-americanos iniciam o tratamento com 300 µg/Kg a cada 4 semanas (dose inicial de 7,5 mg) (KLEIN et al., 2001; BADARU et al., 2006; LEE et al., 2011), enquanto os países europeus, sul-americanos e asiáticos iniciam com cerca de 120 µg/Kg (dose inicial de 3,75 mg) (HEGER et al., 1999; LAZAR et al., 2001; MERICQ et al., 2006; PASQUINO et al., 2008; BRITO et al., 2008). No Japão, Tanaka et al., demonstraram que a mínima dose de supressão em seus pacientes foi de 30 µg/Kg, um décimo da dose utilizada pelos norte-americanos (TANAKA et al, 1991). Badaru et al. demonstraram que o uso de doses maiores de aGnRH é acompanhado de maior supressão das gonadotrofinas nos testes de efetividade. No entanto, não houve aumento da velocidade de crescimento nem dos níveis dos esteroides gonadais nos pacientes que usaram doses menores (BADARU et al, 2006). A tabela 5 mostra os tipos de aGnRH disponíveis no mercado atualmente. Em nosso meio, a medicação mais disponível é o acetato de leuprorrelina de 3,75 mg, sobretudo porque é a medicação fornecida pelo Sistema Único de Saúde (SUS).

**Tabela 5.** Preparações de aGnRH disponíveis nos EUA, Europa, Canadá e Rússia.

Nome	Doses disponíveis	Via de administração
Triptorrelina	<20Kg: 1,87 mg▪ 20-30Kg: 2,50 mg▪ > 30Kg: 3,75 mg▪ 11,25 mg- trimestral	Injeção subcutânea Injeção intramuscular
Acetato de Leuprorrelina	<20Kg: 1,87 mg▪ 20-30Kg: 2,50 mg▪ > 30Kg: 3,75 mg▪ 7,50 mg▪ 11,25 mg- trimestral 22,50 mg- trimestral 30,0 mg - trimestral	Injeção subcutânea Injeção intramuscular
Gosserrelina	3,6 mg 10,8 mg- trimestral	Implante subcutâneo
Buserelina	6,3 mg - bimestral 9,45 mg- trimestral	Implante subcutâneo
Histerelina	50 mg anual	Implante subcutâneo

Nem todas as apresentações estão disponíveis no Brasil. ▪Dose a cada 4 semanas (28 dias), a princípio.  
Fonte: WILLEMSSEN, R. H. et al. Pros and cons of GnRH treatment for early puberty in girls. Nat. Rev. Endocrinol., v. 10, p. 352-363, 2014.

### 1.2.4.3. Monitorização do tratamento com análogos de GnRH

Com o tratamento, é esperado que as crianças apresentem regressão ou estabilidade dos estágios de Tanner (embora os pelos pubianos possam apresentar avanço com o tempo, uma vez que dependem dos esteroides adrenais e não do eixo gonadotrófico) (AUCHUS; RAINEY, 2004), diminuição da velocidade de crescimento, ausência de avanço adicional da idade óssea, melhora do prognóstico de estatura final e, nas meninas, regressão das dimensões e volumes do útero e dos ovários pelo ultrassom pélvico. No entanto, a avaliação clínica da efetividade do tratamento é subjetiva e diversos autores alertam para a importância da realização de um controle laboratorial do tratamento (MERICQ et al., 2005; BADARU et al., 2006; NEELY et al., 2010; LEE et al., 2011).

Esse controle é feito com LH basal e após administração do aGnRH. Não há consenso na literatura de qual valor máximo de LH estimulado que determina bloqueio puberal. Por esse motivo, o consenso do uso de aGnRH em crianças da Academia Americana de Pediatria não sugere um valor de corte para o LH estimulado que indique efetividade do tratamento (CAREL et al., 2009). Utilizando como base parâmetros clínicos e níveis de LH basais e estimulados para diagnóstico de PPC, Brito et al., chegaram a um valor de LH 2 horas após administração de acetato de leuprorrelina 3,75 mg de 6,6UI/L como corte para controle de efetividade do tratamento, utilizando DELFIA, um ensaio imunofluorimétrico (BRITO et al., 2004). No entanto, Badaru et al., consideraram o valor máximo de LH estimulado de 6,6 UI/L muito alto para parâmetro de bons resultados do tratamento. Segundo esses autores, um LH estimulado menor que 2 UI/L (40 minutos após a administração da leuprorrelina, independente da dose) representa com clareza uma supressão gonadal completa. No entanto, eles propõem que o valor de corte de LH estimulado menor que 4 UI/L como indicativo de eficácia do tratamento. Esse valor foi sugerido empiricamente, pois todas as 30 crianças estudadas, que estavam usando há 6 meses leuprorrelina de 7,5 mg a cada 28 dias, apresentaram pico de LH menor que 4 UI/L aos 40 minutos após a administração da medicação (BADARU et al., 2006). Neely, ainda mais rigoroso, sugere que a dose do aGnRH deve ser ajustada caso o LH estimulado (usando GnRH agudo) seja maior que 1,75 UI/L (usando DELFIA), valor também encontrado de forma empírica (NEELY et al., 2010). Caso o LH estimulado ultrapasse o valor de corte estipulado para efetividade, a dose do análogo de GnRH é aumentada (BRITO et al., 2004; BADARU et al., 2006; NEELY et al., 2010; FIGUEIREDO; FIREMAN, 2017).

#### **1.2.4.4. Efeitos adversos do uso dos análogos de GnRH**

O uso dos aGnRH pode causar aumento da adiposidade corporal segundo alguns trabalhos. No entanto, quando avaliados a longo prazo, os pacientes que foram tratados de puberdade precoce não apresentaram aumento na incidência de obesidade (PALMERT et al., 1999, PATERSON et al., 2004; PASQUINO et al., 2008; GLAB et al., 2009; LAZAR et al., 2015). De qualquer forma, é recomendado que os pacientes em tratamento com aGnRH tenham uma alimentação saudável e pratiquem atividade física (PIENKOWSKI; TAUBER, 2016).

Outros efeitos adversos do tratamento incluem sangramento vaginal após a primeira dose (raro, mais comum em meninas com altos níveis de estradiol pré tratamento) e sintomas semelhantes ao da menopausa (cefaleia, náuseas, fogachos, vasodilatação, hipotensão). Alterações cutâneas como acne, seborreia, pele seca, hiperidrose e hirsutismo também podem ocorrer, assim como reações locais ocorrem em 10 a 15 % dos casos. Abscessos estéreis podem ocorrer em uma pequena parte dos casos e raros casos de anafilaxia à medicação foram descritos (CAREL et al., 2009).

Em um estudo clínico, Karamizadeh et al., demonstraram que o uso de aGnRH (Diferelina) provocou aumento de peso, índice de massa corporal (IMC), cintura abdominal, triglicérides e LDL. Por outro lado, não aumentou resistência insulínica nem as pressões sistólica e diastólica e não provocou diminuição do HDL. Dessa forma, o tratamento não causou síndrome metabólica nos pacientes (KARAMIZADEH et al, 2012).

#### **1.2.4.5. Quando suspender o tratamento com os análogos de GnRH**

A interrupção do tratamento com aGnRH pode ser influenciada por vários fatores, como melhora do prognóstico de estatura, sincronização da puberdade com seus pares, fatores psicossociais e para facilitar o cuidado de crianças em situações especiais (CAREL et al., 2009). Ela é geralmente feita na idade fisiológica da puberdade, ou seja, entre 10 e 11 anos nas meninas e entre 12 e 13 anos nos meninos.

Pode se manter o tratamento até a idade óssea de 12 a 12,5 anos em meninas e de 13 a 13,5 em meninos. Após esse período, não há evidências na literatura que indiquem melhora da estatura final com a continuidade do tratamento (CAREL et al., 1999; ARRIGO et al., 1999; VOTTERO et al., 2006). O Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas do MS de 2017 tem como critério de interrupção do tratamento a idade óssea de 12,5 anos em meninas e de 13,5 anos em meninos. No entanto, não existe nenhuma evidência de que um parâmetro clínico isolado (idade cronológica, idade óssea, duração do tratamento, estatura alvo,

velocidade de crescimento) é suficiente para determinar o fim do tratamento. Dessa forma, essa decisão deve ser tomada levando-se em consideração o conjunto de fatores clínicos, além das preferências dos pacientes e de seus pais (CAREL et al., 2009).

Após a interrupção do tratamento, a maioria dos pacientes apresenta reativação do eixo gonadotrófico em 6 meses. Nas meninas, o tempo médio entre o fim do tratamento e a menarca é de 1,5 anos (com a ocorrência da menarca por volta dos 12 anos) e não ocorre prejuízo na função reprodutiva nos pacientes que foram tratados com aGnRH (TANAKA et al, 2005; PASQUINO et al.; 2008; NEELY et al, 2010). Uma outra preocupação com o tratamento prolongado com aGnRH é a perda na densidade mineral óssea, uma vez que ela é estimulada pelos esteroides sexuais. Entretanto, foi verificado que não há prejuízo no pico de massa óssea ou na composição corporal com essa medicação (BERTELLONI et al., 1998; HEGER et al., 1999; ANTONIAZZE, et al., 2003).

#### **1.2.4.5.6. Tratamentos alternativos para a PPC**

Apesar de os aGnRH serem o tratamento de escolha atualmente para a PPC, eles podem causar abscessos estéreis e anafilaxia em um pequeno número de casos. Caso esses efeitos adversos ocorram, o uso dos aGnRH deve ser suspenso. Como alternativa, pode ser usado a medroxiprogesterona ou o acetato de ciproterona (BRITO et al, 2008).

A medroxiprogesterona é um progestágeno sintético que inibe a secreção das gonadotrofinas pela hipófise. Ela pode ser usada por via oral diariamente ou na forma de depósito, por injeções intramusculares a cada 2 a 4 semanas. O acetato de ciproterona também é um progestágeno que, além de realizar *feedback* negativo no eixo gonadotrófico, possui propriedades antiandrogênicas (STIVEL et al, 1982). Ambas as medicações são efetivas no bloqueio da progressão dos caracteres sexuais secundários e evitam a menarca. No entanto, não possuem efeito no avanço da maturação óssea e não melhoram o prognóstico de estatura final. (SURTI, 1964). O principal efeito colateral dessas medicações é a supressão da secreção adrenal e a reposição de glicocorticoide possa ser necessária em situações de estresse (HUGHES, 1983).

## **2. JUSTIFICATIVA**

O tratamento da PPC é efetivo com análogos do GnRH de depósito. Entretanto, os parâmetros utilizados até o momento com a finalidade de monitorar a eficácia do tratamento são motivos de controvérsia entre autores de publicações na literatura científica, os quais utilizam valores diversos e métodos de dosagem que não são os empregados pelos laboratórios de que dispomos. Portanto, a padronização dos níveis de supressão pode nortear o tratamento e melhorar a terapêutica empregada, possibilitando a individualização das doses do análogo de GnRH de depósito.

### **3. HIPÓTESE**

O tratamento com acetato de leuprorrelina, 3,75 mg, IM a cada 28 dias é efetivo no bloqueio clínico e laboratorial em meninas com PPC, mas talvez possa provocar aumento dos índices de massa corporal. O teste de efetividade, utilizando a mesma medicação, é reprodutível, possui boa correlação com a evolução clínica e pode ser realizado de forma mais prática, rápida e econômica. No entanto, seus valores de corte constituem tema de bastante controvérsia na literatura. Esse trabalho tem como finalidade determinar se tais valores se encontram de acordo com os valores descritos na literatura, assim como confrontar os valores de corte do teste também para diagnóstico de PPC.

## 4. OBJETIVO

### 4.1 OBJETIVO GERAL

Avaliar parâmetros clínicos e laboratoriais que indiquem supressão do eixo hipotálamo-hipófise-gonadal e efetividade do tratamento da PPC com análogo do GnRH de depósito.

### 4.2. OBJETIVOS ESPECÍFICOS

a) Avaliar o comportamento dos parâmetros clínicos durante terapia com análogos do GnRH, como a regressão dos caracteres sexuais secundários, a desaceleração da velocidade de crescimento, a diminuição da diferença entre a idade óssea e a idade cronológica e a melhora na previsão de estatura final.

b) Estabelecer níveis de supressão do eixo hipotálamo-hipófise-gonadal através da quantificação do estradiol basal de LH,  $\Delta$ LH, FHS e razão LH/FSH basais e estimulados pelo análogo do GnRH de depósito, utilizado como tratamento.

c) Determinar se há necessidade de estender o teste com análogo de GnRH até 2 horas, tanto para diagnóstico de PP quanto para o teste de efetividade do tratamento.

d) Avaliar a reprodutibilidade do teste de estímulo com análogo de GnRH utilizado como controle de efetividade do tratamento para puberdade precoce.

e) Avaliar se meninas com efetividade clínica e laboratorial do tratamento apresentam gonadotrofinas estimuladas em níveis pré-puberais.

f) Determinar se existe uma associação entre efetividade clínica e laboratorial do tratamento com análogo de GnRH nas pacientes estudadas.

g) Determinar valores de corte do pico das concentrações de estradiol basal e de LH,  $\Delta$ LH, FHS e razão LH/FSH entre indivíduos normais e com diagnóstico de PPC durante o teste com análogo do GnRH.

h) Avaliar se houve aumento IMC nas pacientes em tratamento de puberdade precoce com análogo de GnRH.



## **5. MATERIAL E MÉTODOS**

### **5.1 TIPO DE ESTUDO**

Trata-se de um estudo analítico, com abordagem prospectiva. Alguns dados, ao diagnóstico, foram colhidos de forma retrospectiva, como idade da telarca e da pubarca. O estudo apresenta delineamento transversal e abordagem quantitativa dos dados.

### **5.2. LOCAL DO ESTUDO**

O local do estudo corresponde ao Ambulatório de Crescimento e Desenvolvimento da Endocrinologia da UFTM, onde é feito o acompanhamento clínico das pacientes participantes da pesquisa; e o laboratório de análises clínicas da UFTM, onde foram realizadas as coletas e análises de material biológico (sangue).

### **5.3. POPULAÇÃO**

O estudo foi realizado com 24 meninas atendidas no Ambulatório de Crescimento e Desenvolvimento da Endocrinologia e Metabologia da Universidade Federal do Triângulo Mineiro (UFTM) que tiveram o diagnóstico de puberdade precoce central (PPC) e que receberam doses mensais (a cada 28 dias) de análogos de GnRH de depósito (intramuscular). A medicação utilizada (fornecida pela Secretaria de Saúde) é o acetato de leuprorrelina, na dose de 3,75 mg.

Foram estudadas como grupo controle 11 pacientes encaminhadas ao ambulatório para investigação de PPC, mas cujo diagnóstico fora descartado. Sete apresentaram telarca precoce isolada, 2 pubarca precoce isolada, uma foi encaminhada por quadro de lipomastia e uma por sangramento vaginal.

#### **5.3.1. Critérios de inclusão**

- a) Meninas com o diagnóstico clínico e laboratorial de PPC.
- b) Meninas que receberão tratamento com os análogos do GnRH de depósito, via intramuscular e administrados a cada 28 dias.
- c) Meninas que demonstraram aderência ao tratamento (compareceram às consultas e fizeram aplicação da medicação padronizada) e que aceitaram fazer parte da

pesquisa, após a apresentação e leitura do termo de esclarecimento e a assinatura do termo de consentimento livre após esclarecimento pelo responsável legal.

### **5.3.2. Critérios de exclusão**

- a) Foram excluídas pacientes com puberdade precoce periférica.
- b) Portadoras de outras endocrinopatias ou doenças sistêmicas que interfiram nos resultados.

## **5.4. COLETA DE DADOS**

Foram avaliadas as pacientes que fizeram ou estavam em tratamento de PPC com análogos do GnRH. Ressalta-se que alguns dados colhidos foram retrospectivos, naquelas pacientes que estavam em seguimento ambulatorial ou que já finalizaram o tratamento e tiveram alta do ambulatório; enquanto que outros dados foram intencionalmente colhidos e, portanto, prospectivos. Para pacientes que já terminaram ou que já tinham iniciado o tratamento ao início do trabalho, os dados foram obtidos através de estudo de prontuário. Para as pacientes que ainda estavam em acompanhamento ambulatorial, a coleta de dados só foi realizada após a leitura do termo de esclarecimento e a obtenção de termo de consentimento livre após esclarecimento, pelo responsável legal da criança participante da pesquisa.

As meninas foram avaliadas em diversos momentos. Todos os passos seguidos no trabalho correspondem à rotina do ambulatório de Desenvolvimento e Crescimento da disciplina de Endocrinologia da UFTM. Dessa forma, não houve prejuízo no estudo retrospectivo de algumas pacientes. Todas as consultas são realizadas por médicos residentes em Endocrinologia e os casos são posteriormente discutidos com médicos assistentes, que orientam as condutas.

Como conduta de rotina, na primeira consulta ambulatorial foi realizada uma história completa, obtida pelas informações fornecidas pelos pais ou responsável legal pela paciente. A anamnese incluiu a idade de aparecimento da telarca e da pubarca (se houver) e os antecedentes pessoais. Quando possível, foi calculada a estatura alvo (em cm) das pacientes,

através da fórmula (estatura do pai – 13) + estatura da mãe/2. Em algumas meninas adotadas, esse cálculo não foi possível.

O exame físico incluiu a medida dos dados antropométricos (peso, altura e IMC), a avaliação do estadio puberal segundo Marshal e Tanner (MARSHAL; TANNER, 1969), além do exame físico geral detalhado. O percentil e o Z escore de cada dado antropométrico, foram calculados através do programa “WHO AntroPlus” da Organização Mundial de Saúde (OMS). Segundo a classificação, para o IMC, o Z escore entre +1 e +2 (que correspondem aos percentis 85 e 97, respectivamente) é indicativo de sobrepeso. Z escore do IMC de +2 significa obesidade e maior ou igual a +3 indica obesidade grave. Por outro lado, o Z escore de -2 e -3, correspondem à magreza e magreza grave, respectivamente (WHO GROUP, 2006).

Quando levantada a hipótese diagnóstica de puberdade precoce, foram solicitados os exames complementares. Esses exames consistiram em:

- a) Radiografia simples de mãos e punhos para estimativa da idade óssea (IO) através de atlas comparativo desenvolvido por Greulich e Pyle (GREULICH; PYLE, 1959);
- b) Ultrassonografia pélvica, para avaliar presença de tumores ou cistos ovarianos, além da mensuração do volume de útero e ovários;
- c) Exames laboratoriais, contendo hormônios tireoidianos (TSH e T4livre), para descartar hipotireoidismo primário, dosagens basais de LH, FSH e estradiol e caso a criança apresentasse apenas pubarca e não telarca, foram solicitados também andrógenos adrenais (17-OH-Progesterona, dehidroepiandrosterona e androstenediona e S-DHEA);
- d) Teste de estímulo das gonadotrofinas. Anteriormente, esse teste era realizado com o GnRH de modo agudo. No entanto, a partir de 2015 a disponibilidade dessa medicação ficou baixa no mercado e sua aquisição por instituições públicas se tornou inviável. Dessa forma, os testes de estímulo das gonadotrofinas passaram a ser feitos com análogo de GnRH.

Os testes de estímulo das gonadotrofinas para diagnóstico de puberdade precoce central foram realizados das seguintes maneiras:

- a) Com GnRH: foram colhidos LH basal (antes da administração do GnRH), FSH basal e Estradiol basal. Em seguida, foi administrado 100 µg de GnRH (Relefact®), intravenoso e as dosagens de LH e FSH foram realizadas a cada 30 minutos. As

dosagens foram feitas até 60 ou 90 minutos. Doze meninas realizaram teste de estímulo com GnRH agudo.

b) Com análogo de GnRH (aGnRH): foram colhidos LH basal, FSH basal e estradiol basal. Em seguida, foi administrado 3,75 mg de acetato de leuprorrelina intramuscular e as dosagens de LH e de FSH foram realizadas 1 e 2 horas após. Onze meninas realizaram o teste de estímulo dessa forma.

Na segunda consulta ambulatorial, esses exames foram avaliados e estabelecido o diagnóstico de puberdade precoce central (PPC) quando o LH basal foi maior que 0,3 UI/L ou o LH estimulado é maior que 3,5 a 4,5 UI/L (BORGES et al., 2008). A relação LH/FSH estimulado maior que 0,6 a 1,0 também foi um indicativo de PPC. A ultrassonografia pélvica evidenciando comprimento uterino maior que 35 mm ou volume uterino maior que 2 ml, além de ovários maiores de 1 cm<sup>3</sup> também sugeriram o início da puberdade.

A IO foi considerada adiantada em relação à idade cronológica (IC) quando a diferença entre elas foi de pelo menos 1 ano ou maior que 2 desvios padrões para a idade. A diferença entre IO e IC foi calculada. Com a IO em mãos, também foi calculada a previsão de estatura final (tanto com IO compatível, quanto com a IO avançada) pelo método de Bayley-Pinneau (BAYLEY, N.; PINNEAU, 1952).

Nessa consulta, também foi realizado o exame físico completo e, feito o diagnóstico de PPC, foi solicitado uma imagem de sistema nervoso central (RNM ou TC) para descartar causa orgânica (CAREL et al., 2009). Esse momento do diagnóstico de PPC foi designado como tempo 1 do trabalho.

Para que a criança receba o tratamento via Sistema Único de Saúde (SUS), é confeccionado um protocolo e enviado para Secretaria Regional de Saúde (SRS), que o encaminha para setor responsável em Belo Horizonte. Quando aprovado o protocolo, a criança inicia o tratamento com análogo de GnRH mensal, na dose padrão de 3,75mg. Esta dose poderá ser individualizada em crianças com peso <10kg a 2-3mcg/kg/mês (FIGUEIREDO; FIREMAN, 2017).

Entre o diagnóstico de PPC e a entrega da medicação pela Secretaria de Saúde podem se passar cerca de 6 a 8 meses. Dessa forma, o tempo 2 do trabalho se refere aos dados das pacientes ao início do tratamento. Comparando a estatura das meninas desde a primeira consulta com a estatura anterior ao início do tratamento, foi calculada a velocidade de crescimento inicial (VCi) em cm/mês. Ela refletiu a velocidade de crescimento antes do tratamento. As consultas ambulatoriais foram então realizadas a cada 3 meses.

A cada consulta foi realizado exame físico completo, com dados antropométricos e avaliação dos caracteres sexuais segundo Marshall e Tanner (MARSHALL; TANNER, 1969). A idade óssea foi solicitada a cada 6 meses. Em um dado momento do tratamento, geralmente após 4 a 6 meses do início da medicação, foi solicitado um teste de estímulo das gonadotrofinas com o acetato de leuprorrelina para avaliar a efetividade do tratamento. Esse momento foi nomeado como tempo 3 do trabalho. Não há consenso na literatura sobre qual o valor máximo de LH estimulado que determina bloqueio do eixo gonadotrófico. No ambulatório de crescimento e desenvolvimento da endocrinologia da UFTM era usado, até então, o valor de LH estimulado de até 6,6 UI/L, 2 horas após a administração do acetato de leuprorrelina (BRITO et al., 2004). Em algumas pacientes, um novo teste foi repetido no mês seguinte para determinar a sua reprodutibilidade.

Nesse trabalho foram analisados os seguintes dados das meninas estudadas:

- a) Velocidade de crescimento inicial (VCi) e com 3, 6, 9 e 12 meses de tratamento;
- b) Avaliação dos caracteres sexuais segundo Marshall e Tanner ao diagnóstico (tempo 1), ao início do tratamento (tempo 2) e no momento em que foi realizado o teste de efetividade laboratorial (tempo 3);
- c) Dados antropométricos e o cálculo de percentil e Z score nos tempos 1, 2 e 3;
- d) Diferença entre idade óssea e idade cronológica ( $\Delta$ IO-IC) nos tempos 1, 2 e 3;
- e) Previsão de estatura final (PEF), calculada usando tanto IO compatível quanto IO avançada, nos tempos 1, 2 e 3.
- f) Valores basais e estimulados de LH, FSH e da razão LH/FSH, assim como o valor de  $\Delta$ LH após estímulo (diferença entre o maior valor de LH estimulado e o LH basal) no tempo 3.

Caso o teste de efetividade acusasse valor de LH estimulado maior que 6,6 UI/L, era enviado um novo relatório à Secretaria Regional de Saúde solicitando ajuste da dose para cada 21 dias.

Nas meninas cujo tratamento foi ajustado, foi realizada uma nova avaliação, cerca de 6 meses após ajuste, no momento do teste de efetividade com a nova posologia (tempo 4). Todos os itens mencionados anteriormente foram estudados.

O teste de efetividade (com aGnRH) das meninas consideradas com bloqueio clínico foi comparado com as demais para estabelecer valores de corte que indicam supressão laboratorial.

O LH e o FSH foram dosados empregando-se estojos comerciais Elecsys Assay (Roche Diagnostics GmbH, Mannheim, Alemanha) segundo o método eletroquimioluminescência (ECLIA) e analisados pelo sistema de automação Cobas 6000 e 601. O valor mínimo de detecção do método é de 0,1 UI/L para ambos os hormônios. O LH apresenta uma variabilidade interensaio e intraensaio de cerca de 2%. O FSH apresenta uma variabilidade interensaio de até 4,5% e intraensaio de até 2,8%. O estradiol também foi dosado pelo ensaio Elecsys Estradiol III Assay (Roche Diagnostics GmbH, Mannheim, Alemanha), por ECLIA e analisado pelo mesmo sistema de automação que os hormônios anteriormente citados. O valor inferior limite do método é de 5 pg/ml (18,4 pmol/L) e seus valores de variabilidade intra e interensaio são de até 6,7% e 10,6% respectivamente.

## **6. PROCEDIMENTOS ÉTICOS**

O projeto foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da UFTM (protocolo CEP/UFTM 2732). Os aspectos éticos estão de acordo com a resolução 196/96 sob a pesquisa envolvendo seres humanos. Ressalta-se que o sigilo quanto à identificação dos sujeitos foi mantido por meio de numeração das pacientes participantes do estudo.

## 7. ANÁLISE ESTATÍSTICA

A maioria das análises estatísticas do trabalho foram realizadas pelo programa STATISTICA versão 10 e pelo programa MedCalc. Em primeiro lugar, foi testada a normalidade para todas as variáveis estudadas através do método de Kolmogorov-Smirnov e da variância de homogeneidade de Levene. Dessa forma, foram usados testes paramétricos para variáveis que apresentaram comportamento normal e não paramétricos para variáveis que não apresentaram comportamento normal.

Para avaliar a efetividade clínica do tratamento, foram comparadas as seguintes variáveis, nos tempos 2 e 3:

- a) Os caracteres sexuais segundo Tanner;
- b) A diferença entre IO e IC ( $\Delta$ IO-IC);
- c) A previsão de estatura final (PEF), usando IO cronológica e adiantada;

Para a classificação de Tanner, a avaliação dos resultados foi descritiva e para avaliar se houve diferença dos resultados com o tratamento, foi empregado o teste de Wilcoxon. O  $\Delta$ IO-IC não apresentou comportamento normal e também foi comparado pelo teste de Wilcoxon. As PEFs apresentaram comportamento normal e, portanto, foram comparadas pelo teste *t* de *Student* pareado.

A velocidade de crescimento foi avaliada ao início do tratamento (VCi) e com 3, 6, 9 e 12 meses. Com exceção da velocidade de crescimento aos 9 meses (VC9) de tratamento, elas apresentaram comportamento normal. Foi realizada a transformação da VC9 com  $\sqrt{x}$  e a comparação entre elas foi feita com o teste de ANOVA com medidas repetidas, seguida do post-hoc de Fisher e confirmado com o post-hoc de Tukey.

O aumento do peso e do IMC com o tratamento foi estudado comparando o percentil e o Z score do peso, o IMC, o percentil e o Z score do IMC nos tempos 2 e 3. Para essas comparações, foi utilizado o teste de Wilcoxon. Esse teste também foi utilizado para a comparação entre o percentil e o Z score da estatura entre os tempos 2 e 3.

A associação da eficácia clínico-laboratorial (usando o valor de LH estimulado  $< 6,6$  UI/L como indicativo de supressão do eixo gonadotrófico) foi analisada pelo teste de McNemar, seguido pelo cálculo do índice Kappa, que estabelece concordância entre dois métodos.



A reprodutibilidade do teste de estímulo com o análogo de GnRH (acetato de leuprorrelina), utilizado na avaliação da efetividade do tratamento, foi avaliada através de análises de correlação entre cada variável do teste em dois momentos (com 28 dias de intervalo entre eles). As variáveis LH basal, LH com 1 hora de teste e as razões LH/FSH basal, com 1 hora e com 2 horas de teste não apresentaram comportamento normal e foram estudadas pelo teste de correlação de Spearman. As demais variáveis, LH com 2 horas de teste,  $\Delta$ LH, FSH basal, com 1 e 2 horas de teste, mostraram comportamento normal e foram estudadas pelo coeficiente de correlação de concordância (CCC), calculado pelo programa MedCalc.

Segundo interesse científico, foi testada se há correlação entre efetividade do tratamento e a dose do acetato de leuprorrelina por quilograma de peso. Foi calculado o coeficiente de correlação intraclassa (ICC) entre a variável dose/peso ( $\mu\text{g}/\text{Kg}$ ) e a variáveis LH após 1 hora e após 2 horas do teste de efetividade da leuprorrelina. Além disso, foi construída uma curva ROC cruzando as variáveis dose/peso e efetividade clínica.

Para determinar os níveis de supressão gonadotrófica, no teste de efetividade do tratamento, foi realizada uma análise de Característica de Operação do Receptor (curva ROC) para cada variável do teste. Essa análise foi feita pelo programa MedCalc

Para tentar estabelecer se realmente há necessidade de realizar as dosagens hormonais com 2 horas de teste com análogo de GnRH, os testes para diagnóstico de PPC, e para avaliação de efetividade do tratamento foram estudados separadamente. O teste com a leuprorrelina usado para diagnóstico de PPC mostrou todas suas variáveis com comportamento normal. Para avaliar se existiu diferença estatística entre elas, foi realizado o teste de ANOVA com medidas repetidas, seguida do post-hoc de Fisher e confirmado com o post-hoc de Tukey. Como os testes realizados nas pacientes controle e os testes para determinar efetividade do tratamento não apresentaram comportamento normal de todas as suas variáveis, foi feito o teste de Friedman

Para determinar os valores de corte das variáveis estudadas no teste para diagnóstico de PPC com acetato de leuprorrelina, foi empregada a curva ROC. Para realizar a curva, foram comparadas as pacientes com PPC com pacientes controle (com telarca precoce isolada ou pubarca precoce isolada).

Por fim, para avaliar se as pacientes com diagnóstico de PPC, que apresentaram melhora de todos os parâmetros clínicos avaliados, atingiram valores hormonais ao teste de estímulo com aGnRH tão baixos quanto os do grupo controle, cada variável do teste desses dois grupos foi comparada entre si pelo teste de Mann-Whitney.

Foi considerado estatisticamente significativo  $p < 0,05$ .

## 8. RESULTADOS

Foram estudadas 24 pacientes, do sexo feminino, com diagnóstico de PPC. A idade média da telarca relatada foi de 6 anos e 9 meses, com desvio padrão (DP) aproximado de 1 ano e 2 meses (mínimo de 4 anos e um mês e máximo de 8 anos e 4 meses). A paciente que apresentou telarca aos 8 anos e 4 meses (caso 17), desenvolveu pubarca aos 7 anos e 3 meses, tinha avanço de idade óssea, aceleração da velocidade de crescimento e teste de estímulo com GnRH agudo positivo para PPC. A idade média da pubarca foi de 7 anos e 3 meses, com DP de 2 anos e 10 meses. Ela variou entre 2 anos e 10 meses e 11 anos e 2 meses, ou seja, algumas meninas desenvolveram pubarca durante o tratamento para PPC. Seis meninas (25%) não desenvolveram pubarca durante o período em que foram estudadas. A idade cronológica média na primeira consulta (C1) foi de 7 anos  $\pm$  1 ano e 2 meses (variando de 4 anos e 1 mês a 8 anos e 10 meses). A idade óssea média na primeira consulta (IO1) foi de 9 anos  $\pm$  1 ano e 8 meses (entre 5 anos e 9 meses a 11 anos). A diferença entre IO e IC na primeira consulta ( $\Delta$  IO1 -IC1) foi de 24  $\pm$  15 meses (variando entre -20 meses a 45 meses). Apenas uma paciente, o caso 7, apresentou IO atrasada na primeira consulta.

Quanto aos caracteres sexuais secundários segundo a classificação de Tanner, 15 meninas tinham mamas no estágio M2 (62,5%), 8 (33,3%) no estágio M3 e apenas 1 paciente (4,2%) estava em M1. Na primeira consulta, 13 meninas (54,2%) tinham pelos pubianos em estágio 1 segundo Tanner, 8 meninas (33,3%) estavam em P2 e 3 (12,5%) em P3. Esses dados estão detalhados na tabela 6.

Os dados antropométricos na primeira consulta mostraram que o percentil médio da estatura foi de 72,9  $\pm$  28,82 (variou entre 2 e 100) e o Z score médio da estatura foi de 0,85  $\pm$  1,25 (variou entre -2,04 e 3,13). Em 6 meninas (25%) não foi possível calcular a estatura alvo, pois 3 são adotadas e 3 foram estudadas retrospectivamente e tal dado não foi registrado em prontuário. Os dados sobre estatura estão detalhados na tabela 7.

**Tabela 6.** Dados clínicos das pacientes com puberdade precoce ao diagnóstico.

Caso n°	Idades (anos; meses)				$\Delta$ IO1 -IC1	Tanner 1	
	Telarca	Pubarca	IC1	IO1		M	P
1	3;6	NA	4;1	6;0	23	3	1
2	7;5	NA	7;5	8;10	17	2	1
3	4;8	NA	7;9	10;0	39	2	1
4	7;3	5;9	7;3	8;10	19	2	2
5	7;3	7;3	7;3	11;0	45	2	2
6	4;11	2;10	4;11	6;10	23	2	3
7	7;5	11;2	7;5	5;9	-20	3	1
8	7;10	8;2	7;10	11;0	38	2	1
9	7;7	8;2	7;7	10;0	29	2	1
10	7;6	7;6	8;9	10;0	15	3	3
11	7;5	7;5	7;7	8;10	15	2	2
12	7;0	7;6	8;10	11;5	31	2	2
13	7;7	7;7	7;10	10;0	26	2	2
14	7;0	8;3	8;0	11;0	36	3	1
15	7;0	7;2	8;0	11;0	36	3	2
16	7;0	8;3	7;10	11;0	38	2	1
17	8;4	7;5	7;3	7;6	3	1	2
18	7;0	9;3	7;7	10;0	29	3	1
19	6;10	8;4	6;10	7;10	12	2	1
20	4;5	4;5	4;5	7;10	41	2	2
21	6;2	NA	6;2	7;10	10	3	1
22	7;3	7;3	7;3	11;0	45	2	3
23	7;3	NA	7;3	8;10	19	3	1
24	7;5	NA	7;5	8;10	17	2	1
Média	6;9	7;3	7;0	9;0	24,42	-	-
DP	1;2	2;10	1;2	1;8	15,04	-	-
Mediana	7;3	7;5	7;5	8;10	24,5	-	-
Mínimo	4;1	2;10	4;1	5;9	-20	-	-
Máximo	8;4	11;2	8;9	11	45	-	-

IC1: idade cronológica ao diagnóstico; IO1: idade óssea ao diagnóstico;  $\Delta$  IO1- IC1: diferença entre idade óssea e idade cronológica (meses), ao diagnóstico; Tanner 1: classificação segundo Marshall e Tanner ao diagnóstico; M: mamas; P: pelos; NA: não se aplica.

**Tabela 7.** Dados clínicos referentes a estaturas das pacientes com puberdade precoce, ao diagnóstico.

Caso	Est1	P- Est1	Z- Est.1	EA	PEF1nl	PEF1av
1	110,6	94,3	1,58	158,0	153,6	-
2	125,0	61,2	0,28	153,0	152,2	158,2
3	129,0	73,2	0,62	152,5	142,4	145,4
4	126,8	80,0	0,84	159,0	154,4	160,5
5	140,0	100	3,13	173,0	154,5	157,8
6	100,0	3,1	-1,87	-	133,1	-
7	112,0	2,0	-2,04	159,5	-	-
8	133,4	90,8	1,33	156,0	147,2	150,4
9	129,7	82,6	0,94	156,0	150,5	154,2
10	139,1	90,7	1,32	159,5	161,4	165,4
11	126,2	64,1	0,36	158,5	153,7	159,7
12	137,5	82,8	0,95	158,5	150,4	153,3
13	129,8	76,4	0,72	157,5	150,6	154,3
14	141,1	99,4	2,52	-	155,7	159,0
15	135,0	92,5	1,44	-	149,0	152,2
16	129,6	77,6	0,76	173,0	143,0	146,1
17	122,9	52,3	0,06	160,0	159,2	165,6
18	128,4	77,5	0,76	153,0	148,9	152,7
19	120,3	52,2	0,05	156,0	153,8	160,4
20	118,6	99,8	2,89	-	151,6	158,1
21	130,0	97,6	1,98	166,0	166,2	173,3
22	137,0	93,6	1,53	150,5	151,2	154,4
23	118,2	18,5	-0,90	-	144,0	149,6
24	134,5	87,3	1,14	-	163,2	170,2
Média	-	72,9	0,85	-	-	-
DP	-	28,8	1,25	-	-	-
Mediana	-	81,3	0,89	-	-	-
Mínimo	-	2,0	-2,04	-	-	-
Máximo	-	100	3,13	-	-	-

Est1: estatura ao diagnóstico (em cm); P-Est 1: percentil da estatura para a idade na população; Z-Est1: Z da estatura para a idade na população; EA: estatura alvo (em cm); PEF1nl: previsão de estatura final ao diagnóstico, com idade óssea compatível (cm); PEF1av: previsão de estatura final ao diagnóstico, com idade óssea avançada (cm).

Em relação ao peso, o percentil médio foi de  $76,25 \pm 29,10$ , na primeira consulta (com o mínimo de 0,2 e o máximo de 99,9), o Z escore médio foi de  $0,99 \pm 1,42$  (entre -2,9 e 3,0). O percentil médio do IMC foi de  $69,06 \pm 32,57$  (entre 0,5 e 99,8) e o Z escore do IMC foi de  $0,72 \pm 1,36$  (entre -2,55 e 2,89). Isso mostra que na média, as meninas estudadas

eram eutróficas no momento da primeira consulta. Quando avaliadas individualmente, 5 pacientes (20,8%) tinham sobrepeso segundo a classificação da OMS (Z escore entre +1 e +2), 5 (20,8%) tinham obesidade (Z escore > +2), nenhuma delas apresentava obesidade grave (Z escore > +3). Apenas 1 paciente (4,2%), o caso 6, apresentava magreza (Z escore < -2). Os dados referentes ao peso e IMC na primeira consulta estão detalhados na tabela 8.

**Tabela 8.** Dados clínicos referentes ao peso e IMC das pacientes com puberdade precoce ao diagnóstico.

Caso	Peso1	P-Peso1	Z -Peso1	IMC1	P-IMC1	Z IMC1
1	16,7	55,7	0,14	13,7	10,8	-1,24
2	28,3	86,7	1,11	18,1	89,9	1,27
3	34,0	96,9	1,87	20,4	97,8	2,01
4	27,9	88,1	1,18	17,4	83,9	0,99
5	34,4	98,8	2,26	17,6	85,6	1,06
6	12,1	0,2	-2,9	12,1	0,5	-2,55
7	16,9	1,1	-2,3	13,5	7,9	-1,41
8	40,5	99,6	2,7	22,8	99,6	2,62
9	29,5	89,1	1,23	17,5	84,1	1,0
10	29,5	66,5	0,43	15,2	33,6	-0,42
11	25,3	64,1	0,36	15,9	57,6	0,19
12	26,5	38,7	-0,29	14,0	10,3	-1,27
13	26,2	65,1	0,39	15,6	48,2	-0,04
14	33,9	95,8	1,73	17,0	75,5	0,69
15	44,2	99,9	3,0	24,3	99,8	2,89
16	35,8	98,4	2,15	21,3	98,9	2,27
17	33,4	97,4	1,95	21,5	99,3	2,44
18	29	87,8	1,16	17,6	84,8	1,03
19	24,5	74,7	0,67	16,9	80,2	0,85
20	25,7	99,7	2,71	18,3	96,5	1,82
21	28,2	94,2	1,57	16,7	77,2	0,74
22	31,8	88,7	1,21	16,9	72,4	0,6
23	23,5	50,6	0,02	16,8	75,9	0,7
24	32,9	92,2	1,42	18,2	87,2	1,14
Média	-	76,25	0,99	-	69,06	0,72
DP	-	29,10	1,42	-	32,57	1,36
Mediana	-	88,4	1,195	-	82,05	0,92
Mínimo	-	0,2	-2,9	-	0,5	-2,55
Máximo	-	99,9	3,0	-	99,8	2,89

Peso1: peso ao diagnóstico (Kg); P- Peso: percentil do peso para a idade na população; Z -Peso: Z do peso para a idade na população; IMC1: índice de massa corporal (Kg/m<sup>2</sup>) ao diagnóstico; P- IMC: percentil do IMC para a idade na população; Z -IMC: Z do IMC na para a idade na população.

Ao analisar o IMC das pacientes, os casos 6 e 15 representam os extremos. Coincidentemente, são os casos que correspondem às pacientes com PPC de etiologia de forma orgânica. Retirando esses dois casos dos cálculos, a média do percentil do IMC vai para  $70,78 \pm 29,83$  (7,9 a 99,6) e a média do Z-escore do IMC vai para  $0,77 \pm 1,14$  (-1,41 a 2,62).

Os exames complementares, ao diagnóstico, mostraram TSH médio de  $2,39 \pm 0,96$  mUI/L (de 0,9 a 4,42 mUI/L) e o T4 livre médio foi de  $1,27 \pm 0,20$  ng/dl (de 0,85 a 1,63 ng/dl). Três pacientes (12,5%) estavam em tratamento com levotiroxina para hipotireoidismo primário. Todos os valores estavam dentro dos limites de referência para o método colhido. Dessa forma, as alterações do exame físico não poderiam ser justificadas por hipotireoidismo primário.

O exame de imagem do sistema nervoso central apresentou alterações importantes em duas pacientes (8,3%). A ressonância nuclear magnética (RNM) do caso 6 mostrou sela túrcica normal, porém com cisto periencefálico occipito-parietal direito e aumento dos ventrículos laterais, podendo representar leucomalácia periventricular, além de lobos occipitais, parietais e frontais displásicos. O caso 15 apresentou, também à RNM, volumoso cisto aracnoide da cisterna pentagonal, projetando-se para o terceiro ventrículo com hidrocefalia hipertensiva supratentorial. Assim, a PPC nessas pacientes pode ser atribuída a causas orgânicas. Quatro pacientes (16,7%) realizaram tomografia computadorizada (TC) ao invés de RNM.

