

Universidade Federal do Triângulo Mineiro

Flávia Alves Ribeiro

**AVALIAÇÃO ANTROPOMÉTRICA, METABÓLICA E DA
FUNÇÃO GONADAL EM ADOLESCENTES E MULHERES
ADULTAS JOVENS ACOMPANHADAS DESDE A INFÂNCIA
DEVIDO À ADRENARCA PRECOCE.**

Orientadora: Profa. Dra. Maria de Fátima Borges

Co-orientadora: Dra. Heloísa Marcelina da Cunha Palhares

Uberaba-MG

2017

Flávia Alves Ribeiro

**AVALIAÇÃO ANTROPOMÉTRICA, METABÓLICA E DA FUNÇÃO GONADAL
EM ADOLESCENTES E MULHERES ADULTAS JOVENS ACOMPANHADAS
DESDE A INFÂNCIA DEVIDO À ADRENARCA 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

2017

Flávia Alves Ribeiro

**AVALIAÇÃO ANTROPOMÉTRICA, METABÓLICA E DA FUNÇÃO GONADAL
EM ADOLESCENTES E MULHERES ADULTAS JOVENS ACOMPANHADAS
DESDE A INFÂNCIA DEVIDO À ADRENARCA 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, 11 de Janeiro, de 2018.

Banca Examinadora:

Dra. Maria de Fátima Borges

Dra. Rosekeila Simões Nomelini

Dr. Vinícius Nahime de Brito

Dedico à minha família, a base de tudo em minha vida.

Ao meu esposo, companheiro e amigo de todas as horas.

AGRADECIMENTOS.

Agradeço sinceramente e de coração:

Às crianças e adolescentes que se dispuseram participar deste projeto, dando-me a oportunidade de avaliá-los;

À Profa. Dra. Maria de Fátima Borges por ter me orientado neste trabalho e em tantos outros momentos de minha vida profissional, transmitindo com excelência seus conhecimentos;

À Dra Heloísa Marcelina da Cunha Palhares pelas preciosas orientações em meu artigo, e nos ambulatórios de Endocrinologia Pediátrica, onde desempenha a medicina com competência e humanidade;

À Jaqueline Mendes Fonseca Soares por ter colaborado nas coletas de material biológico que tanto foram importantes a este estudo;

À secretária Maria Rosa Mariano por ter me auxiliado na busca de prontuários dos pacientes atendidos nessa especialidade, contribuindo muito para o andamento do estudo;

Às funcionárias do SAME pela presteza e cordialidade;

À nutricionista Adriana Paula da Silva pelo apoio na análise estatística deste projeto;

À biomédica Janaíne Machado Tomé pela contribuição amistosa na organização desta dissertação;

Aos funcionários da Pós-Graduação: André Luís Rodrigues Costa e Tuânia Alves Cunha André pelo auxílio nas muitas dúvidas que aparecem no decorrer dessa trajetória;

Aos meus pais, que são a base de tudo em minha vida, e que me ensinam todos os dias a ser uma pessoa melhor, e a quem eu amo profundamente;

Às minhas irmãs, Bia e Maristella, que são o apoio firme em todos os momentos;

Aos meus três sobrinhos, Gabriel, Felipe e Lucas, que me trazem alegria de viver;

Ao meu esposo José Alcides, a pessoa sempre disposta a me ajudar, que tem soluções para quase todos os problemas, e que enche meus dias de carinho;

À minha Gloriosa UFTM, tão amada, que transformou meu sonho de ser médica em realidade e que agora me ajuda a me tornar Mestre. Espero que nossa parceria seja eterna.

RESUMO

Ribeiro, Flávia Alves. Avaliação antropométrica, metabólica e da função gonadal em adolescentes e mulheres adultas jovens acompanhadas desde a infância devido à adrenarca precoce.

Adrenarca precoce (AP) idiopática é definida como o aparecimento de sinais androgênicos antes dos 8 anos de idade em meninas e 9 anos em meninos na ausência de puberdade verdadeira, defeitos enzimáticos esteroideogênicos e tumores virilizantes. Até finais dos anos 90, a AP era considerada uma variante benigna do desenvolvimento puberal sem necessidade de acompanhamento especial ou tratamento. Posteriormente, vários estudos têm correlacionado a AP com componentes da síndrome metabólica (SM) e alguns com vários outros distúrbios, incluindo hiperandrogenismo funcional. O objetivo desta pesquisa é investigar anormalidades hormonais e metabólicas na evolução de pacientes que foram assistidas devido à AP, considerando que essa condição predispõe a anormalidades hormonais, aumentando a probabilidade de desenvolvimento da síndrome dos ovários policísticos (SOP), SM, diabetes *mellitus* tipo 2, hipertensão arterial sistêmica (HAS) e condições relacionadas a maior risco cardiometabólico. Foram incluídas no estudo adolescentes e mulheres adultas jovens que tiveram diagnóstico prévio de adrenarca precoce e foram excluídas as pacientes com hiperplasia adrenal congênita, puberdade precoce verdadeira e outras condições endocrinológicas que pudessem interferir no diagnóstico em questão e também aquelas pacientes que não haviam completado seu desenvolvimento e maturação sexual e que ainda não atingiram sua estatura final, totalizando 34 pacientes para análise. Para avaliação clínica, foi realizado exame físico completo, que constou de avaliação de peso, estatura, cálculo do índice de massa corporal (IMC), medida de circunferência abdominal, aferição de pressão arterial, avaliação de estadiamento puberal, avaliação da presença de acne e acantose *nigricans*, e avaliação do escore de Ferriman e Gallwey. Foram coletados os seguintes exames para avaliação metabólica: glicemia de jejum (GJ), insulina basal (IB), hemoglobina glicada (HbA1c), colesterol total (CT), triglicérides (TG), HDL-colesterol (HDL-c), LDL-colesterol (LDL-c), NÃO-HDL colesterol (NÃO-HDL-c), VLDL-colesterol (VLDL-c), e a partir desses exames, também foram calculados a relação insulina/Glicemia (INS/GJ), o índice HOMA-IR, e a relação triglicérides/ HDL (TG/HDL). Também foram colhidos os seguintes exames para avaliação hormonal: hormônio luteinizante (LH), hormônio folículo estimulante (FSH), estradiol, hormônio tireoestimulante (TSH), hormônio tiroxina livre (T4L), testosterona total, 17 α hidroxiprogesterona (17 α OHP), androstenediona

($\Delta 4$), sulfato de dehidroepiandrosterona (DHEAS). A presença de SOP foi definida tanto pelos critérios do Consenso de Rotterdam, quanto pelos critérios da *Androgen Excess Society*. A presença de SM foi definida pelos critérios da Federação Internacional de Diabetes. Por se tratar de um estudo de caráter descritivo, as variáveis de interesse foram inicialmente submetidas à análise descritiva, sendo as variáveis numéricas expressas a partir de medidas de centralidade e dispersão. Foi utilizado o teste de Shapiro-Wilk para verificação da normalidade das variáveis, enquanto a homogeneidade das variáveis dos dados de interesse foi verificada pelo teste de Levene. As correlações entre duas variáveis numéricas foram analisadas a partir de coeficientes de correlação linear de Pearson ou Spearman. O nível de significância para a realização de todos os procedimentos inferenciais foi de 5%. Os programas computadorizados Statistica, IBM SPSS STATISTIC 20, bem como Primer of Statistic foram utilizados. O banco de dados foi digitado no programa Excel. A mediana da idade das pacientes foi de 20 anos e 3 meses, 2,94% das pacientes apresentavam baixo peso, 61,77% apresentavam-se eutróficas, 23,53% apresentavam sobrepeso e 11,76% apresentavam obesidade. A cintura abdominal apresentava-se alterada em 29,42% das pacientes e 8,82% das pacientes foram categorizadas como hipertensas. Nos casos em que escore de Ferriman e Gallwey foi avaliado (n=20), 55% das pacientes mostraram-se com hirsutismo (escore ≥ 8). A acne ocorreu em 38,23% das pacientes e acantose em 14,70%. Com relação às medidas de glicose, nenhuma paciente apresentou alterações, entretanto, 5,88% apresentavam hemoglobina glicada alterada, compatível com intolerância à glicose. A hiperinsulinemia de jejum foi constatada em 29,41% das pacientes e alteração da relação insulina/ glicemia em 5,88% dos casos. O marcador de resistência insulínica HOMA-IR esteve aumentado em 38,23% dos casos e a relação TG/HDL em 8,82% das pacientes. Com relação ao metabolismo lipídico, 14,70% das pacientes apresentavam concentrações séricas do colesterol total elevado, 5,88% das pacientes apresentavam triglicérides elevados e 14,70% das pacientes apresentavam HDL-c baixo. A relação LH/FSH foi sugestiva de SOP em 26,47% das pacientes, a testosterona estava aumentada em 11,76% das pacientes, a concentração de SDHEA estava aumentada em 8,82% das pacientes e 23,52% das pacientes apresentavam concentrações de 17α hidroxiprogesterona aumentada. Usando as classificações propostas, a presença de SOP, foi constatada em 41,17% das pacientes. Utilizando-se a classificação do IDF, encontramos que 2,94% das pacientes apresentavam síndrome metabólica. Perante os resultados, questiona-se o comportamento benigno da AP. No presente estudo, a presença de SOP foi de 41,17%, sendo mais elevada do que na população geral. Portanto, a intervenção precoce em meninas adolescentes com AP, visando diagnosticar SOP, fatores de risco

metabólicos e SM, poderia reduzir o risco de desenvolvimento de diabetes e doenças cardiovasculares, no futuro.

Descritores: Adrenarca, síndrome dos ovários policísticos, hirsutismo, transtornos do metabolismo de glucose, dislipidemias.

ABSTRACT

Ribeiro, Flávia Alves. Anthropometric, metabolic evaluation and gonadal function in adolescents and young adult women followed since childhood due to precocious adrenarche.

Idiopathic precocious adrenarche (PA) is defined as the appearance of androgenic signs before 8 years of age in girls or 9 years in boys in the absence of true puberty, steroidogenic enzymatic defects or virilizing tumors. Until the late 1990s, PA was considered a benign variant of pubertal development without the need for special monitoring or treatment. Several studies have correlated PA with components of the metabolic syndrome (MS) and some with several other disorders including functional hyperandrogenism. The objective of this research is to investigate hormonal and metabolic abnormalities in the evolution of patients who were assisted due to PA, considering that this condition predisposes to hormonal abnormalities, increasing the probability of developing polycystic ovarian syndrome (PCOS), MS, type 2 diabetes mellitus, systemic arterial hypertension (SAH), and conditions related to increased cardiometabolic risk. Included in the study were adolescents and young adult women who had previous diagnosis of PA and excluded patients with congenital adrenal hyperplasia, true precocious puberty and other endocrinological conditions that could interfere in the diagnosis in question and also those patients who had not completed their development and sexual maturation and have not yet reached their final height, resulting in a total of 34 patients for analysis. For the clinical evaluation, a complete physical examination was performed, which included weight, height, BMI calculation, abdominal circumference measurement, blood pressure measurement, pubertal staging evaluation, assessment of the presence of acne and acanthose nigricans, and evaluation of the Score of Ferriman and Galwey. The following exams were collected for metabolic evaluation; (TG), HDL-cholesterol (HDL-c), LDL-cholesterol (LDL-c), non-HDL-cholesterol (non-HDL-c), fasting glycemia (GJ), basal Insulin (IB), glycated hemoglobin (HbA1c) VLDL-cholesterol (VLDL-c), and from these exams the insulin / glucose ratio (INS / GJ), the HOMA-IR, and the triglyceride / HDL ratio (TG / HDL) were also calculated and the following tests for hormonal evaluation: hormone luteinizing (LH), follicle stimulating hormone (FSH), estradiol, thyroid stimulating hormone (TSH), free thyroxine hormone (T4L), testosterone, 17 α -hydroxyprogesterone (17 α OHP), androstenedione (Δ 4), dehydroepiandrosterone sulfate (DHEAS). The presence of PCOS was defined by both the Rotterdam consensus criteria and the Androgen Excess Society criteria. The presence of MS was defined by the criteria of the International Diabetes Federation.

Because it is a descriptive study, the variables of interest were initially subjected to descriptive analysis, being expressed through measures of centrality and dispersion of the numerical variables. The Shapiro-Wilk test was used to verify the normality of the variables, while the homogeneity of the interest data variables was verified by the Levene test. Correlations between two numerical variables were analyzed using Pearson or Spearman linear correlation coefficients. The level of significance for performing all inferential procedures was 5%. The Statistica computer programs, IBM SPSS STATISTIC 20, as well as Primer of Statistic were used. The database was typed in the Excel program. The median age of the patients was 20 years and 3 months, 2.94% of the patients were underweight, 61.77% were eutrophic, and 23.53% were overweight and 11.76% presented obesity. The abdominal waist was altered in 29.42% of the patients and 8.82% were categorized as hypertensive. In cases in which Ferriman and Gallwey scores were assessed (n=20), 55% of the patients presented with hirsutism (score ≥ 8). Acne occurred in 38.23% of patients and acanthosis in 14.70%. In the present study, no patient presented any changes in glucose measurements. However, 5.88% of the patients had altered glycated hemoglobin, compatible with glucose intolerance, fasting hyperinsulinemia was observed in 29.41% of the patients and insulin / glucose ratio in 5.88% of the cases. The HOMA-IR insulin resistance marker was increased in 38.23% of the cases, the TG / HDL ratio in 8.82% of the patients. With regard to lipid metabolism, in the present study, 14, 70% of the patients had high Total Cholesterol, 5.88% of the patients presented high Triglycerides, and 14, 70% of the patients had low HDL cholesterol. The LH / FSH ratio was suggestive of PCOS in 26.47% of the patients, testosterone was increased in 11.76% of the patients, the concentration of SDHEA was increased in 8.82% of the patients, 23.52% of the patients presented increased concentrations of 17OH progesterone. Using the proposed classifications, the presence of PCOS was found in 41.17% of the patients. Using the IDF classification, the presence of MS was found in 2.94% of the patients. After the above discussions, we questioned the benign behavior of PA. In the present study, the presence of PCOS was 41.17%, higher than in the general population. Thus, early intervention in adolescent girls with PA, aimed at diagnosing PCOS, metabolic risk factors and MS, could reduce the risk of developing diabetes and cardiovascular diseases in the future.