O ultrassom pélvico, ao diagnóstico, mostrou volume uterino médio de  $6,8 \pm 3,6$  cm<sup>3</sup> (de 1,8 a 15 cm<sup>3</sup>). O caso 1 foi o único que apresentou volume uterino menor que 2 cm<sup>3</sup>. O volume médio do ovário direito foi de  $1,9 \pm 1,3$  cm<sup>3</sup> (de 0,4 a 5,3 cm<sup>3</sup>), enquanto o volume médio do ovário esquerdo foi de  $1,6 \pm 0,8$  cm<sup>3</sup> (de 0,2 a 3,5 cm<sup>3</sup>). Quando avaliados em conjunto, o volume ovariano médio foi de  $1,8 \pm 1,1$  cm<sup>3</sup> (de 0,2 a 5,3 cm<sup>3</sup>). Quatro pacientes (16,7%) apresentaram ambos os ovários menores que 1 cm<sup>3</sup>.

As dosagens hormonais basais iniciais foram de  $2,77 \pm 4,36$  UI/L para o LH (de 0,06 a 19,18 UI/L);  $5,56 \pm 3,58$  UI/L para o FSH (1,09 a 17,2 UI/L) e de  $29,42 \pm 20,75$  pg/ml para o estradiol (de 5,0 a 94,77 pg/ml). Cinco pacientes (20,8%) apresentaram, inicialmente,  $LH \leq 0,1$  UI/L. Os dados referentes aos exames complementares das pacientes com PP, ao diagnóstico, estão especificados na tabela 9.

**Tabela 9.** Exames complementares, ao diagnóstico, das pacientes com puberdade precoce.

Caso N°	TSH (mUI/L)	T4 L (ng/dl)	RNM	USG pélvica (cm <sup>3</sup> )			LH b (UI/L)	FSH b (UI/L)	E2 b (pg/ml)
				U	OD	OE			
1	1,65	1,38	nl	1,8	0,9	0,4	0,06	7,47	29,00
2	1,56	1,31	-	6,6	1,93	1,7	0,23	2,65	27,20
3	2,15	1,39	nl	3,7	1,6	2,6	0,50	3,04	7,06
4	1,83	1,29	nl	6,4	3,3	3,5	0,23	6,00	5,00
5	4,06 <sup>1</sup>	1,35 <sup>1</sup>	nl <sup>2</sup>	3,6	1,1	1,9	7,14	9,93	37,88
6	1,53	1,31	alt	6,6	0,6	0,2	0,07	2,79	10,0
7	0,93	1,63	nl	4	0,4	0,4	0,90	4,21	17,2
8	0,90	1,08	-	10	2,4	1,2	3,97	6,80	16,54
9	2,53	1,35	-	8,4	5,3	2,3	19,18	17,20	94,77
10	3,48	1,28	nl <sup>2</sup>	13,8	1,0	1,1	6,76	7,19	33,29
11	2,80	1,36	nl	9,8	1,4	1,5	1,17	9,77	35,64
12	2,00	1,47	nl	6,8	1,7	2,0	0,07	1,60	21,10
13	3,25	1,56	nl <sup>2</sup>	5,3	0,4	0,4	0,12	1,09	5,00
14	2,51	1,34	nl <sup>2</sup>	4,0	1,6	1,7	3,54	3,65	29,86
15	4,42	0,86	alt	15,0	1,9	1,7	9,67	8,89	37,20
16	3,65	0,84	nl	10,7	3,2	1,8	2,81	5,53	8,22
17	1,89	1,27	nl	11,6	1,1	0,9	2,86	6,56	58,20
18	2,70	1,30	-	4,7	1,3	1,8	0,10	2,74	5,00
19	2,93 <sup>1</sup>	1,41 <sup>1</sup>	-	8,8	3,0	2,3	2,10	4,83	37,04
20	2,52	1,27	nl	6,6	1,9	1,7	1,39	4,30	27,52
21	3,95	1,03	nl	3,1	4,9	2,8	0,20	6,30	30,00
22	2,44	1,27	nl	3,3	1,7	1,6	0,10	1,38	60,40
23	1,50	1,10	nl	3,6	1,3	1,3	3,06	6,97	23,60
24	0,7 <sup>1</sup>	1,59 <sup>1</sup>	nl	4,0	2,8	2,1	0,20	2,50	30,00
Média	2,39	1,27	-	6,8	1,9	1,6	2,77	5,56	29,42
DP	0,96	0,20	-	3,6	1,3	0,8	4,36	3,58	20,75
Mediana	2,44	1,30	-	6,5	1,6	1,7	1,03	5,18	29,00
Mínimo	0,90	0,84	-	1,8	0,4	0,2	0,06	1,09	5,00
Máximo	4,42	1,63	-	15,0	5,3	3,5	19,18	17,20	94,77

TSH: hormônio tireoestimulante; T4 L: T4 livre; <sup>1</sup>Em tratamento com levotiroxina. <sup>2</sup>Realizaram tomografia computadorizada. RNM: ressonância nuclear magnética do sistema nervoso central; nl: normal; alt.: alterada; USG: ultrassonografia; U: Volume do útero; OD: Volume do ovário direito; OE: Volume do ovário esquerdo; LH b: LH basal; FSH b: FSH basal; E2 b: estradiol basal.

Para a confirmação do diagnóstico de PPC, foi realizado o teste de estímulo das gonadotrofinas em 23 pacientes (95,8%). O diagnóstico de PPC do caso 23 foi realizado apenas pelo LH basal (3,06 UI/L). Doze pacientes (50%) foram submetidas ao teste agudo com GnRH (Relefact® 100µg, IV). Nessas pacientes, o LH basal médio foi de  $0,51 \pm 0,63$  UI/L (de 0,06 a 2,03 UI/L). O pico de LH após estímulo foi, em média,  $10,51 \pm 7,60$  UI/L (de 4,00 a 24,03 UI/L). A variação média do LH ( $\Delta$ LH) foi de  $10,00 \pm 7,12$  UI/L (de 3,80 a 23,31). O FSH basal médio foi de  $3,77 \pm 1,74$  UI/L (de 1,09 a 7,20 UI/L), e o FSH estimulado médio foi de  $15,08 \pm 4,64$  UI/L (entre 8,10 a 23,10 UI/L). A razão LH/FSH basal média foi de  $0,19 \pm 0,16$  (entre 0,03 a 0,55) e a razão LH/FSH estimulada média foi de  $0,68 \pm 0,49$  (entre 0,24 e 2,13). A tabela 10 mostra com detalhes os resultados dos testes de estímulo com Relefact® para diagnóstico de PPC.

**Tabela 10.** Valores de LH e FSH basais e estimulados pelo GnRH agudo (Relefact®, 100 mcg IV), ao diagnóstico.

Caso n°	LH (UI/L)			FSH (UI/L)		LH/ FSH	
	Basal	Pico	$\Delta$	Basal	Pico	Basal	Pico
1	0,06	4,93	4,87	3,78	14,48	0,20	0,70
4	0,40	9,70	9,30	7,20	23,10	0,55	0,49
6	0,41	4,32	3,91	3,56	17,20	0,11	0,25
7	1,56	24,03	22,47	3,78	14,48	0,20	0,70
9	0,61	23,92	23,31	3,78	14,48	0,20	0,70
12	0,10	9,80	9,70	3,60	21,70	0,03	0,45
13	0,12	7,58	7,46	1,09	9,51	0,11	0,79
17	2,03	19,80	17,77	4,45	9,28	0,46	2,13
18	0,28	6,01	5,73	3,78	14,48	0,20	0,70
21	0,20	4,00	3,80	6,30	16,30	0,03	0,24
22	0,10	7,28	7,18	1,38	17,86	0,07	0,40
24	0,20	4,70	4,50	2,50	8,10	0,08	0,58
Média	0,51	10,51	10,00	3,77	15,08	0,19	0,68
DP	0,63	7,60	7,12	1,74	4,64	0,16	0,49
Mediana	0,24	7,43	7,32	3,78	14,48	0,15	0,64
Mínimo	0,06	4,00	3,80	1,09	8,10	0,03	0,24
Máximo	2,03	24,03	23,31	7,20	23,10	0,55	2,13

$\Delta$  LH: Diferença entre o maior e o menor valor de LH



O restante das pacientes (11 ou 45,8%) tiveram o diagnóstico de PPC confirmado pelo teste de estímulo com análogo de GnRH (acetato de leuprorrelina, 3,75 mg, IM). Por esse teste, o LH basal médio foi de  $4,86 \pm 3,10$  UI/L (variou entre 0,23 a 9,67 UI/L). O LH após 1 hora da administração do aGnRH, médio, foi de  $32,05 \pm 21,38$  UI/L (3,81 a 67,79 UI/L) e o LH médio 2 horas após foi de  $27,17 \pm 14,75$  UI/L (6,84 a 49,88 UI/L). O  $\Delta$  LH médio foi de  $28,25 \pm 19,15$  UI/L (6,61 a 64,21 UI/L). O FSH basal médio foi de  $6,41 \pm 2,23$  UI/L (de 2,89 a 9,93 UI/L). O FSH médio após 1 hora foi de  $14,54 \pm 5,44$  (6,13 a 25,58 UI/L) e o FSH médio após 2 horas foi de  $15,81 \pm 4,70$  UI/L (10,52 a 24,97). A razão LH/FSH basal média foi de  $0,73 \pm 0,35$  (0,24 a 1,32), após 1 hora, de  $2,00 \pm 0,95$  (0,62 a 3,50) e após 2 horas, de  $1,65 \pm 0,61$  (0,67 a 2,82). Os valores individuais do teste de estímulo com acetato de leuprorrelina, para diagnóstico de PPC, estão relatados na tabela 11.

**Tabela 11.** Valores de LH e FSH basais e estimulados pelo acetato de leuprorrelina (3,75 mg, IM), ao diagnóstico.

Caso n°	E2basal (pg/ml)	LH (UI/L)				FSH (UI/L)			LH/FSH		
		Basal	1h	2h	$\Delta$	Basal	1h	2h	Basal	1h	2h
2	27,20	6,94	31,80	24,70	24,86	7,47	17,28	17,60	0,93	1,84	1,40
3	26,42	0,23	3,81	6,84	6,61	3,12	6,13	10,25	0,25	0,62	0,67
5	37,88	7,14	14,88	15,41	8,27	9,93	12,72	12,57	0,72	1,17	1,22
8	16,54	4,04	19,68	18,54	15,64	7,91	14,70	16,85	0,51	1,34	1,10
10	29,72	8,98	53,65	47,14	44,67	6,78	15,32	16,71	1,32	3,50	2,82
11	81,11	1,76	5,97	14,02	12,26	7,34	8,68	12,92	0,24	0,69	1,10
14	24,69	5,03	60,26	49,88	55,23	4,97	20,91	23,14	1,01	2,88	2,15
15	37,2	9,67	33,04	26,78	23,37	8,89	14,20	13,60	1,09	2,33	1,97
16	15,59	3,58	67,79	47,38	64,21	5,20	25,58	24,97	0,69	2,65	1,90
19	47,00	4,85	38,00	27,90	33,15	6,05	13,83	13,86	0,80	2,75	2,01
20	27,04	1,23	23,67	20,24	22,44	2,89	10,56	11,40	0,43	2,24	1,77
Média	33,67	4,86	32,05	27,17	28,25	6,41	14,54	15,81	0,73	2,00	1,65
DP	18,20	3,10	21,38	14,75	19,15	2,23	5,44	4,70	0,35	0,95	0,61
Mediana	27,20	4,85	31,80	24,70	23,37	6,78	14,20	13,86	0,72	2,24	1,77
Mínimo	15,59	0,23	3,81	6,84	6,61	2,89	6,13	10,25	0,24	0,62	0,67
Máximo	81,11	9,67	67,79	49,88	64,21	9,93	25,58	24,97	1,32	3,50	2,82

E2basal: estradiol basal; LH 1h: dosagem de LH 1 hora após a aplicação de leuprorrelina. LH 2h: dosagem de LH 2 horas após a aplicação de leuprorrelina.  $\Delta$  LH: Diferença entre o maior e o menor valor de LH. FSH 1h: dosagem de FSH 1 hora após a aplicação de leuprorrelina. FSH 2h: dosagem de FSH 2 horas após a aplicação de leuprorrelina.

O tempo médio decorrido entre o aparecimento dos primeiros sinais de puberdade e o início do tratamento com análogo de GnRH foi de  $13,3 \pm 7,7$  meses (de 4 a 38 meses), enquanto o intervalo de tempo entre a confirmação laboratorial do diagnóstico de PPC e o início do tratamento foi, em média, de  $5,1 \pm 3,3$  meses (de zero a 12 meses). Esses dados estão detalhados na tabela 12.

**Tabela 12.** Tempo decorrido até o início do tratamento, desde o aparecimento dos primeiros sinais de puberdade e desde a confirmação laboratorial de PPC.

Caso	Tempo para início do tto (meses)	
	Do início dos sinais	Da confirmação
1	26	6
2	16	12
3	38	2
4	13	4
5	7	4
6	7	6
7	8	5
8	15	7
9	9	2
10	22	5
11	4	0
12	10	5
13	16	10
14	18	5
15	19	0
16	17	5
17	9	2
18	7	4
19	14	9
20	5	2
21	9	7
22	13	12
23	5	2
24	12	6
Média	13,3	5,1
DP	7,7	3,3
Mediana	12,5	5
Mínimo	4	0
Máximo	38	12

Ttto: tratamento; PPC: puberdade precoce central.

Ao início do tratamento, a idade cronológica (IC2) média das meninas foi de 7 anos e 8 meses  $\pm$  1 ano e 4 meses (4 anos e 5 meses a 9 anos e 5 meses). A idade óssea (IO2) média foi de 9 anos e 11 meses  $\pm$  1 ano e 9 meses (6 anos a 13 anos). Apenas o caso 7 apresentava IO atrasada. A diferença entre IO e IC, ao início do tratamento ( $\Delta$ IO2-IC2), foi, em média, de  $25,2 \pm 15,1$  meses. A velocidade de crescimento média, ao início do tratamento (VCi) foi de  $0,75 \pm 0,27$  cm/mês (0,25 a 1,50 cm/mês). Em relação ao estágio puberal de Tanner, 50% das pacientes iniciaram o tratamento em M3, 9 pacientes (37,5%) em M2, 2 pacientes (8,3%) em M4 e apenas 1 (4,2%) paciente em M1. Quanto aos pelos pubianos, 8 pacientes (33,3%) estavam em P1 ao início do tratamento, 7 (29,2%) em P2, 7 (29,2%) em P3 e 2 (8,3%) em P4.

Todas as pacientes iniciaram o tratamento com acetato de leuprorrelina 3,75 mg, IM, a cada 28 dias. A razão dose/peso média foi de  $130,0 \pm 49,7$   $\mu$ g/Kg (70,5 a 292,9  $\mu$ g/Kg). Quanto aos parâmetros de peso, ao início do tratamento, o percentil médio do peso (Ppeso2) foi de  $77,0 \pm 29,4$  (0,50 a 100); o Z score médio do peso (Zpeso2) foi de  $1,12 \pm 1,47$  (-2,60 a 3,20). O percentil médio do IMC (PIMC2) foi de  $68,6 \pm 33,4$  (de 2,9 a 99,7), enquanto o Z score médio do IMC (ZIMC2) foi de  $0,77 \pm 1,36$  (-1,90 a 2,76). Em média, as meninas iniciaram o tratamento com o IMC normal. Quando avaliadas individualmente, 12 pacientes (50%) estavam eutróficas, 7 (29,2%) estavam com sobrepeso e 5 (20,8%) estavam obesas. Nenhuma das pacientes apresentava obesidade grave, nem magreza, ao início do tratamento. Esses dados quanto à clínica das pacientes, ao início do tratamento, estão detalhados na tabela 13.

Ao início do tratamento, a média do percentil de estatura foi de  $78,2 \pm 27,9$  (1,9 a 100), enquanto a média do Z score da estatura foi de  $1,06 \pm 1,25$  (-2,07 a 3,28). Os dados referentes à estatura, percentil da estatura, Z score da estatura e previsões de estatura final (com IO compatível e adiantada) estão especificados na tabela 14.

**Tabela 13.** Dados clínicos das pacientes com puberdade precoce ao início do tratamento com acetato de leuprorrelina (3,75 mg, IM, a cada 28 dias).

Caso	IC2	IO2	$\Delta$ IO2-IC2	VC2	Dose/peso	Peso2	P-Peso2	Z-Peso2	IMC2	PIMC2	ZIMC2	Tanner	
												M	P
1	4;7	6;10	27	0,58	214,3	17,5	50,0	-	13,4	8,6	-1,37	2	1
2	8;8	11;6	34	0,60	104,5	35,9	94,0	1,56	19,4	92,7	1,46	3	2
3	7;11	11;0	37	0,70	108,7	34,5	96,7	1,84	20,3	97,3	1,93	3	1
4	8;1	11;0	35	1,30	110,9	33,8	94,7	1,62	18,6	90,7	1,33	2	2
5	7;6	11;0	42	0,56	104,2	36	99,0	2,31	17,9	87,5	1,15	3	2
6	5;0	6; 10	22	0,25	292,9	12,8	0,5	-2,60	12,8	2,9	-1,90	2	3
7	7;7	6;0	-19	0,95	223,2	16,8	0,7	-2,46	13,1	3,8	-1,78	3	1
8	9;1	13;0	47	0,86	70,5	53,2	99,0	3,20	25,1	99,7	2,76	4	4
9	7;9	10;0	27	0,82	112,6	33,3	96,0	1,76	19,0	93,8	1,54	2	1
10	8;10	10;0	14	0,90	121,7	30,8	71,4	0,56	15,5	38,1	-0,30	3	3
11	8;4	11;0	32	0,77	133	28,2	68,4	0,48	16,0	54,5	0,11	3	3
12	8;10	11;6	31	0,50	141,5	26,5	38,7	-0,29	14,0	10,3	-1,27	2	2
13	8;10	10;0	14	0,60	124,6	30,1	67,9	0,46	16,0	48,4	-0,04	2	2
14	8;6	11;0	30	0,66	99,5	37,7	97,0	1,88	17,9	82,7	0,94	4	3
15	8;6	11;6	36	0,63	81,3	46,1	99,8	2,85	23,9	99,6	2,67	3	2
16	9;2	11;6	28	0,53	75,3	49,8	99,7	2,78	25,0	99,6	2,69	3	3
17	7;5	7;6	1	0,80	108,1	34,7	98,6	2,19	21,3	99,1	2,36	1	2
18	8;1	10;0	23	0,50	117,5	31,9	91,1	1,35	18,4	89,8	1,27	3	1
19	9;5	11;0	19	0,85	120,9	31	58,3	0,21	15,7	36,8	-0,34	3	4
20	4;5	8;10	53	1,10	131,6	28,5	100,0	3,02	18,8	98,0	2,05	2	3
21	6;9	7;10	13	0,75	133,0	28,2	94,2	1,57	16,7	77,2	0,74	3	1
22	8;3	11;0	33	1,50	117,9	31,8	88,7	1,21	16,9	72,4	0,60	2	3
23	7;5	8;10	17	0,76	159,6	23,5	50,6	0,02	16,8	75,9	0,70	3	1

Caso	IC2	IO2	$\Delta$ IO2-IC2	VC2	Dose/peso	Peso2	P-Peso2	Z-Peso2	IMC2	PIMC2	ZIMC2	Tanner	
												M	P
24	8;2	8;10	8	0,60	114,0	32,9	92,2	1,42	18,2	87,2	1,14	2	1
Média	7;8	9;11	25,2	0,75	130,0	-	77,0	1,12	-	68,6	0,77	-	-
DP	1;4	1;9	15,1	0,27	49,7	-	29,4	1,47	-	33,4	1,36	-	-
Mediana	8;1	10;6	27,5	0,73	117,7	-	93,1	1,49	-	84,9	1,04	-	-
Mínimo	4;5	6;0	-19	0,25	70,5	-	0,5	-2,60	-	2,9	-1,9	-	-
Máximo	9;5	13;0	53	1,5	292,9	-	100	3,20	-	99,7	2,76	-	-

IC2: Idade Cronológica ao início do tratamento (anos; meses). IO2: idade óssea ao início do tratamento (anos; meses).  $\Delta$  IO2 - IC2: diferença entre idade óssea e idade cronológica ao início do tratamento (meses). VCi: velocidade de crescimento ao início do tratamento (cm/mês) - avaliada entre 2 a 7 meses. M: mamas; P: pelos. Dose da leuprorrelina pelo peso ( $\mu$ g/ Kg). Peso2: peso ao início do tratamento (Kg). P peso2: percentil do peso para a idade na população. Z peso2: Z do peso para a idade na população. IMC2: índice de massa corpórea ao início do tratamento ( $\text{kg}/\text{m}^2$ ). P IMC2: percentil do IMC para a idade na população. Z IMC2: Z do IMC para a idade na população.

**Tabela 14.** Dados clínicos referentes à estatura das pacientes com puberdade precoce ao início do tratamento com acetato de leuprorrelina (3,75 mg, IM a cada 28 dias).

Caso	Est2	PEst2	ZEst2	EA	PEF2nl	PEF2av
1	114,1	93,2	1,49	158,0	151,9	-
2	136,1	82,1	0,92	153,0	148,9	151,7
3	130,4	75,8	0,70	152,5	143,9	147,0
4	134,7	89,6	1,26	159,0	148,7	151,8
5	141,9	100	3,14	173,0	156,6	160,0
6	100,0	1,9	-2,07	-	133,1	-
7	113,4	2,6	-1,94	159,5	157,5	-
8	145,7	98,5	2,16	156,0	152,1	152,6
9	132,4	88,6	1,21	156,0	153,6	157,4
10	140,9	92,7	1,45	159,5	163,4	167,5
11	132,7	76,1	0,71	158,5	146,5	149,6
12	137,5	82,8	0,95	158,5	150,4	153,3
13	137,3	81,8	0,91	157,5	159,3	163,2
14	145,1	99,5	2,55	-	160,1	163,6
15	138,8	93,6	1,52	-	152,5	154,7
16	141,2	89,3	1,24	173,0	154,5	157,4
17	127,5	75,8	0,70	160,0	165,1	171,8
18	131,5	78,0	0,77	153,0	152,5	156,4
19	140,5	79,1	0,81	156,0	155,0	158,4
20	123,0	100	3,28	-	149,8	155,7
21	130,0	97,6	1,98	166,0	166,2	173,3
22	137,0	93,6	1,53	150,5	151,2	154,4
23	118,2	18,5	-0,9	-	144,0	149,6
24	134,5	87,3	1,14	-	163,2	170,2
Média	-	78,2	1,06	-	-	-
DP	-	27,9	1,25	-	-	-
Mediana	-	87,9	1,17	-	-	-
Mínimo	-	1,9	-2,07	-	-	-
Máximo	-	100	3,28	-	-	-

Est2: Estatura ao início do tratamento (cm); PEst2: percentil da estatura na população, ao início do tratamento; ZEst2: Z da estatura na população, ao início do tratamento; EA: Estatura alvo (cm); PEF2nl: Previsão de estatura final, com idade óssea cronológica, ao início do tratamento; PEF2av: Previsão de estatura final, com idade óssea avançada, ao início do tratamento.

Para determinar se o tratamento com acetato de leuprorrelina estava sendo efetivo, em um dado momento foi realizado o teste de estímulo das gonadotrofinas. Nesse momento (tempo 3), foram estudadas as características clínicas das pacientes. O tempo médio entre o início do tratamento e a realização do teste de efetividade foi de  $10,3 \pm 4,8$  meses (de 4 a 21 meses). A idade cronológica (IC3) média foi de 8 anos e 9 meses  $\pm 1$  ano e 3 meses (de 5 anos e 8 meses a 10 anos e 4 meses), enquanto a idade óssea (IO3) média foi de 11 anos e um mês  $\pm$  um ano e 4 meses (de 8 a 13 anos). O  $\Delta IO3-IC3$  médio foi de  $29,96 \pm 17,61$  meses (-12 a 87 meses). O caso 7 foi o único que apresentou IO atrasada durante o tratamento. Não houve diferença estatística entre o  $\Delta IO2-IC2$  e o  $\Delta IO3-IC3$  ( $p=0,7726$ ).

Durante o tratamento, 10 pacientes (41,7%) estavam no estágio M3 de Tanner, 9 (37,5%) em M1 e 5 (20,8%) em M2. Em relação aos pelos pubianos, 10 pacientes (41,7%) estavam em P3, 7 (29,2%) em P1, 5 (20,8%) em P2 e 2 (8,3%) em P4. Houve redução do Tanner com diferença estatística significativa ( $p=0,0107^*$ ).

Quando da reavaliação, a dose média do acetato de leuprorrelina pelo peso das pacientes caiu para  $111,8 \pm 38,7$   $\mu\text{g/Kg}$  (de 66,7 a 234,4  $\mu\text{g/Kg}$ ). O percentil médio do peso, durante o tratamento foi de  $78,5 \pm 29,6$  (1,3 a 100), enquanto o Z escore médio foi de  $1,23 \pm 1,42$  (-2,33 a 3,86). Para o IMC, o percentil médio foi de  $71,0 \pm 32,7$  (2,5 a 100) e o Z escore médio foi de  $0,91 \pm 1,39$  (-1,97 a 3,31). No tempo 3, cinco meninas (20,8%) estavam com sobrepeso e 5 (20,8%) estavam obesas, sendo que uma dessas (4,2%) tinha obesidade grave. Esses dados estão detalhados na tabela 15. Comparando o P-peso2 com P-peso3, houve diferença estatística significativa ( $p=0,013^*$ ) e o Z-peso2 com Z-peso3 também ( $p=0,046^*$ ). No entanto, quando comparados o P-IMC2 e o P-IMC3, ( $p=0,0516$ ), a significância estatística foi *borderline* assim como para ZIMC2 e ZIMC3 ( $p=0,0593$ ).

A tabela 16 mostra os dados clínicos referentes às estaturas das pacientes durante o tratamento com aGnRH. O percentil médio da estatura foi de  $76,9 \pm 27,5$  (7,4 a 100), enquanto o Z escore médio da estatura foi de  $1,04 \pm 1,15$  (-1,45 a 3,25).

Não houve diferença estatística entre o PEst2 e o PEst3 ( $p=0,235$ ), nem entre o ZEst2 e o ZEst3 ( $p=0,219$ ). Também não foi encontrada diferença estatística entre as previsões de estatura final (PEF) ao início (tempo 2) e durante (tempo 3) o tratamento, analisadas tanto para IO compatível (nl) quanto para IO avançada (av). Para PEFnl2 e PEFnl3,  $p=0,8617$  e para PEFav2 e PEFav3,  $p=0,5385$ .

**Tabela 15.** Dados clínicos das pacientes com puberdade precoce durante o tratamento com acetato de leuprorrelina (3,75 mg IM, a cada 28 dias), quando da análise da efetividade do tratamento).

Caso	Ttto	IC3	IO3	$\Delta$ IO3-IC3	Dose/peso	Peso3	P-Peso3	ZPeso3	IMC3	PIMC3	ZIMC3	Tanner	
												M	P
1	12	5;8	8;10	38	188,4	19,9	55,6	0,14	13,3	7,4	-1,44	2	1
2	5	9;2	12;0	34	90,6	41,4	97,3	1,92	21,6	97,6	1,97	3	3
3	18	9;5	11;6	25	88,2	42,5	97,0	1,88	22,0	97,7	2,00	3	1
4	8	8;9	12;0	39	97,2	38,6	96,7	1,84	20,2	95,5	1,70	2	3
5	6	8;4	11;0	32	97	38,7	98,4	2,15	17,7	81,6	0,90	3	3
6	19	6;9	8;10	25	234,4	16,0	1,3	-2,33	12,8	2,5	-1,97	1	3
7	10	9;0	8;0	-12	168,9	22,2	6,0	-1,55	14,2	11,9	-1,18	3	1
8	6	9;7	13;0	41	66,7	56,2	99,0	3,03	25,5	99,6	2,67	2	4
9	16	9;8	13;0	40	86,4	43,4	96,7	1,84	20,8	94,8	1,63	2	1
10	5	9;8	11;6	22	98,7	38,0	87,2	1,14	16,9	57,5	0,19	3	3
11	12	9;3	11;0	21	116,5	32,2	70,7	0,54	16,8	61,4	0,29	1	3
12	4	9;2	11;6	28	134,9	27,8	41,4	-0,22	14,6	17,5	-0,93	1	2
13	6	9;5	11;0	19	114,3	32,8	69,7	0,52	16,1	45,2	-0,12	1	2
14	7	9;1	11;6	29	93,1	40,3	96,8	1,86	18,6	85,7	1,07	3	3
15	21	10;4	12;0	20	71,6	52,4	-	-	25,2	99,3	2,44	3	2
16	7	9;11	12;0	25	69,3	54,1	99,6	2,64	25,5	99,5	2,58	3	4
17	11	8;8	11;0	28	89,1	42,1	99,1	2,35	22,6	99,1	2,36	2	3
18	7	8;9	10;0	15	107,7	34,8	91,4	1,36	18,7	88,5	1,20	3	2
19	10	10;4	11;0	8	111,6	33,6	-	-	16,4	40,9	-0,23	1	3
20	11	5;9	13;0	87	101,3	37,0	100	3,86	22,8	100,0	3,31	1	2
21	8	7;6	10;0	30	118,3	31,7	95,3	1,67	17,3	81,3	0,89	1	1
22	15	9;6	12;0	30	95,9	39,1	92,3	1,42	18,6	83,3	0,97	3	3
23	9	8;5	10;0	19	138,9	27,0	54,2	0,11	17,8	81,9	0,91	1	1



Caso	Ttto	IC3	IO3	$\Delta$ IO3-IC3	Dose/peso	Peso3	P-Peso3	ZPeso3	IMC3	PIMC3	Z-IMC3	Tanner	
												M	P
24	14	9;8	10;0	4	104,2	36	81,7	0,9	17,9	73,9	0,64	1	1
Média	10,3	8;9	11;1	26,96	111,8	-	78,5	1,23	-	71,0	0,91	-	-
DP	4,8	1;3	1;4	17,6	38,7	-	29,6	1,42	-	32,7	1,39	-	-
Mediana	9,5	9;1	11;3	26,5	100,0	-	93,8	1,55	-	82,6	0,94	-	-
Mínimo	4	5;8	8;0	-12	66,7	-	1,3	-2,33	-	2,5	-1,97	-	-
Máximo	21	10;4	13;0	87	234,4	-	100,0	3,86	-	100,0	3,31	-	-

Ttto: Tempo de Tratamento (meses); IC3: Idade Cronológica durante o tratamento (anos; meses); IO3: idade óssea durante o tratamento (anos; meses);  $\Delta$  IO3 - IC3: diferença entre idade óssea e idade cronológica durante tratamento (meses); M: mamas; P: pelos; Dose da leuprorelina pelo peso ( $\mu\text{g}/\text{Kg}$ ); Peso3: peso durante o tratamento (Kg); P-peso3: percentil do peso na população; Z-peso3: Z do peso na população; IMC3: índice de massa corpórea durante o tratamento ( $\text{kg}/\text{m}^2$ ); P-IMC3: percentil do IMC na população; Z-IMC3: Z do IMC na população.

**Tabela 16.** Dados clínicos referentes à estatura das pacientes com puberdade precoce em tratamento com acetato de leuprorrelina (3,75 mg IM a cada 28 dias) quando da análise da efetividade do tratamento.

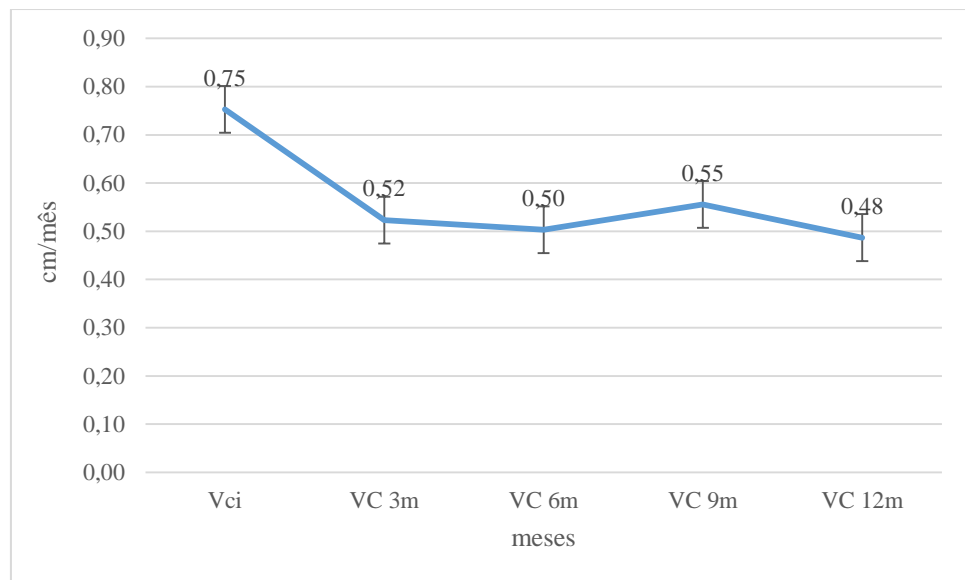
Caso	Ttto	Est3	PEst3	ZEst3	EA	PEF3nl	PEF3av
1	12	122,2	96,4	1,79	158,0	148,8	154,7
2	5	138,4	77,7	0,76	153,0	150,0	151,6
3	18	139,0	72,4	0,59	152,5	152,0	154,9
4	8	138,1	86,9	1,12	159,0	149,8	151,2
5	6	147,9	100,0	3,25	173,0	163,2	166,7
6	19	112,0	7,4	-1,45	-	136,4	141,7
7	10	125,1	10,9	-1,23	159,5	158,35	-
8	6	148,5	97,5	1,97	156,0	155,0	155,5
9	16	144,5	89,5	1,25	156,0	150,8	151,3
10	5	150,1	98,0	2,06	159,5	164,2	167,3
11	12	138,3	73,6	0,63	158,5	152,6	155,9
12	4	138,0	76,3	0,72	158,5	151,0	153,8
13	6	142,7	87,4	1,14	157,5	157,5	160,9
14	7	147,3	99,0	2,31	-	161,1	164,2
15	21	144,2	69,6	0,51	-	156,4	157,9
16	7	145,7	87,0	1,13	173,0	158,0	159,6
17	11	136,4	83,7	0,98	160,0	150,5	153,8
18	7	136,5	82,5	0,94	153,0	158,3	162,3
19	10	143,3	64,2	0,36	156,0	158,2	161,5
20	11	127,5	99,7	2,74	-	133,1	133,5
21	8	135,5	97,9	2,04	166,0	157,2	161,1
22	15	145,0	93,0	1,48	150,5	157,3	158,8
23	9	123,2	14,7	-1,05	-	140,9	146,5
24	14	142,0	80,3	0,85	-	164,7	168,8
Média	10,3	-	76,90	1,04	-	-	-
DP	4,8	-	27,47	1,15	-	-	-
Mediana	9,5	-	85,3	1,05	-	-	-
Mínimo	4	-	7,4	-1,45	-	-	-
Máximo	21	-	100	3,25	-	-	-

Ttto: tempo de tratamento (meses); Est3: estatura durante o tratamento (cm); PEst3: percentil da estatura na população; ZEst3: Z da estatura na população; EA: estatura alvo (cm); PEF3nl: Previsão de estatura final, com idade óssea compatível, durante o tratamento; PEF3av: Previsão de estatura final, com idade óssea avançada, durante o tratamento.

A velocidade de crescimento média ao início do tratamento (VCi) foi de 0,75  $\pm$  0,27cm/mês (0,25 a 1,5 cm/mês). A velocidade de crescimento média com 3 meses de tratamento (VC3m) foi de 0,52  $\pm$  0,23 cm/mês (0,12 a 1,05 cm/mês), com 6 meses foi de 0,50

$\pm 0,19$  cm/mês (0,15 a 0,92 cm/mês), com 9 meses foi de  $0,56 \pm 0,18$  cm/mês (0,25 a 1,11 cm/mês) e com 12 meses foi de  $0,49 \pm 0,12$  cm/mês (0,21 a 0,69 cm/mês). Os valores das velocidades de crescimento estão detalhados no gráfico da figura 3 e na tabela 17.

A análise estatística mostrou que a V<sub>Ci</sub> é maior que as demais VCs, com diferença estatística ( $p=0,0001^*$  para todas). No entanto, as VCs durante o tratamento não apresentaram diferença estatística entre si ( $p=0,999$  entre VC3m e VC6m;  $p=0,7563$  entre VC3m e VC9m;  $p=0,999$  entre VC3m e VC12m;  $p=0,8146$  entre VC6m e VC9m;  $p=1,0$  entre VC6m e VC12m e  $p=0,8074$  entre VC9m e VC12m).



**Figura 3.** Seguimento longitudinal da velocidade de crescimento durante o seguimento de meninas com puberdade precoce em tratamento. V<sub>Ci</sub>: velocidade de crescimento ao início do tratamento; VC 3m: velocidade de crescimento com 3 meses de tratamento; VC 6m: velocidade de crescimento com 6 meses de tratamento; VC 9m: velocidade de crescimento com 9 meses de tratamento; VC 12m: velocidade de crescimento com 12 meses de tratamento.

**Tabela 17.** Seguimento longitudinal da velocidade de crescimento durante o seguimento de meninas com puberdade precoce em tratamento.

Caso	VCi	VC 3m	VC 6m	VC 9m	VC 12m
1	0,58	0,76	0,50	0,65	0,67
2	0,60	0,46	0,46	0,30	0,48
3	0,70	0,37	0,60	0,44	0,47
4	1,30	0,54	0,38	0,37	0,48
5	0,56	0,85	0,61	0,56	0,48
6	0,25	0,54	0,66	1,11	0,69
7	0,95	0,52	0,80	0,60	0,48
8	0,86	0,38	0,40	0,35	0,31
9	0,82	0,40	0,44	0,46	0,46
10	0,90	1,05	0,92	0,80	0,52
11	0,77	0,63	0,63	0,59	0,46
12	0,50	0,12	-	-	-
13	0,60	0,70	0,50	0,67	0,64
14	0,66	0,20	0,36	0,57	0,49
15	0,63	0,40	0,20	0,56	0,48
16	0,53	0,43	0,28	0,61	0,46
17	0,80	0,74	0,77	0,68	0,59
18	0,50	0,90	0,60	0,50	0,50
19	0,85	0,12	0,15	0,25	0,21
20	1,10	0,52	0,38	0,45	0,37
21	0,75	0,54	0,57	0,50	0,60
22	1,50	0,54	0,60	0,58	0,53
23	0,76	0,54	0,40	0,56	0,42
24	0,6	0,30	0,36	0,56	0,32
Média	0,75 <sup>a</sup>	0,52 <sup>b</sup>	0,50 <sup>b</sup>	0,55 <sup>b</sup>	0,48 <sup>b</sup>
DP	0,27	0,23	0,19	0,18	0,12
Mediana	0,72	0,53	0,50	0,56	0,48
Mínimo	0,25	0,12	0,15	0,25	0,21
Máximo	1,50	1,05	0,92	1,11	0,69

VCi: velocidade de crescimento ao início do tratamento (cm/mês); VC 3m: velocidade de crescimento com 3 meses de tratamento (cm/mês); VC 6m: velocidade de crescimento com 6 meses de tratamento (cm/mês); VC 9m: velocidade de crescimento com 9 meses de tratamento (cm/mês); VC 12m: velocidade de crescimento com 12 meses de tratamento (cm/mês). Para letras diferentes, há diferença estatística significativa (a≠b); para letras iguais, não há diferença significativa (b=b). Utilizado teste de ANOVA com medidas repetidas.

**Tabela 18.** Resumo da estatística descritiva dos parâmetros clínicos avaliados nas pacientes ao início e durante o tratamento com acetato de leuprorrelina para puberdade precoce central.

Variável clínica	Ao início do		
	Tto	Durante o Tto	p
<b>Tanner (M) **</b>			
Média ± DP	2,62 ± 0,71	2,04 ± 0,91	0,0107*
(mín ; máx)	(1;4)	(1;3)	
Mediana	3	2	
(P25; P75)	(2;3)	(1;3)	
95% IC (mediana)	(2;3)	(1;3)	
<b>ΔIO-IC**</b>			
Média ± DP	25,17 ± 15,13	26,96 ± 17,61	0,7726
(mín ; máx)	(-19;53)	(-12; 87)	
Mediana	27,5	26,5	
(P25; P75)	(15,5;34,5)	(19,5;33,0)	
95% IC (mediana)	(18,49; 33,25)	(20,74; 30,50)	
<b>PEFnl #</b>			
Média ± DP	153,3 ± 7,4	153,6 ± 8,01	0,8617
(mín ; máx)	(133,1; 166,2)	(133,1; 164,7)	
Mediana	152,5	155,7	
(P25; P75)	(149,3; 158,4)	(150,2; 158,2)	
95% IC (média)	(150,1; 156,5)	(150,2; 156,9)	
<b>PEFav #</b>			
Média ± DP	158,1 ± 7,4	156,2 ± 8,2	0,5385
(mín ; máx)	(147; 173,3)	(133,5; 168,8)	
Mediana	156,4	157,9	
(P25; P75)	(152,4; 163,3)	(153,2; 161,7)	
95% IC (média)	(154,6; 161,5)	(153,4; 160,6)	
<b>PIMC **</b>			
Média ± DP	68,61 ± 33,4	70,98 ± 32,71	0,0516
(mín ; máx)	(2,9; 99,7)	(2,5; 100)	
Mediana	84,9	82,6	
(P25; P75)	(43,2; 95,5)	(51,3; 97,6)	
95% IC (mediana)	(52,85; 92,97)	(60,41; 96,03)	
<b>ZIMC **</b>			
Média ± DP	0,77 ± 1,36	0,91 ± 1,39	0,0593
(mín ; máx)	(-1,9; 2,76)	(-1,97; 3,31)	
Mediana	1,04	0,94	
(P25; P75)	(-0,17; 1,73)	(0,03; 1,98)	
95% IC (mediana)	(0,07; 1,48)	(0,26; 1,77)	

\*p < 0,05; \*\*Realizado teste de Wilcoxon; # realizado teste t de *Student* pareado. M: mama; ΔIO-IC: diferença entre idade óssea e idade cronológica (meses); PEFnl: previsão de estatura final com idade óssea compatível (cm); PEFav: previsão de estatura final com idade óssea avançada. PIMC: percentil do IMC. ZIMC: Z-escore do IMC.

O teste com acetato de leuprorrelina para demonstrar efetividade do tratamento foi realizado nas pacientes com intervalo de tempo médio de  $10,3 \pm 4,8$  meses (de 4 a 21 meses). O estradiol basal médio, durante o teste, foi de  $8,22 \pm 10,15$  pg/ml (de 5 a 53,40 pg/ml). A dosagem do LH basal, em média, foi de  $1,28 \pm 2,05$  UI/L (0,10 a 7,83 UI/L); o LH após 1 hora da administração do acetato de leuprorrelina, em média, foi de  $6,96 \pm 9,83$  UI/L (de 1,50 a 44,37 UI/L) e o LH médio após 2 horas de teste foi de  $10,09 \pm 18,17$  UI/L (de 0,90 a 80,14). O  $\Delta$  LH foi em média  $9,04 \pm 16,45$  UI/L (de 1,13 a 74,18). Apesar de os valores médios de LH estimulado terem ultrapassado o limite que determina efetividade laboratorial do tratamento ( $\leq 6,6$  UI/L), quando analisadas individualmente, a maioria das pacientes estavam com o eixo gonadal bloqueado. Duas pacientes mostraram valores de LH basal e estimulado muito altos durante o teste. O caso 10 apresentou LH basal de 7,83UI/L, após 1 hora de 31,26 UI/L e após 2 horas de 54,48 UI/L e o caso 14 apresentou LH basal de 5,96 UI/L, após 1 hora de 44,37 UI/L e após 2 horas de 80,14 UI/L. Retirando esses dois casos, o LH basal médio cai para  $0,77 \pm 1,11$  UI/L (0,10 a 4,80 UI/L), o LH após 1 hora para  $4,15 \pm 1,69$  UI/L (1,50 a 7,55 UI/L) e o LH após 2 horas para  $4,89 \pm 2,42$  UI/L (0,90 a 9,98 UI/L).

Em relação ao FSH, seu valor basal médio foi de  $2,24 \pm 1,88$  UI/L (0,32 a 7,41 UI/L), com 1 hora de teste foi de  $5,57 \pm 3,76$  UI/L (1,13 a 16,76 UI/L) e com 2 horas de  $8,46 \pm 6,12$  UI/L (1,24 a 25,15 UI/L). A razão LH/FSH basal média foi  $0,49 \pm 0,56$  (0,04 a 2,22), após 1 hora de teste,  $1,34 \pm 1,12$  (0,41 a 4,32) e após 2 horas de  $1,06 \pm 0,96$  (0,36 a 3,52).

Os valores de LH estimulados foram menores que 6,6 UI/L em 16 pacientes (66,7%) e, por sua vez, maiores que esse valor em 8 pacientes (33,3%). As pacientes que não apresentaram o controle laboratorial convencionado segundo Brito et al. (2004) foram os casos 4, 6, 7, 10, 13, 14, 20 e 22. Os casos 4, 6, 13 e 14 tiveram seus tratamentos ajustados para doses de acetato de leuprorrelina 3,75 mg, IM, a cada 21 dias. O caso 7, na realidade, estava aplicando a medicação a cada 30 dias. Foi ajustada a dose para cada 28 dias, mas a paciente passou a frequentar as consultas ambulatoriais de forma muito irregular e sua medicação foi suspensa pela SRS antes que ela repetisse o teste de efetividade. De forma semelhante, o caso 10 também fazia uso irregular da medicação. No entanto, seu tratamento foi suspenso pela SRS antes do ajuste de dose. Os casos 20 e 22 ainda estavam aguardando a liberação do ajuste de dose pela SRS no momento do encerramento da coleta de dados para o trabalho. O caso 8, apesar de apresentar boa evolução clínica e supressão laboratorial ao primeiro teste de efetividade, apresentou pico de LH 2 horas após o acetato de leuprorrelina de 8,07 UI/L em um segundo teste (realizado para avaliar reprodutibilidade). Por isso, essa paciente também teve seu tratamento ajustado para cada 21 dias.

**Tabela 19.** Avaliação laboratorial da efetividade do tratamento de puberdade precoce com análogo de GnRH através do teste com acetato de leuprorrelina (3,75 mg, IM, a cada 28 dias).

Caso n°	T tto	E2 basal (pg/ml)	LH (UI/L)				FSH (UI/L)			LH/FSH		
			Basal	1h	2h	Δ	Basal	1h	2h	Basal	1h	2h
1	6	5,00	0,51	3,66	4,6	4,09	0,40	1,67	2,28	1,27	2,19	2,02
2	6	5,00	4,80	5,93	4,64	1,13	2,16	3,06	2,51	2,22	1,94	1,85
3	18	5,00	0,34	3,20	5,54	5,20	2,94	7,81	13,66	0,12	0,41	0,41
4	9	5,00	2,04	7,27	9,65	7,61	7,41	16,76	25,15	0,27	0,43	0,38
5	4	5,00	0,10	3,57	6,10	6,00	2,43	6,59	10,67	0,04	0,54	0,57
6	19	5,00	0,10	4,44	6,74	6,64	0,95	7,08	12,09	0,11	0,63	0,56
7	6	5,00	0,10	7,17	6,96	7,07	0,32	1,66	6,96	0,31	4,32	1,00
8	8	5,00	0,59	3,63	5,16	4,57	1,79	5,10	8,25	0,19	0,42	0,36
9	16	16,30	0,10	2,62	3,58	3,48	2,12	6,20	8,82	0,05	0,42	0,41
10	6	53,40	7,83	31,26	54,48	46,65	6,73	10,34	15,52	1,16	3,02	3,51
11	13	5,00	0,19	2,88	2,83	2,64	1,46	5,42	6,80	0,13	0,53	0,42
12	6	5,00	0,35	3,51	4,43	4,08	1,72	5,43	8,31	0,20	0,64	0,53
13	13	5,00	1,47	6,27	9,98	8,51	3,04	5,95	8,42	0,48	1,05	1,18
14	5	8,43	5,96	44,37	80,14	74,18	5,55	12,76	22,75	1,07	3,48	3,52
15	20	5,00	0,32	2,77	2,66	2,45	1,26	2,94	3,44	0,25	0,94	0,77
16	4	16,45	0,25	2,98	3,80	3,55	1,09	3,04	4,28	0,23	0,98	0,89
17	11	5,88	0,10	2,82	4,11	4,01	1,21	5,96	8,77	0,08	0,47	0,47
18	6	5,00	0,97	3,59	3,44	2,47	0,64	1,13	1,24	1,51	3,18	2,77
19	5	5,00	0,15	3,26	3,32	3,17	0,78	3,32	4,86	0,19	0,98	0,68
20	2	5,00	1,32	5,56	7,97	6,65	3,17	5,81	8,61	0,42	0,96	0,93
21	8	6,60	0,36	3,52	2,97	2,61	1,80	3,54	4,70	0,20	0,75	0,63
22	15	5,11	2,40	7,55	7,00	5,51	2,73	8,45	10,48	0,88	0,89	0,67

Caso n°	T tto	E2 basal (pg/ml)	LH (UI/L)				FSH (UI/L)			LH/FSH		
			Basal	1h	2h	$\Delta$	Basal	1h	2h	Basal	1h	2h
23	9	5,00	0,10	1,50	0,90	1,40	0,68	1,75	1,90	0,15	0,86	0,47
24	14	5,00	0,35	3,64	1,24	3,29	1,30	1,80	2,50	0,27	2,02	0,50
Média	9,54	8,22	1,28	6,96	10,09	9,04	2,24	5,57	8,46	0,49	1,34	1,06
DP	5,23	10,15	2,05	9,83	18,17	16,45	1,88	3,76	6,12	0,56	1,12	0,96
Mediana	8	5,00	0,35	3,61	4,62	4,08	1,75	5,42	8,28	0,24	0,92	0,65
Mínimo	2	5,00	0,10	1,50	0,90	1,13	0,32	1,13	1,24	0,04	0,41	0,36
Máximo	20	53,40	7,83	44,37	80,14	74,18	7,41	16,76	25,15	2,22	4,32	3,52

E2 basal: estradiol antes da aplicação da leuprorrelina; LH 1h: dosagem de LH 1 hora após a aplicação de leuprorrelina; LH 2h: dosagem de LH 2 horas após a aplicação de leuprorrelina;  $\Delta$  LH: Diferença entre o maior e o menor valor de LH; FSH basal: dosagem de FSH antes da aplicação de leuprorrelina; FSH 1h: dosagem de FSH 1 hora após a aplicação de leuprorrelina; FSH 2h: dosagem de FSH 2 horas após a aplicação de leuprorrelina.



Para determinar a reprodutibilidade do teste com aGnRH, utilizado para avaliar efetividade do tratamento, ele foi realizado em algumas pacientes nos momentos de duas doses consecutivas da medicação (intervalo de 28 dias entre os testes). Os casos em que o teste foi repetido foram o 2, 3, 6, 7, 8, 11, 13 e 19. Os valores das variáveis estudadas estão detalhados na tabela 20.

Foram usados métodos estatísticos de correlação, sendo que variáveis com comportamento normal foram comparadas por coeficiente de correlação de concordância (CCC) e as demais pelo teste de Spearman. As variáveis LH basal e LH após 1 hora de teste mostraram ser reprodutíveis, com significância estatística. Pelo teste de Spearman, apresentaram  $r=0,855$  para LH basal ( $p=0,007^*$ ) e  $r=0,738$  para LH após 1 hora ( $p=0,037^*$ ). Por outro lado, o LH após 2 horas de teste não apresentou um bom coeficiente de correlação de concordância (CCC = 0,1584), mostrando baixa reprodutibilidade e o  $\Delta$ LH não mostrou reprodutibilidade entre os testes (CCC = -0,7071). O FSH basal se mostrou reprodutível (CCC = 0,6828), mas os valores de FSH estimulado não (CCC = -0,0568 para FSH com 1 hora e CCC = -0,0887 para FSH com 2 horas). Em relação à razão LH/FSH, houve concordância em todos os tempos, com significância estatística. Para essas variáveis também foi necessário o uso do método de Spearman, que revelou para LH/FSH basal  $r=0,762$  ( $p=0,021^*$ ); para LH/FSH com 1 hora de teste,  $r=0,833$  ( $p=0,010^*$ ) e para LH/FSH com 2 horas de teste,  $r=0,810$  ( $p=0,015^*$ ).

A reprodutibilidade do LH com 1 hora de teste e com 2 horas de teste foram estudadas por métodos estatísticos diferentes, pois o primeiro não apresentou comportamento normal, enquanto o segundo sim. Dessa forma, a comparação entre essas duas variáveis ficou prejudicada. Para facilitar essa comparação, apesar de não representar os testes estatísticos mais adequados, a reprodutibilidade do LH com 1 hora de teste também foi estudada por CCC e a do LH com 2 horas de teste também foi estudada pelo teste de Spearman. Por esses testes, o CCC do LH com 1 hora foi de 0,5837 (*versus* 0,1584 do LH de 2 horas) e o Spearman do LH de 2 horas apresentou  $r=0,45238$  e  $p=0,260405$  (*versus*  $r=0,738$  e  $p=0,037^*$  do LH de 1 hora). Ao aplicar o teste de Pearson, o  $p$  (*precision*) para o LH de 1 hora foi de 0,7165, enquanto para o LH com 2 horas foi de 0,2209. Assim, independente do teste estatístico utilizado, o LH com 1 hora de teste apresentou maior reprodutibilidade do que o LH com 2 horas de teste.

**Tabela 20.** Avaliação da reprodutibilidade do teste de efetividade do tratamento com acetato de leuprorrelina (3,75 mg, IM).

Caso	LH basal		LH 1h		LH 2h		$\Delta$ LH		FSH basal		FSH 1h		FSH 2h		LH/FSHb		LH/FSH1h		LH/FSH2h	
	T1	T2	T1	T2	T1	T2	T1	T2	T1	T2	T1	T2	T1	T2	T1	T2	T1	T2	T1	T2
2	4,8	0,74	11,07	5,93	13,35	4,64	5,2	5,19	2,88	2,16	11,19	3,06	15,44	2,51	1,67	0,34	0,99	1,94	0,87	1,85
3	0,34	0,86	3,20	4,20	5,54	6,31	4,57	5,45	2,94	4,5	7,81	9,93	13,66	15,61	0,12	0,19	0,41	0,42	0,41	0,40
6*	0,10	0,10	3,48	2,49	4,67	4,04	7,07	3,94	1,55	1,19	4,79	4,11	7,23	6,93	0,07	0,08	0,73	0,61	0,65	0,58
7	0,10	0,10	7,17	6,30	6,96	6,42	4,57	6,32	0,32	0,33	1,66	3,78	6,96	4,68	0,31	0,30	4,32	1,67	1,00	1,37
8	0,59	0,58	3,63	5,16	5,16	8,07	2,69	7,49	1,79	3,12	5,10	12,4	8,25	22,45	0,33	0,19	0,71	0,42	0,63	0,36
11	0,19	0,25	2,88	2,87	2,83	3,46	8,51	3,21	1,46	1,86	5,42	8,18	6,80	10,85	0,13	0,13	0,53	0,35	0,42	0,32
13	1,47	1,03	6,27	6,48	9,98	7,23	3,17	6,2	3,04	4,21	5,95	7,23	8,42	11,06	0,48	0,25	1,05	0,9	1,19	0,65
19	0,15	0,43	3,26	3,80	3,32	4,72	3,17	4,29	0,78	1,96	3,32	7,35	4,86	10,00	0,19	0,22	0,98	0,52	0,68	0,47
Média	0,97	0,51	5,12	4,65	6,48	5,61	4,87	5,26	1,85	2,42	5,66	7,01	8,95	10,51	0,41	0,21	1,22	0,85	0,73	0,75
DP	1,61	0,35	2,88	1,55	3,56	1,63	2,03	1,41	1,03	1,44	2,88	3,24	3,65	6,33	0,53	0,08	1,27	0,61	0,27	0,56
Mediana	0,27	0,51	3,56	4,68	5,35	5,52	4,57	5,32	1,67	2,06	5,26	7,29	7,74	10,43	0,25	0,21	0,85	0,56	0,66	0,53
Mínimo	0,10	0,10	2,88	2,49	2,83	3,46	2,69	3,21	0,32	0,33	1,66	3,06	4,86	2,51	0,07	0,08	0,41	0,35	0,41	0,32
Máximo	4,80	1,03	11,07	6,48	13,35	8,07	8,51	7,49	3,04	4,50	11,19	12,4	15,44	22,45	1,67	0,34	4,32	1,94	1,19	1,85

LH basal: dosagem de LH antes da aplicação de leuprorrelina (UI/L); LH 1h: dosagem de LH 1 hora após a aplicação de leuprorrelina (UI/L); LH 2h: dosagem de LH 2 horas após a aplicação de leuprorrelina (UI/L);  $\Delta$ LH: diferença entre o maior e o menor valor de LH (UI/L); FSH basal: dosagem de FSH antes da aplicação de leuprorrelina (UI/L); FSH 1h: dosagem de FSH 1 hora após a aplicação de leuprorrelina (UI/L); FSH 2h: dosagem de FSH 2 horas após a aplicação de leuprorrelina (UI/L); T1: primeiro teste de efetividade com o acetato de leuprorrelina; T2: segundo teste de efetividade com leuprorrelina, 28 dias após o primeiro, para avaliar reprodutibilidade do teste.

A avaliação da efetividade clínica do tratamento com acetato de leuprorrelina também foi realizada de forma individual nas pacientes estudadas. O estágio puberal segundo Tanner se manteve ou regrediu na grande maioria das meninas. Apenas em duas pacientes (8,3%) houve avanço dos caracteres sexuais secundários. O caso 17, ao início do tratamento, era M1P2 e evoluiu para M2P3 e o caso 22 evoluiu de M2P3 para M3P3. A velocidade de crescimento (VC) não diminuiu nos casos 6, 13 e, no caso 18, após uma elevação inicial, ela se manteve em 0,5 cm/mês. A diferença entre idade óssea e idade cronológica aumentou, mesmo que de forma discreta, em 11 pacientes (45,8% dos casos). Os casos que apresentaram aumento do  $\Delta$ IO-IC foram 1, 4, 6, 7, 9, 10, 13, 17, 20, 21 e 23. Por fim, 7 pacientes (29,2%) apresentaram piora da previsão da estatura final (calculada utilizando idade cronológica compatível). Essas pacientes correspondem aos casos 1, 9, 13, 17, 20, 21 e 23. Dessa forma, foram consideradas com efetividade clínica aquelas pacientes que apresentaram melhora de todos os critérios clínicos avaliados. Dez pacientes preencheram esses critérios. Elas correspondem aos casos 2, 3, 5, 8, 11, 12, 15, 16, 19 e 24. Apesar de o caso 18 não ter apresentado queda na velocidade de crescimento, essa se manteve em 0,5 cm/mês e os demais parâmetros clínicos melhoraram de forma evidente. Assim, ele também foi considerado como clinicamente bloqueado.

Como citado anteriormente, usando o valor de corte de LH estimulado de 6,6 UI/L após 2 horas da aplicação da leuprorrelina, 16 pacientes (16,7% dos casos) apresentaram efetividade laboratorial (os casos 1, 2, 3, 5, 8, 9, 11, 12, 15, 16, 17, 18, 19, 21, 23 e 24). Dessa forma, 5 pacientes (20,8%) apresentaram bloqueio laboratorial, mas não bloqueio clínico (os casos 1, 9, 17, 21 e 23). O caso 14 aparentemente estava com o eixo gonadal bloqueado devido à sua boa evolução clínica. No entanto, o teste de efetividade mostrou altos níveis de LH basal e estimulado, mostrando claramente que o tratamento não estava sendo efetivo. Por esse motivo, esse caso foi considerado “não efetivo” nas análises estatísticas.

Para testar se houve uma boa concordância entre os achados clínicos e laboratoriais (usando o valor de corte de LH estimulado de 6,6 UI/L), foram realizados os testes de McNemar e o índice Kappa. Para o teste de McNemar,  $p=0,63$ , mostrou que a proporção de resultados positivos e negativos entre os testes (clínico e laboratorial) não diferem, considerando nível de significância de 0,05. O índice Kappa foi de 0,595, indicando concordância moderada entre os testes (LANDIS; KOCH, 1977).

A tabela seguinte mostra a evolução clínica das pacientes estudadas ao início e durante o tratamento com acetato de leuprorrelina, assim como se houve efetividade laboratorial ao teste e se o tratamento foi ajustado.

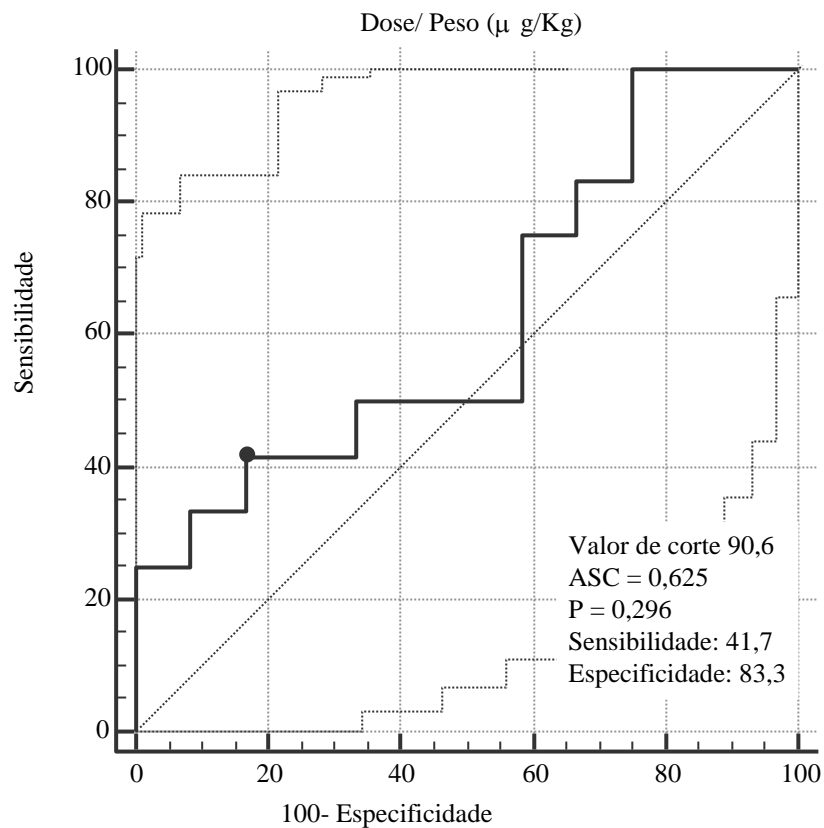
**Tabela 21.** Avaliação da efetividade do tratamento de puberdade precoce com acetato de leuprorrelina (3,75 mg, IM, a cada 28 dias) segundos dados clínicos e laboratoriais de interesse.

Caso n°	Tanner2		Tanner3		VCi	VCTto	$\Delta$ IO2-IC2	$\Delta$ IO3-IC3	PEFnl2	PEFnl3	Bloq. lab.	Aj. tto
	M	P	M	P								
1	2	1	2	1	0,58	0,50	27	<b>38</b>	151,9	<b>148,8</b>	S	N
2	3	2	3	3	0,60	0,46	34	34	148,9	150,0	S	N
3	3	1	3	1	0,70	0,60	37	25	143,9	152,0	S	N
4	2	2	2	3	1,30	0,38	35	<b>39</b>	148,7	149,8	N	S
5	3	2	3	3	0,56	0,48	42	32	156,6	163,2	S	N
6	2	3	1	3	0,25	<b>0,66</b>	22	<b>25</b>	133,1	136,4	N	S
7	3	1	3	1	0,95	0,80	-19	<b>-12</b>	157,5	158,35	N	N
8	4	4	2	4	0,86	0,40	47	41	152,1	155,0	N	S
9	2	1	2	1	0,82	0,44	27	<b>40</b>	153,6	<b>150,8</b>	S	N
10	3	3	3	3	0,90	0,92	14	<b>22</b>	163,4	164,2	N	N
11	3	3	1	3	0,77	0,63	32	21	146,5	152,6	S	N
12	2	2	1	2	0,50	0,12	31	27	150,4	151,0	S	N
13	2	2	1	2	0,60	0,50	14	<b>19</b>	159,3	<b>157,5</b>	N	S
14	4	3	3	3	0,66	0,36	30	29	160,1	161,1	N	S
15	3	2	3	2	0,63	0,20	36	20	152,5	156,4	S	N
16	3	3	3	4	0,53	0,28	28	25	154,5	158,0	S	N
17	1	2	<b>2</b>	3	0,80	0,77	1	<b>28</b>	165,1	<b>150,5</b>	S	N
18	3	1	3	2	0,50	0,50	23	15	152,5	158,3	S	N
19	3	4	1	3	0,85	0,15	19	8	155,0	158,2	S	N
20	2	3	1	2	1,10	0,38	53	<b>87</b>	149,8	<b>133,1</b>	N	N
21	3	1	1	1	0,75	0,57	13	<b>30</b>	166,2	<b>157,2</b>	S	N
22	2	3	<b>3</b>	3	1,50	0,60	33	30	151,2	157,3	N	N
23	3	1	1	1	0,76	0,40	17	<b>19</b>	144,0	<b>140,9</b>	S	N
24	2	1	1	1	0,60	0,36	8	4	163,2	164,7	S	N

Tanner 2: ao início do tratamento; Tanner 3: durante o tratamento; VCi: Velocidade de crescimento no início do tratamento (cm/mês); VCTto: velocidade de crescimento durante o tratamento (cm/mês);  $\Delta$ IO2-IC2: diferença entre idade óssea e idade cronológica ao início do tratamento;  $\Delta$ IO3-IC3: diferença entre idade óssea e idade cronológica durante o tratamento; PEF2nl: Previsão de estatura final, com idade óssea compatível, ao início do tratamento (cm); PEF3nl: Previsão de estatura final, com idade óssea compatível, durante o tratamento (cm); Bloq. Lab.: bloqueio laboratorial através do teste de efetividade, levando-se em conta a referência da literatura (pico de LH < 6,6mUI/ml); Aj. Tto: ajuste do tratamento; S: sim; N: não; em negrito e itálico, parâmetros que apresentaram piora durante o tratamento; ■ o teste realizado para reprodutibilidade não mostrou bloqueio laboratorial.

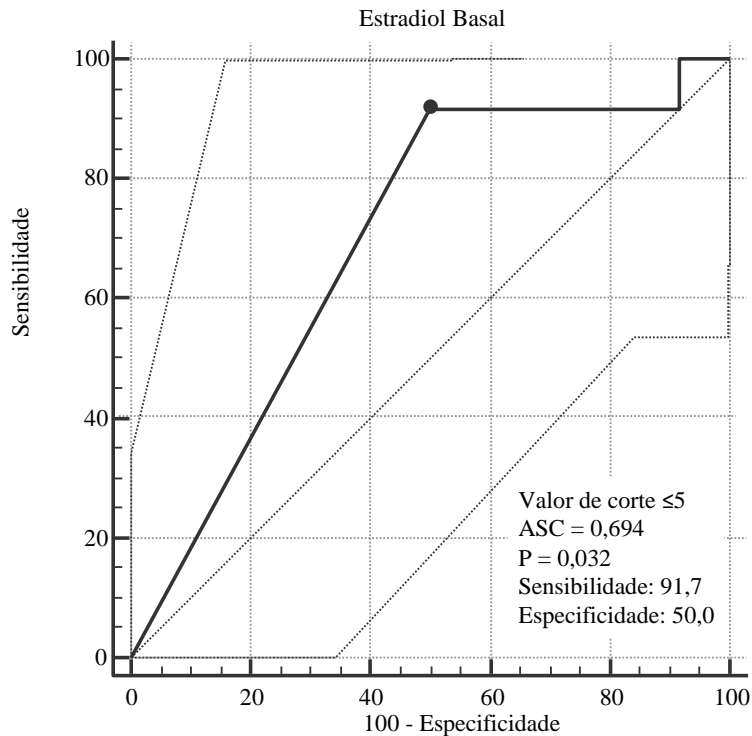
Devido ao interesse científico, foi testada se há uma correlação entre efetividade do tratamento e a dose do acetato de leuprorrelina por quilograma de peso. Foi calculado o coeficiente de correlação intraclassa (ICC) entre a variável dose/peso ( $\mu$ g/Kg) e a

variáveis LH após 1 hora e após 2 horas do teste de efetividade da leuprorrelina. Não foi encontrada correlação em nenhuma das duas análises (ICC de -0,0515 para LH após 1 hora e ICC de -0,0863 para LH após 2 horas). Além disso, foi construída uma curva ROC cruzando as variáveis dose/peso e efetividade clínica e foi encontrado que a dose efetiva para tratamento é  $\leq 90,60 \mu\text{g/Kg}$ , com sensibilidade de 41,7% e especificidade de 83,3%, área sob a curva (ASC) de 0,625 e  $p = 0,2960$  (sem significância estatística).



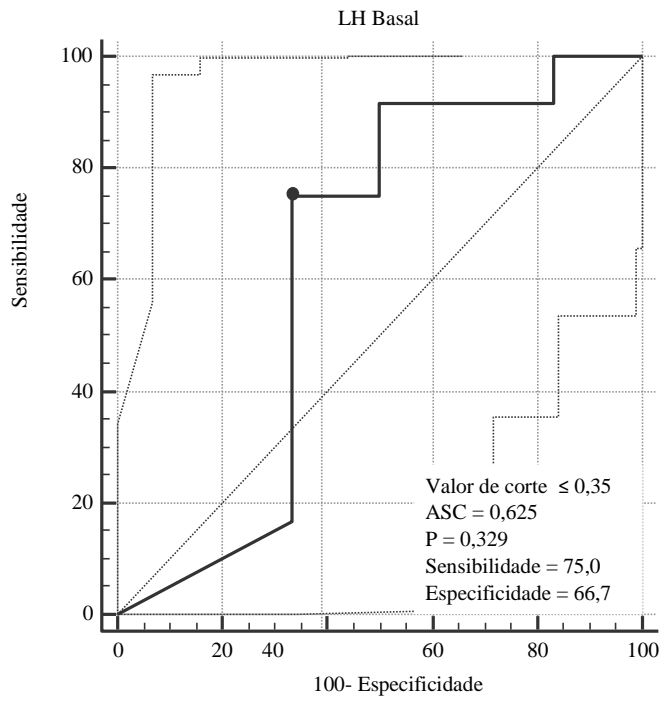
**Figura 4.** Curva ROC para valor de corte da dose/peso em pacientes com efetividade clínica do tratamento de PPC com acetato de leuprorrelina,

Para determinar os valores de corte, das variáveis utilizadas no teste de efetividade do tratamento com acetato de leuprorrelina, foram realizadas curvas ROC para cada uma delas, utilizando como critério “padrão ouro” a efetividade clínica. Inicialmente, para o estradiol basal, foi encontrado que nas pacientes com bloqueio puberal, seu valor é  $\leq 5,0 \text{ pg/ml}$ , com sensibilidade de 91,7% e especificidade de 50,0%, área sob a curva (ASC) de 0,694 e  $p = 0,0318^*$ .

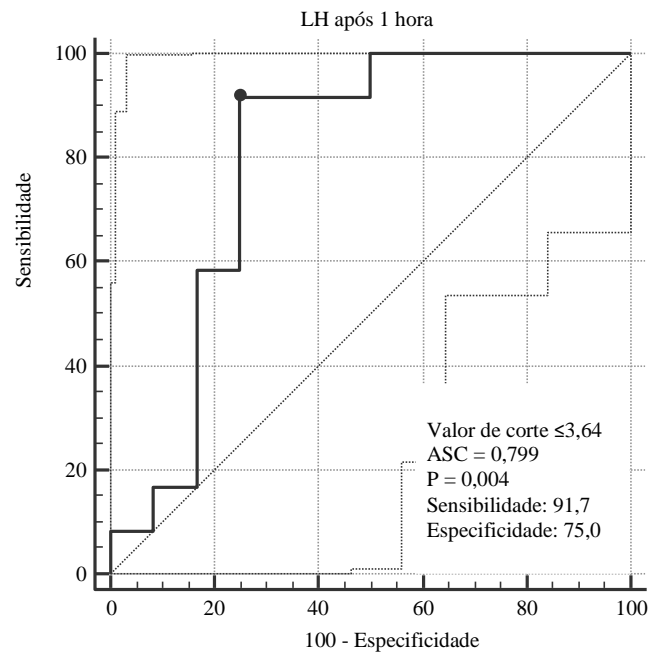


**Figura 5.** Curva ROC para o valor de corte do Estradiol basal (pg/ml) nas pacientes com efetividade clínica do tratamento de PPC com acetato de leuprorrelina.

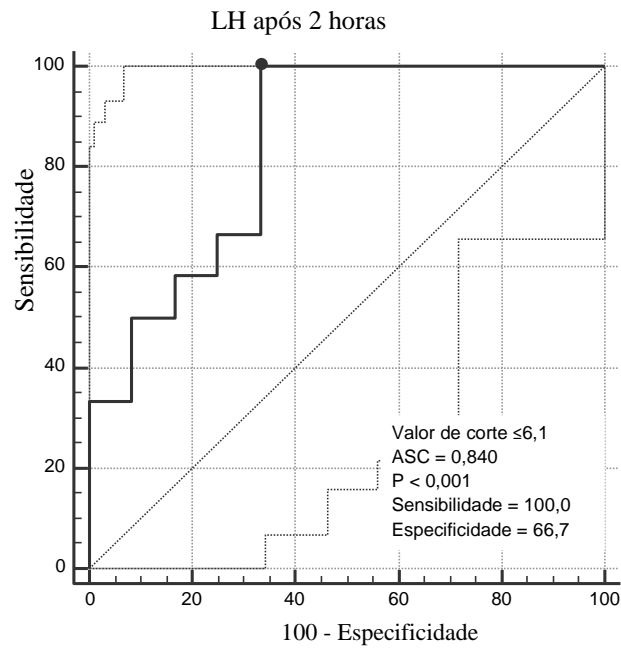
Quanto aos valores de LH, foi encontrado o valor de corte  $\leq 0,35$  UI/L para LH basal, com sensibilidade de 75,0% e especificidade de 66,7%, ASC de 0,625, porém com  $p = 0,3292$  (sem significância estatística). O LH após 1 hora de teste apresentou valor de corte de  $\leq 3,64$  UI/L, com sensibilidade de 91,7% e especificidade de 75,0%, ASC: 0,799 e  $p = 0,0038^*$ . O LH após 2 horas de teste mostrou valor de corte  $\leq 6,10$  UI/L, com sensibilidade de 100% e especificidade de 66,7%, ASC: 0,840 e  $p < 0,0001^*$ . Por fim, o  $\Delta LH$  apresentou valor de corte  $\leq 6,00$  UI/L, sensibilidade 100%, especificidade 58,3%, ASC: 0,854 e  $p < 0,001^*$ . As próximas figuras mostram os valores LH dosados durante o teste de efetividade do tratamento com acetato de leuprorrelina.



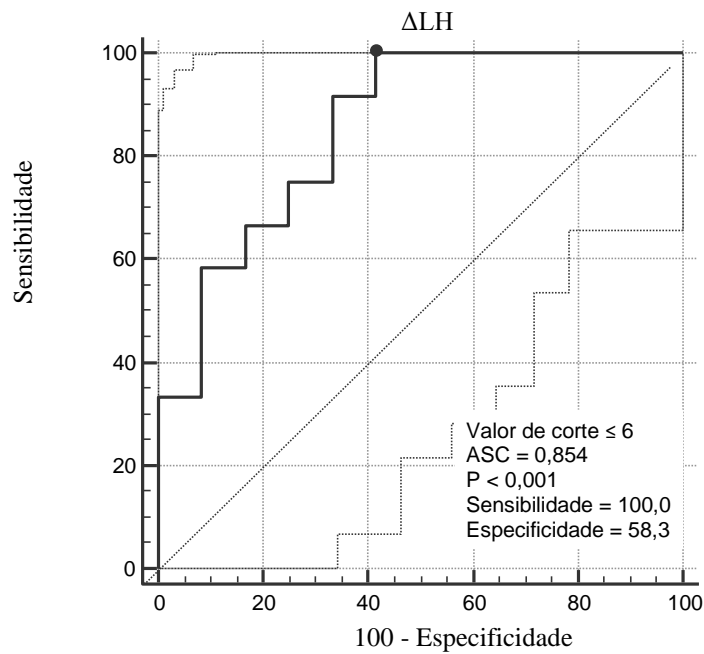
**Figura 6.** Curva ROC para o valor de corte do LH basal (UI/L) nas pacientes com efetividade clínica do tratamento de PPC com acetato de leuprorrelina.



**Figura 7.** Curva ROC para o valor de corte do LH após 1 hora de teste (UI/L) nas pacientes com efetividade clínica do tratamento de PPC com acetato de leuprorrelina.



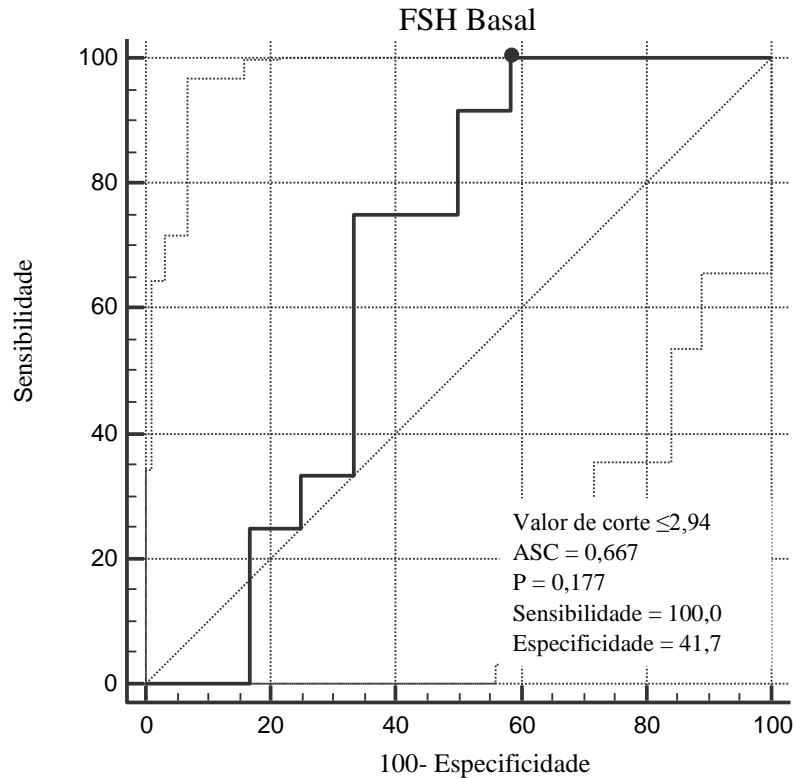
**Figura 8.** Curva ROC para o valor de corte do LH após 2 horas (UI/L) nas pacientes com efetividade clínica do tratamento de PPC com acetato de leuprorrelina.



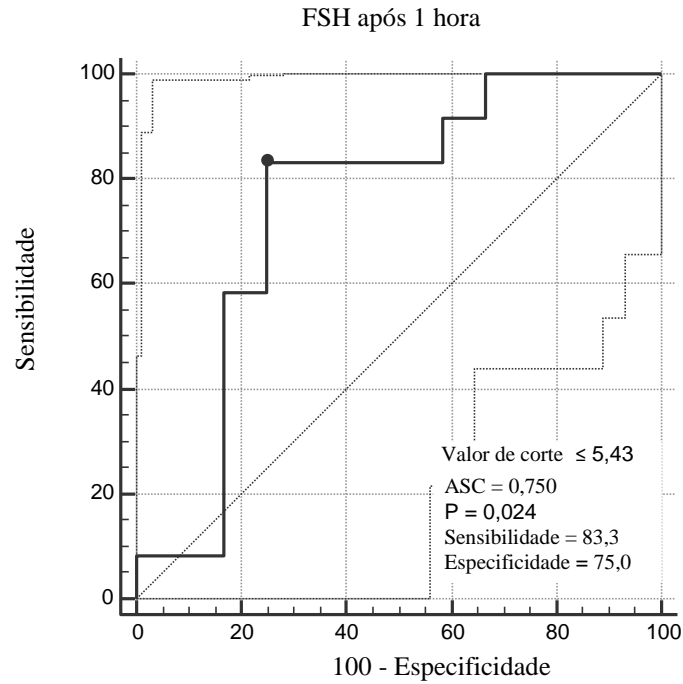
**Figura 9.** Curva ROC para o valor de corte do  $\Delta$ LH (UI/L) nas pacientes com efetividade clínica do tratamento de PPC com acetato de leuprorrelina.



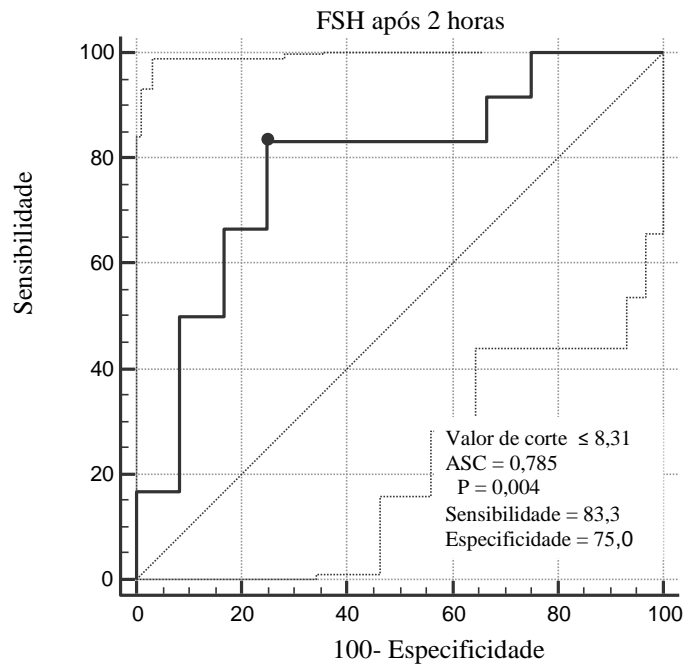
Para o FSH, o valor de corte basal foi  $\leq 2,94$  UI/L, com sensibilidade de 100%, especificidade de 41,7%, ASC: 0,667 e  $p = 0,1772$ . O FSH após 1 hora de teste apresentou valor de corte  $\leq 5,43$  UI/L, com sensibilidade de 83,8%, especificidade de 75,0%, ASC: 0,750 e  $p = 0,0236^*$ ; e após 2 horas de teste, seu valor de corte foi  $\leq 8,31$  UI/L, com sensibilidade de 83,3%, especificidade de 75,0%, ASC: 0,785 e  $p = 0,0042^*$ .



**Figura 10.** Curva ROC para o valor de corte do FSH basal (UI/L) nas pacientes com efetividade clínica do tratamento de PPC com acetato de leuprorrelina.

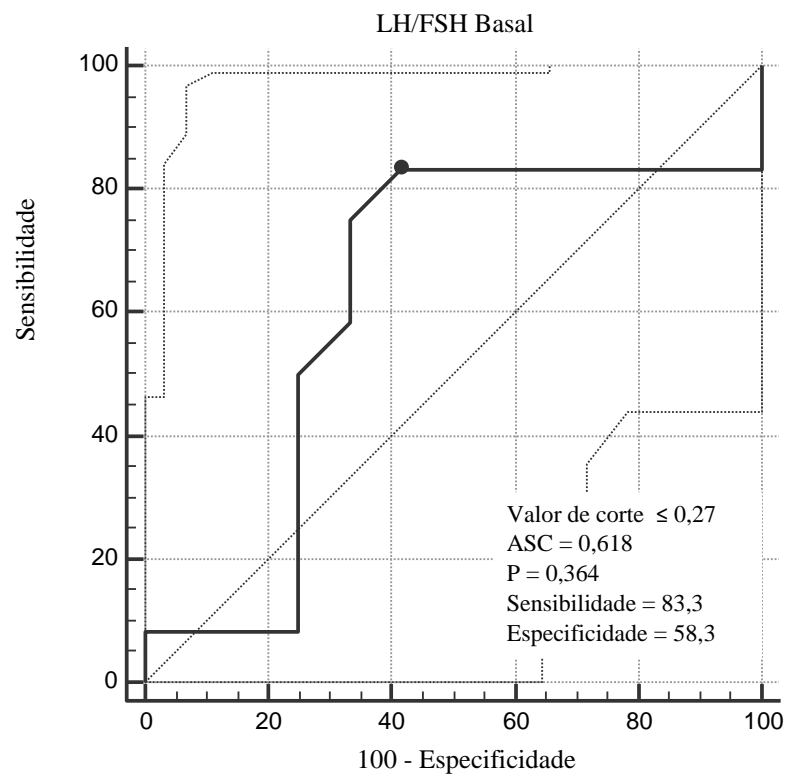


**Figura 11.** Curva ROC para o valor de corte do FSH após 1 hora de teste (UI/L) nas pacientes com efetividade clínica do tratamento de PPC com acetato de leuprorrelina.