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Figura 1- Esteroidogênese adrenal-----25

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 - Critérios diagnósticos para síndrome dos ovários policísticos.	35
Tabela 2 - Critérios diagnósticos para síndrome metabólica, segundo diferentes recomendações.....	42
Tabela 3 - Dados clínicos e antropométricos atuais das pacientes com diagnóstico de adrenarca precoce progressa.	59
Tabela 4 - Dados clínicos atuais com variáveis categorizadas.....	60
Tabela 5 - Dados metabólicos atuais das pacientes com diagnóstico de adrenarca precoce progressa.....	63
Tabela 6 - Dados metabólicos atuais com variáveis categorizadas.	64
Tabela 7 - Dados hormonais atuais das pacientes com diagnóstico de adrenarca precoce progressa.....	68
Tabela 8 - Dados hormonais atuais com variáveis categorizadas.....	69
Tabela 9 - Dados ultrassonográficos atuais com variáveis categorizadas.....	72
Tabela 10 - Dados clínicos, laboratoriais e ultrassonográficos relativos à síndrome de ovários policísticos.....	74
Tabela 11 - Dados clínicos e laboratoriais relativos à síndrome metabólica.	78
Tabela 12 - Correlações entre os dados clínicos e metabólicos atuais das pacientes com adrenarca precoce progressa.	81
Tabela 13 - Correlações entre os dados clínicos e hormonais atuais das pacientes com adrenarca precoce progressa.	82
Tabela 14 - Correlações entre dados metabólicos e hormonais atuais das pacientes com adrenarca precoce progressa.	84
Tabela 15 - Dados clínicos ao diagnóstico de adrenarca precoce.	86
Tabela 16 - Dados metabólicos ao diagnóstico de adrenarca precoce.....	87
Tabela 17 - Dados hormonais ao diagnóstico de adrenarca precoce.	89
Tabela 18 - Antecedentes de nascimento e familiares das pacientes com adrenarca precoce.	90
Tabela 19 - Correlações entre peso nascimento e dados metabólicos atuais.	91
Tabela 20 - Correlações entre os dados hormonais atuais e hormonais ao diagnóstico de adrenarca precoce.	92
Tabela 21 - Dados clínicos atuais, individualizados das pacientes com adrenarca precoce progressa.....	122

Tabela 22 - Dados metabólicos atuais, individualizados das pacientes com adrenarca precoce progressa.....	125
Tabela 23 - Dados hormonais atuais, individualizados das pacientes com adrenarca precoce progressa.....	128
Tabela 24 - Dados ultrassonográficos atuais, individualizados das pacientes com adrenarca precoce progressa.....	131
Tabela 25 - Dados clínicos individualizados ao diagnóstico das pacientes com adrenarca precoce.....	134
Tabela 26 - Dados metabólicos individualizados ao diagnóstico das pacientes com adrenarca precoce.....	137
Tabela 27 - Dados hormonais individualizados ao diagnóstico das pacientes com adrenarca precoce.....	140
Tabela 28 - Dados relativos aos antecedentes familiares e de nascimento das pacientes com adrenarca precoce.....	143

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS.

17 α OHP- Hormônio 17 α hidroxiprogesterona.

Δ 4- Androstenediona

AACE- Associação Americana de Endocrinologistas Clínicos

ACTH- Hormônio adrenocorticotrófico.

AES- *Androgen Excess Society*.

AP- Adrenarca precoce ou prematura

BPN- Baixo peso ao nascer

CA- Cintura abdominal

CRH- Hormônio liberador de corticotrofina

DCV- Doença cardiovascular.

DHEA- Hormônio Dehidroepiandrosterona

DHEAS- Hormônio Sulfato de dehidroepiandrosterona

DM 2- Diabetes *Mellitus* Tipo 2

EGIR- Grupo Europeu para o Estudo da Resistência à insulina

ESHRE/ASRM- Sociedade Européia de Reprodução Humana e Embriologia/ Sociedade Americana de Medicina Reprodutiva

FSH- Hormônio folículo estimulante

GnRH- Hormônio liberador de gonadotrofina

HbA1c- Hemoglobina glicada

HDL-c- Lipoproteína do colesterol de alta densidade

HOMA-IR- Índice *Homeostatic Model Assessment for Insulin Resistance*

IDF- *International Diabetes Federation*

IGF-1- fator de crescimento semelhante à insulina tipo 1

IGF-II- Fator de crescimento semelhante à insulina tipo 2

IL8- Interleucina 8

IMC- Índice de massa corporal

ITG- Intolerância à glicose

LDL-c - Lipoproteína do colesterol de baixa densidade

LH- Hormônio luteinizante

NCEP-ATP III- Programa de Educação sobre o Colesterol Painel de Tratamento para Adultos III

NIH/NICHD- Instituto Nacional de Saúde / Instituto Nacional de Saúde da Criança

OMS- Organização Mundial de Saúde

PAD-Pressão arterial diastólica

PAS- Pressão arterial sistólica

PAI1- Inibidor do ativador do plasminogênio tipo1

PCR- Proteína C-reativa

PIG- Pequeno para a idade gestacional

PP- Pubarca prematura

Relação Ins/Glic- Relação Insulina/ Glicemia

Relação LH/FSH- Relação Hormônio luteinizante/Hormônio folículo estimulante

Relação TG/HDL- Relação Triglicerídeos/Lipoproteína do colesterol de alta densidade

RIA- Radioimuno assay

SHBG - Globulina de ligação de hormônios sexuais

SM- Síndrome metabólica

SOP- Síndrome dos ovários policísticos

Testo- Testosterona

TG- Triglicerídeos

TNF- α - Fator de necrose tumoral α

TOTG- Teste oral de tolerância à glicose

UFTM- Universidade Federal do Triângulo Mineiro

Z-IMC- Escore Z do IMC.

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO	21
2. REFERENCIAL TEÓRICO	25
2.1. ADRENARCA FISIOLÓGICA.....	25
2.1.1 Desenvolvimento da adrenal	25
2.1.2. Esteroidogênese adrenal	25
2.1.3. Desenvolvimento da adrena rca fisiológica.	26
2.2. ADRENARCA PRECOCE.....	26
2.2.1. Definição	26
2.2.2. Epidemiologia	27
2.2.3. Etiologia	27
2.2.4. Diagnóstico diferencial	27
2.3. ADRENARCA PRECOCE COMO VARIANTE DA NORMALIDADE.....	28
2.4. ADRENARCA PRECOCE E SUA RELAÇÃO COM BAIXO PESO AO NASCER.....	28
2.5. ADRENARCA PRECOCE E SUA RELAÇÃO COM SÍNDROME DOS OVÁRIOS POLICÍSTICOS.....	30
2.6. DO BAIXO PESO AO NASCER À DOENÇA CARDIOVASCULAR.....	31
2.7. SÍNDROME DOS OVÁRIOS POLICÍSTICOS.....	34
2.7.1. Definição	34
2.7.2. Critérios diagnósticos	35
2.7.3. Condições associadas	37
2.7.4. Tratamento	38
2.8. SÍNDROME METABÓLICA.....	38
2.8.1. Definição	38
2.8.2. Critérios diagnósticos	39
2.8.3. Condições associadas	43
3. HIPÓTESE	45
4. OBJETIVOS	46
4.1. OBJETIVOS GERAIS:.....	46
4.2. OBJETIVOS ESPECÍFICOS	46
5. JUSTIFICATIVA	47
6. MATERIAIS E MÉTODOS	48
6.1. TIPO DE ESTUDO	48

6.2. POPULAÇÃO ALVO	48
6.3. CRITÉRIOS DE INCLUSÃO E EXCLUSÃO	48
6.4. COLETA DE DADOS.....	48
6.4.1. Dados clínicos	49
6.4.1.1. Peso (Kg).....	49
6.4.1.2. Estatura (m).....	49
6.4.1.3. Cálculo de IMC (Kg/m ²)	49
6.4.1.4. Circunferência abdominal	50
6.4.1.5. Cálculo de HOMA-IR.....	50
6.4.1.6. Acantose <i>nigricans</i>	50
6.4.1.7. Pesquisa de Acne	50
6.4.1.8. Avaliação de hirsutismo.....	50
6.4.1.9. Avaliação da Pressão Arterial (mmHg)	50
6.4.1.10. Estadiamento puberal.....	51
6.4.2. Exames laboratorias	51
6.4.2.1. Glicemia de jejum.....	52
6.4.2.2. Hemoglobina glicada	52
6.4.2.3. Insulina basal	52
6.4.2.4. Colesterol total.....	53
6.4.2.5. Triglicérides.....	53
6.4.2.6. HDL colesterol	53
6.4.2.7. LDL colesterol.....	53
6.4.2.8. Colesterol Não-HDL.....	53
6.4.2.9. VLDL colesterol	54
6.4.2.10. HOMA-IR	54
6.4.2.11. Relação TG/HDL.....	54
6.4.2.12. Relação Insulina/ Glicemia jejum.....	54
6.4.2.13. Hormônio tireoestimulante.....	54

6.4.2.14. Tiroxina livre	54
6.4.2.15. Estradiol	55
6.4.2.16. Testosterona total.....	55
6.4.2.17. 17 α Hidroxiprogesterona.....	55
6.4.2.18. Sulfato de dehidroepiandrosterona	55
6.4.2.19. Hormônio Luteinizante	55
6.4.2.20. Hormônio Folículo Estimulante	55
6.4.2.21. Androstenediona	55
6.5. CARACTERIZAÇÃO DE SÍNDROME METABÓLICA.....	56
6.6. CARACTERIZAÇÃO DE SÍNDROME DOS OVÁRIOS POLICÍSTICOS.....	56
6.7. ANÁLISE ESTATÍSTICA.	57
6.8. ASPECTOS ÉTICOS.	57
7. RESULTADOS	58
7.1. CARACTERIZAÇÃO DA AMOSTRA DO ESTUDO.	58
7.2. DADOS METABÓLICOS:	61
7.3. DADOS HORMONAIS.....	67
7.3.1. Avaliação da função tireoideana.....	67
7.3.2. Avaliação do eixo hipotálamo- hipófiso- gonadal.....	67
7.3.3. Avaliação dos Andrógenos.	67
7.4. ANÁLISE DE DADOS RELACIONADOS À SOP.....	71
7.4.1. Dados ultrassonográficos.	71
7.4.2. Dados clínicos e laboratoriais relacionados à Síndrome dos ovários policísticos.	73
7.5. ANÁLISE DOS DADOS RELACIONADOS À SÍNDROME METABÓLICA.	77
7.6. CORRELAÇÕES.	81
7.7. ANÁLISE DESCRITIVA DOS DADOS PRÉVIOS E CORRELAÇÕES ENTRE ESTES E OS DADOS ATUAIS.	85
7.7.1. Dados clínicos prévios.	85
7.7.2. Dados metabólicos prévios.	86
7.7.3. Dados hormonais prévios.	87
7.7.3.1. Avaliação da função tireoideana.....	87
7.7.3.2. Avaliação do eixo hipotálamo-hipófiso-gonadal.....	87

7.7.3.3. Avaliação dos andrógenos.....	88
7.7.4. Dados relativos aos antecedentes pessoais e de nascimento.	89
8. DISCUSSÃO	93
8.1. AVALIAÇÃO DA AMOSTRA COM RELAÇÃO AOS DADOS CLÍNICOS.....	93
8.2. AVALIAÇÃO DA AMOSTRA COM RELAÇÃO AOS DADOS METABÓLICOS.	96
8.3. AVALIAÇÃO DA AMOSTRA QUANTO AO PERFIL HORMONAL.	99
8.4. PRESENÇA DE SÍNDROME DE OVÁRIOS POLICÍSTICOS.....	101
8.5. PRESENÇA DE SÍNDROME METABÓLICA.	102
9. CONCLUSÃO	104
10. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	105
ANEXOS	122
APÊNDICES	155

1. INTRODUÇÃO

Adrenarca precoce (AP) idiopática é definida como o aparecimento de sinais androgênicos antes dos 8 anos de idade em meninas e antes de 9 anos em meninos na ausência de puberdade verdadeira, defeitos enzimáticos esteroidogênicos ou tumores virilizantes (VOUTILAINEN et al, 1983). Corresponde à presença simultânea de sinais de ação androgênica, incluindo odor corporal adulto, pele oleosa e crescimento de pelos pubianos (UTRIAINEN, 2007). O termo pubarca prematura (PP) se refere ao aparecimento precoce de pelos pubianos e / ou axilares nessas faixas etárias (8 anos em meninas e 9 anos em meninos), e os dois termos serão usados como sinônimos.

A adrenarca reflete a maturação da zona reticular suprarrenal, resultando em aumento da secreção de precursores dos androgênicos adrenais tais como a deidroepiandrosterona (DHEA) e seu éster, o sulfato de deidroepiandrosterona (DHEAS) (AUCHUS et al, 2004).

Até finais dos anos 90, a AP era considerada uma variante benigna do desenvolvimento puberal sem necessidade de acompanhamento especial ou tratamento. Posteriormente, vários estudos têm correlacionado a AP com componentes da síndrome metabólica (SM) e alguns com vários outros distúrbios, incluindo hiperandrogenismo ovariano funcional (OPPENHEIMER et al, 1995; IBÁÑEZ et al, 1998; VUGUIN et al 1999; DENBURG et al, 2002; IBÁÑEZ et al, 2003; UTRIAINEN et al, 2007; MATHEW et al, 2008).