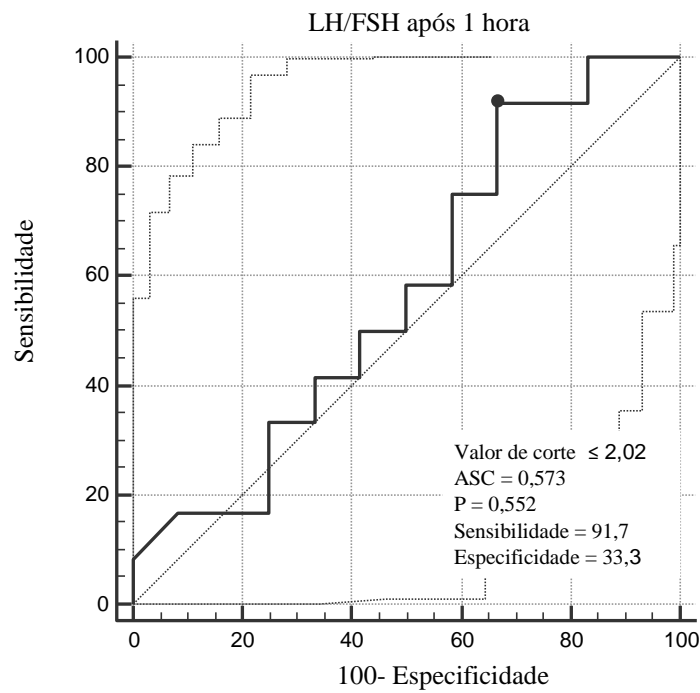


**Figura 12.** Curva ROC para o valor de corte do FSH após 2 horas de teste (UI/L) nas pacientes com efetividade clínica do tratamento de PPC com acetato de leuprorrelina.

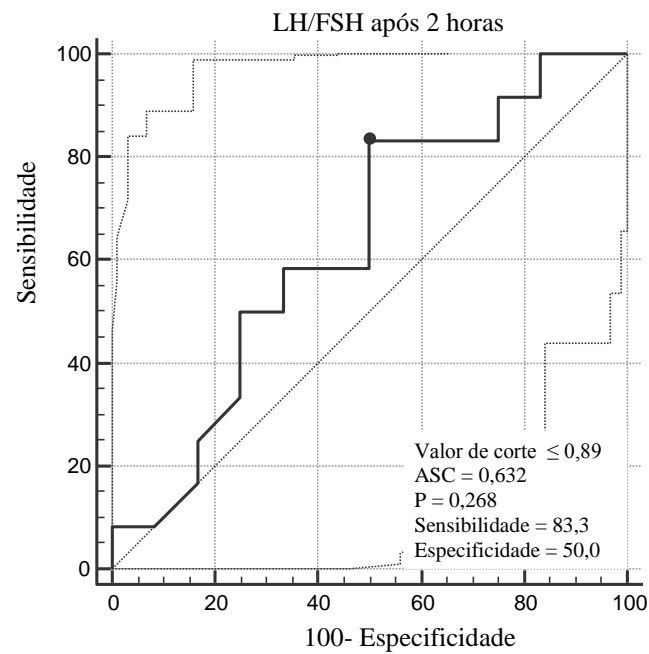
Valores de corte para as razões LH/FSH também foram calculados. Para LH/FSH basal, foi encontrado o valor de corte  $\leq 0,27$ , com sensibilidade de 83,3% e especificidade de 58,3%, ASC: 0,618 e  $p = 0,3635$ . A razão LH/FSH após 1 hora de teste apresentou valor de corte  $\leq 2,02$ , com sensibilidade de 91,7% e especificidade de 33,3%, ASC: 0,573 e  $P = 0,5523$ . Por fim, o valor de corte de LH/FSH após 2 horas de teste foi  $\leq 0,89$ , com sensibilidade de 83,3%, especificidade de 50,0%, ASC: 0,632 e  $p = 0,2681$ . As próximas figuras mostram essas curvas.



**Figura 13.** Curva ROC para o valor de corte de LH/FSH basal nas pacientes com efetividade clínica do tratamento de PPC com acetato de leuprorrelina.



**Figura 14.** Curva ROC para o valor de corte de LH/FSH após 1 hora de teste nas pacientes com efetividade clínica do tratamento de PPC com acetato de leuprorrelina.



**Figura 15.** Curva ROC para o valor de corte de LH/FSH após 2 horas de teste nas pacientes com efetividade clínica do tratamento de PPC com acetato de leuprorrelina.

Como citado anteriormente, os casos 4, 6, 8, 13 e 14 tiveram seus tratamentos ajustados para doses de acetato de leuprorrelina 3,75 mg, IM, a cada 21 dias. O caso 8, apesar de apresentar boa evolução clínica e supressão laboratorial ao primeiro teste de efetividade, apresentou pico de LH 2 horas após o acetato de leuprorrelina de 8,07 UI/L em um segundo teste (realizado para avaliar reprodutibilidade). Por isso, essa paciente também teve seu tratamento ajustado para cada 21 dias. Essas pacientes foram estudadas no momento do novo teste de efetividade do tratamento (tempo 4) após ajuste da dose. O tempo médio para a realização do novo teste de efetividade, a partir do ajuste da dose, foi de  $6,8 \pm 3,3$  meses (de 3 a 12 meses). A idade cronológica média das pacientes era de 10 anos e 1 mês  $\pm 10$  meses (entre 9 anos e 4 meses e 11 anos e 5 meses). A idade óssea média foi de 12 anos  $\pm 1$  ano e 4 meses. O  $\Delta$ IO-IC médio foi de  $22,2 \pm 18,6$  meses (1 a 44 meses). Nesse momento, o percentil médio de IMC foi de  $71,9 \pm 36,9$  (13,7 a 100) e o Z escore médio do IMC foi  $1,11 \pm 1,61$  (-1,09 a 3,03). Quanto à avaliação das estaturas, o percentil médio da estatura foi de  $72,7 \pm 43,6$  (1,3 a 93,2) e o Z escore médio da estatura foi de  $0,69 \pm 1,73$  (-2,22 a 1,49). Esses dados estão detalhados nas tabelas 22 e 23.

**Tabela 22.** Dados clínicos das pacientes com puberdade precoce que foram submetidas ao ajuste do tratamento com acetato de leuprorrelina (3,75 mg, IM, a cada 21 dias), quando da análise da efetividade do tratamento.

Caso	Taj.	IC4	IO4	$\Delta$ IO4-IC4	Peso4	Ppeso4	Zpeso4	IMC4	PIMC4	ZIMC4	Tanner	
											M	P
4	6	9;4	13;0	44	44,2	98,5	2,18	22,2	98,2	2,09	1	3
6	6	9;6	10;0	6	21,6	1,5	-2,17	14,5	13,7	-1,09	1	3
8	7	10;6	13;6	36	67	NA	NA	29,3	100,0	3,03	3	3
13	12	11;5	11;6	1	42,9	NA	NA	18,0	57,1	0,18	1	3
14	3	10;0	12;0	24	46,7	NA	NA	20,1	90,6	1,32	3	2
Média	6,8	10;1	12;0	22,2	-	50	0,01	-	71,9	1,106	-	-
DP	3,3	0;10	1;4	18,6	-	68,59	3,08	-	36,9	1,61	-	-
Mediana	6	10;0	12;0	24	-	50	0,01	-	90,6	1,32	-	-
Mínima	3	9;4	10;0	1	-	1,5	-2,17	-	13,7	-1,09	-	-
Máxima	12	11;5	13;6	44	-	98,5	2,18	-	100	3,03	-	-

Taj.: Tempo de ajuste do tratamento (em meses); IC4 : Idade Cronológica com ajuste do tratamento do tratamento (anos; meses); IO4 : idade óssea com ajuste do tratamento (anos ; meses);  $\Delta$  IO4 - IC4 : diferença entre idade óssea e idade cronológica com ajuste do tratamento (meses); M: mamas; P: pelos; Peso4: peso com ajuste do do tratamento (Kg); Ppeso4: percentil do peso na população; Zpeso4: Z do peso na população; IMC4: índice de massa corpórea com ajuste do tratamento (kg/m<sup>2</sup>); PIMC4: percentil do IMC na população; ZIMC4: Z do IMC na população. NA: não se aplica.

**Tabela 23.** Dados sobre estaturas das pacientes com puberdade precoce que foram submetidas ao ajuste do tratamento com acetato de leuprorrelina (3,75 mg, IM, a cada 21 dias), quando da análise da efetividade do tratamento.

Caso	T aj	Est4	PEst4	ZEst4	EA	PEF4nl	PEF4av
4	6,0	141,2	87,0	1,13	159,0	147,4	147,8
6	6,0	122,0	1,3	-2,22	-	141,5	145,0
8	7,0	151,1	93,2	1,49	156,0	159,2	160,2
13	12,0	154,5	84,2	1,00	157,5	169,0	-
14	3,0	152,5	98,0	2,06	-	165,4	167,0
Média	6,8	144,3	72,7	0,69	-	-	-
DP	2,9	14,60	43,6	1,73	-	-	-
Mediana	6,5	146,2	85,6	1,06	-	-	-
Mínima	6,0	122,0	1,3	-2,22	-	-	-
Máxima	12,0	154,5	93,2	1,49	-	-	-

Taj: tempo de ajuste (meses); Est4: Estatura com o ajuste do tratamento (cm); PEst4: percentil da estatura na população; ZEst4: Z da estatura na população; EA: Estatura alvo (cm); PEF4nl: Previsão de estatura final, com idade óssea compatível; PEF4av: Previsão de estatura final, com idade óssea avançada.

Com o ajuste de tratamento, a velocidade de crescimento (VC) caiu nos casos 6, 8, 13 e 14. Não diminui apenas no caso 4. O caso 14 usou o acetato de leuprorrelina apenas por 3 meses após ajuste. Logo após, sua medicação foi suspensa pela SMS. Os casos 4 e 13 não chegaram a usar a medicação por mais um ano após ajuste da dose. A VC média, no momento do ajuste da dose, era de  $0,52 \pm 0,15$  cm/mês (de 0,31 a 0,69 cm/mês, com mediana de 0,49 cm/mês). Após 3 meses do ajuste, a VC média foi para  $0,33 \pm 0,24$  cm/mês (de zero a 0,6 cm/mês, com mediana de 0,33 cm/mês). A VC média, após 6 meses do ajuste foi de  $0,42 \pm 0,14$  cm/mês (de 0,27 a 0,56 cm/mês, com mediana de 0,42 cm/mês). Após 9 meses de ajuste, a VC média foi de  $0,38 \pm 0,19$  cm/mês (de 0,21 a 0,56 cm/mês, com mediana de 0,37 cm/mês). Por fim, após 12 meses de ajuste, a VC média foi de  $0,44 \pm 0,08$  cm/mês (0,38 a 0,49 cm/mês). A análise por Friedman mostrou que a VC ao ajuste da dose não foi diferente da VC após um ano do ajuste, mas todas as demais VCs apresentaram diferença entre si ( $p = 0,0072^*$ ). Os valores de VC após o ajuste da dose do acetato de leuprorrelina estão detalhados na tabela 24.

**Tabela 24.** Seguimento longitudinal da velocidade de crescimento durante o seguimento de meninas com puberdade precoce em que o tratamento com acetato de leuprorrelina foi ajustado (3,75 mg, IM, a cada 21 dias).

Caso	VCaj	VC 3m	VC 6m	VC 9m	VC 12m
4	0,48	0,60	0,51	0,56	-
6	0,69	0	0,33	0,22	0,38
8	0,31	0,20	0,27	0,21	0,49
13	0,64	0,53	0,56	0,52	-
14	0,49	0,33	-	-	-
Média	0,52	0,33	0,42	0,38	0,44
DP	0,15	0,24	0,14	0,19	0,08
Mediana	0,49	0,33	0,42	0,37	0,44
Máxima	0,69	0,60	0,56	0,56	0,49
Mínima	0,31	0	0,27	0,21	0,38

VCaj.: velocidade de crescimento no momento do ajuste da dose de acetato de leuprorrelina (em cm/mês); VC 3m: velocidade de crescimento avaliada 3 meses após ajuste do tratamento (cm/mês); VC 6m: velocidade de crescimento avaliada 6 meses após ajuste do tratamento (cm/mês); VC 9m: velocidade de crescimento avaliada 9 meses após ajuste do tratamento (cm/mês); VC 12m: velocidade de crescimento avaliada 12 meses após ajuste do tratamento (cm/mês).

O teste de efetividade do tratamento com acetato de leuprorrelina foi repetido nos casos 4, 6, 8 e 13, com um tempo médio de  $6,5 \pm 4,5$  meses após o ajuste da dose para 3,75 mg, IM a cada 21 dias. Esse tempo variou de 3 a 13 meses. Como mencionado anteriormente, o tratamento do caso 14 foi suspenso com apenas 3 meses após ajuste, por isso, não houve tempo hábil para a repetição do teste de efetividade. O teste mostrou supressão gonadotrófica em todas as pacientes em que o tratamento foi ajustado. O valor médio do estradiol basal foi de  $5,10 \pm 0,21$  pg/ml (5 a 5,41 pg/ml). O LH basal médio foi de  $0,47 \pm 0,29$  UI/L (0,14 a 0,83 UI/L), com 1 hora de teste, foi de  $2,56 \pm 0,56$  UI/L (1,74 a 2,97 UI/L), com 2 horas de teste, foi de  $3,41 \pm 0,87$  (2,64 a 4,56 UI/L) e o  $\Delta$  LH foi de  $2,94 \pm 0,78$  UI/L (2,09 a 3,73 UI/L). O FSH basal foi de  $1,22 \pm 0,49$  UI/L (0,65 a 1,72 UI/L), após 1 hora de teste, foi de  $3,38 \pm 1,07$  UI/L (2,34 a 4,73 UI/L) e após 2 horas, foi de  $5,04 \pm 1,74$  UI/L (3,30 a 7,42 UI/L). A razão LH/FSH basal foi de  $0,39 \pm 0,20$  (0,14 a 0,55), após 1 hora de teste, foi de  $0,81 \pm 0,32$  (0,56 a 1,27) e após 2 horas de teste, foi de  $0,78 \pm 0,43$  (0,36 a 1,38). Os valores hormonais dosados no teste de efetividade do tratamento com acetato de leuprorrelina, após ajuste da dose, estão detalhados na tabela 25.

**Tabela 25.** Avaliação laboratorial da efetividade do tratamento de puberdade precoce com análogo de GnRH através do teste com acetato de leuprorrelina (3,75 mg, IM), após ajuste do tratamento (a cada 21 dias).

Caso N°	Taj (Meses)	E2 basal (pg/ml)	LH (UI/L)				FSH (UI/L)			LH/FSH		
			Basal	1h	2h	Δ	Basal	1h	2h	Basal	1h	2h
4	13,0	5,41	0,35	1,74	2,84	2,49	0,65	2,75	4,46	0,54	0,63	0,64
6	4,0	5,00	0,14	2,87	3,59	3,45	0,99	3,70	4,96	0,14	0,76	0,72
8	6,0	5,00	0,56	2,65	2,64	2,09	1,72	4,73	7,42	0,33	0,56	0,36
13	3,0	5,00	0,83	2,97	4,56	3,73	1,52	2,34	3,30	0,55	1,27	1,38
Média	6,5	5,10	0,47	2,56	3,41	2,94	1,22	3,38	5,04	0,39	0,81	0,78
DP	4,5	0,21	0,29	0,56	0,87	0,78	0,49	1,07	1,74	0,20	0,32	0,43
Mediana	5,0	5,00	0,46	2,76	3,22	2,97	1,26	3,23	4,71	0,44	0,70	0,68
Mínima	3,0	5,00	0,14	1,74	2,64	2,09	0,65	2,34	3,30	0,14	0,56	0,36
Máxima	13,0	5,41	0,83	2,97	4,56	3,73	1,72	4,73	7,42	0,55	1,27	1,38

Taj: Tempo de ajuste do tratamento (meses); E2 basal: estradiol antes da aplicação da leuprorrelina; LH basal: dosagem de LH antes da aplicação de leuprorrelina; LH 1h: dosagem de LH 1 hora após a aplicação de leuprorrelina; LH 2h: dosagem de LH 2 horas após a aplicação de leuprorrelina; Δ LH: Diferença entre o maior e o menor valor de LH; FSH basal: dosagem de FSH antes da aplicação de leuprorrelina; FSH 1h: dosagem de FSH 1 hora após a aplicação de leuprorrelina; FSH 2h: dosagem de FSH 2 horas após a aplicação de leuprorrelina.



A análise individual da evolução clínica das pacientes que tiveram seus tratamentos ajustados está descrita na tabela 26. Apenas o caso 4 não apresentou melhora de todos os parâmetros clínicos avaliados. O  $\Delta$ IO-IC foi de 39 para 44 meses e sua previsão de estatura final (calculada com IO compatível) foi de 149,8 cm para 147,4 cm, após o ajuste do tratamento.

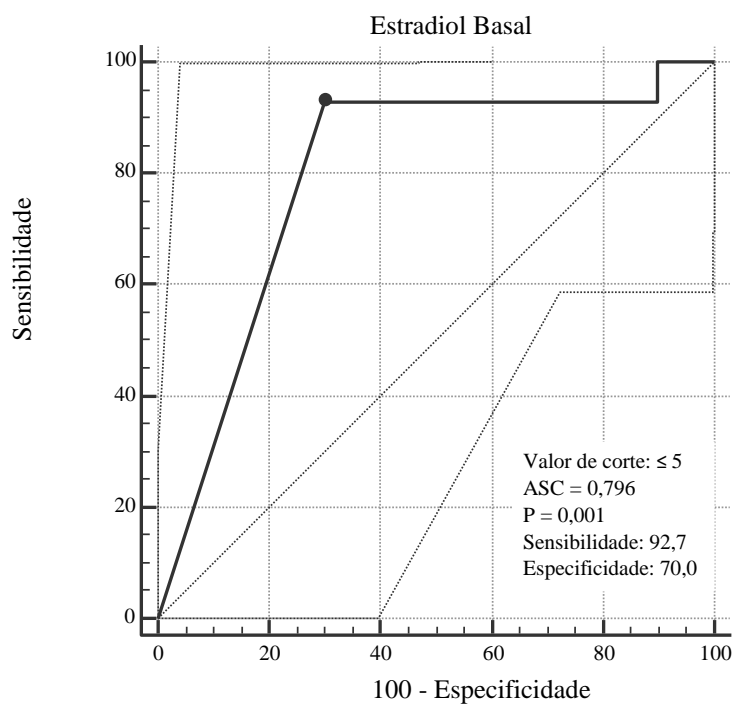
**Tabela 26.** Avaliação da efetividade do tratamento de puberdade precoce com ajuste do acetato de leuprorrelina (3,75 mg, IM, a cada 21 dias) segundos dados clínicos e laboratoriais de interesse.

Caso N°	Tanner 3		Tanner 4		Vcaj	VC6m	$\Delta$ IO3 -IC3	$\Delta$ IO4 -IC4	PEF3nl	PEF4nl	Bloq. lab.
	M	P	M	P							
4	2	3	1	3	0,48	0,51	39	<b>44</b>	149,8	<b>147,4</b>	S
6	1	3	1	3	0,69	0,33	25	6	136,4	141,5	S
8	2	4	2	4	0,31	0,27	41	36	155,0	159,2	S
13	1	2	1	3	0,64	0,56	19	1	157,5	169,0	S
Média	-	-	-	-	0,53	0,42	31	22	-	-	-
DP	-	-	-	-	0,17	0,14	11	21	-	-	-
Mediana	-	-	-	-	0,56	0,42	32	21	-	-	-
Mínima	-	-	-	-	0,31	0,27	19	1	-	-	-
Máxima	-	-	-	-	0,69	0,56	41	44	-	-	-

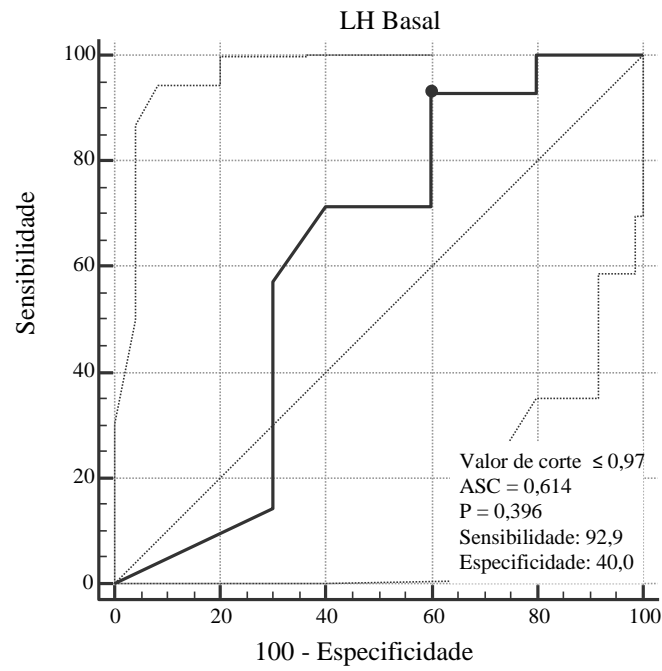
Tanner 3: Tanner antes do ajuste do tratamento do tratamento; Tanner 4: Tanner com o ajuste do tratamento; VCaj: Velocidade de crescimento pré ajuste do tratamento do tratamento (cm/mês); VC6m aj: velocidade de crescimento com 6 meses de ajuste do tratamento (cm/mês);  $\Delta$ IO3 -IC3 : diferença entre idade óssea e idade cronológica pré ajuste do tratamento;  $\Delta$ IO4-IC4: diferença entre idade óssea e idade cronológica com ajuste do tratamento; PEF3nl: previsão de estatura final, com idade óssea compatível, pré ajuste do tratamento; PEF4nl: Previsão de estatura final, com idade óssea compatível, com ajuste do tratamento; Bloq. Lab.: bloqueio laboratorial através do teste de efetividade com acetato de leuprorrelina (3,75 mg, IM), levando-se em conta a referência da literatura (pico de LH < 6,6mUI/ml); S: sim; emnegrito e itálico, parâmetros que apresentaram piora com ajuste da dose do acetato de leuprorrelina.

Usando os novos dados encontrados, após o ajuste da dose do acetato de leuprorrelina, os valores de corte para as variáveis estudadas no teste de efetividade foram recalculados, utilizando curvas ROC. O estradiol basal manteve o valor de corte  $\leq 5$  pg/ml, com sensibilidade de 92,9% e especificidade de 70,0%, ASC: 0,796,  $p = 0,0010^*$ . O valor de corte do LH basal foi  $\leq 0,97$  UI/L, com sensibilidade (S) de 92,9%, especificidade (E) de 40,0%, ASC: 0,614 e  $p = 0,396$ . O LH após 1 hora de teste manteve o valor de corte  $\leq 3,64$  UI/L, com S:92,9%, E:60,0%, ASC: 0,693 e  $p = 0,1485$ . O LH após 2 horas de teste também manteve seu valor de corte  $\leq 6,10$  UI/L, com S:100% e E:50%, ASC: 0,764 e  $p = 0,0108^*$ . O  $\Delta$ LH teve seu valor de corte reduzido para  $\leq 3,73$  UI/L (S:78,6%, E:70,0%, ASC: 0,793 e  $p = 0,0026^*$ ). A

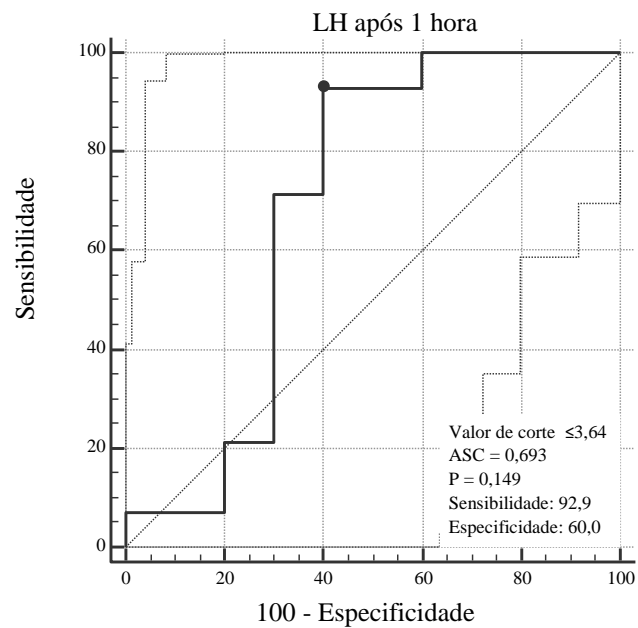
razão LH/FSH basal mostrou valor de corte  $\leq 0,27$  (S:71,4%, E:70,0%, ASC: 0,632 e  $p = 0,3038$ ). O valor de corte para o FSH basal foi para  $\leq 1,72$  UI/L (S: 78,6%; E: 60,0%; ASC: 0,593;  $p = 0,5158$ ); com 1 hora de teste, manteve-se  $\leq 5,43$  UI/L (S: 85,7%; E: 60,0%; ASC: 0,657 e  $p = 0,2279$ ) e com 2 horas de teste, também manteve o valor  $\leq 8,31$  (S: 85,7%; E: 60,0%; ASC: 0,792;  $p = 0,0387^*$ ). Para LH/FSH com 1 hora do teste, o valor de corte foi  $\leq 2,02$  (S: 92,9%, E: 40,0%, ASC: 0,571 e  $p = 0,5893$ ) e para LH/FSH com 2 horas de teste, o valor de corte foi  $\leq 0,57$  (S:50,0%, E: 80,0%, ASC: 0,636 e  $p = 0,2648$ ). As figuras seguintes mostram as curvas ROC para análise dos valores de corte das variáveis estudadas no teste de efetividade com acetato de leuprorrelina, acrescentando as pacientes que tiveram suas doses ajustadas.



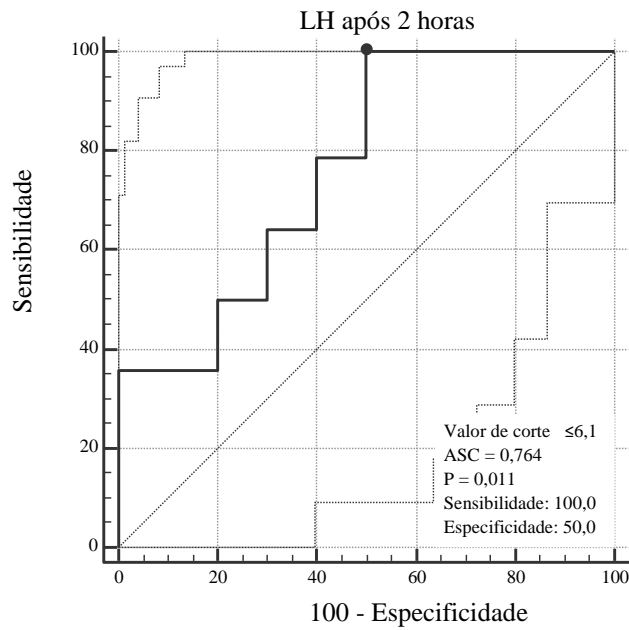
**Figura 16.** Curva ROC para o valor de corte do estradiol (pg/ml) nas pacientes com efetividade clínica do tratamento de PPC com acetato de leuprorrelina, acrescentando as pacientes que tiveram a dose ajustada.



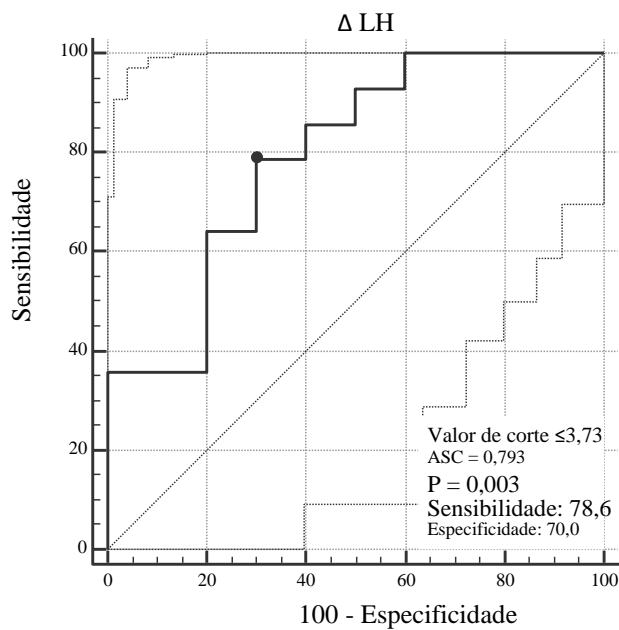
**Figura 17.** Curva ROC para o valor de corte do LH basal (UI/L), nas pacientes com efetividade clínica do tratamento de PPC com acetato de leuprorrelina, acrescentando as pacientes que tiveram a dose ajustada.



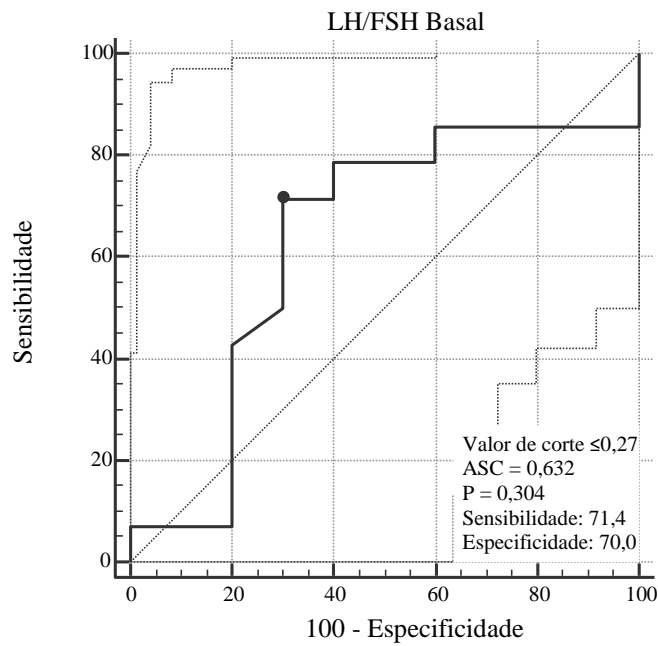
**Figura 18.** Curva ROC para o valor de corte do LH após 1 hora (UI/L), nas pacientes com efetividade clínica do tratamento de PPC com acetato de leuprorrelina, acrescentando as pacientes que tiveram a dose ajustada.



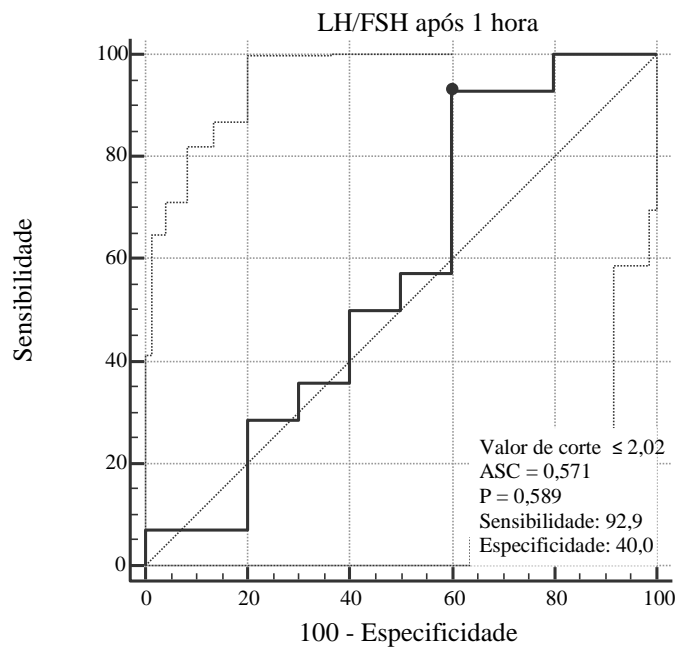
**Figura 19.** Curva ROC para o valor de corte do LH após 2 horas (UI/L), nas pacientes com efetividade clínica do tratamento de PPC com acetato de leuprorrelina, acrescentando as pacientes que tiveram a dose ajustada.



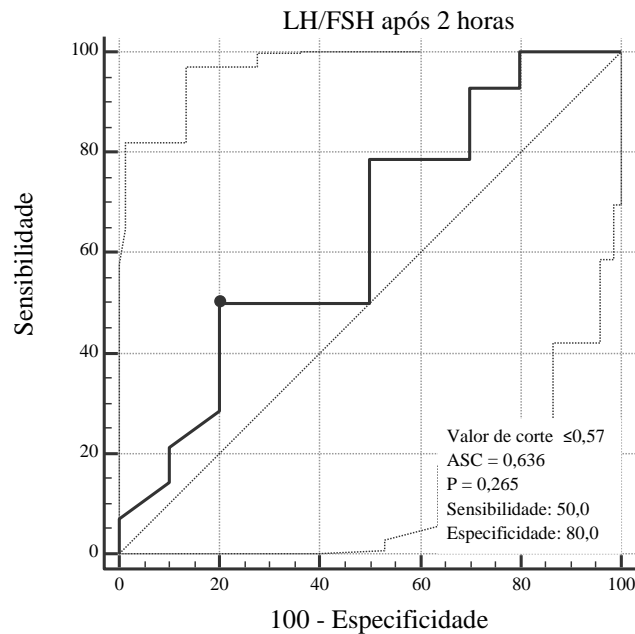
**Figura 20.** Curva ROC para o valor de corte do  $\Delta$ LH (UI/L), nas pacientes com efetividade clínica do tratamento de PPC com acetato de leuprorrelina, acrescentando as pacientes que tiveram a dose ajustada.



**Figura 21.** Curva ROC para o valor de LH/FSH basal, nas pacientes com efetividade clínica do tratamento de PPC com acetato de leuprorrelina, acrescentando as pacientes que tiveram a dose ajustada.



**Figura 22.** Curva ROC para o valor de LH/FSH com 1 hora de teste, nas pacientes com efetividade clínica do tratamento de PPC com acetato de leuprorrelina, acrescentando as pacientes que tiveram a dose ajustada.



**Figura 23.** Curva ROC para o valor de LH/FSH com 2 horas de teste, nas pacientes com efetividade clínica do tratamento de PPC com acetato de leuprorrelina, acrescentando as pacientes que tiveram a dose ajustada.

Analisando o teste de efetividade com acetato de leuprorrelina nas pacientes consideradas com bloqueio puberal clínico, foi encontrado o estradiol basal médio de  $6,04 \pm 3,29$  pg/ml (de 5 a 16,45 pg/ml). Apenas os casos 16 e 24 apresentaram estradiol basal maior que 5 pg/ml. O LH basal médio foi de  $0,79 \pm 1,30$  UI/L (0,1 a 4,8 UI/L). O LH após 1 hora do teste, apresentou valor médio de  $3,33 \pm 0,87$  UI/L (2,65 a 5,39 UI/L). Apenas o caso 2 apresentou LH de 1 hora maior que 3,64 UI/L. Por outro lado, esse mesmo caso apresentou LH com 2 horas de teste de 4,64 UI/L. O LH com 2 horas de teste foi, em média,  $3,70 \pm 1,35$  UI/L (1,24 a 6,1 UI/L). Dessa forma, nenhum caso apresentou LH após 2 horas maior que 6,10 UI/L. A razão LH/FSH basal média foi de  $0,50 \pm 0,67$  (0,04 a 2,22), após 1 hora de teste, foi de  $1,18 \pm 0,82$  (0,41 a 3,18) e após 2 horas de teste, foi de  $0,94 \pm 0,72$  UI/L (0,36 a 2,77). A tabela 27 mostra esses valores com detalhes.

**Tabela 27.** Dados laboratoriais das pacientes com puberdade precoce que apresentaram melhora em todos os parâmetros clínicos com o tratamento com acetato de leuprorrelina.

Caso	E2 basal (pg/ml)	LH (UI/L)				FSH (UI/L)			LH/FSH		
		Basal	1h	2h	Δ	Basal	1h	2h	Basal	1h	2h
2	5,00	4,80	5,93	4,64	1,13	2,16	3,06	2,51	2,22	1,94	1,85
3	5,00	0,34	3,20	5,54	5,20	2,94	7,81	13,66	0,12	0,41	0,41
5	5,00	0,10	3,57	6,10	6,00	2,43	6,59	10,67	0,04	0,54	0,57
6 <sup>x</sup>	5,00	0,14	2,87	3,59	3,45	0,99	3,70	4,96	0,14	0,76	0,72
8 <sup>x</sup>	5,00	0,56	2,65	2,64	2,09	1,72	4,73	7,42	0,33	0,56	0,36
11	5,00	0,19	2,88	2,83	2,64	1,46	5,42	6,80	0,13	0,53	0,42
13 <sup>x</sup>	5,00	0,83	2,97	4,56	3,73	1,52	2,34	3,30	0,55	1,27	1,38
15	5,00	0,32	2,77	2,66	2,45	1,26	2,94	3,44	0,25	0,94	0,77
16	16,45	0,25	2,98	3,8	3,55	1,09	3,04	4,28	0,23	0,98	0,89
18	5,00	0,97	3,59	3,44	2,47	0,64	1,13	1,24	1,51	3,18	2,77
19	5,00	0,15	3,26	3,32	3,17	0,78	3,32	4,86	0,19	0,98	0,68
24	6,04	0,79	3,33	1,24	3,29	1,54	4,01	2,50	0,27	2,02	0,50
Média	6,04	0,79	3,33	3,70	3,26	1,54	4,01	5,47	0,50	1,18	0,94
DP	3,29	1,30	0,87	1,35	1,32	0,68	1,86	3,64	0,67	0,82	0,72
Mediana	5,00	0,33	3,09	3,515	3,23	1,49	3,51	4,57	0,24	0,96	0,70
Mínimo	5,00	0,10	2,65	1,24	1,13	0,64	1,13	1,24	0,04	0,41	0,36
Máximo	16,45	4,8	5,93	6,10	6,00	2,94	7,81	13,66	2,22	3,18	2,77

E2 basal: estradiol antes da aplicação da leuprorrelina; LH basal: dosagem de LH antes da aplicação de leuprorrelina; LH 1h: dosagem de LH 1 hora após a aplicação de leuprorrelina; LH 2h: dosagem de LH 2 horas após a aplicação de leuprorrelina; Δ LH: Diferença entre o maior e o menor valor de LH; FSH basal: dosagem de FSH antes da aplicação de leuprorrelina; FSH basal: dosagem de FSH antes da aplicação de leuprorrelina; FSH 1h: dosagem de FSH 1 hora após a aplicação de leuprorrelina; FSH 2h: dosagem de FSH 2 horas após a aplicação de leuprorrelina; casos marcados com <sup>x</sup> foram os que receberam ajuste da dose do acetato de leuprorrelina para 3,75 mg, IM, a cada 21 dias.

Outra questão levantada pelo trabalho é se existe a necessidade de estender o teste com aGnRH até 2 horas, tanto para diagnóstico de PPC quanto para avaliação da efetividade do tratamento. Para diagnóstico de PPC, o LH basal apresentou diferença estatística quando comparado com o LH de 1 hora ( $p = 0,0002^*$ ) e de 2 horas ( $p = 0,0003^*$ ). No entanto, o LH dosado com 1 hora de teste não apresentou diferença estatística quando comparado com o LH 2 horas após o teste ( $p = 0,5303$ ). Os valores de FSH e da razão LH/FSH encontrados no teste para diagnóstico de PPC apresentam o mesmo comportamento do LH. Ou seja, os valores basais são diferentes dos valores estimulados, mas os valores estimulados (com 1 e 2 horas de teste) não possuem diferença estatística entre si. Comparando o FSH basal com FSH após 1 hora, foi encontrado  $p = 0,0002^*$  e entre FSH basal com FSH após 2 horas,  $p = 0,0002^*$ . Entre FSH de 1 hora e FSH de 2 horas,  $p = 0,6359$ . Entre LH/FSH basal com LH/FSH após 1 hora,

$p = 0,0001^*$ ; entre LH/FSH basal com LH/FSH após 2 horas,  $p = 0,0002^*$ ; entre LH/FSH após 1 e 2 horas,  $p = 0,0796$ .

Para o teste de efetividade, os valores de LH basal tem diferença estatística entre os valores de LH após 1 hora e após 2 horas de teste ( $p < 0,00001^*$  pelo método de Friedman). Não há diferença estatística entre os valores de LH após 1 hora de teste com o LH após 2 horas de teste ( $p = 0,1639$ ). Por outro lado, os valores de FSH e de LH/FSH encontrados no teste para efetividade são todos diferentes entre si ( $p < 0,00001^*$  entre os tempos do FSH e  $p < 0,00001^*$  para os tempos de LH/FSH, ambos calculados por Friedman). As tabelas 28 e 29 mostram esses resultados.

**Tabela 28.** Estatística descritiva dos níveis hormonais dosados para diagnóstico de puberdade precoce central durante o teste de estímulo com acetato de leuprorrelina (3,75 mg, IM).

	Basal	1 hora	2 horas
<b>LH (UI/L)</b>			
Média	4,86 <sup>a</sup>	32,05 <sup>b</sup>	27,17 <sup>b</sup>
DP	3,10	21,38	14,75
IC 95% (da média)	(2,77; 6,94)	(17,68; 46,41)	(17,25; 37,08)
(mín.; máx.)	(0,23; 9,67)	(3,81; 67,79)	(6,84; 49,88)
<b>FSH (UI/L)</b>			
Média	6,41 <sup>c</sup>	14,54 <sup>d</sup>	15,81 <sup>d</sup>
DP	2,23	5,43	4,70
IC 95% (da média)	(4,91; 7,91)	(10,88; 18,19)	(12,65; 18,96)
(mín.; máx.)	(2,89; 9,93)	(6,13; 25,58)	(10,25; 24,97)
<b>LH/FSH</b>			
Média	0,73 <sup>e</sup>	2,00 <sup>f</sup>	1,65 <sup>f</sup>
DP	0,35	0,94	0,61
IC 95% (da média)	(0,49; 0,96)	(1,36; 2,64)	(1,23; 2,06)
(mín.; máx.)	(0,24; 1,32)	(0,62; 3,50)	(0,67; 2,82)

DP: desvio padrão; IC: intervalo de confiança; mín.: mínimo, máx.: máximo. Letras diferentes apresentam diferença estatística entre si; letras iguais não apresentam diferença estatística entre si. A diferença estatística foi estudada através do método ANOVA com medidas repetidas e post-hoc de Tukey.



**Tabela 29.** Estatística descritiva dos níveis hormonais dosados para controle de efetividade do tratamento de puberdade precoce central, durante o teste de estímulo com acetato de leuprorrelina (3,75 mg, IM).