Mudança na tradicional visão benigna da AP ocorreu a partir do relato de Ibáñez et al (1993), segundo o qual muitas meninas com AP desenvolvem síndrome dos ovários policísticos (SOP) durante a adolescência.

Em outro conjunto de estudos, Ibañez et al, relatou que, como na SOP, as meninas com PP eram excessivamente resistentes à insulina desde a meia-infância até a puberdade. Esse dado foi associado com adiposidade central e dislipidemia, mas não com obesidade. O excesso de peso está associado ao risco de hiperinsulinemismo mais do que com AP em meninas pré-púberes (IBÁÑEZ et al, 1996; IBÁÑEZ et al, 1997; IBÁÑEZ et al, 1998, IBÁÑEZ et al, 2002; POTAU et al, 2003).

A restrição de crescimento intrauterino pode se associar a maior risco de AP, SOP e hiperinsulinemia, enquanto que, pequeno para a idade gestacional (PIG) é uma condição predisponente à PP e, por sua vez, à SOP segundo Ibañez et al, na população catalã (IBÁÑEZ et al, 1998).

Segundo Boepple et al, meninas com quadro clínico de AP que apresentam concentrações elevadas de DHEAS ou androstenediona ($\Delta 4$) apresentavam menor peso ao nascer para a idade gestacional do que os controles clínicos de acordo com uma comparação retrospectiva (BOEPPLE, et al, 1986).

Estudos baseados na hipótese de Barker têm sugerido que o crescimento deficiente ainda no período intrauterino ou durante o primeiro ano de vida pode estar associado a mudanças permanentes no perfil hormonal que promove o desenvolvimento do hiperinsulinismo (PHILLIPS et al, 1994), diabetes *mellitus* tipo 2 (DM2) (MCKEIGUE et al, 1994), obesidade central (LAW et al, 1992) e doença isquêmica cardíaca, em um período mais tarde da vida (BARKER et al, 1989). Os mecanismos subjacentes propostos incluem a ativação à resposta ao estresse resultando em maior secreção crônica de CRH, ACTH, e cortisol intraútero (GOLAND et al, 1993). Rápido ganho de peso na infância também poderia se relacionar à condição de PIG e ao desenvolvimento de PP.

Tem sido postulado que a adaptação fetal a um transtorno ambiental envolve programação alterada de vias endócrinas, levando a alterações metabólicas permanentes (BARKER, 1994). Na mesma linha, receptores de fatores de crescimento, tais como do fator de crescimento insulina símile 1 (IGF1) e 2 (IGF2), são conhecidos por estarem presentes em ovários fetais humanos. A hiperinsulinemia aumenta a produção de andrógenos ovarianos, presumivelmente atuando por meio dos receptores de insulina do ovário ou dos receptores de IGF1 (SHIFREN et al, 1993).

A SOP é um transtorno heterogêneo reprodutivo e metabólico em mulheres em idade fértil (DIAMANTI-KANDARAKIS et al, 1999; ASUNCION et al, 2000; AZZIZ et al, 2004) e representa a endocrinopatia feminina mais comum (EHRMANN et al, 1995; DUNAIF, 1997; FRANKS, 1995). É responsável por 82% das mulheres com hiperandrogenismo e 75% das mulheres que necessitam de tratamento para infertilidade anovulatória (FRANKS, 1995).

As características da SOP incluem amenorreia / oligomenorreia (intervalos entre os ciclos maiores de 35 dias), infertilidade, hiperinsulinemia por resistência à insulina, hipersecreção do hormônio luteinizante (LH) e excesso de androgênio, com muitas dessas características agravadas pela obesidade coexistente (EHRMANN et al, 1995; DUNAIF, 1997; FRANKS, 1995).

Sugere-se o diagnóstico de SOP se dois dos três seguintes critérios são preenchidos: excesso de androgênio, disfunção ovulatória, ovários policísticos, enquanto que desordens que mimetizam as características clínicas da SOP são excluídas. Estes incluem: doença da

tireoide, hiperprolactinemia, hiperplasia adrenal congênita não clássica (principalmente deficiência da enzima 21-hidroxilase) (LEGRO et al, 2013).

O hirsutismo é definido como o crescimento excessivo de pelos em mulheres em um padrão consistente com sensibilidade androgênica. O crescimento do pelo em determinadas áreas anatômicas é estimulado por andrógenos, e o desenvolvimento de pelos excessivos é um sinal clínico importante de hiperandrogenismo (FERRIMAN et al, 1961; ROSENFELD, 2005). O tipo de pelo presente na maioria das mulheres com hiperandrogênismo é espesso, pigmentado e longo e é chamado de pelo terminal. Difere do *vellus*, que é fino, macio, não pigmentado e presente em áreas onde o crescimento do pelo não é androgênio dependente. A presença de um número substancial de pelos terminais sobre o queixo, pescoço, face inferior, indica a presença de excesso de androgênio. Similarmente, crescimento excessivo de pelo na região lombar, esterno, abdômen, ombros, nádegas, área perineal e parte interna das coxas é considerado anormal. Várias escalas de avaliação clínica têm sido utilizadas na classificação do hirsutismo. Entretanto, a escala Modificada por Hatch de Ferriman-Gallwey tem sido a mais amplamente utilizada (HATCH et al, 1981). Na maioria das vezes, contudo, existe uma dissociação entre a clínica e dosagens hormonais, demonstrando a importância da metabolização dos andrógenos em receptores presentes no folículo piloso.

Mulheres com anovulação crônica e hiperandrogenismo e/ou ovários policísticos parecem estar em risco substancialmente maior para resistência à insulina do que aquelas com hiperandrogenismo e ciclos regulares (DUNAIF et al, 1987; ROBINSON et al, 1993).

Recomenda-se que adolescentes e mulheres com SOP sejam rastreadas para doença cardiovascular, fatores de risco como histórico familiar de doença cardiovascular, tabagismo, intolerância à glicose /DM2, hipertensão, dislipidemia, apneia obstrutiva do sono e obesidade (especialmente aumento da adiposidade abdominal) (LEGRO et al, 2013).

As mulheres com SOP têm múltiplos fatores de risco para diabetes, incluindo obesidade, histórico familiar de DM2 e anormalidades na ação da insulina (resistência à insulina e disfunção das células beta). Agora há provas claras de que estas apresentam 3 a 7 vezes maior risco de desenvolver a doença (LEGRO et al, 1999; EHRMANN et al, 1999; WILD et al, 2000).

A resistência insulínica é clinicamente definida como uma falha em aumentar a absorção de glicose e o consumo desta pelos órgãos alvo, a partir de uma quantidade conhecida de insulina exógena ou endógena. O espectro dos distúrbios metabólicos associados à resistência insulínica se estendem além do DM2 e inclui dislipidemia, hipertensão, hipercoagulabilidade e inflamação, todos os quais são relacionados à síndrome

metabólica e são fatores de risco para doenças cardiovasculares. A avaliação da resistência insulínica, na prática clínica e nos estudos epidemiológicos, é de grande importância. O cálculo do modelo de avaliação da homeostase (*homeostatic model assessment*) (HOMA-IR) é amplamente utilizado. Os valores HOMA-IR acima de 2,71 foram considerados para definição de resistência insulínica (LEBOVITZ, 2001). Embora o HOMA-IR tenha sido o mais utilizado dos índices, nem ele nem nenhum dos outros tornaram-se o padrão-ouro para o diagnóstico da resistência à insulina. O método padrão-ouro para avaliar resistência insulínica é o *clamp* euglicêmico hiperinsulinêmico, um método preciso, embora difícil e de alto custo e que está disponível apenas em centros avançados de pesquisa. Os marcadores clínicos para avaliação de resistência insulínica mais comumente aplicados são representados por parâmetros antropométricos clássicos não invasivos da adiposidade, como índice de massa corporal (IMC), circunferência abdominal (CA) e relação cintura-quadril (RISERUS et al, 2004; PETERSSON et al, 2007).

Crescente número de estudos em crianças com excesso androgênico de início precoce fornecem evidências de que a AP em meninas pode preceder o desenvolvimento de ovários policísticos e que a SOP se manifesta durante a adolescência ou início da idade adulta, levando a um aumento do risco de desenvolver a síndrome metabólica (SM) (ROSENFELD et al, 2007) e representa a principal causa de infertilidade feminina (IBÁÑEZ et al, 2009; IBÁÑEZ et al, 2000; EHRMANN et al, 2006).

2. REFERENCIAL TEÓRICO

2.1. ADRENARCA FISIOLÓGICA

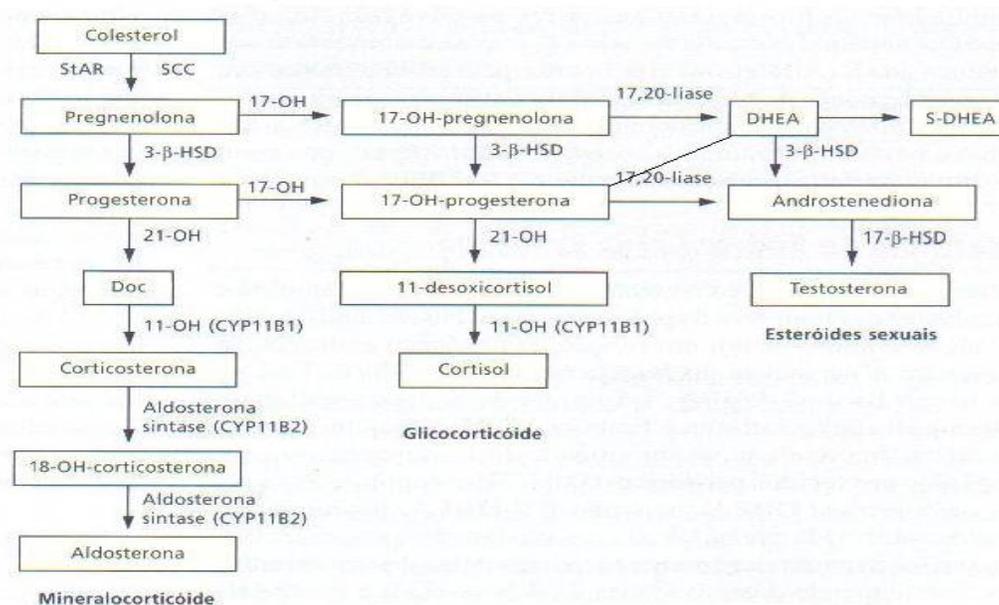
2.1.1. Desenvolvimento da adrenal

Durante a vida pré-natal, o córtex da zona fetal adrenal secreta andrógenos precursores, principalmente DHEA e DHEAS, para a produção de estrogênio placentário. Durante os primeiros meses após o nascimento, a zona fetal regride por apoptose, e a secreção de andrógenos adrenais diminui até a adrenarca (MESIANO S et al, 1997; SPENCER SJ et al 1999).

2.1.2. Esteroidogênese adrenal

Todos os hormônios esteróides adrenais são sintetizados à partir do colesterol que é convertido em pregnenolona nas mitocôndrias pela clivagem da cadeia lateral do colesterol pela enzima (P450_{scc}, CYP11A1), as etapas subsequentes da formação de mineralocorticóides, glicocorticóides e andrógenos adrenais estão representadas na figura 1.

Figura 1- Esteroidogênese adrenal.



Fonte: Adaptado: UTRIAINEN et al, 2015.

2.1.3. Desenvolvimento da adrenarca fisiológica

Na infância ocorre desenvolvimento contínuo da zona reticular adrenal, com crescente e variável aumento da produção e secreção de andrógenos adrenais (VOUTILAINEN et al, 2015). A adrenarca, também chamada puberdade adrenal, é caracterizada pelo aumento fisiológico na produção de andrógenos adrenais e pelo desenvolvimento da zona reticular, que se torna mais intenso a partir dos seis anos de idade e aumenta de forma constante na década subsequente. O DHEAS é o marcador predominante da adrenarca (IBÁÑEZ et al, 2000 e AUCHUS et al, 2004).

O aumento da produção de andrógenos adrenais na meia infância pode ser chamado de "adrenarca bioquímica", enquanto a aparência de sinais androgênicos devido ao aumento da secreção androgênica adrenal significa "adrenarca clínica". Concentrações plasmáticas de DHEAS acima de $1 \mu\text{mol} / \text{l}$ ($\approx 40 \mu\text{g} / \text{dl}$) são consideradas como marca bioquímica da adrenarca (UTRIAINEN et al, 2009).

Fisiologicamente, o aumento da produção de andrógenos durante a adrenarca manifesta-se com alterações distintas no odor corporal, pele oleosa e cabelo, seguido pelo aparecimento de pelos pubianos e axilares. Além disso, o aumento dos andrógenos pode resultar em aceleração transitória do crescimento e contribuir para a maturação óssea (REMER et al, 2009; SOPHER et al, 2011). Assim, os sinais androgênicos de adrenarca clínica incluem: odor corporal tipo adulto, pelos espessos, acne e / ou comedões, pelos axilares e / ou púbicos (KORTH-SCHUTZ et al, 1976; VOUTILAINEN et al, 2015).

No desenvolvimento normal, a pubarca a partir dos 8 anos de idade, na menina, é o resultado direto do aumento fisiológico dos andrógenos adrenais durante a adrenarca, DHEA é convertido em andrógenos ativos nas gônadas e tecidos alvo periféricos, incluindo a pele, resultando no desenvolvimento do pelo púbico e também axilar (IDKOWIAK et al, 2011).

2.2. ADRENARCA PRECOCE

2.2.1. Definição

A adrenarca precoce é definida pelo aumento dos níveis de DHEA e DHEAS antes dos 8 anos em meninas e 9 anos em meninos e presença simultânea de sinais de ação androgênica, incluindo odor corporal adulto, pele oleosa e crescimento de pelos pubianos (IDKOWIAK et al, 2011). Ela ocorre na ausência de puberdade verdadeira, defeitos enzimáticos esteroideogênicos ou tumores virilizantes (VOUTILAINEN et al, 1983; UTRIAINEN et al,

2007). A pubarca prematura mais especificamente refere-se ao aparecimento precoce de pelos pubianos e / ou axilares nessas faixas etárias (IBÁÑEZ et al, 2000).

2.2.2. Epidemiologia

A incidência de AP varia entre diferentes populações, com relatos variando de 5% a 30% e uma maior incidência em negros e crianças brancas não-hispânicas, e foi relatada ser até 10 vezes mais comuns em meninas do que em meninos (IBÁÑEZ et al, 1998; ZUKAUSKAITE et al, 2005; HERMAN-GIDDENS et al, 1997).

2.2.3. Etiologia

Não se conhece bem a etiologia da AP. Postula-se que o seu surgimento decorre de dois mecanismos: (1) ativação precoce da maturação da zona reticular adrenal, com o aumento da produção dos andrógenos, e ou (2) aumento da conversão periférica dos andrógenos adrenais em testosterona e dehidrotestosterona (UTRIAINEN et al, 2015).

A causa da hipersecreção de andrógenos adrenais na adrenarca precoce ainda não está bem estabelecida, várias hipóteses foram levantadas entre as quais constam a possibilidade de hipersecreção hipofisária de um hormônio que compartilhe a sequência de aminoácidos da pró-opiomelanocortina e que atue como o ACTH, estimulando excessivamente a produção de andrógenos adrenais (MELLON et al, 1991), a aceleração da maturação da zona reticular (DICKERMAN et al, 1984), ou a fosforilação serina/treonina do citocromo P450c17 por uma proteína cinase dependente de AMP cíclico que poderia levar a aumento acentuado da atividade da 17, 20 liase, cuja ativação prematura pode ser responsável pela ativação precoce da secreção de andrógenos (ZHANG et al, 1995).

2.2.4. Diagnóstico diferencial

O diagnóstico de AP exige a exclusão de outras causas de excesso de androgênios como hiperplasia adrenal congênita, tumores produtores de androgênio, puberdade precoce ou fontes exógenas de andrógenos (UTRIAINEN et al, 2015).

Amostragem basal de sangue para as dosagens de DHEAS, Δ^4 , 17 α hidroxiprogesterona (17 α OHP), testosterona e SHBG (globulina de ligação de hormônios sexuais) são geralmente suficientes para confirmar o aumento dos andrógenos adrenais e fazer o diagnóstico diferencial entre AP idiopática, hiperplasia adrenal congênita e tumores virilizantes (PATERSON et al, 2009; ARMENGAUD et al, 2009).

É distinta da puberdade precoce, que se manifesta com o desenvolvimento de caracteres sexuais secundários, incluindo o desenvolvimento mamário (IDKOWIAK et al, 2011).

2.3. ADRENARCA PRECOCE COMO VARIANTE DA NORMALIDADE

Até finais dos anos 90, a AP era considerada uma variante benigna do desenvolvimento puberal sem necessidade de acompanhamento especial ou tratamento. Mudança nesse conceito ocorreu com o relato de Ibáñez et al (1993), que constatou que muitas meninas com AP desenvolveram SOP após a menarca. Em uma análise retrospectiva que mostrou correlações entre os níveis de DHEAS na meia-infância e $\Delta 4$, concentrações de DHEAS acima de 185 $\mu\text{g}/\text{dL}$ no início da pubarca se comportaram como fator preditivo positivo para SOP em cerca de dois terços dos casos; enquanto concentrações de $\Delta 4$ acima de 99 ng/dL se constituiu em um fator preditivo positivo em mais de 90% dos casos. Correlações entre níveis de androgênios na apresentação da PP e o desenvolvimento de SOP durante a adolescência corroboram com o conceito de que ovários e adrenais têm disfunções na SOP e apresentam uma desregulação na esteroidogênese (IBÁÑEZ et al, 2000).

As crianças com AP estão, muitas vezes, acima do peso, e a maior prevalência de AP em meninas do que em meninos poderia ser explicada pela maior adiposidade feminina e conversão de DHEAS em andrógenos ativos (UTRIAINEN et al, 2015). Aumento do IMC tem sido associado com AP e com PP e, em algumas populações com baixo peso ao nascer (BPN) e com a condição denominada PIG, que seriam fatores de risco para AP/PP. Em conceitos prévios, a AP era considerada uma variante benigna da normalidade, porém existem numerosos relatos ligando AP ao hiperandrogenismo funcional, SOP, hiperinsulinismo, e a SM (IBÁÑEZ et al, 2007), resultando na proposição de seguimento longitudinal de crianças com AP.

2.4. ADRENARCA PRECOCE E SUA RELAÇÃO COM BAIXO PESO AO NASCER

O desenvolvimento de AP tem sido associado com BPN. A hipótese de Barker sugere que o crescimento deficiente no útero ou durante o primeiro ano de vida, pode condicionar mudanças permanentes no perfil hormonal que resultam em hiperinsulinismo, DM2,

obesidade central, e tardiamente em doença isquêmica cardíaca. Os mecanismos subjacentes propostos incluem a ativação de resposta ao estresse e maior secreção crônica de CRH, ACTH, e cortisol intraútero (BARKER et al, 1993).

Rápido ganho de peso na infância também poderia relacionar PIG com o desenvolvimento de AP (CHARKALUK et al, 2004).

Em um estudo, as crianças que tinham AP tiveram aumento de incidência de sobrepeso/obesidade e maior probabilidade de ter sido PIG ou prematuro. A observação de que a prematuridade está associada ao aumento do risco de AP é consistente com a observação de que a adrenaquia é uma das sequelas de BPN e estresse perinatal (NEVILLE et al, 2005).

Ibañez et al, na população catalã, observaram que BPN predispõe à AP e, por sua vez, à SOP. As meninas com AP associadas a concentrações séricas de DHEAS ou $\Delta 4$ com uma média de 120 $\mu\text{g/dL}$ e 141 ng/dL , respectivamente, tiveram menor peso ao nascer para a idade gestacional do que os controles clínicos de acordo com uma comparação retrospectiva (IBÁÑEZ et al, 1998).

Dados da literatura indicam que meninas com história de AP, na infância, tiveram BPN e que este dado é particularmente relevante nas meninas que subsequentemente desenvolvem hiperandrogenismo funcional ovariano. Além disso, as respostas da insulina a uma carga de glicose são mais acentuadas em meninas puberais com menor peso ao nascer. Tais achados sugerem que AP, hiperandrogenismo ovariano e hiper-responsividade à insulina podem representar, nessa ordem, uma sequência de modulações endócrinas associadas à severidade das restrições de crescimento pré-natal (IBÁÑEZ et al, 1998).

O ganho de peso durante a infância também pode ser o responsável pelo desenvolvimento de AP em indivíduos susceptíveis (NEVILLE et al, 2005). A insulina tem sido implicada na regulação da secreção de andrógenos adrenais em estudos *in vitro*. Concentrações plasmáticas de insulina aumentadas, bem como resistência à insulina associada a sobrepeso/obesidade são os dados fisiológicos subjacentes que ligam a produção de andrógenos e aumento de massa corporal. Além disso, a adrenaquia não está diretamente relacionada à maturação puberal do eixo hipotálamo-hipófiso-gonadal e tem sido relatado que a adiposidade pode desempenhar um papel no seu desenvolvimento (SMITH et al, 1989; PALMERT et al, 2001). A obesidade tem sido associada à maior produção de andrógenos adrenais em crianças pré-púberes com peso normal ao nascer. Fatores que foram sugeridos para mediar o efeito da obesidade na produção de andrógenos incluem concentrações maiores de insulina, IGF1 e Leptina (BIASON-LAUBER et al, 2000; GUERCIO et al, 2003).

Também a conversão de andrógenos adrenais em andrógenos ativos no tecido adiposo periférico pode ser reforçada pela obesidade (REINEHR et al; SHI et al, 2009; MÄNTYSELKÄ et al, 2014).

2.5. ADRENARCA PRECOCE E SUA RELAÇÃO COM SÍNDROME DOS OVÁRIOS POLICÍSTICOS

A PP é a principal manifestação clínica da AP, sendo considerada fator de risco para o desenvolvimento de hiperandrogenismo ovariano e com hiperinsulinismo (IBÁÑEZ et al, 2000).

Ibañez et al relataram que, como na SOP, as meninas com AP eram excessivamente resistentes à insulina desde a meia-infância até a puberdade. Isso foi associado com adiposidade central e dislipidemia, mas não com obesidade (IBÁÑEZ et al, 2003).

Os perfis endócrino-metabólicos de meninas anovulatórias após AP são caracterizados por níveis séricos de LH relativamente elevados, concentrações livres de androgênios elevados e hipersecreção de insulina, bem como menores concentrações de SHBG, enquanto que estas meninas ainda não apresentam sinais clínicos de excesso de androgênio (IBÁÑEZ et al, 1999).

Um estudo com 35 meninas adolescentes catalãs com um histórico de AP, constatou que 16 (45%) desenvolveram SOP com hirsutismo, distúrbios menstruais e níveis elevados de andrógenos (IBÁÑEZ et al, 1993). O padrão de hiperresponsividade ovariana foi mais acentuado durante o meio e o fim da puberdade e associado a graus diversos de hiperinsulinismo. O mesmo estudo também mostrou hiperresponsividade adrenal após estimulação de ACTH em períodos pré e pós-puberais. Com base no padrão cronológico de hiperresponsividade na apresentação da AP seguido por hiperresponsividade ovariana após menarca, Ibanez et al, sugeriram que o mecanismo subjacente possa ser regulação anormal ou aumento da expressão da enzima de síntese de andrógenos CYP17A1 nas adrenais e ovários, resultando em excesso de andrógenos durante adrenarca e puberdade (IBÁÑEZ et al, 2009).

2.6. DO BAIXO PESO AO NASCER À DOENÇA CARDIOVASCULAR

Graus diversos de restrição de crescimento intrauterino parecem estar associados a maior risco de AP, SOP e hiperinsulinemia (ROSENFELD, 2007), portanto à doença cardiovascular (DCV).

Crianças que tiveram redução do crescimento fetal têm apresentado resistência à insulina quando adultos jovens (HOFFMAN et al, 1997; LEGER et al, 1997), além de AP (FRANCOIS et al, 1997), e disfunção gonadal, especificamente com hiperandrogenismo ovariano em meninas adolescentes. E alguns estudos, ampliam a associação entre redução do crescimento fetal e disfunção gonadal para disfunção ovulatória ao final da adolescência (IBÁÑEZ et al, 1998).

Os mecanismos pelos quais a redução do crescimento fetal se relaciona à hiperinsulinemia e, subseqüentemente, ao hiperandrogenismo ovariano são atualmente pouco claros. Tem sido postulado que a adaptação fetal a um transtorno ambiental envolve programação alterada de vias endócrinas, levando a alterações metabólicas permanentes (BARKER, 1994). Na mesma linha, receptores de fatores de crescimento fetal, tais como insulina, IGF1 e IGF2, são conhecidos por estarem presentes em ovários fetais humanos. A hiperinsulinemia aumenta a produção de andrógenos ovarianos, presumivelmente, atuando por intermédio dos receptores de insulina do ovário ou dos receptores de IGF1 (NESTLER et al, 1991).

Evidências emergentes também ligam a AP idiopática a maior risco de desenvolvimento da síndrome metabólica e, portanto, morbidade cardiovascular (IBÁÑEZ et al, 2002; TEIXEIRA et al, 2004; IBÁÑEZ et al, 2003; LIVADAS et al, 2009).

Ibanez et al, publicaram uma série de estudos caso-controles em meninas magras (Catalãs) com história de AP que apresentaram evidências de resistência à insulina com base nos níveis de insulina de jejum e na resposta da insulina a um teste oral padrão de tolerância à glicose (IBÁÑEZ et al, 1996; IBÁÑEZ et al, 1997; IBÁÑEZ et al, 1998, IBÁÑEZ et al, 2002; POTAU et al, 2003).

O IGF1 também tem sido sugerido como fator desencadeante desse processo, na medida em que as concentrações séricas aumentam e decrescem em um padrão contemporâneo à secreção de DHEAS.

O receptor de insulina também pode ser fosforilado em serina após ligação de insulina ao mesmo, o que pode diminuir ou bloquear a fosforilação em tirosina induzida pela insulina e necessária para transdução de sinal insulínico. Aproximadamente 50% das mulheres com

SOP apresentam receptores de insulina com níveis mais elevados de fosforilação em serina, sugerindo que este mecanismo esteja associado à resistência à insulina numa porção substancial das mulheres com SOP. A anormalidade na fosforilação do receptor de insulina, possivelmente, está associada a uma única quinase responsável pela excessiva fosforilação em serina do receptor de insulina, a P450c17 α , levando à resistência à insulina e hiperandrogenismo. Finalmente, tendo em vista a importância da insulina como fator de crescimento, é concebível que a fosforilação anormal em serina do receptor de insulina possa estar também envolvida no crescimento fetal reduzido. Assim, um defeito na atividade da serina quinase seria um mecanismo hipotético capaz de explicar a sequência de redução do crescimento fetal, hiperinsulinismo, AP com PP, e hiperandrogenismo ovariano (MILLER et al, 1997; DUNAIF, 1997).