	Basal	1 hora	2 horas
<b>LH (UI/L)</b>			
Mediana	0,35 <sup>a</sup>	3,61 <sup>b</sup>	4,62 <sup>b</sup>
(P25; P75)	(0,12; 1,39)	(3,09; 6,10)	(3,38; 6,98)
(mín.; máx.)	(0,10; 7,83)	(1,50; 44,37)	(0,90; 80,14)
<b>FSH (UI/L)</b>			
Mediana	1,75 <sup>c</sup>	5,42 <sup>d</sup>	8,28 <sup>e</sup>
(P25; P75)	(1,02; 2,83)	(2,99; 6,83)	(3,86; 10,57)
(mín.; máx.)	(0,32; 7,41)	(1,13; 16,76)	(1,24; 25,15)
<b>LH/FSH</b>			
Mediana	0,24 <sup>f</sup>	0,91 <sup>g</sup>	0,65 <sup>h</sup>
(P25; P75)	(0,14; 0,68)	(0,53; 1,98)	(0,47; 1,09)
(mín.; máx.)	(0,40; 2,22)	(0,41; 4,32)	(0,36; 3,52)

Mín.: mínimo, máx.: máximo. Letras diferentes apresentam diferença estatística entre si; letras iguais não apresentam diferença estatística entre si. A diferença estatística foi estudada através do método de Friedman.

Com a finalidade de encontrar valores de corte para diagnóstico de PPC, através do teste com aGnRH e utilizando o método laboratorial ECLIA, foi selecionado um grupo controle. Esse grupo foi formado por 11 pacientes encaminhadas para o Ambulatório de Crescimento e Desenvolvimento da Endocrinologia da UFTM para investigação de puberdade precoce, mas esse diagnóstico foi descartado. Sete pacientes (63,6%) apresentavam telarca precoce, 2 pacientes tinham pubarca precoce (18,2%), uma paciente (9,1%) foi encaminhada por telarca precoce, mas durante a investigação, concluiu-se que se tratava de lipomastia (controle 4) e por fim, uma paciente (9,1 %) foi encaminhada por sangramento vaginal (controle 6). Em relação a esse controle, a inspeção vaginal realizada pela endocrinologia não diagnosticou nenhuma alteração. Foi apenas ao exame ginecológico, utilizando espéculo, que foi diagnosticada a presença de corpo estranho.

A idade média da telarca nesses pacientes foi de 5 anos e 8 meses  $\pm$  1 ano e 11 meses (de 2 anos a 7 anos e 4 meses) e a idade média da pubarca foi de 5 anos e 4 meses  $\pm$  1 anos e 5 meses. A idade cronológica média, no momento da avaliação, foi de 6 anos e 2 meses  $\pm$  um ano e 2 meses (de 3 anos e 2 meses a 7 anos e 4 meses) e a idade óssea média era de 7 anos e 4 meses  $\pm$  2 anos e 3 meses (de 3 anos e 6 meses a 7 anos e 4 meses). O  $\Delta$ IO-IC médio foi de  $16,7 \pm 15,2$  meses (2 a 45 meses). A velocidade de crescimento média do grupo controle foi de  $0,62 \pm 0,19$  cm/mês (0,48 a 0,93 cm/mês). Em relação aos caracteres sexuais secundários,

duas pacientes (18,2%) estavam em estágio M3 segundo Tanner, 5 pacientes (45,5%) estavam em M2 e 4 pacientes (36,3%) estavam em M1; 9 pacientes (81,8%) estavam em P1 e 2 (18,2%) em P2. O percentil médio do peso foi de  $81,6 \pm 28,8$  (12,6 a 100) e Z escore médio do peso de  $1,58 \pm 1,57$  (-1,14 a 4,28). Para o IMC, o percentil médio foi de  $78,6 \pm 29,0$  (13,5 a 100) e Z escore médio de  $1,46 \pm 1,67$  (-1,10 a 4,69). Quatro pacientes (36,3%) estavam eutróficas no momento da avaliação; 4 (36,3%) tinham sobrepeso e 3 (27,3%) tinham obesidade, sendo que uma delas apresentava obesidade grave. Esses dados estão detalhados na tabela 30.

Quanto aos dados referentes às estaturas das pacientes do grupo controle, o percentil médio da estatura foi de  $76,1 \pm 23,2$  (25,0 a 98,4) e o Z escore médio da estatura foi de  $0,89 \pm 0,85$  (-0,68 a 2,16). A tabela 31 mostra com detalhe esses dados.

**Tabela 30.** Dados clínicos das pacientes utilizadas como controles normais para o teste com acetato de leuprorrelina.

Caso	Idades (anos; meses)					$\Delta$ IIO-IC	VC	Peso	Ppeso	Zpeso	IMC	PIMC	ZIMC	Tanner	
	n°	Telarca	Pubarca	C	O									M	P
1	7;4	-	7;4	10;0	32	0,52	28,3	87,5	1,15	16,2	66,1	0,42	3	1	
2	7;3	-	7;3	11;0	45	-	49,0	100	4,28	29,9	100	4,69	2	1	
3	6;2	-	6;8	7;6	10	0,93	30,7	97,5	1,95	19,2	96,5	1,81	2	1	
4	-	-	6;8	7;0	4	0,53	28,4	94,2	1,57	18,5	94,2	1,57	1	1	
5	5;6	-	6;8	6;10	2	0,48	22,5	58,9	0,22	15,5	53,5	0,09	2	1	
6	-	-	5;11	6;10	11	-	17,1	12,6	-1,14	13,7	13,5	-1,10	1	1	
7	2;0	-	3;2	3;6	4	-	14,9	60,6	0,27	15,7	59,4	0,24	3	1	
8	5;0	-	5;2	4;2	12	-	26,9	98,4	2,15	18,3	95,4	1,69	2	1	
9	-	6;5	6;7	8;10	27	0,80	34,4	99,7	2,7	22,5	99,8	2,9	1	2	
10	-	4;4	5;11	8;10	35	0,48	33,3	100	3,01	21,0	99,6	2,66	1	2	
11	6;6	-	6;8	6;10	2	-	26,3	88,3	1,19	17,4	86,2	1,09	2	1	
Média	5;8	5;4	6;2	7;4	16,7	0,62	-	81,6	1,58	-	78,6	1,46	-	-	
DP	1;11	1;5	1;2	2;3	15,2	0,19	-	28,8	1,57	-	29,0	1,67	-	-	
Mediana	6;2	5;4	6;8	7;0	11,5	0,53	-	95,9	1,76	-	94,8	1,63	-	-	
Mínimo	2;0	4;4	3;2	3;6	2	0,48	-	12,6	-1,14	-	13,5	-1,10	-	-	
Máximo	7;4	6;5	7;4	11;0	45	0,93	-	100	4,28	-	100	4,69	-	-	

C: cronológica; O: óssea;  $\Delta$ IIO-IC: diferença entre idade óssea e idade cronológica (meses); VC: velocidade de crescimento (cm / mês); M: mamas; P: pelos; Peso em Kg; Ppeso: percentil do peso na população; Zpeso: Z peso na população; IMC: índice de massa corpórea (Kg/m<sup>2</sup>); PIMC: percentil do IMC na população; ZIMC: Z do IMC na população.

**Tabela 31.** Dados clínicos referentes às estaturas das pacientes utilizadas como controle normais para o teste com acetato de leuprorrelina.

Controle	Est	PEst	ZEst	EA	PEFnI	PEFav
1	132,0	94,5	1,60	165,5	153,13	156,9
2	128,0	84,4	1,01	158,5	141,3	144,3
3	126,5	88,0	1,18	160,5	163,8	-
4	123,8	77,5	0,76	-	163,5	-
5	120,5	59,2	0,23	161,25	160,4	-
6	111,6	25,0	-0,68	-	148,6	-
7	97,5	55,3	0,13	-	-	-
8	121,2	96,5	1,81	165,0	-	-
9	123,7	81,7	0,90	-	150,7	156,7
10	125,9	98,4	2,16	154,0	153,3	159,4
11	123,0	76,1	0,71	164,0	163,8	-
Média	-	76,1	0,89	-	-	-
DP	-	23,2	0,85	-	-	-
Mediana	-	83,1	0,96	-	-	-
Mínimo	-	25,0	-0,68	-	-	-
Máximo	-	98,4	2,16	-	-	-

Est.: estatura (cm); PEst.: percentil da estatura na população;  
 ZEst.: Z da estatura na população; EA: Estatura alvo (cm);  
 PEFnI: previsão de estatura final, com idade óssea compatível;  
 PEF av: previsão de estatura final, com idade óssea avançada.

Os exames complementares iniciais das pacientes do grupo controle mostraram TSH médio de  $3,00 \pm 1,19$  mUI/L (1,08 a 4,73 mUI/L) e T4 livre médio de  $1,28 \pm 0,20$  ng/dl (0,86 a 1,53 ng/dl). Todos esses exames estavam dentro dos valores de referência para o método laboratorial utilizado. O volume uterino médio foi de  $2,26 \pm 1,06$  cm<sup>3</sup> (0,50 a 3,70 cm<sup>3</sup>); o volume médio do ovário direito foi de  $1,26 \pm 0,64$  cm<sup>3</sup> (de 0,1 a 2,5 cm<sup>3</sup>) e o volume médio do ovário esquerdo foi de  $0,98 \pm 0,38$  cm<sup>3</sup> (0,4 a 1,8 cm<sup>3</sup>). Quando analisados em conjunto, o volume médio dos ovários foi de  $1,17 \pm 0,80$  cm<sup>3</sup> (0,4 a 3,9 cm<sup>3</sup>). Apenas os controles 3, 4 e 11 apresentaram pelo menos um ovário com volume maior que 1 cm<sup>3</sup> e 7 pacientes (63,6%) apresentavam volume uterino maior que 2 cm<sup>3</sup>. O LH basal médio nesse grupo foi de  $0,26 \pm 0,38$  UI/L (0,10 a 1,25 UI/L), o FSH basal médio foi de  $1,61 \pm 1,33$  UI/L (0,18 a 4,22 UI/L) e o estradiol basal médio foi de  $10,31 \pm 10,60$  pg/ml (de 5,00 a 29,26 pg/ml). Os exames complementares das pacientes do grupo controle estão detalhados na tabela 32.

**Tabela 32.** Exames complementares das pacientes utilizadas como controles para o teste com acetato de leuprorrelina.

Caso	TSH	T4 Livre	Ultrassom pélvico			LH b	FSH b	E2 b
			Vol. U	Vol. OD	Vol. OE			
N°	(mUI/L)	(ng/dl)				(UI/L)	(UI/L)	(pg/ml)
1	3,00	1,33	3,70	0,10	0,40	0,29	4,22	29,26
2	2,36	0,86	3,00	1,00	0,90	0,10	0,74	5,00
3	1,39	1,32	0,70	1,40	1,00	0,10	2,50	5,00
4	1,72	1,46	3,40	2,50	1,80	0,10	0,22	5,00
5	2,81	1,30	2,12	1,00	0,89	0,10	1,12	5,00
6	3,33	1,09	1,35	0,88	0,51	0,10	2,44	5,00
7	1,08	1,53	2,12	1,00	0,89	1,25	1,83	5,00
8	3,53	1,30	2,20	0,50	0,60	<0,07	< 0,20	31,00
9	4,14	1,36	2,12	1,00	0,89	0,10	0,18	5,00
10	4,73	1,46	0,50	0,60	1,00	0,10	0,65	5,11
11	4,95	1,05	3,70	3,90	1,90	0,32	2,19	13,00
Média	3,00	1,28	2,26	1,26	0,98	0,26	1,61	10,31
DP	1,19	0,20	1,06	0,64	0,38	0,38	1,33	10,60
Mediana	2,91	1,33	2,12	1,00	0,89	0,10	1,12	5,00
Mínimo	1,08	0,86	0,50	0,10	0,40	0,10	0,18	5,00
Máximo	4,73	1,53	3,70	2,50	1,80	1,25	4,22	29,26

Vol. U: Volume do útero (cm<sup>3</sup>); Vol. OD: Volume do ovário direito (cm<sup>3</sup>); Vol. OE: Volume do ovário esquerdo (cm<sup>3</sup>); LH b: LH basal; FSH b: FSH basal; E2 b: estradiol basal.

Foi realizado o teste de estímulo com acetato de leuprorrelina nessas pacientes para descartar o diagnóstico de PPC. O estradiol basal médio encontrado foi de  $6,03 \pm 2,47$  pg/ml (5,00 a 12,80 pg/ml). O LH basal médio foi de  $0,12 \pm 0,11$  UI/L (0,01 a 0,44 UI/L), o LH após 1 hora de teste foi, em média,  $1,66 \pm 0,80$  UI/L (0,35 a 2,66 UI/L); após 2 horas, foi de  $2,04 \pm 0,87$  UI/L (0,40 a 3,34 UI/L) e o  $\Delta$  LH foi de  $1,86 \pm 0,99$  UI/L (0,25 a 3,24 UI/L). O FSH basal médio foi de  $1,82 \pm 1,05$  UI/L (0,18 a 3,45 UI/L); após 1 hora, foi de  $8,98 \pm 4,85$  UI/L (1,76 a 19,88 UI/L) e após 2 horas de teste, foi de  $14,04 \pm 5,77$  UI/L (2,38 a 25,48 UI/L). A razão LH/FSH apresentou valor basal médio de  $0,12 \pm 0,15$  (0,01 a 0,55), após 1 hora de teste foi de  $0,73 \pm 0,35$  (0,05 a 0,54) e após 2 horas foi de  $0,18 \pm 0,11$  (0,03 a 0,43). A tabela 33 mostra o teste com detalhes no grupo controle.

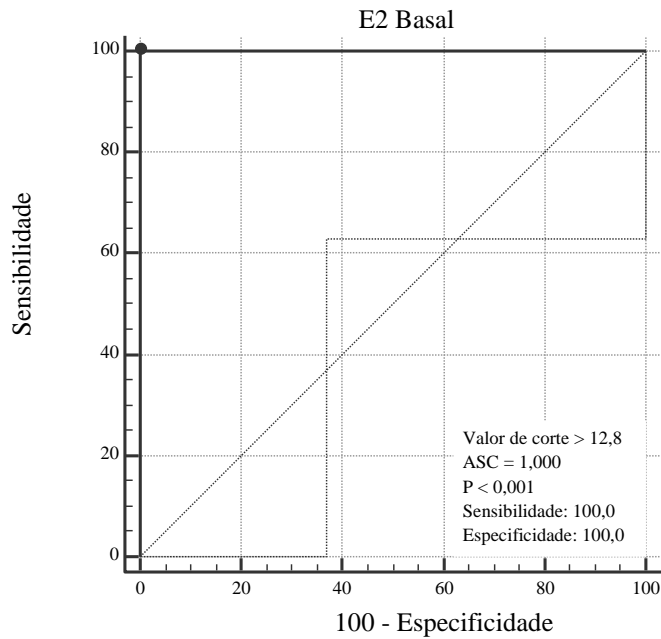
**Tabela 33.** Valores de LH e FSH basais e estimulados pelo acetato de leuprorrelina (3,75 mg, IM) nas pacientes utilizadas como controles normais

Caso	E2 basal (pg/ml)	LH (UI/L)				FSH (UI/L)			LH/FSH		
		Basal	1h	2h	$\Delta$	Basal	1h	2h	Basal	1h	2h
1	8,40	0,10	1,75	1,83	1,73	2,40	6,84	8,80	0,04	0,26	0,21
2	5,00	0,10	0,35	2,20	0,25	0,72	3,18	13,91	0,14	0,11	0,19
3	5,00	0,10	2,08	2,98	2,88	2,33	9,80	15,65	0,04	0,21	0,19
4	5,00	0,10	2,56	2,95	2,85	3,45	12,50	17,99	0,03	0,20	0,16
5	5,00	0,10	2,25	3,34	3,24	1,12	7,12	12,87	0,09	0,32	0,26
6	5,00	0,10	1,25	1,95	1,85	2,44	9,96	15,69	0,04	0,12	0,12
7	5,00	0,10	2,19	2,18	2,09	2,59	19,88	25,48	0,04	0,11	0,08
8	5,00	0,44	2,66	1,48	2,22	2,79	10,06	15,74	0,16	0,26	0,09
9	5,00	0,10	0,96	1,03	0,93	0,18	1,76	2,38	0,55	0,54	0,43
10	5,11	0,10	1,74	2,10	2,00	0,65	6,85	10,60	0,15	0,25	0,20
11	12,80	0,01	0,50	0,40	0,40	1,40	10,80	15,30	0,01	0,05	0,03
Média	6,03	0,12	1,66	2,04	1,86	1,82	8,98	14,04	0,12	0,22	0,18
DP	2,47	0,11	0,80	0,87	0,99	1,05	4,85	5,77	0,15	0,13	0,11
Mediana	5,00	0,10	1,75	2,1	2,00	2,33	9,80	15,30	0,04	0,21	0,19
Mínimo	5,00	0,01	0,35	0,40	0,25	0,18	1,76	2,38	0,01	0,05	0,03
Máximo	12,8	0,44	2,66	3,34	3,24	3,45	19,88	25,48	0,55	0,54	0,43

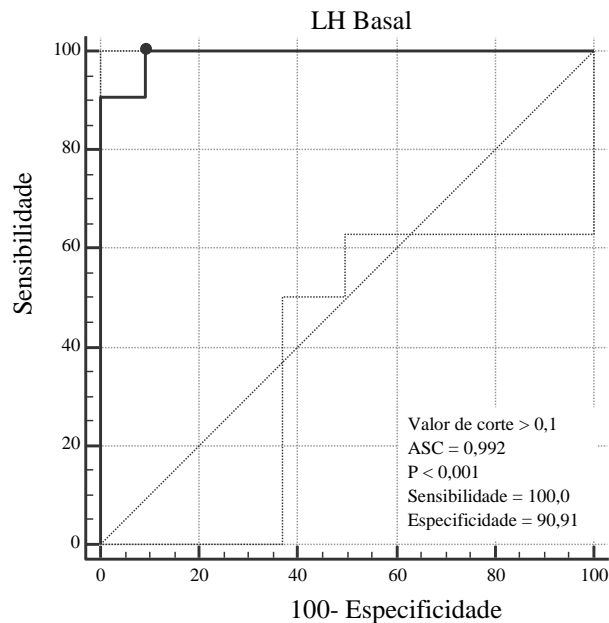
LH basal: dosagem de LH antes da aplicação de leuprorrelina; LH 1h: dosagem de LH 1 hora após a aplicação de leuprorrelina; LH 2h: dosagem de LH 2 horas após a aplicação de leuprorrelina;  $\Delta$  LH: Diferença entre o maior e o menor valor de LH; FSH basal: dosagem de FSH antes da aplicação de leuprorrelina; FSH 1h: dosagem de FSH 1 hora após a aplicação de leuprorrelina; FSH 2h: dosagem de FSH 2 horas após a aplicação de leuprorrelina.

O grupo controle foi então comparado com o grupo de casos para a realização do cálculo dos valores de corte das variáveis estudadas no teste de estímulo com aGnRH para diagnóstico de PPC. Para o estradiol basal foi encontrado que meninas com PPC possuem valores maiores que 12,8 pg/ml, com sensibilidade (S) e especificidade (E) de 100% (ASC: 1,0 e  $p < 0,0001^*$ ). Para o LH basal, o valor de corte foi  $> 0,10$  UI/L (S:100%, E: 90,9%, ASC: 0,992 e  $p < 0,0001^*$ ); após 1 hora, foi  $> 2,66$  UI/L (S: 100%, E: 100%, ASC: 1,0,  $p < 0,0001^*$ ); após 2 horas, foi  $> 3,34$  UI/L (S: 100%, E: 100%, ASC: 1,0 e  $p < 0,0001^*$ ) e para o  $\Delta$  LH, o valor de corte foi  $> 3,24$  UI/L (S:100%, E:100%, ASC:1,0 e  $p < 0,001^*$ ). O FSH basal apresentou valor de corte  $> 2,79$  UI/L (S:100,0%; E: 90,9%; ASC: 0,983 e  $p < 0,0001^*$ ); após 1 hora de teste, foi  $> 12,5$  UI/L (S: 72,7%; E: 90,9%; ASC: 0,802 e  $p = 0,0034^*$ ) e após 2 horas, foi  $> 15,74$  UI/L (S: 45,4%; E: 81,8%; ASC: 0,554 e  $p = 0,6840$ ). Para a razão LH/FSH o valor de corte do basal foi  $> 0,16$  (S:100%, E: 90,9%, ASC: 0,967 e  $p < 0,0001^*$ ), após 1 hora, foi  $>$

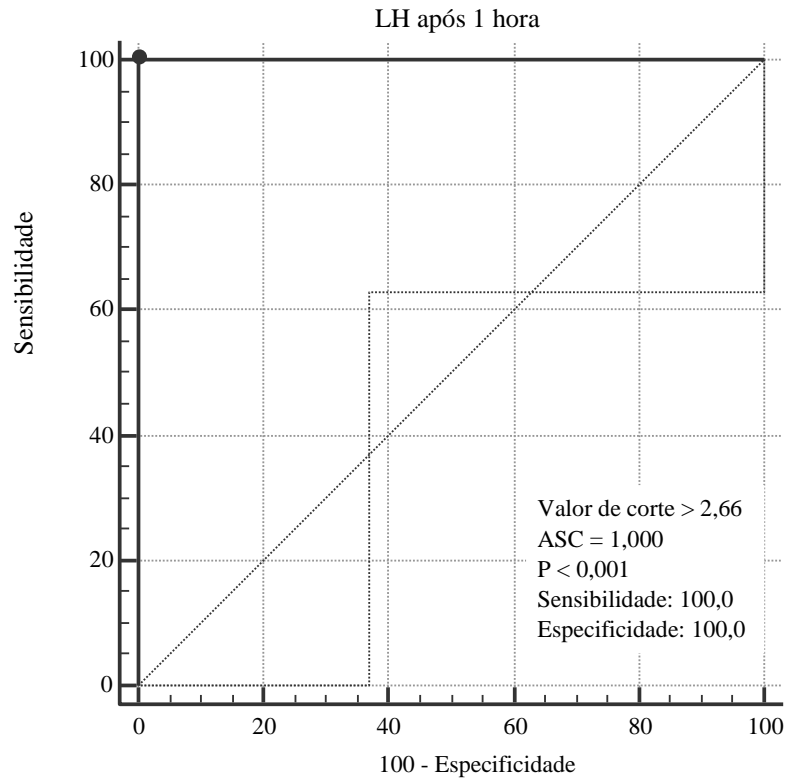
0,54 (S:100%, E: 100%, ASC: 1,0 e  $p < 0,0001^*$ ) e após 2 horas foi  $> 0,43$  (S:100%, E:100%, ASC: 1,0 e  $p < 0,0001^*$ ). As figuras a seguir mostram essas curvas.



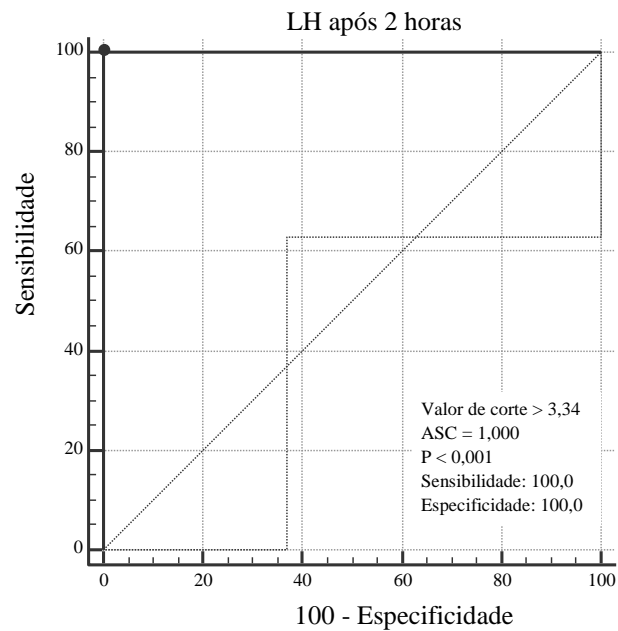
**Figura 24.** Curva ROC para o valor de corte do estradiol (pg/ml), para diagnóstico de PPC, através do teste de estímulo com acetato de leuprorelina 3,75mg, IM e utilizando o método laboratorial ECLIA.



**Figura 25.** Curva ROC para o valor de corte do LH basal (UI/L), para diagnóstico de PPC, através do teste de estímulo com acetato de leuprorelina 3,75mg, IM e utilizando o método laboratorial ECLIA.

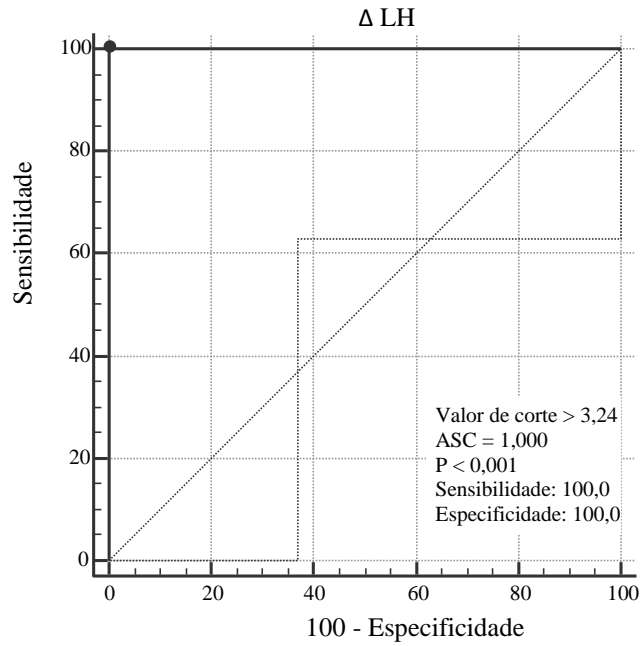


**Figura 26.** Curva ROC para o valor de corte do LH após 1 hora de teste (UI/L), para diagnóstico de PPC, através do teste de estímulo com acetato de leuprorrelina 3,75mg, IM e utilizando o método laboratorial ECLIA.

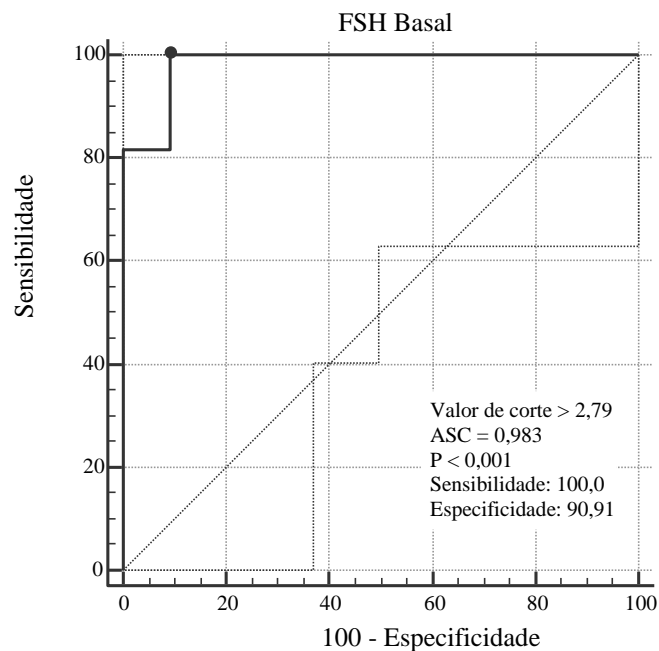


**Figura 27.** Curva ROC para o valor de corte do LH após 2 horas de teste (UI/L), para diagnóstico de PPC, através do teste de estímulo com acetato de leuprorrelina 3,75mg, IM e utilizando o método laboratorial ECLIA.

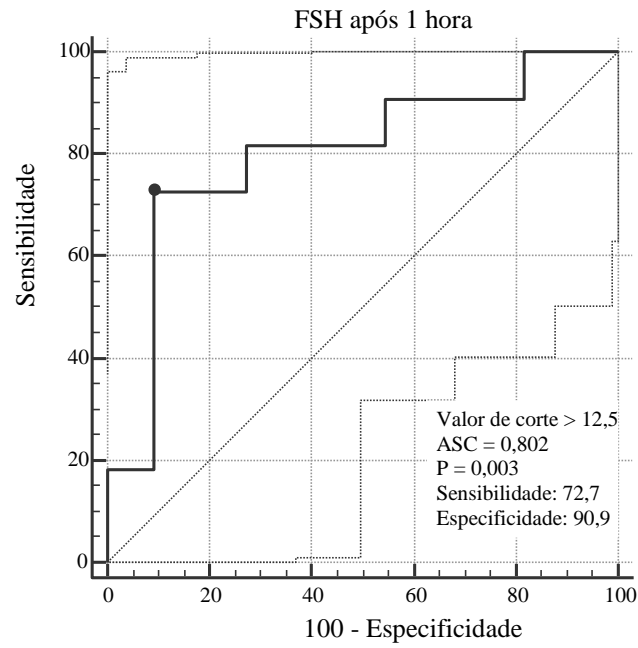




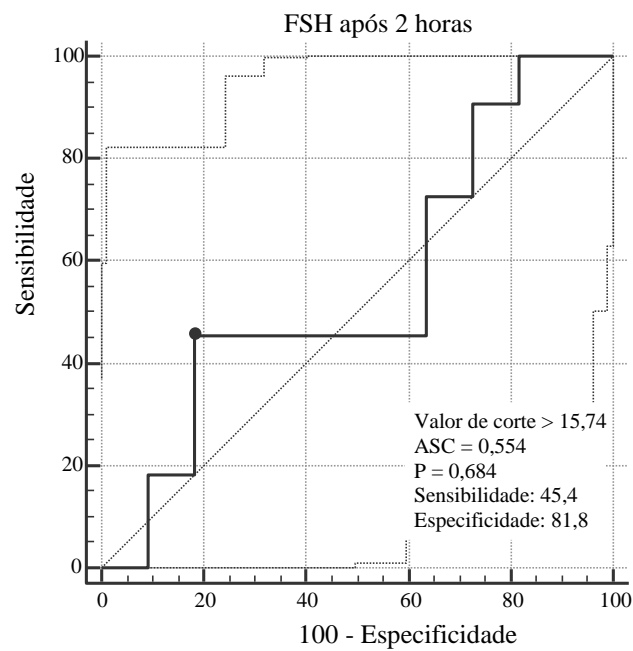
**Figura 28.** Curva ROC para o valor de corte do  $\Delta$  LH hora (UI/L), para diagnóstico de PPC, através do teste de estímulo com acetato de leuprorrelina 3,75mg, IM e utilizando o método laboratorial ECLIA.



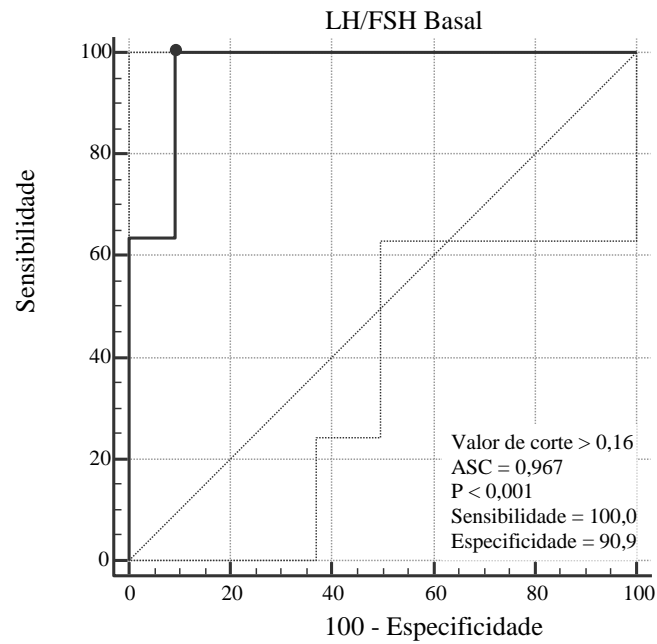
**Figura 29.** Curva ROC para o valor de corte do FSH basal (UI/L), para diagnóstico de PPC, através do teste de estímulo com acetato de leuprorrelina 3,75mg, IM e utilizando o método laboratorial ECLIA.



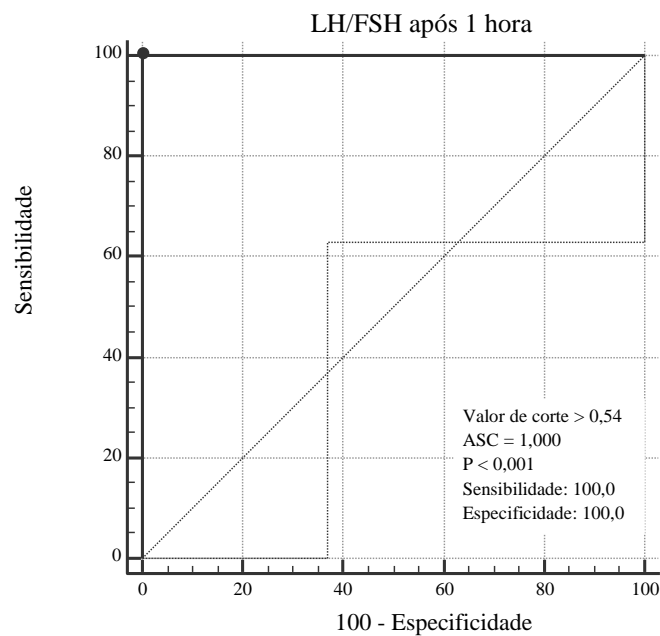
**Figura 30.** Curva ROC para o valor de corte do FSH após 1 hora de teste (UI/L), para diagnóstico de PPC, através do teste de estímulo com acetato de leuprorrelina 3,75mg, IM e utilizando o método laboratorial ECLIA.



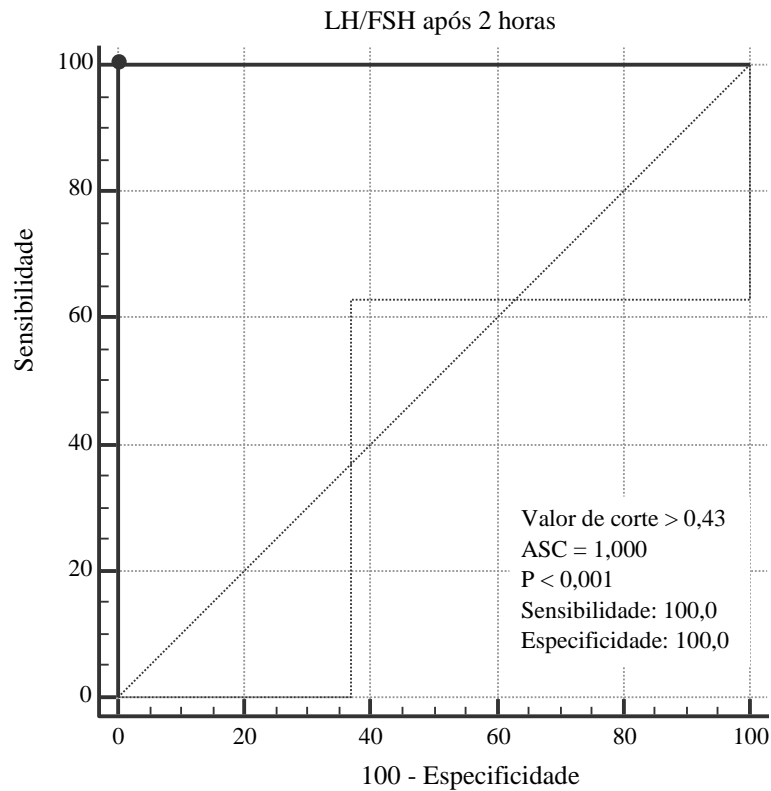
**Figura 31.** Curva ROC para o valor de corte do FSH após 2 horas de teste (UI/L), para diagnóstico de PPC, através do teste de estímulo com acetato de leuprorrelina 3,75mg, IM e utilizando o método laboratorial ECLIA.



**Figura 32.** Curva ROC para o valor de corte de LH/FSH basal, para diagnóstico de PPC, através do teste de estímulo com acetato de leuprorrelina 3,75mg, IM e utilizando o método laboratorial ECLIA.



**Figura 33.** Curva ROC para o valor de corte de LH/FSH após 1 hora de teste, para diagnóstico de PPC, através do teste de estímulo com acetato de leuprorrelina 3,75mg, IM e utilizando o método laboratorial ECLIA.



**Figura 34.** Curva ROC para o valor de corte de LH/FSH após 2 horas de teste, para diagnóstico de PPC, através do teste de estímulo com acetato de leuprorrelina 3,75mg, IM e utilizando o método laboratorial ECLIA.

Por fim, para avaliar se as pacientes com diagnóstico de PPC, consideradas com bloqueio puberal clínico, possuem valores hormonais ao teste de estímulo com aGnRH tão baixos quanto os do grupo controle, cada variável do teste desses dois grupos foi comparada entre si. A tabela seguinte mostra esses resultados.

**Tabela 34.** Comparação entre as variáveis do teste de estímulo com acetato de leuprorrelina das pacientes com PPC que apresentaram melhora de todos os parâmetros clínicos estudados e das pacientes do grupo controle.

	Controle	Tto Efetivo	p
<b>Estradiol basal (pg/ml)</b>			
Mediana	5	5	0,6327
(P25; P75)	(5,00; 5,08)	(5,00; 5,00)	
<b>LH basal (UI/L)</b>			
Mediana	0,1	0,33	0,0005*
(P25; P75)	(0,10; 0,10)	(0,17; 0,81)	
<b>LH após 1 hora (UI/L)</b>			
Mediana	1,75	3,09	
(P25; P75)	(1,03; 2,23)	(2,87; 3,45)	0,0001*
<b>LH após 2 horas (UI/L)</b>			
Mediana	2,1	3,51	0,0038*
(P25; P75)	(1,57; 2,76)	(2,74; 4,60)	
<b>ΔLH (UI/L)</b>			
Mediana	2	3,23	0,0074*
(P25; P75)	(1,13; 2,69)	(2,46; 3,64)	
<b>FSH basal (UI/L)</b>			
Mediana	2,33	1,49	0,5883
(P25; P75)	(0,82; 2,55)	(1,04; 1,94)	
<b>FSH após 1 hora (UI/L)</b>			
Mediana	9,8	3,51	0,0056*
(P25; P75)	(6,84; 10,61)	(2,99; 5,07)	
<b>FSH após 2 horas (UI/L)</b>			
Mediana	15,3	4,57	0,0021*
(P25; P75)	(11,17; 15,72)	(2,90; 7,11)	
<b>LH/FSH basal</b>			
Mediana	0,04	0,24	0,0096*
(P25; P75)	(0,04; 0,15)	(0,13; 0,44)	
<b>LH/FSH após 1 hora</b>			
Mediana	0,21	0,96	0,0001*
(P25; P75)	(0,11; 0,26)	(0,55; 1,60)	
<b>LH/FSH após 2 horas</b>			
Mediana	0,19	0,7	0,0001*
(P25; P75)	(0,10; 0,21)	(0,46; 1,13)	

\*p < 0,05. Utilizado teste de Mann-Whitney.

## 9. DISCUSSÃO

A puberdade precoce é uma patologia rara (PARTSCH; SIPPELL, 2001), porém pode causar prejuízos psicossociais e somáticos nas crianças afetadas (GE et al., 2003; GRABER et al., 1997; DEPPEN et al., 2012; LEE; STYNE, 2013). O tratamento de escolha atualmente consiste na administração de análogos de GnRH de depósito. A terapia é efetiva no bloqueio do eixo gonadotrófico, evidenciada por parâmetros clínicos, como diminuição da velocidade de crescimento, regressão dos caracteres sexuais segundo Marshall e Tanner, bloqueio no avanço da idade óssea e melhora do prognóstico de estatura final (BRITO et al., 2004; BADARU et al., 2006; MERICQ et al., 2006; LEE et al., 2011; GUARALDI et al., 2016; BORGES et al., 2015).

No entanto, a avaliação de todos esses parâmetros clínicos é subjetiva e pode não ser suficiente para identificar falha de tratamento. Dessa forma, muitos autores alertam para a necessidade de um controle laboratorial da terapia (BRITO et al., 2004; BADARU et al., 2006; NEELY et al., 2010). Porém, ainda não há na literatura um consenso de qual o valor de corte para o LH estimulado que deve ser utilizado como indicativo de bloqueio puberal (CAREL et al., 2009).

### 9.1. CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS E LABORATORIAIS DAS PACIENTES AO DIAGNÓSTICO E AO INÍCIO DO TRATAMENTO DE PPC

O conceito de puberdade precoce em meninas, como mencionado anteriormente, é o aparecimento de mamas antes dos 8 anos de idade ou da primeira menstruação antes dos 9 anos, e a média das meninas estudadas seguiu esse padrão habitual (idade média da telarca de 6 anos e 9 meses). No entanto, entre as pacientes do trabalho, uma apresentou sinais clínicos e laboratoriais compatíveis com PPC antes dos 8 anos, apesar de ter desenvolvido telarca apenas aos 8 anos e 4 meses. Aos 7 anos e 3 meses, a paciente estava em M1P2 segundo a classificação de Tanner e sua velocidade de crescimento (VC) entre a primeira e a segunda consulta (com 4 meses de intervalo) foi de 0,75 cm/mês. A literatura fala que uma VC maior que 6 cm/ano, ou 0,5 cm/mês é indicativo de início do estirão de crescimento, compatível com o início da puberdade (BRITO et al., 2016). Aos 6 anos de idade cronológica, sua idade óssea era de 8 anos. Aos 6 anos e 11 meses, já apresentava LH basal de 4,4 UI/L. Por fim, aos 7 anos e 6 meses, seu ultrassom pélvico mostrou útero de 11,67 cm<sup>3</sup> e ovário direito de 1,10 cm<sup>3</sup> além do teste agudo com GnRH revelar pico de LH de 16,60 UI/L, aos 60 minutos de teste. O objetivo de expor esse caso não é o de rediscutir o conceito de puberdade precoce, mas

sim de chamar a atenção para casos com apresentação atípica e de justificar o tratamento para PPC nessa paciente.

A pubarca geralmente ocorre após 1,0 a 1,5 ano do aparecimento da telarca, embora possa ocorrer antes ou simultaneamente (BORDINI et al, 2011). A maioria das pacientes (62,5%) estudadas apresentou a sequência dos eventos puberais prevista, com a telarca precedendo a pubarca. Vinte e cinco por cento das pacientes não chegou a desenvolver pubarca durante o período em que foram estudadas. Entre as pacientes que apresentaram telarca, seguida de pubarca, o tempo médio entre esses dois eventos foi de 1 ano e 3 meses (encaixando-se perfeitamente na descrição da literatura), porém com um desvio padrão de 13 meses. Cinco pacientes (20,8%) desenvolveram telarca e pubarca simultaneamente. Apenas 3 pacientes abriram o quadro de puberdade precoce com pubarca. Como a pubarca é um sinal de adrenação (produção de precursores andrógenos pela adrenal), a hiperplasia adrenal congênita foi descartada nessas pacientes. A evolução clínica e os exames complementares mostraram que esses casos se tratavam de PPC e eles foram tratados como tal.