Associação entre AP e aumento da prevalência de hiperandrogenismo ovariano funcional foi relatada em 1993 em pacientes catalãs com uma história de PP devido a AP (IBÁÑEZ et al, 1993). Em seguida, num grupo de meninas com PP e acantose *nigricans*, demonstrou-se ter diminuição da sensibilidade à insulina em uma pequena coorte americana multiétnica (OPPENHEIMER et al, 1995).

Desde os primeiros estudos, é evidente que a eliminação de glicose mediada pela insulina, no *clamp* euglicêmico hiperinsulinêmico, foi diminuída na SOP como resultado da resistência à insulina no músculo esquelético e no tecido adiposo. A produção hepática de glicose e sua supressão mediada pela insulina também se apresentavam alteradas, dado consistente com a resistência insulínica hepática (DUNAIF et al, 1992; DUNAIF et al, 1995).

Vários estudos em meninas com AP, em comparação com controles saudáveis, mostraram uma mudança pró-inflamatória do seu perfil de adipocinas compreendendo níveis elevados de TNF α , IL8, proteína C reativa, PAI1 e diminuição no ativador de plasminogênio tecidual (IBÁÑEZ et al, 2002; LIVADAS et al, 2009; MATHEW et al, 2008).

Ibáñez et al, também mostraram que as meninas catalãs com AP desenvolveram dislipidemia significativa, um achado indicativo de perfil de risco cardiovascular aumentado e consistentemente encontrado na SOP. Além disso, as meninas tinham aumento da circunferência da cintura, relação cintura/quadril e massa total de gordura em comparação aos seus pares (IBÁÑEZ et al, 1998).

A dislipidemia é uma das condições mais frequentes em pacientes com SOP. A hiperinsulinemia e a resistência à insulina estão relacionadas a anormalidades do perfil lipídico, particularmente diminuição dos níveis de lipoproteína de alta densidade colesterol (HDL-c) e níveis aumentados de triglicerídeos e de colesterol lipoproteico de baixa densidade

(LDL-c). A resistência à insulina provoca um aumento dos níveis plasmáticos de ácidos graxos livres devido ao aumento da síntese no fígado e maior mobilização do tecido adiposo. O excesso de ácidos graxos livres leva *per se* à resistência à insulina por inativação de enzimas-chave como a piruvato desidrogenase ou diminuição do transporte de glicose, que pode ser uma consequência da alteração da sinalização da insulina pela quinase PI3 associada ao substrato 1 do receptor de insulina (IRS-1) (GRAF et al, 1990; DRESNER et al, 1999).

Cerca de 22% das mulheres com menos de 20 anos e 53% entre 30 e 39 anos afetadas pela SOP preencheram critérios para a síndrome metabólica de acordo com o Programa de Educação sobre o Colesterol Painel de Tratamento para Adultos III (NCEP-ATP III).

A resistência à insulina é proposta como característica fisiopatológica fundamental da SOP, contribuindo para os distúrbios tanto reprodutivos como metabólicos. Do ponto de vista reprodutivo, a resistência à insulina aumenta o hiperandrogenismo, aumenta a produção de andrógenos ovarianos, tanto isoladamente quanto sinergicamente ao hormônio luteinizante, além de redução da produção de SHBG. Também pode contribuir para o aumento do risco cardiometabólico nas mulheres com SOP. Populações com resistência à insulina são conhecidas por estarem em risco aumentado de intolerância à glicose, DM2 e doença cardiovascular (DCV) (BARBIERI et al, 1986).

Estudos limitados de SM em mulheres adultas com SOP sugerem que a prevalência é duas vezes maior do que da população em geral, mesmo após o controle de peso (APRIDONIDZE et al, 2004; GLUECK et al, 2003). Como a SOP é um distúrbio comum, o aumento da SM entre as adolescentes afetadas poderia ter implicações relevantes em saúde pública.

Outros fatores de risco para DM2 e DCV em pacientes com SOP incluem maior disfunção endotelial, rigidez arterial, presença de placas carotídeas e aórticas, e maior espessura da íntima média e calcificação da artéria coronária foram relatados em mulheres com SOP, identificada como um fator de risco não-modificável associado ao DM2 pela *International Diabetes Federation*. Além disso, mulheres com SOP têm uma prevalência elevada de SM condição que por si só leva a risco para DM2 e DCV (DUNAIF et al, 1989; LEGRO et al, 1999; APRIDONIDZE et al, 2005; ALBERTI et al, 2007).

Em estudo de Coviello et al, a obesidade e a resistência à insulina foram fatores de risco significativos para o desenvolvimento de SM, mas hiperandrogenemia também foi considerada como um preditor significativo mesmo após ajuste para obesidade e resistência à insulina. De fato, a prevalência de SM foi maior em pacientes com SOP e com maior biodisponibilidade de testosterona (COVIELLO et al, 2006) . Os receptores androgênicos

foram identificados nos pré-adipócitos e adipócitos, e há algumas evidências de que o desenvolvimento de gordura intra-abdominal pode estar associado aos andrógenos, que podem contribuir com mecanismos independentes ou em sinergia à obesidade central e adiposidade visceral (DIEUDONNE et al, 1998).

2.7. SÍNDROME DOS OVÁRIOS POLICÍSTICOS

2.7.1. Definição

A SOP é um transtorno heterogêneo reprodutivo e metabólico em mulheres em idade fértil e representa a endocrinopatia feminina mais comum (DIAMANTI-KANDARAKIS et al, 1999; ASUNCION et al, 2000). Afeta aproximadamente 5-10% das mulheres (AZZIZ et al, 2004; KNOCHENHAUER et al, 1998), sendo responsável por 82% das mulheres com hiperandrogenismo e 75% das mulheres que necessitam de tratamento para infertilidade anovulatória (FRANKS, 1995; AZZIZ et al, 2004).

A mudança espontânea de ciclos predominantemente anovulatórios para ciclos ovulatórios normais ocorre de 3-5 anos após a menarca. A persistência de ciclos anovulatórios na adolescência tem sido associada ao aumento de pulsos e níveis médios de LH sérico e com altos níveis de testosterona e $\Delta 4$ (APTER, 1980).

Entre as características principais estão amenorreia/oligomenorreia, infertilidade, hiperinsulinemia por resistência à insulina, hipersecreção de LH e excesso de androgênio, com muitas dessas características agravadas pela obesidade coexistente (EHRMANN, et al, 1995; DUNAIF, 1997 e FRANKS, 1995).

De acordo com a classificação da Organização Mundial de Saúde (OMS) a SOP faz parte do espectro de anovulação normoestrogênica normogonadotrópica (ROWE, et al, 2000 e VAN SANTBRINK, et al, 1997).

Embora existam muitas controvérsias acerca da fisiopatologia da SOP, a resistência à insulina desempenha um papel importante no seu desenvolvimento, sendo observada em muitas mulheres com SOP, tendo sido ordinariamente atribuída ao excesso de adiposidade. Contudo, cada vez mais se reconhece que mesmo mulheres magras com SOP têm resistência à insulina quando comparadas a controles normais (DUNAIF, et al, 1989).

2.7.2. Critérios diagnósticos

Sugere-se o diagnóstico de SOP, se dois dos três seguintes critérios são atendidos: excesso de androgênio, disfunção ovulatória e ovários policísticos, enquanto que desordens que mimetizam as características clínicas da SOP são excluídas (tabela 1). Estas incluem: doenças da tireoide, hiperprolactinemia, hiperplasia adrenal congênita não clássica (principalmente deficiência de 21-hidroxilase) (LEGRO et al, 2013), as síndromes de resistência severa à insulina (por exemplo, síndrome de hiperandrogenismo, resistência insulínica e acantose nigricans- síndrome HAIR-AN), síndrome de Cushing, neoplasias secretoras de andrógenos, ou doses elevadas de andrógenos exógenos devem ser excluídos caso haja suspeita clínica (*The Rotterdam ESHRE/ASRM-Sponsored PCOS Consensus Workshop Group, 2004*).

Tabela 1 - Critérios diagnósticos para síndrome dos ovários policísticos.

Outras condições hormonais de excesso de andrógenos foram previamente excluídas		
NIH/NICHD	ESHRE/ASRM	<i>Androgen Excess Society</i>
	CRITÉRIOS DE ROTTERDAM (2004)	AES (2006)
Inclui todos os seguintes	Inclui dois dos seguintes	Inclui todos dos seguintes
hiperandrogenismo clínico ou bioquímico	hiperandrogenismo clínico ou bioquímico	hiperandrogenismo clínico ou bioquímico
disfunção menstrual	oligoanovulação ou anovulação	disfunção ovariana e/ou ovários policísticos
	ovários policísticos	

Abreviações: NIH/NICHD- Instituto Nacional de Saúde / Instituto Nacional de Saúde da Criança ESHRE/ASRM- Sociedade Europeia de Reprodução Humana e Embriologia/ Sociedade Americana de Medicina Reprodutiva; AES- *Androgen Excess Society*.

Fonte: Adaptado: Goodman et al. AACE/ACE Disease State Clinical Review, 2015.

As orientações existentes no Consenso de Rotterdam sugerem que ovários policísticos são indicados pela presença de pelo menos 12 folículos de 2 a 9 mm em todo o ovário ou pelo achado de ovários acima de 10 mL (BALEN et al, 2003; GOODMAN et al, 2015).

As novas diretrizes da AES, que se baseiam numa revisão dos dados publicados de nova tecnologia de ultrassom, aumentaram o limiar da contagem de folículos ovarianos

pequenos a 25. Ao usar as novas máquinas de ultrassom, portanto, o diagnóstico de ovário policístico é possível em pacientes com pelo menos 25 folículos pequenos (2 a 9 mm) em todo o ovário. O limite de tamanho ovariano não foi influenciado pelas novas tecnologias, e 10 mL permanece como o limiar entre o normal e o ovário de tamanho aumentado (DEWAILLY, et al, 2014).

Para o diagnóstico de SOP em adolescentes, há que se preencher todos os três critérios e a irregularidade nos ciclos menstruais deve persistir em pelo menos 2 anos após a menarca (CARMINA et al, 2010). Mais recentemente, um consenso pediátrico mundial (PedC) recomendou que os ovários policísticos em adolescentes sejam definidos na presença de volume ovariano de pelo menos 12 mL, em pelo menos um dos ovários (WITCHEL et al, 2015).

O excesso de androgênio é o defeito mais consistente subjacente à SOP (ROSENFELD, 1999; LEGRO et al, 1998; NELSON-DEGRAVE et al, 2005).

Enquanto o ovário é a principal fonte de excesso de androgênio nas mulheres com SOP, cerca de 25-60% destas também demonstram níveis elevados de andrógenos adrenais, particularmente DHEA, DHEAS e $\Delta 4$ (WILD et al, 1983; MORAN et al, 1999). Sendo assim, a esteroidogênese adrenal pode contribuir com o hiperandrogenismo em algumas mulheres com SOP e pode ser um traço herdado (YILDIZ et al, 2004).

Pelo fato de que pacientes com deficiência de 21-hidroxilase na forma não clássica podem apresentar-se como SOP, avaliação das concentrações séricas de 17α OHP deve ser sempre incluída para diagnóstico diferencial, sendo que valores de 17α OHP acima de 10 ng / mL, sob estímulo da cortosina, indicam deficiência de 21-hidroxilase, enquanto que os valores entre 2 e 10 ng / mL sugerem a necessidade de novos testes de estímulo com hormônio adrenocorticotrópico (CARMINA, 2010). Valores elevados de hormônio antimulleriano (AMH) acima de 4,5 ng / mL podem ser úteis para substituir a morfologia ovariana quando não há ultrassom disponível (DEWAILLY et al, 2011). Níveis elevados de AMH foram observados em adolescentes com ovários policísticos em comparação com aqueles sem este padrão ultra-sonográfico, independentemente dos critérios que foram utilizados. O AMH é uma glicoproteína secretada por pequenos folículos antrais (2-5 mm). Foi observado que um nível sérico de AMH de 7.03 ng / mL apresentou a melhor precisão diagnóstica para ovários policísticos. Um maior volume ovariano em adolescentes com SOP está associado à níveis de AMH elevados e níveis mais baixos de FSH, mas não com hiperandrogenismo bioquímico, refletindo um conjunto maior de folículos em crescimento (MERINO, et al, 2017).

Tanto as concentrações séricas absolutas de LH quanto sua relação com os níveis de FSH são significativamente elevados nas mulheres com SOP em comparação aos controles, isto se deve a amplitude e frequência aumentadas dos pulsos de LH (*The Rotterdam ESHRE/ASRM-Sponsored PCOS Consensus Workshop Group, 2004; FAUSER et al, 1991; TAYLOR et al, 1997; WALDSTREICHER et al, 1988*).

Concentrações elevadas de LH (acima do percentil 95) podem ser observadas em aproximadamente 60% das mulheres com SOP, enquanto a relação LH/FSH pode ser elevada em até 95% das que ovularam recentemente. Considera-se que a dosagem dos níveis séricos de LH não são imprescindíveis para o diagnóstico clínico de SOP (*The Rotterdam ESHRE/ASRM-Sponsored PCOS Consensus Workshop Group*).

Um estudo recente, mostrou ainda que 11 androgênios oxigenados representam a maioria dos andrógenos circulantes em mulheres com SOP, com estreita correlação com marcadores de risco metabólico. Sabe-se há décadas que a adrenal é capaz de converter $\Delta 4$ para 11b-hidroxiandrostenediona (11OH $\Delta 4$), catalisada pela atividade de 11b-hidroxilase do citocromo P450 enzima citocromo P450 11b-hidroxilase, mas se pensava que representava um metabólico insignificante. No entanto, estudos recentes demonstraram que 11OH $\Delta 4$ é um dos principais produtos da esteroidogênese adrenal, e que sua conversão a jusante por meio da via de esteróides C19 de 11 oxigênio gera 2 esteróides, 11-ketotestosterona (11KT) e 11-Ceto-5 α -dihidrotestosterona, que se liga e ativa o receptor de andrógenos com afinidades e potências semelhantes à de testosterona e 5 α -dihidrotestosterona, respectivamente (O'REILLY, et al, 2017).

2.7.3. Condições associadas

Recomenda-se o rastreio em adolescentes e mulheres com SOP para aumento da adiposidade, pelo cálculo do IMC e aferição da CA (LEGRO et al, 2013).

As mulheres com SOP têm múltiplos fatores de risco para diabetes, incluindo obesidade, história familiar de DM2 e anormalidades na ação da insulina (resistência à insulina e disfunção das células beta), e estão em risco aumentado (3 a 7 vezes) de desenvolver a doença (*The Rotterdam ESHRE/ASRM-Sponsored PCOS Consensus Workshop Group; LEGRO et al, 1999; EHRMANN et al, 1999*).

Dado o peso metabólico significativo da resistência à insulina em mulheres com SOP, as mulheres afetadas podem ter maior risco de intolerância à glicose (ITG) e DM2. Sendo assim, a triagem para tais patologias é necessária e deve ser feita independentemente da etnia

e do IMC (KELSEY et al, 2007). As concentrações de glicose em jejum não são suficientemente sensíveis para detectar todas as pacientes com SOP que têm ITG, indicando um teste oral de tolerância à glicose (TOTG) como a ferramenta de triagem padrão para ITG, e deve, inicialmente, ser realizado no momento do diagnóstico e repetido a cada dois anos ou se forem identificados fatores de risco adicionais. Contudo, dado o elevado risco de progressão para diabetes manifesto, as mulheres com SOP que têm ITG devem realizar TOTG anualmente. A dosagem da hemoglobina glicada (HbA1c) pode ser considerada se a paciente não puder ou não tiver disposta a completar um TOTG (KELSEY et al, 2007).

Recomenda-se que adolescentes e mulheres com SOP sejam rastreadas para doença cardiovascular, e para presença de fatores de risco como, história familiar de doença cardiovascular, tabagismo, ITG/ DM2, hipertensão, dislipidemia, apnéia obstrutiva do sono e obesidade (sobretudo adiposidade abdominal) (LEGRO et al, 2013).

2.7.4. Tratamento

A modificação do estilo de vida deve ser o tratamento de todas as mulheres com SOP que têm ITG para prevenir a progressão para DM2. Apesar de dados insuficientes em mulheres magras, é razoável recomendar, em todas as mulheres com SOP, um programa de modificação do estilo de vida. Este deve consistir de, pelo menos, 30 minutos de atividade física moderada em cinco dias na semana. Além disso, em mulheres com sobrepeso ou obesidade com SOP, é recomendado atingir um mínimo de 5 a 7% perda de peso. No entanto, muitas mulheres com sobrepeso/obesidade e SOP não têm perda de peso significativa e esta não é uma opção para mulheres magras, conseqüentemente, a adição de agentes sensibilizadores de insulina tais como metformina e tiazolidinedionas devem ser considerados em mulheres com SOP e ITG documentada, se as tentativas de perda de peso não forem bem sucedidas (KELSEY et al, 2007).

2.8. SINDROME METABÓLICA

2.8.1. Definição

Em 1988, Reaven observou vários fatores de risco (dislipidemia, hipertensão, hiperglicemia) comumente agrupados e os nomeou de síndrome X e a reconheceu como fator de risco múltiplo para doenças cardiovasculares. Reaven e, posteriormente, outros pesquisadores postularam que a resistência à insulina era o principal fator subjacente à

síndrome X. Tempos depois, os pesquisadores usaram o termo “Síndrome Metabólica” para este agrupamento de fatores de risco cardiometabólicos (REAVEN, 1988).

A SM é um transtorno complexo representado por um conjunto de fatores de risco cardiovasculares usualmente relacionados à deposição central de gordura e à resistência à insulina. É importante destacar a associação da SM com a DCV, aumentando a mortalidade geral em cerca de 1,5 vezes e a cardiovascular em cerca de 2,5 vezes (DIRETRIZES BRASILEIRAS DE SÍNDROME METABÓLICA- SOCIEDADE BRASILEIRA DE CARDIOLOGIA 2005; LAKKA et al, 2002; FORD et al, 2003; HAFFNER et al, 2003; GANG et al, 2004; GIRMAN et al, 2004).

Os mais amplamente reconhecidos fatores de risco metabólicos são dislipidemia aterogênica, pressão arterial e glicose plasmática elevadas. Os fatores de risco subjacentes predominantes para a síndrome parecem ser obesidade abdominal (LEMIEUX et al, 2000) e resistência à insulina (REAVEN, 1988). O padrão de obesidade abdominal (ou superior) correlaciona-se mais fortemente com a resistência à insulina e com a SM do que a obesidade universal (JENSEN, et al, 1989).

Além disso, o tecido adiposo na obesidade apresenta anormalidades na produção de várias adipocinas que podem afetar separadamente a resistência à insulina e/ou modificar o risco para DCV. Estas anormalidades incluem o aumento da produção de citocinas inflamatórias (YOU et al, 2005), do inibidor do ativador do plasminogênio (JUHAN-VAGUE et al, 2003) e de outros produtos bioativos. Ao mesmo tempo, a adipocina potencialmente protetora, a adiponectina, é reduzida (HARA et al, 2003). Estas respostas parecem aumentar a ligação entre obesidade e inflamação.

Pacientes com SM também apresentam um risco aumentado de desenvolvimento de DM2 (GRUNDY et al, 2005). Além da DCV e do DM2, os indivíduos com SM são aparentemente suscetíveis a outras condições, nomeadamente a SOP, fígado gorduroso, cálculos biliares de colesterol, asma, distúrbios do sono e algumas formas de câncer (GRUNDY et al, 2004).

2.8.2. Critérios diagnósticos

Para o diagnóstico de SM em adolescentes, podemos usar diferentes critérios propostos para esta faixa etária. Os primeiros critérios diagnósticos foram os descritos por Cook et al, os quais levaram em consideração a presença de três ou mais dos seguintes critérios: CA maior ou igual ao percentil 90 para idade e gênero; pressão arterial sistólica ou

diastólica maior ou igual ao percentil 90 para idade, altura e sexo; triglicérides maior ou igual a 110 mg / dL (percentil 90); HDL-c menor que 40 mg / dL (percentil 10); e glicose em jejum maior ou igual a 110 mg / dL (COOK et al, 2003).

Foi proposto, por Ferranti et al, que indivíduos que satisfazem três ou mais dos seguintes critérios seriam diagnosticados com síndrome metabólica: circunferência da cintura maior do que o percentil 75 para idade e gênero; pressão arterial elevada definida por pressão sistólica ou diastólica maior do que o percentil 90 para idade, sexo e altura; triglicérides de jejum maior ou igual a 97,3 mg / dL, HDLc de jejum inferior a 50,2 mg / dL; e glicose em jejum maior ou igual a 110 mg / dL (DE FERRANTI et al, 2004).

Segundo a Federação Internacional de Diabetes (IDF), os critérios diagnósticos para síndrome metabólica em adolescentes de 10-16 anos são: circunferência abdominal maior ou igual ao percentil 90 para idade e gênero, triglicérides maior ou igual a 150 mg/dL, HDLc menor ou igual a 40 mg/dL, pressão arterial sistólica maior ou igual a 130 mmHg ou diastólica maior ou igual a 85 mmHg, glicemia de jejum maior ou igual a 100 mg/dl ou DM2.

No esforço para introduzir o diagnóstico correto de SM na prática clínica, diversas organizações tentaram formular critérios simples para seu diagnóstico, também no adulto. A tabela 2 (abaixo) resume os principais pontos no diagnóstico desses pacientes.

A primeira proposta foi apresentada em 1998 por um grupo de definição de diabetes para a Organização Mundial da Saúde (OMS). Esse grupo enfatizou a resistência à insulina como maior fator de risco subjacente e evidência necessária de resistência à insulina ao diagnóstico. Os outros fatores de risco utilizados para o diagnóstico foram obesidade, hipertensão, triglicérides elevados, redução do HDL-C ou microalbuminúria (ALBERTI et al, 1998).

Em 1999, o Grupo Europeu para o Estudo da Resistência à insulina (EGIR) propôs uma modificação da definição da OMS. Este grupo usou o termo síndrome de resistência à insulina em vez de SM. Eles também assumiram que a resistência à insulina é a principal causa e evidência necessária ao diagnóstico. Um aumento das concentrações de insulina plasmática associado a 2 outros fatores como, obesidade abdominal, hipertensão, triglicérides elevados ou HDL-C e glicose plasmática elevada se constituíram um diagnóstico da síndrome de resistência à insulina (BALKAU et al, 1999).

Em 2001, o Programa Nacional de Educação sobre o Colesterol (NCEP) O Painel de Tratamento de Adultos III (ATP III) introduziu critérios clínicos alternativos para a definição da síndrome metabólica. Ao fazê-lo, o objetivo da ATP III era identificar pessoas com maior risco a longo prazo, para doença cardiovascular que mereciam intervenção no estilo de vida

para reduzir o risco. Os critérios do ATP III não exigiram demonstração de resistência à insulina *per se*. Observou-se que medidas diretas de resistência à insulina são laboriosas e não bem padronizadas. Além disso, os testes de tolerância à glicose não são rotineiramente utilizados na prática clínica.

Os critérios da ATP III não necessitaram, portanto, de um único fator de diagnóstico, mas sim a presença de três de cinco fatores para estabelecer o diagnóstico, e estes foram obesidade abdominal (também altamente correlacionada com a resistência à insulina), triglicérides elevados, HDL-c reduzido, pressão arterial elevada e glicose elevada no jejum (ITG ou diabetes *mellitus* tipo 2). Os seus pontos de corte para a obesidade abdominal seguiram as diretrizes clínicas de obesidade do *National Institutes of Health*. Esses critérios eram circunferência da cintura acima de 102 cm para os homens e 88 cm para as mulheres (*Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults. Adult Treatment Panel III final report, 2002*).

Em 2003 a Associação Americana de Endocrinologistas Clínicos (AAACE) propôs um quarto conjunto de critérios clínicos para reorientar a resistência insulínica como a principal condição relacionada aos fatores de risco metabólicos (EINHORN et al, 2003).

Em 2005, a Federação Internacional de Diabetes (IDF), publicou novos critérios que modificaram novamente o ATP III. A definição clínica da IDF considerou a presença de obesidade necessária para o diagnóstico, associada a dois outros fatores originalmente enumerados na definição da ATP III. A IDF reconheceu e enfatizou as diferenças étnicas na correlação entre a obesidade e outros fatores de risco da síndrome metabólica. Para as pessoas de origem européia, a obesidade abdominal é considerada quando a CA for maior do que 94 cm nos homens e maior do que 80 cm nas mulheres. Para as populações asiáticas, com exceção do Japão, foi definida CA maior do que 90 cm nos homens e 80 cm nas mulheres; para japoneses maior do que 85 cm para homens e 90 cm para mulheres (*International Diabetes Federation. Worldwide definition of the metabolic Syndrome, 2005*).

A CA, medida à meia distância entre a crista ilíaca e o rebordo costal inferior, por ser o índice antropométrico mais representativo da gordura intra-abdominal e de aferição mais simples e reprodutível, é a principal medida recomendada pelas Diretrizes Brasileiras de Síndrome metabólica (SOCIEDADE BRASILEIRA DE CARDIOLOGIA 2005; JANSSEN et al, 2002; CARR et al, 2004).

Tabela 2 - Critérios diagnósticos para síndrome metabólica, segundo diferentes recomendações.

Medidas clínicas	OMS (1998)	EGIR (1999)	NCEP-ATPIII (2001)	AACE (2003)	IDF (2005)
Resistência à insulina	DM2, ITG, GJA ou resistência insulínica mais dois dos seguintes critérios	Insulina plasmática >75º percentil mais dois dos seguintes	Nenhum, Três dos cinco componentes	ITG OU GJA mais qualquer dos seguintes baseado no julgamento clínico	Nenhum
Peso corpóreo	IMC>30 ou relação cintura/quadril> 0,90 homem ou > 0,85 mulher	CA ≥ 94cm homem ou ≥ 80 cm mulher	CA ≥ 102 cm homem ou ≥ 88 cm mulher	IMC ≥ 25 kg/m ²	CA aumentada (população específica) mais quaisquer dois dos seguintes
Lipídios	Triglicérides ≥ 150mg/dL e/ou HDL < 35mg/dL homem ou < 39mg/dL mulher	Triglicérides ≥ 150mg/dL e/ou HDL < 39mg/dL em homens ou mulheres	Triglicérides ≥ 150mg/dL, HDL < 40mg/dL homem HDL < 50mg/dL mulher	Triglicérides ≥ 150mg/dL e HDL < 40mg/dL homem HDL < 50mg/dL mulher	Triglicérides ≥ 150mg/dL, HDL < 40mg/dL homem HDL < 50mg/dL mulher
Pressão arterial	≥140x90mmHg	≥140x90mmHg ou tratamento HAS	≥130x85mmHg	≥130x85mmHg	≥130x85mmHg ou tratamento para HAS
Glicose	ITG, GJA, ou DM2	ITG ou GJA	≥110mg/dL, modificada pela ADA em 2005 para ≥100mg/dL (inclui diabetes)	ITG ou GJA	≥100mg/dl
Outros	microalbuminúria ≥ 20ug/min			outros quadros de resistência à insulina	

Fonte: a autora, 2017.

OMS= Organização Mundial de Saúde.

EGIR= Grupo Europeu para o Estudo da Resistência à insulina.

NCEP-ATPIII= Programa Nacional de Educação sobre o Colesterol (NCEP) O Painel de Tratamento de Adultos III (ATP III).