A idade cronológica média na primeira consulta foi de 7 anos  $\pm$  1 ano e meio. Um fator que chama a atenção nos dados iniciais do trabalho é a idade que algumas meninas tinham no momento da primeira consulta no ambulatório de endocrinologia. Quatro delas (16,7%) já tinham atingido idade maior ou igual a 8 anos. Isso reflete a dificuldade de acesso a um serviço de referência pelo Sistema Único de Saúde, ou atraso no encaminhamento. Nas meninas em que a idade da telarca coincide com a idade da primeira consulta, na realidade, a constatação da telarca foi realizada durante a consulta e os responsáveis pela criança não sabiam relatar com precisão o momento do aparecimento do broto mamário.

A idade óssea média foi de 9 anos  $\pm$  1 ano e 8 meses. Apenas o caso 7 apresentou IO atrasada (20 meses a menos que a IC). No entanto, aos 7 anos e 5 meses, já estava em M3 segundo a classificação de Tanner. Aos exames complementares, apresentava volume uterino de 4,0 cm<sup>3</sup>, LH basal de 1,56 UI/L e pico de LH de 24,03 UI/L após 60 minutos da injeção de Relefact® 100µg, IV. Dessa forma, o diagnóstico de PPC foi confirmado apesar do importante atraso de IO. O caso 17, apresentava apenas 3 meses de diferença entre IO e IC, mas sua evolução clínica e exames complementares também mostraram se tratar de um caso de PPC.

Com exceção dos casos 7 e 17, as pacientes estudadas apresentaram um claro avanço de IO. A diferença média entre IO e IC ( $\Delta$ IO-IC), ao diagnóstico, foi de 24 meses (2 anos). É considerado avanço de IO quando ela é pelo menos um ano ou 2 desvios-padrões acima da idade cronológica (CAREL et al., 2009; BRITO et al., 2016). Entre as pacientes estudadas,

87,5% apresentaram pelo menos um ano de avanço da IO e 62,5% tinham a rigor mais de 2 desvios-padrões de avanço de IO para IC.

Os dados clínicos referentes a estaturas das pacientes com PPC, ao diagnóstico, mostraram que, em média, elas estavam eutróficas. Apenas o caso 7 possuía Z escore da estatura menor que -2 (baixa estatura). Entretanto, esse caso é o que apresentou atraso importante de IO. Se corrigida para a IO, o Z escore da estatura aumenta para -0,34. De forma inversa, os casos 5, 14 e 20 apresentaram Z da estatura maior que 2 (alta estatura). No entanto, esses casos apresentaram importante avanço de IO. Quando corrigidos para a IO, o Z escore da estatura dessas pacientes cai para -0,46 no caso 5, -0,58 no caso 14 e -1,22 no caso 20.

Infelizmente, não foi possível calcular a estatura alvo (EA) de 6 pacientes do trabalho, pois 3 eram adotadas e 3 foram estudadas retrospectivamente e tal dado não foi encontrado no prontuário. Como a estatura depende de fatores genéticos e socioambientais, a comparação entre estaturas de crianças diferentes é muito complicada. Por esse motivo, as estaturas médias não foram registradas nas tabelas dos “resultados”. De qualquer forma, a EA média foi de  $158,9 \pm 6,2$  cm, enquanto a previsão de estatura final (PEF), calculada usando a IO compatível foi em média  $151,7 \pm 7,2$  cm e a PEF calculada com IO avançada foi de  $157,2 \pm 7,2$  cm. Isso mostra que as PEFs médias foram menores que a EA média, mesmo utilizando o cálculo de PEF com IO avançada, que é superestimada (KAULI et al., 1997; BRITO et al., 2008). Dessa forma, ao diagnóstico de PPC, essas meninas já apresentavam prejuízo no prognóstico de estatura final. Apenas os casos 10 e 21 apresentaram PEF maiores que EA. Esses dois casos não apresentavam avanço de IO importante (ambos tinham menos que 2 desvios-padrões de avanço de IO), motivo que pode explicar o melhor prognóstico de estatura (CAREL et al., 2009; BRITO et al., 2008; PIENKOWISK, 2016; GUARALDI, 2016).

Um interessante estudo multicêntrico mostrou que quanto maior o avanço de IO, maior o ganho em estatura (calculado como a diferença entre a estatura final e a PEF). A justificativa para esse fato é que indivíduos com IO avançada apresentam menores PEF ao início da terapia com aGnRH e o bloqueio de futuros avanços de IO com o tratamento resulta em maior ganho de estatura do que inicialmente previsto. Isso significa que esses pacientes apresentam um maior ganho em centímetros do que esperado, mas não significa que terão maior estatura final do que aqueles pacientes com menor avanço de IO ao início do tratamento (LEE et al., 2011).

Crianças com PPC apresentam maior prevalência de obesidade e sobrepeso quando comparadas a controles (GLAB et al., 2009; COLMENARES et al., 2014). Quando analisados o peso e o IMC das meninas estudadas, em média, elas estavam eutróficas na ocasião



do diagnóstico. No entanto, na análise individual, 41,6% das pacientes estavam acima do peso, sendo que 20,8% estavam obesas. A única paciente que apresentava baixo peso (Z escore do IMC de -2,55) apresentava PPC por causa orgânica. Isso ilustra a relação entre a reserva energética e a reativação do eixo hipotálamo-hipófise-gonadal que culmina com o início da puberdade. Quanto maior os estoques corporais de lipídio, maior a produção de leptina. A leptina é um importante estimulador da produção da kisspeptina, peptídeo chave na ativação do eixo gonadotrófico (MARTOS-MORENO et al., 2010; JYOTHIS; SEMINARA, 2012; TENA-SEMPERE et al., 2012; MANFREDI-LOZANO et al., 2017). Além disso, o aumento da adiposidade corporal também provoca o aumento da produção de insulina pelo pâncreas, hormônio que possui uma ação permissiva no eixo gonadotrófico (MANFREDI-LOZANO et al., 2017). Dessa forma, é de se esperar que meninas (e meninos) obesos possam entrar em puberdade precocemente. De fato, existem diversos estudos que associam o aumento de peso com a telarca precoce, embora essa associação não esteja bem estabelecida para o surgimento da menarca (HUR et al., 2017, JASIK; LUSTIG, 2008). Hur et al., mostraram clara associação entre aumento do IMC e resistência insulínica com aumento da idade óssea em pacientes com PPC (HUR et al., 2017).

Os exames complementares solicitados durante a investigação de puberdade precoce devem incluir as dosagens de TSH e de T4 livre. Em ambos os sexos, os hormônios tireoidianos influenciam a maturação sexual e a função reprodutiva. Geralmente, o hipotireoidismo sem tratamento causa imaturidade sexual e puberdade atrasada. Entretanto, paradoxalmente, a elevação dos níveis séricos de TSH podem estimular os receptores gonadais de LH. Dessa forma, o hipotireoidismo primário é uma causa rara de puberdade precoce periférica (PPP) (YOSHIMURA et al., 1995; BRENT; DAVIES, 2011). Além disso, os hormônios tireoidianos são essenciais no crescimento normal e na maturação do esqueleto, pois eles estão envolvidos na síntese proteica, na liberação de hormônio de crescimento e de IGF-1. Assim, crianças com deficiência de hormônios tireoidianos apresentam IO atrasada (mesmo se desenvolverem PPP) e aquelas com excesso de hormônios tireoidianos apresentam IO avançada (MURPHY et al., 2004; BRENT; DAVIES, 2011).

As pacientes do trabalho tiveram dosagens de TSH e T4 livre dentro dos valores de referência para os métodos laboratoriais utilizados. Muitas das pacientes já chegaram na primeira consulta no ambulatório de Endocrinologia com esses hormônios dosados, pois já tinham sido solicitados pelos seus pediatras de origem. Por isso, esses hormônios foram dosados por diferentes laboratórios (que utilizam diferentes métodos, com diferentes valores de referência). Três pacientes estavam em uso de levotiroxina (devido a hipotireoidismo

subclínico) no momento do diagnóstico de PPC. Mas seus níveis de TSH e T4 livre já estavam normalizados quando iniciaram o quadro clínico de puberdade precoce. Além disso, a puberdade precoce nessas meninas não poderia ser explicada pelo hipotireoidismo primário, pois esse leva à PPP e essas meninas apresentaram teste de estímulo gonadotrófico compatível com PPC.

Devido à prevalência, todos os meninos e meninas menores de 6 anos devem realizar RNM de SNC pelo risco de lesões tumorais ou malformação. A realização desse exame em meninas de 6 a 8 anos depende se houver suspeita clínica de alteração no SNC (CHALUMEAU et al., 2003; CISTERNINO et al., 2000; DE SANCTIS et al, 2000; CAREL et al., 2009). Isso justifica o fato de 5 pacientes não terem realizado exame de imagem em SNC. Apesar da RNM ser o exame de escolha nesses casos, sua realização nos serviços de saúde públicos do país é burocrática e demorada. Por isso, foi optado pela realização da tomografia computadorizada de SNC em 4 pacientes do trabalho, principalmente porque a suspeita de lesões em SNC nesses casos era baixa.

Quanto à etiologia da PPC, a casuística do trabalho foi muito semelhante à relatada na literatura. Apenas 8,3% das pacientes apresentavam PPC orgânica, enquanto 91,7% tiveram PPC idiopática. As referências bibliográficas mostram exatamente essa proporção entre as etiologias da PPC em meninas (90% de causa idiopática) (CHALUMEAU et al., 2003; CISTERNINO et al., 2000; FUQUA et al., 2013; BRITO et al., 2016). No entanto, com a descoberta das mutações gênicas capazes de provocar PPC, essa proporção deverá ser revisada em um futuro próximo. Muitos dos casos julgados como de origem idiopática podem se tratar de casos cuja etiologia tem base genética. Entre as mutações descritas estão a dos genes da kisspeptina (KISS1) e de seu receptor (KISS1R) (SILVEIRA et al, 2010), mas a mutação mais frequentemente descrita é do gene MKRN3, cujo produto está envolvido na sinalização celular e na ubiquitinação e transcrição gênica (MACEDO et al., 2013 e 2014; LATRONICO et al., 2016).

O ultrassom pélvico em meninas com puberdade precoce é solicitado principalmente para descartar a presença de cistos ou tumores ovarianos produtores de estradiol. Entretanto, a mensuração do volume do útero e dos ovários pode prever se essas estruturas já estão sob a ação desse hormônio. Os valores de referência para esses volumes, que os diferenciam entre pré-púberes e púberes, variam muito na literatura. Em um ensaio pictórico, Asavaoie et al., (2014) demonstraram que o útero pré-púbere tem de 2,5 a 4,0 cm de comprimento e durante a puberdade, seu comprimento atinge de 5 a 8 cm. O volume ovariano é menor que 1ml (ou 1 cm<sup>3</sup>) antes dos 6 anos e após a puberdade, seu volume varia de 2,5 a 20

ml, dependendo da fase do ciclo menstrual, com volume médio de 8 ml quando maduro. Brito et al. (2014), menciona que volume ovariano maior que 1,5 ml e comprimento uterino maior que 3,4 cm indicam estímulo hormonal. Esse mesmo autor, em um artigo de 2016, usa o valor de corte de volume ovariano de 1,8 ml como sinal de puberdade. O Protocolo Clínico de PPC do MS (2017) preconiza que o comprimento uterino maior que 3,5 cm ou volume uterino maior que 2 ml e o volume ovariano maior que 1 cm<sup>3</sup> sugerem fortemente estimulação gonadotrófica persistente.

O volume ovariano médio encontrado no trabalho (1,8 cm<sup>3</sup> ou 1,8 ml) é compatível com o início da puberdade segundo os critérios propostos acima. No entanto, quatro pacientes (16,7%) apresentaram ambos os ovários menores que 1 cm<sup>3</sup> ao ultrassom pélvico. Para o volume uterino médio (6,8 ml), o estímulo gonadotrófico foi mais evidente e apenas uma paciente (o caso 1) apresentou volume uterino menor que 2 ml. Os volumes uterino e ovariano encontrados que são compatíveis com pré-púberes devem ser interpretados com bastante critério. O ultrassom é um exame examinador-dependente e não possui sensibilidade suficiente para o diagnóstico de puberdade precoce (FUQUA et al., 2013). Ele deve ser analisado em conjunto com o quadro clínico e os demais exames complementares durante a investigação de PPC.

Quanto ao diagnóstico de PPC, através das concentrações basais do LH, existe uma variação muito grande de valor de corte, dependendo do estudo e do método laboratorial utilizado. Os primeiros métodos de dosagem do LH, que utilizavam radioimunoensaio, não possuíam sensibilidade suficiente para estabelecer diagnóstico. No entanto, com o surgimento de ensaios mais sensíveis, o diagnóstico de PPC através da dosagem do simples LH basal (dispensando o teste de estímulo) passou a ser considerada. Resende et al., determinaram que o LH basal maior que 0,2 UI/L dosado por ICMA é indicativo de puberdade em meninos com 100% de sensibilidade e especificidade, embora 50% das meninas que já iniciaram telarca possam apresentar LH basal em níveis mais baixos (RESENDE et al., 2008). Usando ECLIA (método utilizado no laboratório da UFTM), Lee et al., encontraram que o LH basal maior que 0,10 UI/L é indicativo de reativação do eixo gonadotrófico, com sensibilidade de 56,4% e especificidade de 88,4% (LEE et al., 2013). No entanto, como a sensibilidade e a especificidade não atingem 100%, ainda pode existir uma sobreposição entre pré-puberdade e puberdade, principalmente com valores mais baixos de LH. O Protocolo Clínico de PPC do MS (2017) utiliza o valor de corte para o LH basal de 0,30 UI/L como púbere, porém por método ICMA.

De qualquer forma, o LH basal médio encontrado no trabalho foi de 2,77 UI/L, que é compatível com puberdade, com uma boa margem de segurança. Entre as pacientes estudadas, 19 (79,2%) apresentaram LH basal maior que 0,10 UI/L; 18 pacientes (75%) tiveram LH basal  $\geq$  0,2 UI/L; 14 (58,3%) maior que 0,3 UI/L e 12 pacientes (50%) apresentaram LH basal maior que 1,00 UI/L. A princípio, somando os altos valores de LH basal ao quadro clínico, essas pacientes poderiam ter o tratamento de PPC iniciado, sem a realização o teste de estímulo gonadotrófico com GnRH ou aGnRH, como o que foi feito para o caso 23. Entretanto, como mencionado anteriormente, existe uma sobreposição dos níveis basais de LH entre meninas normais e com PPC. Dessa forma, no sexo feminino, há necessidade de realização do teste de estímulo para fechar o diagnóstico, principalmente nos casos em que os níveis basais de LH não forem claramente elevados (BRITO et al., 1999; RESENDE et al., 2008; LEE et al., 2013).

Não existe valor de corte estipulado para FSH basal, nem para a razão LH/FSH basal para diagnóstico de PPC. Além disso, há uma grande sobreposição entre os valores pré-púberes e púberes de FSH basal e ele pode estar mais elevado nos casos de telarca precoce isolada (associado a LH baixo e teste de estímulo negativo). Porém, um FSH muito baixo não é compatível com reativação do eixo gonadotrófico. (PESCOVITZ et al., 1988; NEELY et al., 2010). Da mesma forma, também não há valor de corte para o estradiol basal que sugira início de puberdade (seja central ou periférica). Mas, quanto maior forem seus níveis, maiores são as evidências de que o eixo gonadal foi reativado (BAY et al., 2004).

O exame padrão-ouro para diagnóstico de PPC é o teste de estímulo com GnRH agudo (Relefact®, 100 µg, IV). Os primeiros valores de corte para LH estimulado, usando IFMA, foram de 6,9 UI/L para meninas e 9,6 UI/L para meninos (BRITO et al., 1999). Com o surgimento de métodos laboratoriais mais sensíveis, esses valores caíram e um mesmo valor de corte passou a ser usado para ambos os sexos. De um modo geral, utilizando métodos ultrasensíveis, hoje se considera que o pico de LH maior que 5,00 UI/L é compatível com reativação do eixo gonadotrófico. Lee e cols., chegaram a esse valor usando ECLIA, com sensibilidade de 56,4 % e especificidade de 88,4% (LEE et al., 2013). O valor de LH estimulado maior que 5,00 UI/L também é o sugerido pelo Protocolo Clínico de PPC do MS (2017). Por outro lado, o estudo de Resende et. al., ao usar ICMA, concluiu que o LH estimulado maior que 3,3 UI/L em meninas em estágio 2 de Tanner é indicativo de puberdade (RESENDE et al., 2007). Além disso, outro estudo conduzido no mesmo serviço (UFTM), encontrou que meninas em acompanhamento por telarca precoce e que evoluíram para PPC, apresentaram LH estimulado entre 3,5 e 4,5 UI/L (BORGES et al., 2008).

O teste de estímulo com Relefact®, foi utilizado em 50% das pacientes estudadas. O pico de LH médio foi de  $10,51 \pm 7,60$  UI/L. Quatro pacientes (16,6%) apresentaram pico de LH menor (porém, próximo) de 5,00 UI/L (contando com o caso 1, cujo pico de LH foi de 4,93 UI/L). Apesar de os valores de pico de LH não terem sido muito expressivos nessas pacientes, todas elas apresentaram manifestações clínicas claras de PPC e todas tiveram dosagem do LH basal maior que 0,10 UI/L. Além disso, todos esses casos apresentaram LH estimulado maior que 3,5 UI/L (BORGES et al., 2008) ou 3,3 UI/L (RESENDE et al., 2007). Dessa forma, o tratamento delas foi fornecido pela SMS, sem maiores dificuldades.

O principal motivo para a dosagem do FSH durante o teste de estímulo com GnRH, é para o cálculo da razão LH/FSH após o estímulo. Níveis maiores que 0,6 a 1,0 sugerem PPC, porém com sensibilidade e especificidade menores do que para o LH estimulado (PESCOVITZ et al., 1988). Entre as 12 meninas que realizaram o teste com Relefact® para diagnóstico de PPC, apenas 6 (50%), apresentou LH/FSH estimulado maior que 0,6. Uma possível explicação para esse fato é a de que o teste laboratorial utilizado na UFTM (ECLIA) é bastante sensível e valores mais baixos de LH estimulado podem ser esperados. Como consequência, valores mais baixos para a razão LH/FSH poderiam surgir.

Nenhum dos principais estudos realizados com o objetivo de validar valores de corte para o diagnóstico de PPC analisou a variação do LH durante o teste de estímulo gonadotrófico. O  $\Delta$ LH foi calculado nesse trabalho justamente na tentativa de estabelecer uma relação de seu valor com o diagnóstico de PPC, o que será discutido mais adiante.

Devido à dificuldade de aquisição do Relefact®, o restante das pacientes (exceto o caso 23) tiveram seu diagnóstico de PPC confirmado pelo teste de estímulo com aGnRH (acetato de leuprorrelina, 3,75 mg, IM). O Protocolo Clínico de PPC do MS (2017) sugere que os valores de corte para o LH estimulado por aGnRH sejam de 10,0 UI/L por IFMA e de 8,0 UI/L por ICMA ou ECLIA. A referência utilizada para sugerir o valor de corte de 8,0 UI/L foi o trabalho de Freire et al., que chegaram nesse número utilizando ECLIA, 3 horas após a administração de Triptorrelina (FREIRE et al., 2013). Outros autores inferem que o valor de corte de LH estimulado encontrado no teste com Relefact®, possa ser usado também para o teste com leuprorrelina (ou seja, LH > 5,0 UI/L após 2 horas de teste, utilizando métodos mais sensíveis) (LATRONICO et al., 2016; BRITO et al., 2016).

Observando os valores de LH estimulados pela leuprorrelina para diagnóstico de PPC nas pacientes estudadas, foi encontrado o valor médio de LH após 1 hora de teste de  $32,05 \pm 21,38$  UI/L e após 2 horas, de  $27,17 \pm 14,75$  UI/L, ou seja, bem acima do valor de corte

sugerido por Freire et al. Apenas o caso 3 apresentou pico de LH menor que 8,0 UI/L. Entretanto, considerando a sugestão dos demais autores, o diagnóstico de PPC pode ser estabelecido, já que o LH estimulado foi maior que 5,0 UI/L. Esses valores de corte serão rediscutidos mais adiante, comparando as pacientes com diagnóstico de PPC com pacientes de um grupo controle, formado por meninas acompanhadas por telarca precoce isolada ou pubarca precoce isolada, que são variantes no normal.

Além da demora em conseguir uma vaga em um ambulatório de especialidade médica, a lentidão e a burocracia dos serviços de saúde públicos no Brasil também se repete para a aquisição de medicação. O tempo médio entre o início dos sintomas e o início do tratamento foi de 13 meses, ou seja, maior que um ano. Quando analisado o tempo entre a confirmação diagnóstica (com a subsequente solicitação do acetato de leuprorrelina à SMS) e o início do tratamento, a média de espera foi de 5 meses, sendo que duas pacientes chegaram a esperar por um ano a liberação da medicação. Como resultado, a idade média das meninas ao início do tratamento foi de 7 anos e 8 meses. Isso poderia prejudicar o tratamento dessas crianças, principalmente em relação ao prognóstico de estatura final. Quanto mais cedo o tratamento é iniciado, principalmente ante dos 6 anos, maior o benefício em relação ao ganho de estatura (GUARALDI et al., 2016; PIENKOWSKI et al., 2016). No entanto, isso não significa que meninas que iniciam o tratamento mais tarde não apresentem ganho em estatura. BORGES et al. demonstraram que um grupo de 25 meninas, que iniciaram tratamento com idade média de  $7,5 \pm 1,5$  anos, cresceram  $16,7 \pm 5,1$  cm entre o fim do tratamento e a estatura final, sendo que a maioria superou a previsão de estatura final (PEF) (calculada ao início, durante e ao fim do tratamento), assim como a estatura alvo (BORGES et al., 2015).

A idade óssea média, ao início do tratamento, passou para 9 anos e 11 meses, com desvio padrão de 1 ano e 9 meses. O  $\Delta$ IO-IC ao início do tratamento foi de  $25 \pm 15$  meses, o que não difere muito do  $\Delta$ IO-IC ao diagnóstico, que foi de  $24 \pm 15$  meses, revelando que não houve avanço da IO enquanto as meninas aguardavam pela medicação. Os demais dados clínicos, como Tanner, o peso, o IMC e os índices de estatura também não diferiram muito entre o diagnóstico e o início do tratamento. Isso significa que, apesar da demora na liberação da medicação, o quadro clínico de puberdade nessas pacientes não apresentou uma franca evolução nesse período e o prognóstico com os benefícios do tratamento não sofreu prejuízos.

A velocidade de crescimento (VC) média, ao início do tratamento foi de  $0,75 \pm 0,27$  cm/mês. Considerando que a VC é considerada compatível com estirão puberal quando maior que 6 cm/ano ( $0,5$  cm/mês), a VC ao início do tratamento nas pacientes estudadas foi alta. Apenas o caso 6 apresentou VCi baixa, de  $0,25$  cm/mês. Porém, trata-se de uma paciente

que sofreu diversas complicações intrauterinas, que culminaram em malformações diversas e sequelas motoras e cognitivas importantes. Dessa forma, o crescimento dessa criança ficou bastante prejudicado. Além disso, sua incapacidade de locomoção dificulta consideravelmente o exame físico (com aferição do comprimento).

No Brasil, a dose padronizada do acetato de leuprorrelina para início de tratamento de PPC é de 3,75 mg, IM, a cada 28 dias, para crianças com mais de 30 Kg (BRITO et al., 2008 e 2016). Assim, existe uma variação muito grande da razão dose/peso entre os pacientes. De uma forma geral, a maioria dos países europeus, asiáticos e sul-americanos iniciam o tratamento com uma dose média de leuprorrelina de 120 µg/Kg (HEGER et al., 1999; LAZAR et al., 2001; MERICQ et al., 2006; PASQUINO et al., 2008). No entanto, os norte-americanos preconizam que a dose inicial deva ser de cerca de 300 µg/Kg para que o tratamento seja efetivo (KLEIN et al., 2001; BADARU et al., 2006; LEE et al., 2011).

A razão dose/peso média encontrada no trabalho foi de  $130 \pm 49,7$  µg/Kg ao início do tratamento. Como era de se esperar, pelo fato das meninas estudadas apresentarem uma diferença de peso muito grande entre si (de 12,8 a 53,2 Kg), a variação dessa razão também foi significativa (de 70,5 a 292,9 µg/Kg). Além disso, na grande maioria dos casos o tratamento não foi ajustado e conforme a criança foi crescendo, menor a dose da medicação foi ficando em relação ao peso. Esse assunto será retomado mais adiante, durante a discussão de efetividade do tratamento.

## **9.2. EFETIVIDADE CLÍNICA E LABORATORIAL DO TRATAMENTO COM ACETATO DE LEUPRORRELINA 3,75 MG, A CADA 28 DIAS**

A avaliação da efetividade clínica do tratamento com acetato de leuprorrelina foi feita no momento próximo à realização do teste de efetividade laboratorial, com a própria medicação. O tempo médio entre o início do tratamento e essa reavaliação foi de  $10,3 \pm 4,8$  meses, variando entre 4 e 21 meses. A variabilidade do tempo entre o início do tratamento e a realização do teste de efetividade foi grande, pois quando esse trabalho foi iniciado, algumas pacientes já estavam fazendo uso da leuprorrelina há mais de um ano, em um contexto em que a monitorização laboratorial do tratamento não era uma preocupação. Os dados das pacientes foram colhidos através de consultas realizadas a partir de 2011, mas o controle laboratorial do

tratamento com leuprorrelina só passou a ser rotina no Ambulatório de Crescimento e Desenvolvimento da UFTM a partir de 2014.

No momento da reavaliação, a idade cronológica média das meninas era de 8 anos e 9 meses, enquanto a idade óssea média foi de 11 anos e 1 mês. O  $\Delta$ IO-IC médio, durante o tratamento, foi de cerca de  $30 \pm 18$  meses. Comparando o  $\Delta$ IO-IC do início e durante o tratamento, não foi encontrada diferença estatisticamente significativa ( $p=0,7726$ ). Apesar de não ter ocorrido uma queda do  $\Delta$ IO-IC, caso essas pacientes não fossem tratadas, ele poderia ter aumentado. Assim, a manutenção do  $\Delta$ IO-IC é um indício inicial de efetividade clínica do tratamento.

Outros autores conseguiram constatar a redução do  $\Delta$ IO-IC com o tratamento. Uma revisão de vários trabalhos da literatura, ao levantar dados de 1037 pacientes (947 meninas e 90 meninos) com diagnóstico de PPC, tratados com Triptorrelina ou Leuprorrelina, mostrou redução estatisticamente significativa do  $\Delta$ IO-IC ao fim do tratamento (GUARALDI et al., 2016). Lee e cols., usando leuprorrelina, 7,5 mg, a cada 28 dias, em 40 meninas, também encontraram uma redução na diferença entre IO e IC após um ano de tratamento, que se intensificou nos próximos 3 anos (LEE et al., 2011). Por fim, um trabalho que avaliou a efetividade do acetato de leuprorrelina, 11,25 mg, a cada 3 meses, evidenciou uma queda estatisticamente significativa do  $\Delta$ IO-IC de  $2,2 \pm 1,1$  anos ao início do tratamento para  $1,7 \pm 1,0$  anos após 18 meses de terapia (MERICQ et al., 2006). Diversos fatores podem ter contribuído para essa discrepância entre o achado do trabalho com os relatos da literatura. Entre eles, a dose de aGnRH usada, o número de pacientes estudados e principalmente, o tempo do estudo. Além disso, a análise da IO é subjetiva e sujeita a variações dependendo do avaliador.

Quanto à reavaliação das características sexuais secundárias segundo Tanner, o tratamento com acetato de leuprorrelina resultou em regressão do tecido mamário nas meninas estudadas, com significância estatística ( $p=0,0107^*$ ). Esse é um efeito esperado da terapia e encontrado por todos os autores que pesquisaram a efetividade do tratamento com aGnRH (BRITO et al., 2004; BADARU et al., 2006; MERICQ et al., 2006; LEE et al., 2011; KIM et al., 2013).

Outro parâmetro clínico que respondeu bem ao tratamento foi a VC. Ao início do tratamento, a VC média era de 0,75 cm/mês e durante o tratamento, caiu para cerca de 0,5 cm/mês, com diferença estatisticamente significativa ( $p=0,0001^*$ ). As VCs analisadas com 3, 6, 9 e 12 meses de tratamento não mostraram diferença estatística entre si, revelando que a VC durante o tratamento com aGnRH permaneceu bloqueada e constante até um ano. Lee e cols. também avaliaram a VC em seu trabalho sobre efetividade do tratamento mensal com



leuprorrelina. As pacientes estudadas por eles apresentavam VC média de 10,6 cm/ano ao início do tratamento e com 72 semanas de terapia, a VC média caiu para 5-6 cm/ano. Quando analisada entre 72 e 192 semanas, a VC média ainda apresentou uma queda adicional e foi para 4-4,5 cm/ano. No entanto, esse mesmo autor constatou que quanto maior a VC durante o tratamento com aGnRH, maior a estatura final do paciente (LEE et al., 2011). Sendo assim, não parece interessante suprimir muito a velocidade de crescimento. Esse é um dado que corrobora com o uso de doses menores dos análogos do GnRH para o tratamento da PPC.

A maioria dos estudos que avaliaram a composição corporal das crianças em tratamento do PPC com aGnRH, mostrou que a terapia tende a aumentar o IMC, mas que não é sustentada por significância estatística. Dessa forma, considera-se que o tratamento com aGnRH não resulta em aumento de IMC. (PALMERT et al., 1999, PATERSON et al., 2004; PASQUINO et al., 2008; GLAB et al., 2009; COLMENARES et al., 2014; LAZAR et al., 2015).

Os resultados deste estudo mostraram que o percentil do peso e o Z escore do peso tiveram um aumento estatisticamente significativo durante o tratamento ( $P=0,013^*$  e  $p=0,046^*$ , respectivamente). Por outro lado, o percentil do IMC e o Z escore do IMC apresentaram aumento nesse período, porém com diferença estatística de significância *borderline* ( $p=0,0516$  e  $p= 0,0593$ , respectivamente). Isso mostra que, de fato, as meninas estudadas ganharam peso, mesmo que ajustado para a idade. Também podemos dizer que elas apresentaram aumento do IMC, porém sem o embasamento estatístico rigoroso, que considera  $p < 0,05$ .

Os dados referentes a estatura mostraram que durante o tratamento, não houve aumento do percentil, nem do Z escore de estatura. Na realidade, esse é um resultado esperado, uma vez que o tratamento reduz de forma significativa a velocidade de crescimento. Além disso, não houve melhora das previsões de estatura final (PEF), tanto calculada com a IO compatível, quanto com a IO avançada. É importante ressaltar que o estudo não se estendeu até o fim do tratamento e as estaturas finais ainda não foram compiladas.

Alguns autores demonstraram que a terapia com aGnRH restaura o potencial genético da estatura e que a estatura final supera a previsão calculada pelo método de Bayley-Pinneau (HEGER et al., 1999; KLEIN et al., 2001; PASQUINO et al., 2007; BRITO et al., 2008; LEE et al., 2011; BORGES et al., 2015). Os fatores que se correlacionam positivamente com a estatura final são estatura alvo, PEF ao início do tratamento, VC durante e após o fim do tratamento, desvio padrão da estatura ao início do tratamento (CAREL et al., 1999; PASQUINO et al., 2007; BRITO et al., 2008; BORGES et al., 2015), desvio padrão da estatura ao fim do

tratamento, crescimento adicional após o fim do tratamento (BORGES et al., 2015), além de duração do tratamento (BRITO et al., 2008; LEE et al., 2011). Por outro lado, idade óssea avançada no início do tratamento (CAREL et al., 1999) e no fim do tratamento (BORGES et al., 2015), maior idade cronológica ao início do tratamento (BRITO et al. 2008; BORGES et al., 2015), maior tempo entre o aparecimento dos sinais de puberdade e o início do tratamento e níveis altos de estradiol basal são preditores de pior prognóstico de estatura final (BRITO et al., 2008). Sabe-se que meninas que iniciam o tratamento antes dos 6 anos apresentam melhor prognóstico de estatura final (HEGER et al., 1999; KLEIN et al., 2001; JUNG et al., 2014). Entretanto, quando a terapia é iniciada após essa idade, ainda existe benefício em relação ao ganho de estatura, que pode variar entre 4,0 cm e 16,7 cm (CAREL et al., 1999; LAZAR et al., 2007; LEE et al., 2011; BORGES et al., 2015).

Com uma média de tempo de  $10,3 \pm 4,8$  meses (de 4 a 21 meses), foi realizado o teste de efetividade com o acetato de leuprorrelina. A princípio, no ambulatório de endocrinologia pediátrica da UFTM, o valor de corte utilizado para o LH estimulado, como indicativo de bloqueio do eixo gonadotrófico, era de 6,6 UI/L, após 2 horas de teste. Esse valor foi sugerido por Brito et al., que, utilizando IFMA, determinaram o valor máximo do LH, 2 horas após administração do acetato de leuprorrelina, em meninas com bloqueio puberal clínico adequado (BRITO et al., 2004). Devido ao fato de dois casos estarem com controle laboratorial muito ruim, por uso irregular da medicação, as médias das dosagens de LH estimulado ultrapassaram o valor de 6,6 UI/L, tanto na primeira quanto na segunda hora do teste. Retirando esses dois casos, o LH médio, após 1 hora de teste, foi de  $4,15 \pm 1,69$  UI/L e o LH médio após 2 horas, foi de  $4,89 \pm 2,42$  UI/L, mostrando bom controle laboratorial na maioria das pacientes. A análise individual dos casos revelou que 8 pacientes (33,3%) não apresentaram bloqueio laboratorial com o uso de acetato de leuprorrelina 3,75 mg, IM a cada 28 dias. Entre elas, quatro conseguiram o ajuste da dose, para 3,75 mg, IM, a cada 21 dias.

O teste de efetividade com acetato de leuprorrelina foi repetido, com intervalo de 28 dias, em 8 pacientes, para avaliar sua reprodutibilidade. Utilizando métodos estatísticos de correlação, foi encontrado que as variáveis LH basal, LH após 1 hora de teste, FSH basal e a razão LH/FSH em todos os tempos do teste apresentaram boa reprodutibilidade. Por outro lado, o LH 2 horas após o teste apresentou baixa reprodutibilidade e o  $\Delta$ LH e os valores de FSH estimulados não foram reprodutíveis. Isso mostra que o teste com acetato de leuprorrelina, realizado para monitorização do tratamento, é confiável, principalmente até 1 hora de teste. Em um dos casos do trabalho, o teste com acetato de leuprorrelina mostrou efetividade laboratorial em um primeiro momento (LH após 2 horas de teste de 5,16 UI/L). No entanto, quando o teste

foi repetido, para estudo de reprodutibilidade, o LH após 2 horas de teste foi para 8,07 UI/L. Assim, a dose do aGnRH dessa paciente também foi ajustada para cada 21 dias. Esse caso ilustra o achado de baixa reprodutibilidade do nível de LH com 2 horas após a administração de acetato de leuprorrelina.

Outro assunto abordado pelo trabalho foi se houve uma correlação entre a efetividade clínica e laboratorial do tratamento e a dose de acetato de leuprorrelina por quilograma de peso das pacientes. Na literatura existe uma variação muito grande entre a razão dose/peso utilizada ao início do tratamento. Os norte-americanos iniciam a terapia com uma dose média de 300 µg/Kg a cada 28 dias (KLEIN et al., 2001; BADARU et al., 2006; LEE et al., 2011), enquanto europeus, asiáticos e países latino-americanos usam doses menores, que variam de 75 a 120 µg/Kg (HEGER et al., 1999; LAZAR et al., 2001; MERICQ et al., 2006; PASQUINO et al., 2008; BRITO et al., 2008; BORGES et al., 2015). Tanaka et al. demonstraram que doses tão baixas quanto 30 µg/Kg são capazes de bloquear o eixo gonadotrófico (TANAKA et al., 1991).

A dose/peso média ao início do tratamento nas pacientes estudadas foi de  $130 \pm 50$  µg/Kg, que caiu para cerca de  $112 \pm 39$  µg/Kg durante o tratamento, uma vez que não é rotina o ajuste de dose conforme a criança cresce. Alguns autores relatam esse ajuste na dose pelo peso, como Pasquino et al. (2008). Entretanto, não foi encontrada relação entre a dose de acetato de leuprorrelina pelo peso e efetividade do tratamento, seja ela clínica ou laboratorial. Assim, a dose inicial de 3,75 mg, a cada 28 dias é suficiente para o bloqueio puberal na maioria das pacientes e existem outros fatores que contribuem para o sucesso do tratamento. A determinação de quais fatores estão correlacionados com a efetividade clínica e laboratorial do tratamento requer estudos adicionais.

### **9.3. VALORES DE CORTE DO TESTE DE ESTÍMULO COM ACETATO DE LEUPRORRELINA QUE INDICAM BLOQUEIO LABORATORIAL**

Como mencionado anteriormente, o valor de corte para o LH, 2 horas após a leuprorrelina, menor que 6,6 UI/L era o utilizado no ambulatório de endocrinologia da UFTM como critério de efetividade laboratorial do tratamento (BRITO et al., 2004). No entanto, esse valor foi encontrado utilizando o método de IFMA e, atualmente, o laboratório da UFTM utiliza um método mais sensível, o ECLIA. Além disso, outros trabalhos da literatura utilizam valores

de corte menores para o LH estimulado como indicativos de bloqueio do eixo gonadotrófico. Esses valores, sugeridos de forma empírica, variam de 1,75 UI/L a 4,0 UI/L e são dosados com menos de 60 minutos de teste (MERICQ et al., 2006; BADARU et al., 2006; NEELY et al., 2010; LEE et al., 2011). De fato, esse assunto é tão controverso que o consenso do uso de aGnRH em crianças da Academia Americana de Pediatria nem sugere um valor de corte para o LH estimulado que indique efetividade do tratamento (CAREL et al., 2009).

Com a finalidade de determinar valores de corte das variáveis do teste de efetividade com a leuprorrelina, as pacientes foram avaliadas de forma individual. Os parâmetros clínicos avaliados foram regressão ou manutenção dos caracteres sexuais segundo Tanner, queda da VC, diminuição ou não avanço do  $\Delta$  IO-IC, ausência de piora da PEF. A PEF considerada foi a calculada utilizando os valores de IO compatível da tabela confeccionada por Bayley-Pinneau, pois foi demonstrado que o cálculo utilizando IO avançada superestima a previsão de estatura final (KAULI et al., 1997; BRITO et al., 2008). Foi considerado bom controle clínico quando todos os parâmetros analisados apresentaram melhora (ou não apresentaram piora). Isso ocorreu em 10 pacientes. No caso 18, apesar de a VC não ter diminuído, ela se manteve em 0,5 cm/mês e os demais parâmetros clínicos melhoraram de forma evidente. Assim, ela também foi considerada como clinicamente bloqueadas. Ao todo, a efetividade clínica do tratamento foi atribuída a onze pacientes estudadas.

Inicialmente, foi avaliado se há uma concordância entre a melhora clínica e o valor de LH após 2 horas de teste menor que 6,6 UI/L. A análise estatística mostrou que essa concordância existe, em uma intensidade moderada. Assim, a necessidade de encontrar um valor de LH estimulado, determinante de controle laboratorial, com maior acurácia, pelo método ECLIA, foi reforçada.

Através da confecção de curvas ROC, foi possível calcular esses valores de corte, ao comparar o teste da leuprorrelina das pacientes com bom controle clínico com os testes das pacientes sem controle clínico. Para o estradiol basal, valores  $\leq 5,0$  pg/ml são compatíveis com bloqueio gonadal, com sensibilidade de 91,7%, especificidade de 50,0% e significância estatística ( $p = 0,032^*$ ). Muitos especialistas dosam de rotina os esteroides sexuais como monitoramento do tratamento da PP, mas não há na literatura um consenso sobre qual o valor de corte para estradiol que indique bloqueio puberal (BAY et al., 2004; CAREL et al., 2009). Neely et al., em seu trabalho, realizou o aumento de dose do aGnRH caso o estradiol basal fosse maior que 5 pg/ml (NEELY, 2010).

Para o LH basal, valores  $\leq 0,35$  UI/L estão relacionados com bom controle clínico do tratamento, porém sem significância estatística. Por outro lado, o LH após 1 hora de teste  $\leq 3,64$  UI/L indica supressão do eixo gonadotrófico com 91,7% de sensibilidade e 75,0% de especificidade ( $p = 0,004^*$ ), assim como o LH após 2 horas de teste  $\leq 6,10$  UI/L, com 100% de sensibilidade e 66,7% de especificidade ( $p < 0,001^*$ ). Esses valores se aproximam dos sugeridos na literatura, que corresponde a 4,0 UI/L após 40 minutos de teste (BADARU et al., 2006) e 6,6 UI/L após 2 horas de teste (BRITO et al., 2004). É importante ressaltar que o número de pacientes utilizadas no trabalho foi pequeno. O mesmo estudo, com um número mais expressivo de participantes, poderia determinar valores de corte de LH estimulado mais confiáveis, principalmente se apresentassem maior especificidade. O LH não subiu mais que 6 UI/L nas pacientes bloqueadas (sensibilidade de 100%, especificidade de 58,3% e  $p < 0,001^*$ ). No entanto, o  $\Delta$  LH deve ser utilizado com cautela como parâmetro de monitorização do tratamento, pois ele não foi reproduzível.

A dosagem do FSH durante o teste com GnRH ou aGnRH é utilizada para o cálculo da razão LH/FSH e para avaliar seu comportamento como diagnóstico de PPC. Nos casos de PPP, o FSH não se eleva de forma significativa durante o teste, enquanto na PPC, sua elevação é mais expressiva (PESCOVITZ et al., 1988). Para determinar efetividade de tratamento, a dosagem de FSH também é realizada de rotina durante o teste, mas não existem referências quanto a valores que determinem supressão do eixo gonadotrófico. Esse trabalho demonstrou que as meninas com controle clínico apresentam níveis de FSH basal  $\leq 2,94$  UI/L, com sensibilidade de 100%, especificidade de 41,7%, porém sem significância estatística ( $p = 0,1772$ ). O FSH após 1 hora de teste  $\leq 5,43$  UI/L foi indicativo de bloqueio puberal, com 83,3% de sensibilidade e 75,0% de especificidade e significância estatística ( $p = 0,0236^*$ ), assim como o FSH após 2 horas de teste  $\leq 8,31$  UI/L, com sensibilidade de 83,3% e especificidade de 75,0% ( $p = 0,0042^*$ ). Apesar desses dados sugerirem que os valores de FSH estimulado também possam ser utilizados como critério de efetividade do tratamento, ele não passou no teste de reprodutibilidade e sua utilização deve ser bastante criteriosa. Mais uma vez observando que valores de corte com maior acurácia devem ser calculados através de estudos que incluam maior número de participantes.