AACE= Associação Americana de Endocrinologista Clínicos.

IDF= Federação Internacional do Diabetes.

2.8.3. Condições associadas

Tanto o IMC quanto a CA têm se mostrado como preditivos de fatores de risco metabólicos em crianças e adolescentes (KATZMARZYK et al, 2004).

O aumento da obesidade infantil correlaciona-se com o aumento da CA, que é um bom marcador de gordura visceral (COOK, 2004). A adiposidade visceral está associada à resistência insulínica, principal mecanismo fisiopatológico considerado responsável pelos distúrbios da SM (REAVEN et al, 1996; GRUNDY, 1999).

Apesar de não fazerem parte dos critérios diagnósticos da SM, várias condições clínicas e fisiopatológicas estão frequentemente a ela associadas, tais como SOP, acantose *nigricans*, doença hepática gordurosa não-alcoólica, microalbuminúria, estados pró-trombóticos, estados pró-inflamatórios e de disfunção endotelial e hiperuricemia (DIRETRIZES BRASILEIRAS DE SÍNDROME METABÓLICA- SOCIEDADE BRASILEIRA DE CARDIOLOGIA, 2005; BLOOMGARDEN, 2004).

O ATP III identificou seis componentes da SM que se relacionam com DCV: obesidade abdominal, dislipidemia aterogênica, aumento da pressão arterial, resistência à insulina/intolerância à glicose, estado pró-inflamatório e estado protrombótico (*Third report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) expert panel on detection, evaluation, and treatment of high blood cholesterol in adults, Adult Treatment Panel III, 2002*).

A dislipidemia aterogênica manifesta-se por triglicerídeos elevados e baixas concentrações de HDL colesterol. Uma análise mais detalhada geralmente revela outras anormalidades das lipoproteínas como, aumento de lipoproteínas remanescentes e apolipoproteína B, partículas pequenas de LDL e partículas pequenas de HDL. Todas essas anormalidades foram implicadas como sendo independentemente aterogênicas (*Third report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) expert panel on detection, evaluation, and treatment of high blood cholesterol in adults, Adult Treatment Panel III, 2002*).

Pressão arterial elevada está fortemente associada à obesidade e comumente ocorre em pessoas resistentes à insulina. Hipertensão, portanto, comumente está listada entre os fatores de risco cardiometabólicos. No entanto, alguns investigadores acreditam que a hipertensão é menos "metabólica" do que os outros componentes da SM. Certamente, a hipertensão é de origem multifatorial. Mesmo assim, a maioria dos participantes da conferência (ATP III) manteve a hipertensão como um componente da SM. Um estado pró-inflamatório,

reconhecido clinicamente por elevação da proteína C-reativa (PCR), está comumente presente em pessoas com SM. Mecanismos múltiplos aparentemente estão subjacentes à elevação de PCR, como obesidade, considerando que o excesso de tecido adiposo libera citocinas inflamatórias que podem provocar níveis mais elevados de PCR. Um estado protrombótico, caracterizado por aumento do inibidor do ativador do plasminogênio (PAI) -1 e fibrinogênio, também se associa à síndrome metabólica.

3. HIPÓTESE

As pacientes com diagnóstico de adrenarca precoce pregressa têm maior probabilidade de desenvolvimento de alterações metabólicas (dislipidemia e SM) e alterações endócrinas como hiperandrogenismo e SOP.

4. OBJETIVOS

4.1. OBJETIVO GERAL

O objetivo geral desta pesquisa é investigar anormalidades hormonais e metabólicas em pacientes que foram assistidas devido à AP, considerando que essa condição predispõe a anormalidades hormonais, aumentando a probabilidade de desenvolvimento da SOP, SM, DM 2, hipertensão arterial sistêmica (HAS) e condições relacionadas a maior risco cardiometabólico.

4.2. OBJETIVOS ESPECÍFICOS

A) Revisar, retrospectivamente, as anormalidades metabólicas e hormonais detectadas ao diagnóstico de adrenaemia precoce, por meio dos exames solicitados durante a rotina ambulatorial.

B) Atualizar a investigação de tais pacientes

C) Investigar, a presença de anormalidades em variáveis relacionadas ao risco cardiometabólico e comorbidades descritas na evolução de pacientes com adrenaemia precoce.

D) Correlacionar variáveis clínicas atuais com variáveis laboratoriais de interesse.

E) Correlacionar variáveis atuais com variáveis de interesse e presentes ao diagnóstico de AP.

5. JUSTIFICATIVA

Crianças com AP se desenvolvem em ambiente metabólico e hormonal alterado, que as predispõe ao aparecimento de SM, hiperinsulinismo, hiperandrogenismo e SOP.

Conhecendo as alterações metabólicas e hormonais que envolvem crianças com esta condição, foram avaliadas adolescentes e mulheres adultas jovens que apresentaram adrenarca precoce, do ponto de vista clínico, metabólico e hormonal, quanto ao desenvolvimento de alterações clínicas e hormonais compatíveis com SOP, e quanto à presença de anormalidades metabólicas como marcadores de resistência insulínica e SM, para que se possa verificar se existe realmente a presença de risco cardiometabólico e em se existindo, para que se possam ocorrer intervenções futuras.

6. MATERIAIS E MÉTODOS

6.1. TIPO DE ESTUDO

Retrospectivo, longitudinal com corte transversal e observacional.

6.2. POPULAÇÃO ALVO

Adolescentes e mulheres adultas jovens que tiveram diagnóstico prévio de adrenarca precoce.

6.3. CRITÉRIOS DE INCLUSÃO E EXCLUSÃO

Foram incluídas no estudo pacientes com diagnóstico de adrenarca precoce idiopática. Foram excluídas do estudo as pacientes que na verdade apresentavam hiperplasia adrenal congênita, puberdade precoce verdadeira e outras condições endocrinológicas que pudessem interferir no diagnóstico em questão (como por exemplo: hipotireoidismo descompensado, síndrome de cushing, síndromes severas de resistência insulínica). Também foram excluídas aquelas pacientes que não haviam completado seu desenvolvimento e maturação sexual e que ainda não atingiram sua estatura final.

6.4. COLETA DE DADOS

A coleta de dados deste estudo se estendeu do início de março até dezembro de 2016. Nos registros da Disciplina de Endocrinologia e Metabologia, foram encontradas 130 pacientes com diagnóstico inicial de PP, oito pacientes foram excluídas durante a investigação, pois observou-se tratar de puberdade precoce central. Foram convocadas para reavaliação 122 pacientes por meio de cartas enviadas a seus endereços, das quais 68 não compareceram à consulta e 54 compareceram para a reavaliação. Após essa reavaliação, 20 pacientes foram excluídas porque não tinham completado seu desenvolvimento, ou seja, não haviam ainda tido a menarca ou não haviam alcançado a estatura final, restando um total de 34 pacientes para inclusão no estudo.

A coleta de dados ocorreu durante atendimento no ambulatório de Gônadas e Adrenal da UFTM. Em uma sala equipada com os materiais necessários para a realização de exame físico como, estetoscópio, esfigmomanômetro, fita métrica, balança e estadiômetro.

Foram revisados os prontuários das pacientes, nos quais foram coletados os antecedentes pessoais e familiares e os dados referentes às consultas prévias, incluindo história, exame físico e exames laboratoriais.

Os dados da anamnese (dados relativos aos antecedentes gestacionais, ciclos menstruais, histórico de uso de medicações) e exame físico foram coletados e registrados em fichas de atendimento específico para essa pesquisa (Apêndice 1).

Na sala de testes funcionais da Disciplina de Endocrinologia e Metabologia, foram colhidos os exames laboratoriais necessários ao estudo.

6.4.1. Dados clínicos

Para avaliação clínica, foi realizado exame físico completo, que constou de: avaliação de peso, estatura, cálculo de IMC, medida de CA, aferição de pressão arterial (PA), avaliação de estadiamento puberal, avaliação da presença de acne e acantose *nigricans*, e avaliação do Escore de Ferriman e Galwey.

6.4.1.1. Peso (Kg)

A medida do peso foi obtida em balança eletrônica digital da marca Filizola®, tipo plataforma, com capacidade para até 150 Kg e precisão de 100g. As pacientes estavam sem calçados, posicionadas no plano vertical, no centro da balança e sem se movimentar.

6.4.1.2. Estatura (m)

A estatura foi aferida utilizando-se o estadiômetro Toneli ®, modelo E 150 A, graduado até 220cm e com divisões em milímetros. A estatura foi aferida na posição ereta, com pés unidos e descalços. Foram realizadas três aferições seguidas e calculada a média desses valores.

6.4.1.3. Cálculo do índice de massa corporal (Kg/m²)

Foi realizado o cálculo do IMC dividindo-se o peso pela altura ao quadrado (Kg/m²).

Para a classificação do estado nutricional das pacientes, foi utilizado, para aquelas menores de 19 anos; o escore do índice de massa corporal (Z-IMC), padronizado segundo os critérios da Organização Mundial de Saúde (WHO, 2006) e calculado com auxílio do WHO-*Anthro Plus* 2007. Essas pacientes foram categorizadas em eutróficas ($-2 \leq Z\text{-IMC} < +1$), sobrepeso ($+1 \leq Z\text{-IMC} < +2$) e obesas ($Z\text{-IMC} \geq +2$) (Anexo 2). Para pacientes maiores de 19 anos, foi utilizada a classificação da Organização Mundial de Saúde, baixo peso $\text{IMC} < 18 \text{ Kg/m}^2$, eutrófico $\text{IMC} \geq 18 \text{ e } \leq 24,9 \text{ Kg/m}^2$, $\text{IMC} \geq 25,0 \text{ e } < 30,0 \text{ Kg/m}^2$ sobrepeso, obesidade $\text{IMC} \geq 30 \text{ Kg/m}^2$ (Anexo 3).

6.4.1.4. Circunferência abdominal

Foi aferida a CA, usando-se fita métrica inextensível graduada em milímetros, com a paciente na posição vertical, utilizando o ponto médio entre a borda inferior da última costela e a borda superior da crista ilíaca, ao final da expiração. Para meninas até dezessete anos, a CA foi considerada aumentada quando seu valor estava igual ou maior que o percentil 90, segundo gênero e idade (FREEDMAN et al, 1999) (Anexo 4). Para mulheres adultas jovens e aquelas maiores de 17 anos, foi considerada aumentada quando maior ou igual a 80 cm, segundo o consenso do IDF para classificação de síndrome metabólica em adultos.

6.4.1.5. Cálculo de HOMA-IR

Foi utilizada a fórmula: Glicemia de jejum (mmol/L) X Insulina de jejum (microU/ml) / 22,5 (MATTHEWS et al, 1985).

6.4.1.6. Acantose *nigricans*

A pesquisa de acantose *nigricans* foi realizada por meio de avaliação visual detalhada da pele, principalmente em regiões como pescoço, cotovelos, axilas, região inguinal.

6.4.1.7. Pesquisa de acne

Também foi realizada por meio de avaliação visual detalhada da pele, principalmente em regiões como face e dorso, ou onde a paciente relatasse alterações compatíveis com acne.

6.4.1.8. Avaliação de hirsutismo

Foi realizada por meio do Escore de Ferriman e Gallwey (FERRIMAN, 1961) (Anexo 5), situação em que são avaliadas regiões específicas de pilificação (lábio superior, mento, tórax, abdome superior, abdome inferior, braços, pernas, dorso, lombar) e são atribuídos pontos de 0 (ausência de pelos) a 4 pontos (padrão masculinizado). De acordo com a *The Endocrine Society* (MARTIN, 2008), o escore de 8 pontos é o ponto de corte para hirsutismo leve, e maior que 15 para hirsutismo grave.

6.4.1.9. Avaliação da Pressão Arterial (mmHg)

Foi aferida PA utilizando-se estetoscópio e esfigmomanômetro apropriados, no braço direito das pacientes, com a paciente sentada, em repouso, aparelho na altura do coração e palma da mão voltada para cima.

De acordo com a 7ª Diretriz Brasileira de HAS (SOCIEDADE BRASILEIRA DE CARDIOLOGIA, 2016) para classificação de crianças e adolescentes, são considerados hipertensos quando pressão arterial sistólica (PAS) e/ou pressão arterial diastólica (PAD)

forem superiores ao percentil (p) 95, de acordo com idade, sexo e percentil de altura, em pelo menos três ocasiões distintas. Define-se como pré-hipertenso quando a PAS/PAD \geq p 90 e $<$ p 95 ou \geq 120/80 mmHg e $<$ p 95 em adolescentes. Considera-se Hipertensão arterial estágio 1 para valores de medida entre o p 95 até 5 mmHg acima do p 99 e, Hipertensão arterial estágio 2 para valores $>$ estágio 1. (Anexo 6).

Adolescentes com PA \geq 120/80 mmHg devem ser considerados pré-hipertensos, mesmo se o valor do percentil 90 for superior a essa marca.

6.4.1.10. Estadiamento puberal

Foi avaliado visualmente e classificado de acordo com a presença de caracteres sexuais secundários, seguindo os critérios de Marshal & Tanner (MARSHALL, 1969) (Anexo 8).

6.4.2. Exames laboratorias

Foram colhidos na sala de teste da Endocrinologia, após período de jejum de 10-12 horas, por meio de punção venosa periférica. Os exames foram colhidos no período folicular precoce ou tardio.

Foram coletados os seguintes exames para avaliação metabólica: glicemia de jejum (GJ), insulina basal (IB), hemoglobina glicada (HbA1c), colesterol total (CT), triglicérides (TG), HDL- colesterol (HDL-c), LDL- colesterol (LDL-c), NÃO-HDL-colesterol (NÃO-HDL-c), VLDL- colesterol (VLDL-c), e a partir desses exames, também foram calculados a relação insulina/Glicemia (INS/GJ), o HOMA-IR, e a relação Triglicérides/HDL (TG/HDL).