A razão LH/ FSH estimulados em torno de 1,0 é utilizada como índice diagnóstico de PPC (PESCOVITZ et al., 1988). Entretanto, nenhum trabalho da literatura arriscou determinar valores de corte para essa razão que se correlacionem com efetividade do tratamento. Entre os resultados obtidos por esse estudo, foi observado que as meninas com bom

controle clínico, tenderam a apresentar LH/FSH basal  $\leq 0,27$ ; LH/FSH após 1 hora  $\leq 2,02$  e LH/FSH após 2 horas  $\leq 0,89$ . Infelizmente, nenhum desses valores mostrou significância estatística. Assim, a razão LH/FSH obtida no teste de efetividade com acetato de leuprorrelina deve ser interpretada com cautela e mais estudos são necessários para determinar se ela realmente possui algum papel como instrumento de controle do tratamento.

Para finalizar a análise das variáveis dosadas durante o teste de efetividade com acetato de leuprorrelina, foi estudado se os valores obtidos em pacientes com bloqueio puberal efetivo chega a se igualar a valores pré-púberes. Para responder essa questão, os testes realizados em pacientes com efetividade clínica foram comparados com os testes de pacientes controle, portadoras de telarca ou pubarca precoce isolada. Cada variável dosada pelo teste foi comparada de forma individual. Com exceção do estradiol basal e do FSH basal, que não mostraram diferença entre pacientes bloqueadas pelo tratamento e pacientes controle, todas as demais variáveis (LH basal, LH estimulado,  $\Delta$  LH, FSH estimulado e todos os tempos da razão LH/FSH) foram estatisticamente maiores em pacientes tratadas e bloqueadas com acetato de leuprorrelina. Dessa forma, o tratamento efetivo não resgata níveis pré-puberais de gonadotrofinas. Consequentemente, os valores de corte das variáveis obtidas pelo teste com acetato de leuprorrelina são diferentes para determinar diagnóstico de PPC e efetividade laboratorial do tratamento.

#### **9.4. EFETIVIDADE CLÍNICA E LABORATORIAL DO TRATAMENTO COM ACETATO DE LEUPRORRELINA 3,75 MG, A CADA 21 DIAS**

A literatura sugere que, caso o tratamento com leuprorrelina não esteja sendo efetivo, a dose da medicação deve ser aumentada. A dose de 3,75 mg a cada 28 dias, por exemplo, pode ser aumentada para 7,5 mg a cada 28 dias, que por sua vez, ainda pode passar para 11,25 mg a cada 28 dias, se necessário (BRITO et al., 2004; BADARU et al., 2006; NEELY et al., 2010; FIGUEIREDO; FIREMAN, 2017). No entanto, a aquisição de doses maiores da leuprorrelina pela SRS requer um processo demorado e burocrático. Além disso, a dosagem de leuprorrelina de 7,5 mg dificilmente é disponibilizada pelo SUS. Para contornar esse problema, o artifício utilizado no Ambulatório é diminuir o intervalo das doses da medicação para 21 dias.

O ajuste da dose do acetato de leuprorrelina para 3,75 mg, IM, a cada 21 dias, foi realizado em 5 pacientes do estudo. Uma delas teve sua medicação suspensa pela SRS com apenas 3 meses após o ajuste e sua reavaliação ficou prejudicada. Assim como realizado anteriormente, a reavaliação clínica dessas pacientes foi feita em um momento próximo ao novo teste de efetividade do tratamento. O tempo médio para essa reavaliação foi de  $6,8 \pm 3,3$  meses. Nesse momento, a IC média foi de 10 anos e 1 mês e a IO média foi de 12 anos.

Com o ajuste do tratamento, a VC apresentou uma queda adicional estatisticamente significativa até 9 meses após ajuste, que não se manteve com 12 meses do ajuste por motivo desconhecido. Com relação aos outros parâmetros clínicos, o número de pacientes que foram submetidas ao ajuste de tratamento foi muito pequeno para se estabelecer comparações com significância estatística. No entanto, observando-as individualmente, foi constatado que o Tanner regrediu ou se manteve em todas elas, assim como a VC. O  $\Delta$  IO-IC e a PEF pioraram em uma paciente, mesmo após a diminuição do intervalo entre as doses da medicação.

O novo teste de efetividade mostrou que todas as pacientes submetidas ao ajuste da medicação estavam laboratorialmente bloqueadas. O LH basal médio foi de  $0,47 \pm 0,29$  UI/L, com 1 hora de teste foi de  $2,56 \pm 0,56$  UI/L, com 2 horas de teste foi de  $3,41 \pm 0,87$  UI/L e o  $\Delta$  LH foi de  $2,94 \pm 0,78$  UI/L. Com exceção do LH basal, os demais valores foram menores que os valores de corte encontrados pelo trabalho. O FSH basal foi de  $1,22 \pm 0,49$  UI/L, após 1 hora de teste foi de  $3,38 \pm 1,07$  UI/L e após 2 horas foi de  $5,04 \pm 1,74$  UI/L. A razão LH/FSH basal foi de  $0,39 \pm 0,20$ , após 1 hora de teste foi de  $0,81 \pm 0,32$  e após 2 horas de teste foi de  $0,78 \pm 0,43$ . Todos esses valores foram menores do que as médias dosadas nos outros momentos do trabalho, com o uso do acetato de leuprorrelina 3,75 mg, a cada 28 dias.

Utilizando esses novos dados laboratoriais, as curvas ROC para determinar valores de corte das variáveis obtidas pelo teste de efetividade foram refeitas. O estradiol basal manteve o valor de corte  $\leq 5$  pg/ml, com sensibilidade de 92,9% e especificidade de 70,0% ( $p = 0,0010^*$ ). O valor de corte do LH basal foi  $\leq 0,97$  UI/L, porém, como observado anteriormente, não apresentou relevância estatística. O LH após 1 hora de teste manteve o valor de corte  $\leq 3,64$  UI/L, com sensibilidade de 92,9% e especificidade de 60,0%, porém sem diferença estatística ( $p = 0,1485$ ). O LH após 2 horas de teste também manteve seu valor de corte  $\leq 6,10$  UI/L, com sensibilidade de 100% e especificidade de 50% ( $p = 0,0108^*$ ). O  $\Delta$ LH teve seu valor de corte reduzido para  $\leq 3,73$  UI/L, com sensibilidade de 78,6%, e especificidade de 70,0% ( $p = 0,0026^*$ ). Assim, os valores de corte para o LH estimulado, que indicam bloqueio

gonadotrófico, foram confirmados, principalmente para o LH com 2 horas de teste. O novo valor proposto para o  $\Delta$  LH por ser mais rigoroso, apresenta menor sensibilidade, porém maior especificidade. É importante lembrar que o  $\Delta$  LH não foi reprodutível.

O novo valor de FSH basal foi  $\leq 1,72$  UI/L, com sensibilidade de 78,6% e especificidade de 60,0%, porém sem significância estatística. Os valores de FSH estimulados mantiveram os mesmos valores ( $\leq 5,43$  UI/L após 1 hora e  $\leq 8,31$  UI/L após 2 horas). No entanto, assim como para o LH, o valor obtido para o FSH colhido com 1 hora de teste não atingiu relevância estatística ( $p = 0,2279$ ), diferentemente do FSH colhido com 2 horas de teste ( $p = 0,0387^*$ ). Mais uma vez os valores de corte foram confirmados, sendo que o valor de corte para o FSH com 2 horas de teste apresenta maior evidência.

Para a razão LH/FSH, seu valor basal e com uma hora de teste foram os mesmos ( $\leq 0,27$  e  $\leq 2,02$  respectivamente), também sem significância estatística. Para LH/FSH com 2 horas de teste, o valor de corte foi reduzido para  $\leq 0,57$ , com prejuízo na sensibilidade (50,0%), mas com ganho em especificidade (80,0%) ( $p = 0,265$ ). Os novos achados reforçam a necessidade de estudos adicionais para avaliar o uso da razão LH/FSH como parâmetro de efetividade laboratorial do tratamento da PPC.

## **9.5 NECESSIDADE DE ESTENDER O TESTE COM ACETATO DE LEUPRORRELINA ATÉ 2 HORAS**

O teste de estímulo clássico com o acetato de leuprorrelina, tanto para diagnóstico de PPC, quanto para monitorização do tratamento, consiste na coleta de estradiol, LH e FSH antes da administração do medicamento e coleta de LH e FSH com uma e duas horas após a medicação. Para tornar o teste mais prático, rápido e econômico, muitos especialistas sugerem que ele seja realizado em apenas 2 tempos (antes e com até 60 minutos após a aplicação da leuprorrelina), principalmente quando utilizado para avaliar efetividade do tratamento (BHATIA et al., 2002; MERICQ et al., 2006; BADARU et al., 2006; NEELY et al., 2010; LEE et al., 2011).

Bhatia et al. demonstraram que a leuprorrelina, apesar de ser uma medicação de depósito e com liberação prolongada, apresenta partículas livres em sua preparação e é capaz de estimular a liberação das gonadotrofinas a partir de 7,5 minutos de sua aplicação. O pico do LH é sustentado entre 30 e 120 minutos e uma única medida nesse intervalo é suficiente para representar seu nível máximo após a administração da leuprorrelina. Por outro lado, o nível do FSH apresenta aumento progressivo até os 120 minutos (BHATIA et al., 2002).



Os níveis de LH e FSH nos diferentes tempos obtidos pelos testes de estímulo com leuprorrelina realizados nas pacientes do trabalho (para diagnóstico de PPC e para monitorização do tratamento) foram comparados entre si. Nos testes realizados para diagnóstico e para monitorização do tratamento, o LH basal mostrou diferença estatística em relação aos níveis de LH estimulado. Entretanto, as dosagens de LH com 1 e 2 horas de teste não apresentaram diferença estatística entre si. Isso reforça os achados de Bhatia et al.

O que não pode ser explicado pelo trabalho de Bhatia et al. é o fato de o valor de corte para o LH estimulado, que indica supressão gonadotrófica, encontrado com 1 hora de teste ter sido menor do que o valor encontrado para 2 horas de teste (3,64 UI/L e 6,10 UI/L, respectivamente). Vale a pena ressaltar que o valor de corte do LH para a segunda hora do teste apresentou relevância estatística nas duas vezes que foi obtido através da curva ROC, enquanto o LH com 1 hora de teste, apesar de ter seu valor de corte mantido nas duas ocasiões, só apresentou relevância estatística no primeiro momento.

Ainda em relação ao teste realizado para avaliar efetividade do tratamento, é importante lembrar que o LH com 2 horas de teste mostrou menor reprodutibilidade do que o LH basal e o LH com 1 hora. Fato esse que fortalece a sugestão de dispensar a segunda hora do teste. Assim, a dosagem do LH durante o teste de estímulo com a leuprorrelina pode ser realizado em apenas 2 tempos, principalmente quando se trata de monitorização do tratamento. Existem evidências que respaldam a coleta do LH com 1 hora, assim como há outras evidências que favorecem a dosagem do LH com 2 horas de teste. No entanto, cada tempo do teste possui um valor de corte diferente para o LH. Talvez pela praticidade e rapidez, considerando que o teste é realizado em crianças, a melhor opção seja coletar o LH com apenas 1 hora de teste.

O FSH e a razão LH/FSH apresentaram comportamento diferente nos testes de estímulo realizados para os dois propósitos. Para diagnóstico de PPC, o FSH e a razão LH/FSH mostraram diferença estatística entre os níveis basais e estimulados, mas os níveis estimulados (com 1 e 2 horas) não tiveram diferença entre si. No entanto, nos testes realizados para monitorização do tratamento, o FSH e a razão LH/FSH foram diferentes em todos os tempos do teste. Esse último comportamento, na verdade, é o esperado segundo as observações de Bhatia et al., uma vez que os níveis de FSH se mantêm em ascensão até 2 horas de teste. Fato também esperado é o de que o valor de corte para o FSH calculado na primeira hora de teste ter sido menor do que o valor de corte calculado para a segunda hora (5,43 UI/L e 8,31 UI/L, respectivamente).

Apesar de o trabalho ter encontrado valores de corte para o FSH estimulado que indiquem supressão gonadotrófica, os níveis de FSH estimulados não foram reprodutíveis.

Além disso, a coleta de FSH com até 1 hora não é suficiente para flagrar o pico máximo desse hormônio. Por isso, o uso dos níveis do FSH para monitorização do tratamento ainda não é respaldado por evidências científicas satisfatórias.

### **9.6. VALORES DE CORTE DO TESTE DE ESTÍMULO COM ACETATO DE LEUPRORRELINA QUE INDICAM DIAGNÓSTICO DE PPC**

Os valores de corte do LH para diagnóstico de PPC são menos polêmicos do que os valores de corte para a monitorização do tratamento. Ainda assim, diferentes autores sugerem diferentes valores de corte. Para o LH basal, Resende et al., sugerem que valores maiores que 0,2 UI/L (dosados por ICMA) indicam reativação do eixo gonadotrófico, enquanto Lee et al., abaixaram esse valor para 0,1 UI/L (usando ECLIA). O Protocolo Clínico de PPC do MS (2017) utiliza o valor de corte para o LH basal de 0,30 UI/L como púbere, porém por método ICMA. Em relação aos valores de corte para o LH estimulado, o exame padrão-ouro é o teste com o GnRH agudo (Relefact®, 100 µg, IV). Com o surgimento de métodos laboratoriais mais sensíveis, o pico de LH maior que 3,3 a 5,0 UI/L indica puberdade no teste com GnRH agudo (RESENDE et al., 2007; BORGES et al.; 2008; LEE et al., 2013). Como a aquisição do Relefact® se tornou difícil, o diagnóstico de PPC é muitas vezes realizado através do teste de estímulo com o análogo do GnRH (acetato de leuprorrelina). Para esse teste, o valor de corte sugerido para o LH estimulado, utilizando ECLIA, é de 8,0 UI/L (FREIRE et al., 2013).

Com a finalidade de encontrar valores de corte para diagnóstico de PPC, através do teste com aGnRH e utilizando o método laboratorial ECLIA, foi selecionado um grupo controle. Esse grupo foi formado por 11 pacientes com pubarca ou telarca isolada e que tiveram o diagnóstico de PPC descartado. A IC média dessas meninas foi de 6 anos e 2 meses e a IO média de 7 anos e 4 meses, com  $\Delta$  IO-IC médio de cerca de 17 meses. Assim, as pacientes do grupo controle eram mais novas e tinham avanço de IO mais discreto do que as meninas tratadas por PPC. Além disso, elas também apresentavam menor desenvolvimento dos caracteres sexuais segundo Tanner.

A VC média no grupo controle foi de 0,62 cm/mês, que é menor do que a VC média das meninas ao início do tratamento (0,75 cm/mês), no entanto, é relativamente alta (maior que 0,5 cm/mês). A VC média do grupo controle foi elevada devido ao fato de 2 meninas, que eram mais velhas, terem apresentado VC alta. As demais meninas, tinha VC em torno de 0,5 cm/mês no momento da avaliação.

O grupo controle mostrou maior peso e IMC médios. Provavelmente, o excesso de peso levou à impressão de que essas meninas tinham desenvolvido telarca. Mas, na realidade, se tratava de lipomastia, pois a PPC não foi confirmada. Por outro lado, os dados referentes a estatura foram muito semelhantes entre os dois grupos.

Os exames complementares iniciais realizados nas pacientes do grupo controle descartaram doenças tireoidianas. O ultrassom pélvico revelou que elas tinham volume uterino menor do que o das meninas em tratamento para PPC ( $2,3 \pm 1,1 \text{ cm}^3$  e  $6,8 \pm 3,6 \text{ cm}^3$ , respectivamente), além de menor volume ovariano ( $1,2 \pm 0,8 \text{ cm}^3$  versus  $1,8 \pm 1,1 \text{ cm}^3$ ). O LH basal médio foi de  $0,26 \pm 0,38 \text{ UI/L}$  (contra  $2,77 \pm 4,36 \text{ UI/L}$  no grupo tratado); o FSH basal médio foi de  $1,61 \pm 1,33 \text{ UI/L}$  (contra  $5,56 \pm 3,58 \text{ UI/L}$ ) e o estradiol basal médio foi de  $10,31 \pm 10,60 \text{ pg/ml}$  (contra  $29,42 \pm 20,75 \text{ pg/ml}$ ).

Em todas as pacientes do grupo controle, o diagnóstico de PPC foi descartado através do teste de estímulo com acetato de leuprorrelina. Pelo teste, o LH basal médio foi de  $0,12 \pm 0,11 \text{ UI/L}$  (versus  $4,86 \pm 3,10 \text{ UI/L}$  no grupo tratado), o LH médio com 1 hora de teste foi de  $1,66 \pm 0,80 \text{ UI/L}$  (versus  $32,05 \pm 21,38 \text{ UI/L}$ ), o LH médio com 2 horas de teste foi de  $2,04 \pm 0,87 \text{ UI/L}$  (versus  $27,17 \pm 14,75 \text{ UI/L}$ ) e o  $\Delta \text{ LH}$  foi de  $1,86 \pm 0,99 \text{ UI/L}$  (versus  $28,25 \pm 19,15 \text{ UI/L}$ ). Assim, os valores de LH dosados no grupo controle foram significativamente menores do que aqueles dosados no grupo tratado e não atingiram os valores de corte propostos para diagnóstico de PPC.

Para as médias do FSH, os valores foram: basal de  $1,82 \pm 1,05 \text{ UI/L}$  (versus  $6,41 \pm 2,23 \text{ UI/L}$ ), com 1 hora de teste de  $8,98 \pm 4,85 \text{ UI/L}$  (versus  $14,54 \pm 5,44$ ) e com 2 horas de teste de  $14,04 \pm 5,77 \text{ UI/L}$  (versus  $15,81 \pm 4,70 \text{ UI/L}$ ). Exceto para o FSH basal, esses valores foram semelhantes em ambos os grupos. Isso pode ser devido ao fato de algumas meninas do grupo controle terem o diagnóstico de telarca precoce isolada. Um dos mecanismos propostos para explicar a telarca precoce consiste na reativação transitória e parcial do eixo gonadotrófico, com secreção predominante de FSH (PASQUINO et al., 1980; ILICKI et al., 1984; PESCOVTZ et al., 1988; GARIBALDI et al., 1993).

Por fim, a razão LH/FSH basal média nas pacientes do grupo controle foi de  $0,12 \pm 0,15$  (versus  $0,73 \pm 0,35$ ); com 1 hora de teste, foi de  $0,73 \pm 0,35$  (versus  $2,00 \pm 0,95$ ) e após 2 horas de teste foi de  $0,18 \pm 0,11$  (versus  $1,65 \pm 0,61$ ). Como era de se esperar, o grupo controle apresentou valores da razão LH/FSH menores do que a do grupo de pacientes tratadas, principalmente na segunda hora do teste. O LH médio das pacientes sem diagnóstico de PPC foi mais baixo, por outro lado, o FSH foi semelhante, especialmente na segunda hora do teste, ilustrando os achados de Bhatia et al.

Os testes de estímulo com acetato de leuprorrelina das pacientes do grupo controle foram então analisados juntamente com os testes realizados para diagnóstico nas meninas do grupo em tratamento para, através de curvas ROC, determinar valores de corte para diagnóstico de PPC. O nível de estradiol basal compatível com estímulo gonadal foi  $> 12,8$  pg/ml, com 100% de sensibilidade e 100% de especificidade ( $p < 0,0001^*$ ). O LH basal que corresponde a estímulo gonadotrófico foi  $> 0,10$  UI/L, com 100% de sensibilidade e 90,9% de especificidade ( $p < 0,0001^*$ ), exatamente o valor de corte sugerido por Lee et al. (2013). Para o LH após 1 hora, o valor de corte foi de 2,66 UI/L e após 2 horas, foi de 3,34 UI/L (sensibilidade de 100%, especificidade de 100% e  $p < 0,0001^*$  para ambos). Esses valores são muito menores do que o proposto por Freire et al. ( $> 8,0$  UI/L), e do que o valor sugerido para o teste com o próprio GnRH ( $> 5,0$  UI/L – LEE et al., 2013). Por outro lado, se aproximam muito do valor proposto por Resende et al., de 3,3 UI/L e de Borges et al., de 3,5 a 4,5 UI/L. Não existem valores de referência para o  $\Delta$  LH que indique reativação do eixo gonadal. Esse trabalho encontrou que  $\Delta$  LH  $> 3,24$  UI/L é compatível com PPC, com 100% de especificidade e 100% de sensibilidade ( $p < 0,0001^*$ ).

Atualmente acredita-se que a dosagem isolada do FSH não é suficiente para determinar o início da puberdade e, como mencionado anteriormente, seus valores podem estar elevados nos casos de telarca precoce isolada (PASQUINO et al., 1980; ILICKI et al., 1984; PESCOVTZ et al., 1988; GARIBALDI et al., 1993). A análise estatística desse trabalho mostrou que meninas com PPC apresentam FSH basal  $> 2,79$ , com 100% de sensibilidade e 90,9% de especificidade ( $p < 0,0001^*$ ). O FSH após 1 hora de teste também se mostrou diferente entre os grupos e seu valor de corte foi  $> 12,5$  UI/L, com sensibilidade de 72,7% e especificidade de 90,9% ( $p = 0,0034^*$ ). Entretanto, com 2 horas de teste, apesar de o cálculo do valor de corte do FSH ter sido  $> 15,7$ , ele não apresentou relevância estatística ( $p = 0,684$ ), além de possuir uma sensibilidade baixa (45,5%). Assim, como o pico do FSH ocorre apenas com 2 horas da administração do acetato de leuprorrelina, não foi possível obter um valor de corte confiável para o FSH estimulado para diagnóstico de PPC. O que se pode concluir é que seus níveis se elevam de forma mais rápida em meninas púberes do que nos controles.

O FSH também é dosado no teste de estímulo para a realização da razão LH/FSH. Os valores de corte para essa razão, calculados no trabalho, tiveram relevância estatística ( $p < 0,000^*$  para todos), com sensibilidade e especificidade altas. Seus valores foram  $> 0,16$  para o basal,  $> 0,54$  para 1 hora e  $> 0,43$  para 2 horas. Desse modo, a razão LH/FSH mostrou ser uma ferramenta útil para o diagnóstico de PPC e seus valores são menores do que o proposto por PESCOVITZ et al. (1988).

## 10. CONCLUSÃO

O tratamento com acetato de leuprorrelina 3,75 mg, IM, a cada 28 dias foi efetivo na maioria das meninas com PPC. Quando não houve bloqueio clínico e/ou laboratorial, a diminuição do intervalo entre as doses para 21 dias foi suficiente para reverter o quadro. As participantes do trabalho mostraram regressão ou manutenção dos estágios de desenvolvimento dos caracteres sexuais segundo Tanner, assim como redução da velocidade de crescimento, que permaneceu bloqueada por, pelo menos, 12 meses. Apesar da diferença entre idade óssea e idade cronológica não ter apresentado uma redução estatisticamente significativa, muitas pacientes, quando analisadas individualmente, mostraram essa redução, especialmente após ajuste de dose. Durante o tratamento, não houve melhora da previsão de estatura final, o que não deixa de ser um evento esperado, uma vez que houve redução importante da velocidade de crescimento, não acompanhada de uma diminuição expressiva do  $\Delta$  IO-IC. No entanto, isso não significa que as pacientes não atinjam estatura final satisfatória. Outro resultado do tratamento foi a tendência no aumento no índice de massa corporal, mas que também não chegou a atingir significância estatística rigorosa.

O teste de estímulo com acetato de leuprorrelina, realizado para avaliar efetividade laboratorial do tratamento, revelou ser confiável, pois suas principais variáveis utilizadas para interpretação foram reprodutíveis. Usando o valor de corte de LH, 2 horas após a administração da medicação,  $< 6,6$  UI/L, proposto por Brito et al. (2004), o teste apresentou uma correlação de intensidade moderada com a evolução dos parâmetros clínicos. A partir dos dados clínicos e laboratoriais das pacientes estudadas, novos valores de corte para o teste foram então calculados, levando em consideração que as dosagens hormonais foram analisadas por ECLIA. Estradiol basal  $\leq 5,0$  pg/ml, LH após 1 hora de teste  $\leq 3,64$  UI/L e o LH após 2 horas de teste  $\leq 6,10$  UI/L foram compatíveis com bloqueio do eixo hipotálamo-hipófise-gonadal, com boa sensibilidade e especificidade, além de significância estatística. Os valores de corte para o LH basal e para o  $\Delta$  LH foram  $\leq 0,35$  UI/L e  $\leq 6,0$  UI/L, mas eles devem ser utilizados com muita cautela, pois o primeiro não apresentou relevância estatística e o segundo não foi reprodutível.

Foi observado que pacientes com bloqueio clínico apresentaram FSH basal  $\leq 2,94$  UI/L; FSH após 1 hora  $\leq 5,43$  UI/L e FSH após 2 horas  $\leq 8,31$  UI/L. No entanto, o FSH

basal não apresentou relevância estatística e os níveis de FSH estimulados não foram reprodutíveis. Apesar de a razão LH/FSH ter sido reprodutível em todos os tempos, seus valores de corte para definir bloqueio puberal não apresentaram relevância estatística. Eles foram: basal  $\leq 0,27$ ; após 1 hora  $\leq 2,02$  e após 2 horas  $\leq 0,89$ . Assim, a razão LH/FSH obtida no teste de efetividade com acetato de leuprorrelina deve ser interpretada com cautela e mais estudos são necessários para determinar se ela realmente possui algum papel como instrumento de controle do tratamento. Por hora, foi possível concluir que a dosagem do FSH, durante o teste de efetividade com acetato de leuprorrelina, é dispensável.

Para monitorização do tratamento, não é necessário a coleta do LH em 3 tempos. O LH colhido com uma hora de teste mostrou maior reprodutibilidade, enquanto o valor de corte para LH colhido com duas horas de teste apresentou relevância estatística nas duas vezes em que foi calculado. Considerando que o teste é realizado em crianças, rapidez e praticidade são qualidades importantes e a coleta do LH basal e com 1 hora de teste parece ser a melhor opção. É importante ressaltar que caso seja optado por colher o LH com 2 horas de teste, seu valor de corte é diferente.

Os valores de corte para diagnóstico de PPC, através do teste de estímulo com acetato de leuprorrelina e utilizando o método laboratorial ECLIA, foram  $> 12,8$  pg/ml para o estradiol basal,  $> 0,10$  UI/L para o LH basal,  $2,66$  UI/L para o LH após 1 hora de teste,  $3,34$  UI/L para LH após 2 horas de teste e  $> 3,24$  UI/L para  $\Delta$  LH. Para o FSH, os valores de corte foram: basal  $> 2,79$ , após 1 hora  $> 12,5$  UI/L e após 2 horas  $> 15,7$ . Por fim, os valores de corte para a razão LH/FSH foram de  $> 0,16$  para o basal,  $> 0,54$  para 1 hora e  $> 0,43$  para 2 horas. Com exceção do FSH com 2 horas de teste, todos os valores tiveram boa sensibilidade, especificidade e relevância estatística. A reprodutibilidade não foi estudada para o teste da leuprorrelina como diagnóstico. Assim, os valores de corte são menores do que os comumente usados para diagnóstico de PPC e mais estudos são necessários para esclarecer se o teste realizado para esse propósito necessita ser estendido até 2 horas.

## 11. LIMITAÇÕES DO ESTUDO

A principal limitação do trabalho consistiu no pequeno número de pacientes estudadas. O número de participantes não foi maior por diversos motivos. Em primeiro lugar, a PPC é uma doença de baixa prevalência e mesmo um centro de referência grande, como a UFTM, não possui muitos casos em acompanhamento. Os trabalhos sobre esse assunto que apresentam um grande número de casos são, em sua grande maioria, multicêntricos. Além disso, em um país com tantas dificuldades socioeconômicas, é esperado que muitas crianças com PPC não sejam sequer diagnosticadas e encaminhadas pelos serviços de atenção básica à saúde para tratamento adequado.

Outro fator limitante, que contribuiu para o número reduzido de pacientes estudadas, foi o tempo para a realização do trabalho. Como ele foi realizado durante o período do curso de pós-graduação para mestrado, o tempo para coleta e análise dos dados se restringiu a dois anos. Isso também justifica o fato das pacientes não terem sido estudadas após o fim do tratamento. No entanto, esse trabalho pode servir como base para projetos futuros.

Por fim, tanto o início quanto o fim do tratamento para PPC não dependem apenas dos médicos que atendem no Ambulatório de Crescimento e Desenvolvimento da Disciplina de Endocrinologia da UFTM, pois o fornecimento do acetato de leuprorrelina é controlado pela Secretaria Regional de Saúde. Assim, além da demora para o início e ajuste (quando necessário) do tratamento, algumas vezes ele foi interrompido antes que as pacientes pudessem ser reavaliadas.

## 12. CONSIDERAÇÕES FINAIS

Os resultados desse trabalho permitem a recomendação de um protocolo para monitorização da efetividade clínica e laboratorial do tratamento com análogos de GnRH em meninas com PPC. Uma vez instituído o tratamento, a cada consulta ambulatorial (que ocorre trimestralmente) deve ser avaliado o estágio puberal segundo a classificação de Tanner (MARSHALL; TANNER, 1969) e calculado a velocidade de crescimento (VC). Com o tratamento, é esperado a manutenção ou regressão do estágio puberal, assim como queda da VC.

A cada 6 meses, deve ser solicitada a idade óssea (IO), para os cálculos do  $\Delta$  IO-IC e da previsão de estatura final (PEF). O  $\Delta$  IO-IC deve se manter ou diminuir e a PEF deve se manter ou aumentar. A coleta do estradiol basal também é sugerida e seus níveis não devem ultrapassar 5 pg/ml para contribuir como parâmetro de efetividade.

Além disso, a cada 6 meses, deve ser realizado um teste de efetividade laboratorial com o acetato de leuprorrelina. A coleta do LH basal é opcional, pois tanto seu valor de corte para efetividade ( $\leq 0,35$  UI/L), quanto o cálculo do  $\Delta$  LH não apresentaram evidência científica suficiente para serem usados como ferramentas de monitorização do tratamento. No entanto, valores de LH, dosados 1 hora após a administração do acetato de leuprorrelina, maiores que 3,64 UI/L indicam necessidade de ajuste da dose da medicação. As dosagens dos níveis de FSH durante o teste são desnecessárias.



### 13. BIBLIOGRAFIA

ABASSI, V. Growth and normal puberty. **Pediatrics**, v. 102, p. 507-511, 1998.

ABREU, A. P.; DAUBER, A.; MACEDO, D. B.; NOEL, S. D.; BRITO, V. N.; GILL, J. C.; CUKIER, P.; THOMPSON, I.R.; NAVARRO, V. M.; GAGLIARDI, P. C.; RODRIGUES, T.; KOCHIC, C.; LONGUI, C. A.; BECKERS, D.; DE ZEGHER, F.; MONTENEGRO, L. R.; MENDONCA, B. B.; CARROLL, R. S.; HIRSCHHORN, J. N.; LATRONICO, A. C.; KAISER, U. B. Central precocious puberty caused by mutations in the imprinted gene MKRN3. **The New England Journal of Medicine**, v. 368, p. 2467–2475, 2013.

ABREU, A. P.; KAISER, U. B. Pubertal development and regulation. **The Lancet Diabetes & Endocrinology**, v. 4, n.3, p. 254-264.

ANDERSON, S.E.; MUST, A. Interpreting the continued decline in the average age at menarche: results from two nationally representative surveys of U.S. girls studied 10 years apart. **Journal of Pediatrics**, v. 147, p. 753-760, 2005.

ANNAMALAI, J.; NAMASIVAYAM, V. Endocrine disrupting chemicals in the atmosphere: Their effects on humans and wildlife. **Environment International**, v. 76, p. 78-97, 2015.

ANTONIAZZI, F.; ZAMBONI, G.; BERTOLDO, F. et al. Bone mass at final height in precocious puberty after gonadotropin-releasing hormone agonist with and without calcium supplementation. **The Journal Clinical Endocrinology & Metabolism**, v. 88, n. 3, p. 1096–1101, 2003.

ARRIGO, T.; CISTERNINO, M.; GALLUZZI, F. et al. Analysis of the factors affecting auxological response to GnRH agonist treatment and final height outcome in girls with idiopathic central precocious puberty. **European Journal of Endocrinology**, v. 141, n. 2, p. 140–144, 1999.

ASAVOAIE, C.; FUFUZAN, O.; COSARCA, M. Ovarian and uterine ultrasonography in pediatric patients. Pictory assay. **Medical Ultrason**, v. 16, n. 2, p. 160-167, 2014.

AUCHUS, R.; RAINEY, W. Adrenarche – physiology, biochemistry and human disease. **Clinical Endocrinology**, v. 60, p. 288–296, 2004.

BADARU, A. WILSON, D. M.; BACHRACH, L. K.; FECHNER, P.; GANDRUD, E. D.; WINTERGERST, K.; CHI, C.; KLEIN, K. O.; NEELY, E. K. Sequential comparisons of one-month and three-month depot leuprolide regimens in central precocious puberty. **The Journal Clinical Endocrinology & Metabolism**, v. 91, n. 5, p. 1862-1867, 2006.

BARR, V. A.; MALIDE, D.; ZARNOWSKI, M. J., et al. Insulin stimulates both leptin secretion and production by rat white adipose tissue. **Endocrinology**, v.138, p. 4463–4472, 1997.

BAY, C.; ANDERSSON, A-M.; SKAKKEBAEK, N. E. Estradiol levels in prepuberal boys and girls- analytical challenges. **International Journal of Andrology**, v. 27, n. 5, p. 266-273, 2004.

BAYLEY, N.; PINNEAU, S. R. Tables for predicting adult height from skeletal age: revised for use with the Greulich-Pyle hand standards. **Journal of Pediatrics**, v. 40, n. 4, p. 423-441, 1952.

BERTELLONI, S.; BARONCELLI, G. I.; SORRENTINO, M. C.; PERRI, G.; SAGGESE, G. Effect of central precocious puberty and gonadotropin-releasing hormone analogue treatment on peak bone mass and final height in females. **European Journal of Pediatrics**, v. 157, n. 5, p. 363-367, 1998.

BHATIA, S.; NEELY, E. K., WILSON, D. M. Serum luteinizing hormone rises within minutes after depot leuprolide injection: implication for monitoring therapy. **Pediatrics**, v. 109, n. 2, p. 1-6, 2002.

BIRO, F. M.; LUCKY, A.W.; HUSTER, G.A.; MORRISON, J.A. Pubertal staging in boys. **Journal of Pediatrics**, v.127, p. 100-102, 1995.

BORDINI, B.; ROSENFELD, R. L. Normal Pubertal Development: Part I: The Endocrine Basis of Puberty. **Pediatrics in Review**, v. 32; p. 223-229, 2011.

BORGES, M. F.; PACHECO, K. D.; OLIVEIRA, A. A.; RITA, C. V. C.; RESENDE, E. A. M.; LARA, B. H. J.; FERREIRA, B. P. Premature thelarche: clinical and laboratorial assessment by immunochemiluminescent assay. **Arquivos Brasileiros de Endocrinologia e Metabologia**, v. 51, n. 1, p. 93-100, 2008.

BORGES, M. F.; FRANCISCON, P. M.; CAMBRAIA, T. C.; OLIVEIRA, D. M.; FERREIRA, B. P.; RESENDE, E. A. M. R.; PALHARES, H. M. C. Evolution of central precocious puberty treatment with GnRH analogue at the Triangulo Mineiro Federal University (UFTM). **Arquivos Brasileiro de Endocrinologia e Metabologia**, v. 59, n. 6, p. 515-522, 2015.

BRADY, L. S. et al. Altered expression of hypothalamic neuropeptide mRNAs in food-restricted and food-deprived rats. **Neuroendocrinology**, v. 52, p. 441-447, 1990.

BRENT, G. A.; DAVIES, T. F. Hypothyroidism and Thyroiditis. In: MELMED, S. (Org) et al. **Williams Textbook of Endocrinology**. 12. ed. Philadelphia: Elsevier Saunders, 2011. p.406-437.

BRITO, V. N.; BATISTA, M.C.; BORGES, M. F., et al. Diagnostic value of fluorometric assays in the evaluation of precocious puberty. **The Journal Clinical Endocrinology & Metabolism**, v. 84, p. 3539-3544, 1999.

BRITO, V. N.; LATRONICO, A. C.; ARNHOLD, I. J. P.; MENDONCA, B. B. A single luteinizing hormone determination 2 hours after depot leuprolide is useful for therapy monitoring of gonadotropin-dependent precocious puberty in girls. **The Journal Clinical Endocrinology & Metabolism**, v. 89, n. 9, p. 4338-4342, 2004.

BRITO, V. N.; LATRONICO, A. C.; ARNHOLD, I. J. P.; MENDONÇA, B. B. Update on the etiology, diagnosis and therapeutic management of sexual precocity. **Arquivos Brasileiros de Endocrinologia e Metabologia**, v. 52, n. 1, p. 18-31, 2008.

BRITO, V. N.; LATRONICO, A. C.; CUKIER, P.; TELES, M. G.; SILVEIRA, L. G.; ARNHOLD, I. J. P.; MENDONÇA, B. B. Factors determining normal adult height in girls with gonadotropin-dependent precocious puberty treated with depot gonadotropin-releasing hormone analogs. **The Journal Clinical Endocrinology & Metabolism**, v. 93, n. 7, p. 2662-2669, 2008.

BRITO, V. N.; SPINOLA-CASTRO, A. M.; KOCHI, C.; et al. Central precocious puberty: revising the diagnosis and therapeutic management. **Archives of Endocrinology and Metabolism**, v. 60, n. 2, p. 163-172, 2016.

CAREL, J. C.; ROGER, M.; ISPAS, S. et al. Final height after long-term treatment with triptorelin slow-release for central precocious puberty: importance of statural growth after interruption of treatment. **The Journal Clinical Endocrinology & Metabolism**, v. 84, n. 6, p. 1973-1978, 1999.

CAREL, J. C.; LÉGER, J. Clinical practice. Precocious puberty. **The New England Journal of Medicine**, v. 358, n.22, p. 2366-2377, 2008.

CAREL, J. C.; EUGSTER, E. A.; ROGOL, A.; GHIZZONI, L.; PALMERT, M. R., et al. Consensus statement on the use of gonadotropin-releasing hormone analogs in children. **Pediatrics**, v. 123, p. 752-762, 2009.

CASANUEVA, F. F; DIEGUEZ, C. Neuroendocrine regulation and actions of leptina. **Neuroendocrinology**, v. 20, p. 317-363, 1999.

CHALUMEAU, M.; HADJIATHANASIOU, C. G.; NG, S. M. et al. Selecting girls with precocious puberty for brain imaging: validation of European evidence-based diagnosis rule. **Journal of Pediatrics**, v. 143, n. 4, p. 445-450, 2003.

CISTERNINO, M.; ARRIGO, T.; PASQUINO, A. M, et al. Etiology and age incidence of precocious puberty in girls: a multicentric study. **Journal of Pediatric Endocrinology and Metabolism**, v. 13, n.1, p. 695-701, 2000.

COLMENARES, A.; GUNCZLER, P.; LANES, R. Higher prevalence of obesity and overweight without an adverse metabolic profile in girls with central precocious puberty compared to girls with early puberty, regardless of GnRH analogue treatment. **International Journal of Pediatric Endocrinology**, v. 5, p. 1-7, 2014.

CONN, P. M.; CROWLEY, W. F. JR. Gonadotropin-releasing hormone and its analogs. **Annual Review of Medicine**, v. 45, p. 391-405, 1994.

DEPPEN, A.; JEANNIN, A.; MICHAUD, P. A.; ALSAKER, F.; SURIS, J. C. Subjective pubertal timing and health-compromising behaviours among Swiss adolescent girls reporting an on-time objective pubertal timing. **Acta Paediatrica Scandinavica**, v. 101, p. 868-872, 2012.

DELLA MANA, T.; SETIAN, N.; DAMIANI, D.; KUPERMAN, H.; DICHTCHEKENIAN, V. Prematura thelarche: identification of clinical and laboratory data for the diagnosis of precocious puberty. **Revista do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de São Paulo**, v. 57, p. 49-54, 2002.

DE SANCTIS, V.; CORRIAS, A.; RIZZO V, et al. Etiology of central precocious puberty in males: the results of the Italian Study Group for Physiopathology of Puberty. **Journal of Pediatric Endocrinology and Metabolism**, v.13, n. 1, p. 687–693, 2000.

DOWNING, J.; BELLIS, M. A.; Early pubertal onset and its relationship with sexual risk taking, substance use and anti-social behaviour: a preliminary cross-sectional study. **BMC Public Health**, v. 9, p. 1-11, 2009.

DUMIC, M.; TAJIC, M.; MARDESIC, D.; KALAFATIC, Z. Premature thelarche: a possible adrenal disorder. **Archives of Disease in Childhood**, v. 57, p. 200-203, 1982.

ELKS, C. E.; ONG, K. K.; SCOTT, R. A.; VAN DER SCHOUW Y. T, et al. Age at menarche and type 2 diabetes risk: The EPIC-Inter- Act study. **Diabetes Care**, v. 36, p. 3526–3534, 2013.

ESTRADA, K. M. et al. Neuropeptide Y (NPY) delays the oestrogen-induced luteinizing hormone (LH) surge in the ovariectomized ewe: further evidence that NPY has a predominant negative effect on LH secretion in the ewe. **Journal of Neuroendocrinology**, v. 15, p.1011–1020, 2003.

FERNANDEZ-FERNANDEZ, R et al. Ghrelin effects on gonadotropin secretion in male and female rats. **Neuroscience Letter**, v. 362, p. 103–107, 2004.

FIGUEIREDO, F. A.; FIREMAN, M. A. A. Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas da Puberdade Precoce Central. MINISTÉRIO DA SAÚDE, SECRETARIA DE ATENÇÃO À SAÚDE. Portaria conjunta nº 3, de 8 de junho de 2017.

FISCHBEIN, S. Intra-pair similarity in physical growth of monozygotic and of dizygotic twins during puberty. **Annals of Human Biology**, v.4, p. 417–430, 1977.

DE FERRAN, K.; PAIVA, I. A.; GARCIA, S.; GAMA MDE, P.; GUIMARÃES, M. M. Isolated premature pubarche: report of anthropometric and metabolic profile of a Brazilian cohort of girls. **Hormone Research in Pediatrics**, v. 75, p. 367–373, 2011.

FOMON, S. J.; HASCHKE, F.; ZIEGLER, E. E.; NELSON, S. E. Body composition of reference children from birth to age 10 years. **The American Journal of Clinical Nutrition** v. 35, p. 1169–1175, 1982.

FORADORI, C. D. et al. Progesterone increases dynorphin A concentrations in cerebrospinal fluid and preprodynorphin messenger ribonucleic acid levels in a subset of dynorphin neurons in the sheep. **Endocrinology**, v. 146, p. 1835–1842, 2005.

FRANCOIS, I.; DE ZEGHER, F. Adrenarche and fetal growth. **Pediatric Research**, v. 4, p. 440–442, 1997.

FRISCH, R. E; REVELLE, R. Height and weight at menarche and a hypothesis of critical body weights and adolescent events. **Science**, v. 169, p. 397-399, 1970.

FUQUA, J. S. Treatment and outcomes of precocious puberty: an update. **The Journal Clinical Endocrinology & Metabolism**, p. 1-13, 2013.

GARIBALDI, L. R.; ACETO, T. JR.; WEBER, C. The pattern of gonadotropin and estradiol secretions in exaggerated thelarche. **Acta Endocrinologica**, v. 126, p. 345-350, 1993.

GAUDINEAU, A.; EHLINGER, V.; VAYSSIERE, C.; JOURET, B.; ARNAUD, C.; GODEAU. Factors associated with early menarche: results from the French Health Behaviour in School-aged Children (HBSC) study. **BMC Public Health**, v. 10, p. 1-7, 2010.

GE, X.; KIM, I. J.; BRODY, G. H.; CONGER, R. D.; SIMONS, R. L.; GIBBONS, F. X.; CUTRONA, C. E. It's about timing and change: pubertal transition effects on symptoms of major depression among African American youths. **Developmental Psychology**, v. 39, p. 430–439, 2003.

GENAZZANI, A. R.; PINTOR, C.; CORDA, R. Plasma levels of gonadotropins, prolactin, thyroxine, and adrenal and gonadal steroids in obese prepubertal girls. **The Journal Clinical Endocrinology & Metabolism**, v. 47, p. 974–979, 1978.

GEORGE, J. T.; SEMINARA, S. B. Kisspeptin and the hypothalamic control of reproduction: lessons from the human. **Endocrinology**, v. 153, 11p, 2012.

GHIRRI, P.; BERNARDINI, M.; VUERICH, M.; CUTTANO, A. M.; COCCOLI, L.; MERUSI, I.; CIULLI, C.; D'ACCAVIO, L.; BOTTONE, U.; BOLDRINI, A. Adrenarche, pubertal development, age at menarche and final height of full-term, born small for gestational age (SGA) girls. **Gynecological Endocrinology**, v. 15, p. 91–97, 2001.

GLAB, E.; BARG, E.; WIKIERA, B.; GRABOWSKI, M.; NOCZYNSKA, A. Influence of GnRH analog therapy on body mass in central precocious puberty. **Pediatric Endocrinology Diabetes and Metabolism**, v. 15, n.1, p. 7–11, 2009.

GOODMAN, R. L. et al. Evidence that dynorphin plays a major role in mediating progesterone negative feedback on gonadotropin-releasing hormone neurons in sheep. **Endocrinology**, v.145, p. 2959–2967, 2004.

GOODMAN, R. L. et al. Kisspeptin neurons in the arcuate nucleus of the ewe express both dynorphin A and neurokinin B. **Endocrinology**, v. 148, p. 5752-5760, 2007.

GRABER, J. A.; LEWINSOHN, P. M.; SEELEY, J. R.; BROOKS-GUNN, J. Is psychopathology associated with the timing of pubertal development? **Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry**, v. 36, p. 1768–1776, 1997.

GREULICH, W. W.; PYLE, S. I. Radiographic atlas of skeletal development of the hand and wrist. **Stanford University Press**, 2. ed. Stanford, 1959.

GUARALDI, F.; BECCUTI, G., GORI, D.; GHIZZONI, L. Long-term outcomes of the treatment of central precocious puberty. **European Journal of Endocrinology**, v. 147, n. 3, p. 79-87, 2016.

HAGEN, C. P.; SORENSEN, K.; MIERITZ, M. G.; JOHANNSEN, T. H.; ALMSTRUP, K.; JUUL, A. Circulating MKRN3 levels decline prior to pubertal onset and through puberty: a longitudinal study of healthy girls. **The Journal Clinical Endocrinology & Metabolism**, v.100, p. 1920–26, 2015.

HAN, S. K. et al. Activation of gonadotropin-releasing hormone neurons by kisspeptin as a neuroendocrine switch for the onset of puberty. **Journal of Neuroscience**, v. 25, p. 11349-11356, 2005.

HEGER, S.; PARTSCH, C. J.; SIPPELL, W. Long term outcome after depot gonadotropin-releasing hormone agonist treatment of central precocious puberty: final height, body proportions, body composition, bone mineral density, and reproductive function. **The Journal Clinical Endocrinology & Metabolism**, v. 84, n. 12, p. 4583-4590, 1999.

HERMAN-GIDDENS, M.E.; SLORA, E. J.; WASSERMAN, R. C.; BOURDONY, C. J.; BHAPKAR, M. V.; KOCH, G. G. et al. Secondary sexual characteristics and menses in young girls seen in office practice: a study from the Pediatric Research in Office Settings network. **Pediatrics**, v. 99, p. 505-12, 1997.

HIGO, S; IJIMA, N; OZAWA, H. Characterisation of Kiss1r (Gpr54)-expressing neurones in the arcuate nucleus of the female rat hypothalamus. **Journal of Neuroendocrinology**. v. 29, 2017.

HISLOP, J. N.; MADZIVA, M. T.; EVEREST, H. M.; HARDING, T.; UNEY, J. B.; WILLARS, G. B.; MILLAR, R. P.; TROSKIE, B. E.; DAVIDSON, J. S.; MCARDLE, C. A. Desensitization and internalization of human and xenopus gonadotropin-releasing hormone receptors expressed in alphaT4 pituitary cells using recombinant adenovirus. **Endocrinology**, v. 141, p. 4564–4575, 2000.

HOUK, C. P.; KUNSELMAN, A. R.; LEE, P. A. Adequacy of a single unstimulated luteinizing hormone level to diagnose central precocious puberty in girls. **Pediatrics**, v.123, p. 1059–63, 2009.

HRABOVSKY, E. et al. The kisspeptin system of the human hypothalamus: sexual dimorphism and relationship with gonadotropin-releasing hormone and neurokinin B neurons. **European Journal of Neuroscience**, v. 31, p. 1984-1998, 2010.

HUGHES, I. A. Precocious puberty and its management. **British Medical Journal**, v.286, p. 664-665, 1983.

HUR, J. H.; PARK, S.; JUNG, M. K.; KANG, S. J.; KWON, A.; CHAE, H. W.; KIM, H. S.; KIM, D. H.; Insulin resistance and bone age advancement in girls with central precocious puberty. **Annals of Pediatric Endocrinology & Metabolism**, v. 22, p. 176-182, 2017.

IDKOWIAK, J.; LAVERY, G. G.; DHIR, V.; BARRETT, T. G.; STEWART, P. M.; KRONE, N.; ARLT, W. Premature adrenarche: novel lessons from early onset androgen excess. **European Journal of Endocrinology**, v. 165, p. 189-207, 2011.

IBANEZ, L.; VIRDIS, R.; POTAU, N.; ZAMPOLLI, M.; GHIZZONI, L.; ALBISU, M. A.; CARRASCOSA, A.; BERNASCONI, S.; VICENS-CALVET, E. Natural history of premature pubarche: an auxological study. **The Journal Clinical Endocrinology & Metabolism**, v. 74, p. 254–257, 1992.

IBANEZ, L.; POTAU, N.; CHACON, P.; PASCUAL, C.; CARRASCOSA, A. Hyperinsulinaemia, dyslipaemia and cardiovascular risk in girls with a history of premature pubarche. **Diabetologia**, v. 41, p. 1057–1063, 1998.

IBANEZ, L.; POTAU, N.; MARCOS, M. V.; DE ZEGHER, F. Exaggerated adrenarche and hyperinsulinism in adolescent girls born small for gestational age. **The Journal Clinical Endocrinology & Metabolism**, v. 84 p. 4739–4741, 1999.

IBANEZ, L.; JIMENEZ, R.; DE ZEGHER, F. Early puberty-menarche after precocious pubarche: relation to prenatal growth. **Pediatrics**, v. 117, p. 117–121, 2006.

ILICKI, A.; LEWIN, R. P.; KAULI, R.; KAUFMAN, H.; SCHACHTER, A.; LARON, Z. Premature thelarche: natural history and sex hormone secretion in 68 girls. **Acta Paediatrica Scandinavica**, v. 73, p. 756-762, 1984.

IRWING et al. Kisspeptin activation of gonadotropin releasing hormone neurons and regulation of KiSS-1 mRNA in the male rat. **Neuroendocrinology**, v. 80, p. 24-272, 2004.

JASIK, C. B.; LUSTIG, R. H. Adolescent obesity and puberty: the "perfect storm". **Annals of New York Academy of Sciences**, v. 1135, p. 265-279, 2008.

JASONI, C. L. et al. Expression of mRNAs encoding receptors that mediate stress signals in gonadotropin-releasing hormone neurons of the mouse. **Neuroendocrinology**, v. 82, p. 320-328, 2005.

JYOTHIS, T. G.; SEMINARA, S. B. Kisspeptin and the hypothalamic control of reproduction: lessons from the human. **Endocrinology**, v. 153, p. 1-7, 2012.

KAISER, U. B.; CONN, P. M.; CHIN, W. W. Studies of gonadotropin-releasing hormone (GnRH) action using GnRH receptor-expressing pituitary cell lines. **Endocrine Review**, v. 18, p. 46–70, 1997.

KARAMIZADEH, Z.; TABEBORDBAR, M.; SAKI, F.; KARAMIFAR, H.; AMIRHAKIMI, G. The side effects of gonadotropin releasing hormone analog (diphereline) in treatment of idiopathic central precocious puberty. **Acta Medica Iranica**, v. 51, n. 1, p. 41-46, 2013.

KARTEN, M. J.; RIVIER, J. E. Gonadotropin-releasing hormone analog design. Structure-function studies toward the development of agonists and antagonists: rationale and perspective. **Endocrine Reviews**, v. 7, p. 44–66, 1986.

KAULI, R.; GALATZER, A.; KORNREICH, L.; LAZAR, L.; PERTZELAN, A.; LARON, Z. Final height of girls with central precocious puberty, untreated versus treated with cyproterone acetate or GnRH analogue. A comparative study with re-evaluation of predictions by the Bayley-Pinneau method. **Hormone Research**, vol. 47, n. 2, p. 54-61, 1997.

KIM, Y. J.; LEE, H. S.; LEE, Y. J.; LIM, J. S.; KIM, E. Y.; KIM, S. Y.; JIN, D. K.; HWANG, I. T.; HWANG, J, S. Multicenter clinical trial of leuprolide acetate depot (Luphere depot 3,75 mg) for efficacy and safety in girls with central precocious puberty. **Annals of Pediatric Endocrinology & Metabolism**, v. 18, p. 173-178, 2013.

KLEIN, K. O.; MERICQ, V.; BROWN-DOWSON, J. M.; LARMORE, K. A.; CABEZAS, P.; CORTINEZ, A. Estrogen levels in girls with premature thelarche compared with normal prepubertal girls as determined by an ultrasensitive recombinant cell bioassay. **Journal of Pediatrics**, v. 134, p. 190-192, 1999.

KLEIN, K. O.; BARNES, K. M.; JONES, J. V.; FEUILLAN, P. P.; CUTLER, G. B. JR. Increased final height in precocious puberty after long-term treatment with LHRH agonists: the National Institutes of Health experience. **The Journal Clinical Endocrinology & Metabolism**, v. 86, n. 10, p. 4711-4716, 2001.

KONNER, A. C. et al. Insulin action in AgRP-expressing neurons is required for suppression of hepatic glucose production. **Cell Metabolism**, v.5, p. 438-449, 2007.

KORTH-SCHUTZ, S.; LEVINE, L. S.; NEW, M. I. Serum androgens in normal prepubertal and pubertal children and in children with precocious adrenarche. **The Journal Clinical Endocrinology & Metabolism**, v. 42, p. 117-24, 1976.

KRAJEWSKI, S. J. et al. Forebrain projections of arcuate neurokinin B neurons demonstrated by anterograde tract-tracing and monosodium glutamate lesions in the rat. **Neuroscience**, v. 166, p. 680-697, 2010.

KRAUS, S.; NAOR, Z.; SEGER, R. Intracellular signaling pathways mediated by the gonadotropin-releasing hormone (GnRH) receptor. **Archives of Medical Research**, v. 32, p. 499-509, 2001.

LAKSHMAN, R.; FOROUHI, N. G.; SHARP, S. J.; LUBEN, R.; BINGHAM, S. A.; KHAW, K. T.; WAREHAM, N. J.; ONG, K. K. Early age at menarche associated with cardiovascular disease and mortality. **The Journal Clinical Endocrinology & Metabolism**, v. 94, p. 4953-4960, 2009.

LANDIS, J. R.; KOCH, G. G. An application of hierarchical kappa-type statistics in the assessment of majority agreement among multiple observers. **Biometrics**, v. 33, n.2, p. 363-374, 1977.

LANFRANCO, F. et al. Ghrelin inhibits LH pulsatility in humans. **88th Endocrine Society Meeting (ENDO2006)**, Boston, p. 3-807, 2006

LATRONICO, A, C.; BRITO, V. N.; CAREL, J. C. Causes, diagnosis, and treatment of central precocious puberty. **The Lancet Diabetes & Endocrinology**, Series Puberty 2, 2016.



LAZAR, R.; PERTZELAN, A., WEINTROB, N.; PHILLIP, M.; KAULI, R. Sexual precocity in boys: accelerated *versus* slowly progressive puberty gonadotropin-suppressive therapy and final height. **The Journal Clinical Endocrinology & Metabolism**, v. 86, n. 9, p. 4127-4132, 2001.

LAZAR, L.; LEBENTHAL, Y.; YACKOBOVITCH-GAVAN, M.; SHALITIN, S.; DE VRIES, L.; PHILLIP, M.; MEYEROVITCH, J. Treated and untreated women with idiopathic precocious puberty: BMI evolution, metabolic outcome, and general health between third and fifth decades. **The Journal Clinical Endocrinology & Metabolism**, v. 100, p. 1445-1451, 2015.

LEE, P. A.; GUO, S. S.; KULIN, H. E. Age of puberty: data from the United States of America. **APMIS**, v. 109, p. 81-88, 2001.

LEE, P. A.; NEELY, E. K.; FUQUA, J.; YANG, D.; LARSEN, L. M.; MATTIA-GOLDBERG, C.; CHWALISZ, K. Efficacy of leuprolide acetate 1-month depot for central precocious puberty (CPP): growth outcomes during a prospective, longitudinal study. **International Journal of Pediatric Endocrinology**, v. 7, p. 1-9, 2011.

LEE, Y.; STYNE, D. Influences on the onset and tempo of puberty in human beings and implications for adolescent psychological development. **Hormones and Behavior**, v. 64, p. 250-261, 2013.

LIU, F.; USUI, I.; EVANS, L. G.; AUSTIN, D. A.; MELLON, P. L.; OLEFSKY, J. M.; WEBSTER, N. J. Involvement of both G(q/11) and G(s) proteins in gonadotropin-releasing hormone receptor-mediated signaling in L beta T2 cells. **The Journal of Biological Chemistry**, v. 277, p. 32099–32108, 2002.

LOMNIEZI, A. et al. Epigenetic regulation of female puberty. **Nature Neuroscience**, v. 16, p. 281-289, 2013.

LOOMBA-ALBRECHT, L. A.; STYNE, D. M. Effect of puberty on body composition. **Current Opinion in Endocrinology, Diabetes & Obesity**, v. 16, p. 10-15, 2009.

LOW, M. J. Neuroendocrinology. In: MELMED, S. (Org) et al. **Williams Textbook of Endocrinology**. 12. ed. Philadelphia: Elsevier Saunders, 2011. p. 149-157.

LUQUE, R. M.; KINEMAN, R. D.; TENA-SEMPERE, M. Regulation of hypothalamic expression of KISS-1 and GPR54 genes by metabolic factors: analyses using mouse models and a cell line. **Endocrinology**, v. 148, p. 4601-4611, 2007.

MACEDO, D. B.; BRITO, V. N.; LATRONICO, A. C. New causes of central precocious puberty: the role of genetic factors, **Neuroendocrinology**, v. 100, p. 1-8, 2014.

MAGGI, R.; CARIBONI, A. M.; MARELLI, M. M.; MORETTI, R. M.; ANDRÈ, V.; MARZAGALLI, M.; LIMONTA, P. GnRH and GnRH receptors in the pathophysiology of the human female reproductive system. **Human Reproduction Update**, v. 22, n. 3, p. 358-381, 2016.

MANFREDI-LOZANO, M. et al. Defining a novel leptinmelanocortin- kisspeptin pathway involved in the metabolic control of puberty. **Molecular Metabolism**, v. 5, p. 844–857, 2016.

MANFREDI-LOZANO, M.; ROA, J.; TENA-SEMPERE, M. Connecting metabolismo and gonadal function: novel central neuropeptide pathways involved in the metabolic control of puberty and fertility. **Frontiers in Neuroendocrinology**, 2017.

MARTOS-MORENO, G. Á.; CHOWEN, J. A.; ARGENTE, J. Metabolic signals in human puberty: effects of over and undernutrition. **Metabolic and Cellular Endocrinology**, v. 324, p. 70-81, 2010.

MERICQ, M. V. G.; YOULTON, R. R.; WILLSHAW, M. E, Z. Efectividad de la terapia con leuprolide acetato de depósito cada tres meses en pubertad precoz central. **Revista Medica De Chile**, v. 134, p. 821-826, 2006.

MARSHALL, W. A.; TANNER, J. M. Variations in pattern of pubertal changes in girls. **Archives of Disease in Childhood**, v. 44, p. 291–303, 1969.

MARSHALL, W. A.; TANNER, J. M. Variations in pattern of pubertal changes in boys. **Archives of Disease in Childhood**, v. 45, p. 13-23, 1970.

MESSAGER et al, Kisspeptin directly stimulates gonadotropin-releasing hormone release via G protein-coupled receptor 54. **Proceedings of the National academy of Sciences of the United States**, v. 102, p. 2129-2134, 2005.

MIDYETT, L. K.; MOORE, W. V.; JACOBSON, J. D. Are pubertal changes in girls before age 8 benign? **Pediatrics**, v. 111, p. 47-51, 2003.

MILLAR, R. P. GnRHs and GnRH receptors. **Animal Reproduction Science**, v. 88, p. 5–28, 2005.

MORELLI A., et al. Sex steroids and leptin regulate the “first Kiss” (KiSS 1/G-protein-coupled receptor 54 system) in human gonadotropin- releasing-hormone-secreting neuroblasts. **The Journal of Sexual Medicine**, v.5, p.1097–1113, 2008.

MORET, M.; STETTLER, R.; RODIEUX, F. et al. Insulin modulation of luteinizing hormone secretion in normal female volunteers and lean polycystic ovary syndrome patients. **Neuroendocrinology**, V.89, p.131–139, 2009.

Multicentre Growth Reference Study WHO Group. WHO Child Growth Standards based on length/height, weight and age. **Acta Paediatrica**, v. 450, p. 76-85, 2006.

MUOIO, D.M; LYNIS, D. Peripheral metabolic actions of leptina. **Best Practice & Research Clinical Endocrinology & Metabolism**, v. 16, p. 653-666, 2002.

MURPHY, E.; WILLIAMS, G. R. The thyroid and the skeleton. **The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism (Oxford Academic)**, v. 61, p. 285-298, 2004.

NEELY, E. K.; HINTZ, R. L.; WILSON, D. M., et al. Normal ranges for immunochemiluminometric gonadotropin assays. **Journal of Pediatrics**, v. 127, p. 40–46, 1995.

NEELY, E. K.; LEE, P. A.; BLOCH, C. A.; LARSEN, L.; YANG, D. I.; MATTIA-GOLDBERG, C.; CHWALISZ, K. Leuprolide acetate 1-month depot for central precocious puberty: hormonal suppression and recovery. **International Journal of Pediatric Endocrinology**, v. 2010, 9 p, 2010.

PADILLA, S. L. et al. AgRP to Kiss1 neuron signaling links nutritional state and fertility. **Proceedings of National Academy of Sciences of the United States of America**, v.114, p. 2413–2418, 2017.

PALMERT, M. R.; MANSFIELD, M. J.; CROWLEY, W. F.; JR., CRIGLER, J. F. JR.; CRAWFORD, J. D.; BOEPPLE, P. A. Is obesity an outcome of gonadotropin-releasing hormone agonist administration? Analysis of growth and body composition in 110 patients with central precocious puberty. **The Journal Clinical Endocrinology & Metabolism**, v. 84, n. 12, p. 4480-4488, 1999.

PARTSCH, C.J.; SIPPELL, W. G. Pathogenesis and epidemiology of precocious puberty. Effects of exogenous oestrogens. **Human Reproduction Update**, v. 7, p. 292–302, 2001.

PARTSCH, C.J.; HEGER, S.; SIPPELL, W. G. Management and outcome of central precocious puberty. **Clinical Endocrinology (Oxf)**, v.56, p. 129-48, 2002.

PASQUINO, A. M.; PICCOLO, F.; SCALAMANDRE, A.; MALVASO, M.; ORTOLANI, R.; BOSCHERINI, B.; Hypothalamic-pituitary-gonadotropic function in girls with premature thelarche. **Archives of Disease in Childhood**, v. 55, p. 941-944, 1980.

PASQUINO, A. M.; PUCARELLI, I.; PASSERI, F. et al. Progression of premature thelarche to central precocious puberty. **Journal of Pediatrics**, v. 126, p. 11–14, 1995.

PASQUINO, A. M.; PUCARELLI, I.; ACCARDO, F.; DEMIRAJ, V.; SEGNI, M.; DI NARDO, R. Long term observation of 87 girls with idiopathic central precocious puberty treated with gonadotropin-releasing hormone analogs: impact on adult height, body mass index, bone mineral content, and reproductive function. **Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism**, v. 93, p. 190-195, 2008.

PASTERNAK, Y.; FRIGER, M.; LOEWENTHAL, N.; HAIM, A.; HERSHKOVITZ, E. The utility of basal serum LH in prediction of central precocious puberty in girls. **European Journal of Endocrinology**, v. 166, p. 295–99, 2012.

PATERSON, W. F.; MCNEILL, E.; YOUNG, D.; DONALDSON, M. D. C. Auxological outcome and time to menarche following long-acting goserelin therapy in girls with central precocious or early puberty. **Clinical Endocrinology (Oxf)**, v. 61, p. 626–634, 2004.

PERE, A.; PERHEENTUPA, J.; PETER, M.; VOUTILAINEN, R. Follow up of growth and steroids in premature adrenarche. **European Journal of Endocrinology**, v.154, p. 346–352, 1995.

PESCOVITZ, O. H.; HENCH, K. D.; BARNES, K. M.; LORIAUX, D. L.; CUTLER, G. B. JR. Premature thelarche and central precocious puberty: the relationship between clinical presentat

on and the gonadotropin response to luteinizing hormone-releasing hormone. **Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism**, v. 67, n. 3, p. 474-479, 1988.

PIENKOWSKI, C.; TAUBER, M. Gonadotrofin-releasing hormone agonist treatment in sexual precocity. **Endocrine Development**, v. 29, p. 214-229, 2016.

PIERROZ, D. D. et al. Chronic administration of neuropeptide Y into the lateral ventricle inhibits both the pituitary-testicular axis and growth hormone and insulin-like growth factor I secretion in intact adult male rats. **Endocrinology**, v. 137, p. 3-12, 1996.

POTAU, N.; WILLIAMS, R.; ONG, K.; SANCHEZ-UFARTE, C.; DE ZEGHER, F.; IBANEZ, L.; DUNGER, D. Fasting insulin sensitivity and post-oral glucose hyperinsulinaemia related to cardiovascular risk factors in adolescents with precocious pubarche. **Clinical Endocrinology**, v. 59, p. 756-762, 2003.

PRALONG, F. P. Insulin and NPY pathway and the control of GnRH function and puberty onset. **Molecular and Cellular Endocrinology**, v. 324, p. 82-86, 2010.

PRENTICE, P.; VINER, R. M. Pubertal timing and adult obesity and cardiometabolic risk in women and men: a systematic review and meta-analysis. **International Journal of Obesity (Lond)**, v. 37, p. 1036-1043, 2013.

QUENNELL, J. H. et al. Leptin indirectly regulates gonadotropin-releasing hormone neuronal function. **Endocrinology**, v. 150, p. 2805-2812, 2009.

REMER, T.; MANZ, F. Role of nutritional status in the regulation of adrenarche. **Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism**, v. 84, p. 3936-3944, 1999.

REMER, T. et al. Urinary markers of adrenarche: reference values in healthy subjects, aged 3-18 years. **Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism**, v. 90, p. 2015-2021, 2005.

RESENDE, E. A. M. R.; LARA, B. H. J.; REIS, J. D.; FERREIRA, B. P.; PEREIRA, G. A.; BORGES, M. F. Assessment of basal and gonadotropin-releasing hormone-stimulated gonadotropins by immunochemiluminometric and immunofluorometric assays in normal children. **Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism**, v. 92, n. 4, p. 1424-1429, 2007.

ROA, J.; HERBISON, A. E. Direct regulation of GnRH neuron excitability by arcuate nucleus POMC and NPY neuron neuropeptides in female mice. **Endocrinology**, v. 153, p. 5587-5599, 2012.

ROEMMICH, J. N.; CLARK, P. A.; WELTMAN, A.; ROGOL, A. D. Alterations in growth and body composition during puberty. I. Comparing multicompartment body composition models. **Journal of Applied Physiology**, v. 83, p. 927-935, 1997.

ROSENFELD, R. L. Normal and almost normal precocious variations in pubertal development, premature pubarche and premature thelarche revisited. **Hormone Research**, v. 41, p. 7-13, 1994.

ROSENFELD, R.L.; BACHRACH, L. K.; CHERNAUSEK, S. D.; GERTNER, J. M.; GOTTSCHALK, M.; HARDIN, D. S.; PESCOVITZ, O. H.; SAENGER, P. Current age of onset of puberty. **Pediatrics**, v. 106, p. 622–623, 2000.

ROSENFELD, R. L.; LIPTON, R. B.; DRUM, M. L. Thelarche, pubarche, and menarche attainment in children with normal and elevated body mass index. **Pediatrics**, v. 123, p. 84–88, 2009.

SILVEIRA, L. G.; NOEL, S. D.; SILVEIRA-NETO, A. P.; ABREU, A. P.; BRITO, V. N.; SANTOS, M. G.; BIANCO, S. D.; KUOHUNG, W.; XU, S.; GRYNGARTEN, M.; ESCOBAR, M. E.; ARNHOLD, I. J.; MENDONCA, B. B.; KAISER, U. B.; LATRONICO, A.C. Mutations of the *KISS1* gene in disorders of puberty. **The Journal Clinical Endocrinology & Metabolism**, v. 95, p. 2276–2280, 2010.

SIZONENKO, P. C.; PAUNIER, L. Hormonal changes in puberty III: correlation of plasma dehydroepiandrosterone, testosterone, FSH, and LH with stages of puberty and bone age in normal boys and girls and in patients with Addison's disease or hypogonadism or with premature or late adrenarche. **The Journal Clinical Endocrinology & Metabolism**, v. 41, p. 894–904, 1975.

SIZONENKO, P. C. Preadolescent and adolescent endocrinology: physiology and physiopathology. Hormonal changes during abnormal pubertal development. **The American Journal of Diseases of Children**, v. 132, p. 797-805, 1978.

SKLAD, M. The rate of growth and maturing of twins. **Acta Geneticae Medicae Et Gemellologiae** (Roma), v. 26, p. 221–237, 1977.

SORENSEN, K.; MOURITSEN, A.; AKSGLAEDE, L.; HAGEN, C. P.; MOGENSEN, S. S.; JUUL, A. Recent Secular Trends in Pubertal Timing: Implications for Evaluation and Diagnosis of Precocious Puberty. **Hormone Research in Pediatrics**, v. 77, p. 137-145, 2012.

SORIANO-GUILLEN, L.; CORRIPIO, R.; LABARTA, J. I.; CANETE, R.; CASTRO-FEIJOO, L.; ESPINO, R.; ARGENTE, J. Central precocious puberty in children living in Spain: incidence, prevalence, and influence of adoption and immigration. **Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism**, v. 95, p. 4305–4313, 2010.

STECCHINI, M. F.; MACEDO, B. D.; REIS, A. C. S.; ABREU, A. P.; MOREIRA, A. C.; CASTRO, M.; KAISER, U. B.; LATRONICO, A. C.; ANTONINI, S. R. Time course of central precocious puberty development caused by an *MKRN3* gene mutation: a prismatic case. **Hormone Research in Pediatrics**, v. 86, n.2, p. 126-130, 2016.

STIVEL, M. S.; KAULI, R.; KAUFMAN, H.; LARON, Z. Adrenocortical function in children with precocious sexual development during treatment with cyproterone acetate. **Clinical Endocrinology**, v.16, p. 163-169, 1982.

STOJILKOVIC, S. S.; REINHART, J.; CATT, K. J. Gonadotropin-releasing hormone receptors: structure and signal transduction pathways. **Endocrine Reviews**, v. 15, p. 462–499, 1994.

STOLL, B. A.; VATTEN, L. J.; KVINNSLAND, S. Does early physical maturity influence breast cancer risk? **Acta Oncologica**, v. 33, p. 171–176, 1994.

SURTI, N. R. Treatment of constitutional precocious puberty with medroxyprogesterone acetate. **Section of Pediatrics**, v. 58, p. 123-124, 1964.

TANAKA, T.; HIBI, I.; KATO, K.; SAITO, S.; SHIMIZU, N.; SUWA, S. et al. A dose finding study of a super long-acting luteinizing hormone-releasing hormone analog (leuprolide acetate depot, TAP-144-SR) in the treatment of central precocious puberty. The TAP-144- SR CPP Study Group. **Endocrinologia Japonica**, v. 38, p. 369-76, 1991.

TANAKA, T.; NIIMI, H.; MATSUO, N. et al. Results of long-term follow-up after treatment of central precocious puberty with leuporelin acetate: evaluation of effectiveness of treatment and recovery of gonadal function. The TAP-144-SR Japanese Study Group on Central Precocious Puberty. **The Journal Clinical Endocrinology & Metabolism**, v. 90, n. 3, p. 1371–1376, 2005.

TANNER, J. M. **Growth at adolescence**. 2. Ed. Oxford: Blackwell, 1962.

TANNER, J. M.; GOLDSTEIN, H.; WHITEHOUSE, R. H. Standards for children's height at ages 2-9 years allowing for heights of parents. **Archives of Disease in Childhood**, v. 45, n. 244, p.755–62, 1970.

TANNER, J.M.; DAVIES, P. S. Clinical longitudinal standards for height and height velocity for North American children. **Journal of Pediatrics**, v. 107, p. 317–329, 1985.

TEILMANN, G.; PEDERSEN, C. B.; JENSEN, T.K.; SKAKKEBAEK, N. E.; JUUL, A. Prevalence and incidence of precocious pubertal development in Denmark: an epidemiologic study based on national registries. **Pediatrics**, v. 116, p. 1323–1328, 2005.

TEILMANN, G.; PEDERSEN, C. B.; SKAKKEBAEK, N. E.; JENSEN, T. K. Increased risk of precocious puberty in internationally adopted children in Denmark. **Pediatrics**, v. 118, p. 391–399, 2006.

TELES, M. G.; BIANCO, S. D.; BRITO, V. N.; TRARBACH, E. B.; KUOHUNG, W.; XU, S.; SEMINARA, S. B.; MENDONCA, B. B.; KAISER, U. B.; LATRONICO, A. C. A GPR54-activating mutation in a patient with central precocious puberty. **The New England Journal of Medicine**, v. 358, p. 709–715, 2008.

TENA-SEMPERE, M. Ghrelin and reproduction: ghrelin as novel regulator of the gonadotropic axis. **Vitamins and Hormones**, v. 77, p. 285-300, 2008.

TENA-SEMPERE, M. Deciphering puberty: novel patterns, novel mechanisms. **European Journal of Endocrinology**, v. 167, p. 733-747, 2012.

VERRESCHI, I. T. N. Fisiologia da Puberdade. In: MONTE, O. (Org) et al. **Endocrinologia Para o Pediatra**. 3. ed. São Paulo: Editora Atheneu, 2009. p 145-149.

VOTTERO, A.; PEDORI, S.; VERNA, M. et al. Final height in girls with central idiopathic precocious puberty treated with gonadotropin-releasing hormone analog and oxandrolone. **Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism**, v. 91, n. 4, p. 1284–1287, 2006.

VOUTILAINEN, R; JÄÄSKELÄINEN, J. Premature adrenarche: Etiology, clinical findings, and consequences. **Journal of Steroid Biochemistry & Molecular Biology**, v. 145, p. 226-236, 2014.

DE VRIES, L.; KAUSCHANSKY, A.; SHOHAT, M.; PHILLIP, M. Familial central precocious puberty suggests autosomal dominant inheritance. **Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism**, v. 89, p. 1794–1800, 2004.

VULLIEMOZ, N. R. et al. Central infusion of agouti-related peptide suppresses pulsatile luteinizing hormone release in the ovariectomized rhesus monkey. **Endocrinology**, v. 146, p. 784–789, 2005.

WARDLAW, S. L.; FERIN, M. Interaction between beta-endorphin and alpha-melanocyte-stimulating hormone in the control of prolactin and luteinizing hormone secretion in the primate. **Endocrinology**, v.126, p. 2035–2040, 1990.

WILLEMSSEN, R. H.; ELLERI, D; WILLIAMS, R. M.; ONG, K. K.; DUNGER, D. B. Pros and cons of GnRH treatment for early puberty in girls. **Nature Reviews Endocrinology**, v. 10, p. 352-363, 2014.

WOLFE, A.; DIVALL, S.; WU, S. The regulation of reproductive neuroendocrine function by insulin and insulin-like growth factor-1 (IGF-1). **Frontiers in Neuroendocrinology**. V.35, p.558–572, 2014.

WYSHAK, G.; FRISCH, R. E. Evidence for a secular trend in age of menarche. **The New England Journal of Medicine**, v. 306, p. 1033-1035, 1982.

YOSHIMURA, M.; HERSHMAN, J. M. Thyrotropic action of human chorionic gonadotropin. **Thyroid**, v. 5, p. 425-434, 1995.

ZHU, S. Y.; DU, M. L.; HUANG, T. T. An analysis of predictive factors for the conversion from premature thelarche into complete central precocious puberty. **Journal of Pediatric Endocrinology & Metabolism**, v. 21, n. 6, p. 533-538, 2008.

## ANEXOS

### ANEXO 1: Parecer de aprovação do CEP



MINISTÉRIO DA EDUCAÇÃO

UNIVERSIDADE FEDERAL DO TRIÂNGULO MINEIRO – Uberaba (MG)

COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA – CEP

Av. Frei Paulino, 30 (Centro Educacional e Administrativo da UFTM) – 2º andar – Bairro Nossa Senhora da Abadia

38025-180 - Uberaba-MG - TELEFAX: 34-3318-5854

E-mail: [cep@pesqg.uftm.edu.br](mailto:cep@pesqg.uftm.edu.br)

#### IDENTIFICAÇÃO

TÍTULO DO PROJETO: PARAMETROS DE EFICÁCIA DO TRATAMENTO COM ANÁLOGOS DO GNR4 EM CRIANÇAS PORTADORAS DE PUBERDADE PRECOCE.

PESQUISADOR (A) RESPONSÁVEL: MARIA DE FATIMA BORGES

INSTITUIÇÃO ONDE SE REALIZARÁ A PESQUISA: UFTM

DATA DE ENTRADA NO CEP/UFTM: 25/06/2013

PROTOCOLO CEP/UFTM: 2732

#### PARECER

De acordo com as disposições da Resolução CNS 196/96, o Comitê de Ética em Pesquisa da UFTM considera o protocolo de pesquisa **aprovado**, na forma (redação e metodologia) como foi apresentado ao Comitê.

Conforme a Resolução 196/96, o pesquisador responsável pelo protocolo deverá manter sob sua guarda, pelo prazo de no mínimo cinco anos, toda a documentação referente ao protocolo (formulário do CEP, anexos, relatórios e/ou Termos de Consentimento Livre e Esclarecidos – TCLE assinados, quando for o caso) para atendimento ao CEP e/ou à Comissão Nacional de Ética em Pesquisa – CONEP.

Toda e qualquer alteração a ser realizada no protocolo deverá ser encaminhada ao CEP, para análise e aprovação.

O relatório anual ou final deverá ser encaminhado um ano após o início da realização do projeto.

Uberaba, 13 de setembro de 2013.

Prof.<sup>a</sup> Ana Palmira Soares dos Santos  
Coordenadora do CEP/UFTM



## ANEXO 2: Termo de esclarecimento

### TERMO DE ESCLARECIMENTO

TÍTULO DO PROJETO: “*Parâmetros de eficácia do tratamento com análogos do GnRH em crianças portadoras de puberdade precoce.*”

A criança sob responsabilidade do(a) senhor(a) será atendida no Ambulatório de Puberdade Precoce da Endocrinologia da Universidade Federal do Triângulo Mineiro (UFTM), e está sendo convidado(a) a participar do trabalho com título “*Parâmetros de eficácia do tratamento com análogos do GnRH em crianças portadoras de puberdade precoce.*”. Os avanços na área da saúde ocorrem através de estudos como este e por isso a participação da criança é importante. O objetivo deste estudo é saber se o seu tratamento ou da criança em tratamento no ambulatório esta sendo eficaz. Para isso devemos examinar a criança e colher dados clínicos, como peso, altura, velocidade com que ela esta crescendo, ou de laboratório, ou seja, se os hormônios que estavam alterados durante o tratamento foram normalizados, fazendo com que a criança tenha regressão das alterações apresentadas. A criança receberá atendimento e tratamento de acordo com o protocolo seguido pelo Ambulatório de Endocrinologia da UFTM, a diferença é que ela fará coletas de sangue depois da injeção que normalmente é usada para tratamento, essas coletas serão no 15º dia do mês escolhido para avaliação; e na 1ª e 2ª hora após administração do análogo de GnRH no 1º dia de tratamento do mês escolhido e no próximo. O GnRH é uma sigla do inglês que significa *Gonadotropic Releasing Hormone*, e que traduzido para o português significa hormônio liberador de gonadotrofina. Ou seja, é o hormônio que aumenta durante a puberdade precoce e deve ser bloqueado, com a medicação que a criança já faz uso. A criança também fará, na 4ª semana do mês escolhido, o teste do LH (hormônio luteinizante) estimulado pelo GnRH. O teste do LH é um teste que estimula o LH para verificar se na criança há o aumento desse hormônio com o medicamento que o estimula, o análogo do GnRH. O teste já foi realizado uma vez para diagnóstico, o atual será para verificar se o tratamento está adequado e já faz parte da rotina de tratamento, só que neste momento servirá para comparação com o teste feito na 1ª e 2ª hora após administração do análogo de GnRH que a criança usa podendo no futuro, caso exista correspondência entre os valores, liberá-la deste primeiro teste que poderá ser substituído apenas pelo valor do LH após a injeção usada para tratamento. O teste será realizado na sala de testes, que você já conhece no Ambulatório Maria da Glória. A criança chegará às 7 horas, receberá a injeção de GnRH e fará a coleta de sangue nos tempos zero (antes da injeção), 30 (30 minutos depois da injeção), 60 e 90 minutos. Este material colhido será encaminhado para as dosagens de LH e FSH. As coletas de sangue feitas na sala de testes da disciplina de endocrinologia não apresentam riscos o que pode haver seria a dor no local da picada e extravasamento de sangue neste local. Você poderá obter todas as informações que quiser e poderá não permitir a participação da criança na pesquisa, ou retirar seu consentimento a qualquer momento, sem prejuízo no atendimento da criança. Pela participação no estudo não haverá pagamento de qualquer valor em dinheiro ou em outros benefícios. O nome da criança não aparecerá em qualquer momento do estudo, pois ela será identificada apenas por números.

**TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE, APÓS ESCLARECIMENTO.**

TÍTULO DO PROJETO: “*Parâmetros de eficácia do tratamento com análogos do GnRH em crianças portadoras de puberdade precoce.*”

Eu, \_\_\_\_\_, li e/ou ouvi o esclarecimento acima e compreendi os objetivos do estudo ao qual a criança que represento fará. A explicação que recebi esclarece os riscos e benefícios do estudo. Entendi que sou livre para interromper a participação da criança a qualquer momento, sem justificar minha decisão e que isso não afetará o atendimento no Ambulatório de Endocrinologia da Universidade Federal do Triângulo Mineiro. Sei que o nome da criança não será divulgado, e que não receberei dinheiro pela participação no estudo. Concordo com a participação da criança no estudo.

Uberaba,...../ ...../.....

\_\_\_\_\_  
Assinatura do voluntário ou seu responsável legal

\_\_\_\_\_  
Documento de identidade

\_\_\_\_\_  
Assinatura do pesquisador responsável

\_\_\_\_\_  
Assinatura do pesquisador orientador

Telefone/ e-mail de contato dos pesquisadores:

Lívia Grimaldi Abud Fujita: [liviaabud@yahoo.com.br](mailto:liviaabud@yahoo.com.br), (34) 99943-9625

Profa. Dra. Maria de Fátima Borges: [borgmf@uol.com.br](mailto:borgmf@uol.com.br)

Dra. Heloísa Marcelina Cunha Palhares: [helomcp@terra.com.br](mailto:helomcp@terra.com.br)

Em caso de dúvida em relação a esse documento, você pode entrar em contato com o Comitê Ética em Pesquisa da Universidade Federal do Triângulo Mineiro, pelo telefone 3318-5854.

**ANEXO 3: Protocolo de atendimento****FICHA DE ATENDIMENTO DO PROJETO PARÂMETROS DE EFICÁCIA DO TRATAMENTO COM ANÁLOGOS DO GNRH EM CRIANÇAS PORTADORAS DE PUBERDADE PRECOCE.**

Data da Consulta:

Idade Atual:

- 1) Antecedentes pessoais:
  - a) Comorbidades
  - b) Peso ao nascer
  - c) Estatura ao nascer
  - d) Idade da telarca
  - e) Idade da pubarca
  - f) Estatura da mãe
  - g) Estatura do pai
  - h) Estatura alvo
  
- 2) Queixa e duração:
  
- 3) Exame Físico:
  - a) Peso: p do peso e Z escore do peso
  - b) Estatura: p da estatura e Z escore da estatura
  - c) IMC: p do IMC e Z escore do IMC
  - d) Estádio puberal segundo Marshall e Tanner
  - e) Velocidade de crescimento
  - f) Exame físico geral
  
- 4) Exames complementares:
  - a) Idade óssea (IO):
    - $\Delta IO - IC$  (idade cronológica)
    - Previsão de estatura final (PEF) (com IO compatível e avançada)
  - b) LH basal
  - c) FSH basal
  - d) Estradiol basal
  - e) TSH
  - f) T4 livre
  - g) Ultrassom pélvico
  - h) Imagem de SNC
  - i) Teste de estímulo com GnRH ou aGnRH (diagnóstico de PPC)
  - j) Teste de estímulo com aGnRH (efetividade do tratamento)
  - k) Demais exames complementares