Foram coletados os seguintes exames para avaliação hormonal: hormônio luteinizante (LH), hormônio folículo estimulante (FSH), estradiol, hormônio tireoestimulante (TSH), tiroxina livre (T4L), testosterona total, 17 α hidroxiprogesterona (17 α OHP), Androstenediona (Δ 4), Sulfato de Dehidroepiandrosterona (DHEAS).

As dosagens da GJ, HbA1c foram realizada pelo método Colorimétrico Automatizado e processadas em aparelho COBAS 6000 Roche [®].

As dosagens do CT, TG e frações do colesterol foram realizadas pelo método Enzimático Colorimétrico Colesterol Estearase e processada em aparelho COBAS 6000 Roche [®].

A dosagem da Insulinemia de jejum foi realizada pelo método de Eletroquimioluminescência e processada no equipamento COBAS 6000- módulo C601 da Roche [®].

As dosagens de TSH, T4L, estradiol, testosterona total, DHEAS, LH, FSH, foram realizadas pelo método de Eletroquimioluminescência e processada em aparelho COBAS 6000 Roche ®. Todas essas dosagens até aqui descritas foram realizadas no laboratório de Patologia Clínica do Hospital das Clínicas da UFTM.

A dosagem de 17α OHP foi realizada pelo método de Radioimunoensaio e processada em aparelho NEXGEN®. A dosagem de $\Delta 4$ foi realizada pelo método de quimioluminescência e processada em aparelho SIEMENS IMMULITE 2000®. Essas dosagens foram realizadas no laboratório de apoio HERMES PARDINI em Belo Horizonte.

6.4.2.1. Glicemia de jejum

O valor de referência da Glicemia de jejum é de 60-99 mg/dl. Valores de 99- 125 mg/dl são considerados como glicemia de jejum alterada, e valores ≥ 126 mg/dl são considerados como *Diabetes mellitus*. (DIRETRIZES DA SOCIEDADE BRASILEIRA DE DIABETES 2015-2016; AMERICAN DIABETES ASSOCIATION, 1997; AMERICAN DIABETES ASSOCIATION, 2015; AMERICAN DIABETES ASSOCIATION, 2017).

6.4.2.2. Hemoglobina glicada

O valor de referência da Hemoglobina glicada é de 4,8-5,7%. Valores de 5,7-6,4% são considerados como indivíduos com alto risco para desenvolver Diabetes, glicada $\geq 6,5$ Diabetes, a ser confirmada em outra coleta (DIRETRIZES DA SOCIEDADE BRASILEIRA DE DIABETES 2015-2016; THE INTERNATIONAL EXPERT COMMITTEE, 2009; AMERICAN DIABETES ASSOCIATION, 2017; COWIE CC, 2010).

O diagnóstico do DM deve sempre ser confirmado pela repetição do teste em outro dia, a menos que haja hiperglicemia inequívoca com descompensação metabólica aguda ou sintomas óbvios de DM.

6.4.2.3. Insulina basal

O valor de referência da IB é: Normal <15 microU/mL, alterada ≥ 15 microU/mL. (MCLAUGHLIN, 2003; I DIRETRIZ BRASILEIRA DE PREVENÇÃO DE ATEROSCLEROSE NA INFÂNCIA, SOCIEDADE BRASILEIRA DE CARDIOLOGIA, 2005; GARCÍA-CUARTERO, 2007).

6.4.2.4. Colesterol total

Os valores de referência do CT para pacientes de até dezenove anos são os seguintes: CT (mg/dL) 2-19 anos: Desejável<150, Limítrofe: 150-169, Elevado \geq 170. Para pacientes acima de 19 anos: CT (mg/dL) > 20 anos: Desejável <200, Limítrofe: 200-239, Alto> 240 (V DIRETRIZ BRASILEIRA DE DISLIPIDEMIA E PREVENÇÃO DE ATEROSCLEROSE, SOCIEDADE BRASILEIRA DE CARDIOLOGIA , 2013) (Anexo 9).

6.4.2.5. Triglicérides

O valor de referência é, TG (mg/dL) 2-19 anos: Desejável<100, Limítrofe: 100-129, Elevado \geq 130. TG (mg/dL) > 20 anos: Desejável<150, Limítrofe: 150-200, Alto:200-499, Muito alto \geq 500 (V DIRETRIZ BRASILEIRA DE DISLIPIDEMIA E PREVENÇÃO DE ATEROSCLEROSE, SOCIEDADE BRASILEIRA DE CARDIOLOGIA, 2013) (Anexo 9).

6.4.2.6. HDL colesterol

O valor de referência do HDL-c é: 2-19 anos: \geq 45 mg/dL, HDL-c (mg/dL)> 20 anos: Desejável>60, Baixo<40 (V DIRETRIZ BRASILEIRA DE DISLIPIDEMIA E PREVENÇÃO DE ATEROSCLEROSE, SOCIEDADE BRASILEIRA DE CARDIOLOGIA, 2013) (Anexo 9).

6.4.2.7. LDL colesterol

O LDL-c tem sido calculado pela fórmula de Friedewald: $LDL-c = CT - (HDL-c + TG/5)$; onde TG/5 representa o colesterol ligado à VLDL-c. O valor de referência do LDL-c (mg/dL) 2-19 anos é: Desejável<100, Limítrofe: 100-129, Elevado \geq 130. LDL-c (mg/dL) >20 anos: Ótimo<100, Desejável: 100-129, Limítrofe: 130-159, Alto: 160-189, Muito alto \geq 190 (V DIRETRIZ BRASILEIRA DE DISLIPIDEMIA E PREVENÇÃO DE ATEROSCLEROSE, SOCIEDADE BRASILEIRA DE CARDIOLOGIA, 2013) (Anexo 9).

6.4.2.8. Colesterol Não-HDL

É calculado facilmente pela subtração do HDL-c do CT: Colesterol não-HDL-c = CT – HDL-c. O valor de referência para o colesterol Não-HDL-c (mg/dL) >20 anos: Ótimo <130, Desejável: 130-159, Alto:160-189, Muito alto \geq 190 (V DIRETRIZ BRASILEIRA DE

DISLIPIDEMIA E PREVENÇÃO DE ATEROSCLEROSE, SOCIEDADE BRASILEIRA DE CARDIOLOGIA, 2013) (Anexo 9).

6.4.2.9. VLDL colesterol

O valor de referência para o VLDL-c colesterol (mg/dL) > 20 anos: Desejável < 30, Alto > 30 (V DIRETRIZ BRASILEIRA DE DISLIPIDEMIA E PREVENÇÃO DE ATEROSCLEROSE, SOCIEDADE BRASILEIRA DE CARDIOLOGIA, 2013) (Anexo 9).

6.4.2.10. HOMA-IR

O valor de referência para o HOMA-IR para a população brasileira, segundo o estudo BRAMS é; ≥ 18 anos: normal < 2,7 e aumentado $\geq 2,7$ (GELONEZE et al, 2009). Segundo a Sociedade Brasileira de Diabetes em sua Diretriz de 2015-2016, com base em Stern, et al ; a presença de resistência insulínica deve ser avaliada com base em 03 parâmetros: 1) IMC > 28,9 kg/m² , 2) HOMA-IR > 4,65 ou 3) IMC > 27.5 kg/m² associado à HOMA-IR > 3,6 (STERN et al, 2005). Para menores de 18 anos, considera-se para adolescentes Tanner IV e V o ponto de corte de 3,43 (GARCÍA-CUARTERO, 2007).

6.4.2.11. Relação TG/HDL

O valor de referência para a Relação TG/HDL é: Alterada > 3,5 (BARBOSA et al, 2010).

6.4.2.12. Relação Insulina/ Glicemia jejum

O valor de referência desta relação é > 0,30 alterada. (FAJANS et al, 1979).

6.4.2.13. Hormônio tireoestimulante

O valor de referência do TSH é: Normal: 0,27-4,20 mUI/L.

6.4.2.14. Tiroxina livre

O valor de referência do T4L é: Normal 0,93-1,70 ng/dL.

6.4.2.15. Estradiol

O valor de referência do estradiol é: crianças 1-10 anos: 6,00- 27,00; mulheres: fase folicular: 12,5- 166, fase ovulatória: 85,8- 498, fase luteínica: 43,8-211 pg/mL.

6.4.2.16. Testosterona total

O valor de referência da Testosterona em mulheres 20-49 anos é: 8,40-48,1 ng/dL.

6.4.2.17. 17 α Hidroxiprogesterona

O valor de referência da 17 α OHP (ng/mL) na fase pré-púbere é: 0,10-0,90; para mulheres é: fase folicular: 0,11-1,08, fase luteínica: 0,95-5,0. Porém, para fins de diagnóstico de hiperplasia adrenal congênita forma não clássica, o valor de corte para a realização do teste confirmatório é de 2,0 ng/mL. Assim caso a dosagem basal seja superior a este valor, está indicado a realização do teste da Cortrosina (ACTH sintético), que confirma o diagnóstico caso os valores deste hormônio após 60 minutos da aplicação IV do ACTH, sejam maiores que 15 ng/mL ou ainda a realização de estudo molecular.

6.4.2.18. Sulfato de dehidroepiandrosterona

O valor de referência do SDHEA (μ g/dL) é: 01-12 meses: 3,40- 124,00; 01-04 anos: 0,47-19,40; 05-09 anos: 2,80-85,20; 15-19 anos: 65,1- 368; 20-24 anos: 148- 407; 25-34 anos: 98,8-340.

6.4.2.19. Hormônio Luteinizante

O valor de referência do LH (mUI/mL) é: fase folicular: 2,4-12,6; fase ovulatória: 14,0-95,6; fase lútea: 1,0-11,4.

6.4.2.20. Hormônio Folículo Estimulante

O valor de referência do FSH (mUI/mL) é: fase folicular: 3,5-12,5; fase ovulatória: 4,7-21,5; fase lútea: 1,7-7,7.

6.4.2.21. Androstenediona

O valor de referência do $\Delta 4$ (ng/mL) é: fase pré-púbere: inferior a 1,60; mulheres: 0,3-3,7.

6.5. CARACTERIZAÇÃO DE SÍNDROME METABÓLICA

Para caracterização de síndrome metabólica na faixa etária de 10-16 anos, utilizamos os critérios do IDF, com adaptação para pressão arterial, considerando então: CA \geq p 90 associada a dois outros critérios: glicemia de jejum \geq 100 mg/dl ou Diabetes mellitus, TG \geq 150 mg/dl, HDL Colesterol $<$ 40 mg/dl, pressão arterial sistólica ou diastólica \geq p95 segundo gênero, idade e estatura (ZIMMET et al, 2007).

Para caracterização de Síndrome metabólica nas mulheres adultas jovens, foi considerada a classificação do IDF (2005) que diagnostica síndrome metabólica em quem possui CA aumentada associada a mais dois dos outros critérios: triglicérides \geq 150 mg/dl ou tratamento para triglicérides, HDL- colesterol $<$ 50 em mulheres ou tratamento para este, pressão arterial sistólica \geq 130 mmHg ou diastólica \geq 85 mmHg ou tratamento para hipertensão, glicemia de jejum \geq 100 mg/dl incluindo diabetes. A CA de acordo com população específica, para as pessoas de origem europeia, a obesidade abdominal é considerada quando a circunferências da cintura for maior ou igual a 94 cm nos homens e maior ou igual a 80 cm nas mulheres. Para as populações asiáticas, com exceção do Japão, foi definida CA maior ou igual a 90 cm nos homens e 80 cm nas mulheres; para população japonesa maior ou igual a 85 cm para homens e 90 cm para mulheres (ALBERTI, 2005).

6.6. CARACTERIZAÇÃO DE SÍNDROME DOS OVÁRIOS POLICÍSTICOS

Para o diagnóstico de SOP em adolescentes, sugeriu-se que todos os três critérios devem estar presentes e que a irregularidade nos ciclos menstruais deve persistir em pelo menos 2 anos após a menarca (CARMINA, 2010).

Para a caracterização da SOP em mulheres adultas jovens, foram usados dois conjuntos de critérios diagnósticos. O primeiro foi o Consenso de Rotterdam (2004), o qual permite o diagnóstico de SOP quando a paciente apresenta dois de três critérios: 1) hiperandrogenismo clínico ou bioquímico, 2) oligoanovulação ou anovulação e 3) ovários policísticos ao ultrassom. Segundo o Consenso de Rotterdam, ovários policísticos são indicados pela presença de pelo menos 12 folículos que medem 2 a 9 mm em todo o ovário ou pelo achado de tamanho ovariano $>$ 10 mL. O segundo foi o Consenso da AES – *Androgen Excess Society* (2006), o qual inclui obrigatoriamente 1) hiperandrogenismo clínico ou bioquímico 2) disfunção ovariana e/ou 3) ovários policísticos ao ultrassom. As novas

diretrizes da AES, que se baseiam numa revisão dos dados publicados de nova tecnologia de ultrassom, aumentaram o limiar da contagem de folículos ovarianos pequenos a 25. Ao usar as novas máquinas de ultrassom, portanto, o diagnóstico de ovários policísticos é considerado em pacientes com pelo menos 25 folículos pequenos (2 a 9 mm) em toda a extensão ovariana. As dimensões ovarianas não foram influenciadas pelas novas tecnologias, e o limite de 10 mL permanece como o limiar entre o normal e o ovário de tamanho aumentado.

6.7. ANÁLISE ESTATÍSTICA

Por se tratar de um estudo de caráter descritivo, as variáveis de interesse foram inicialmente submetidas à análise descritiva, sendo expressas a partir de medidas de centralidade e dispersão das variáveis numéricas. Foi utilizado o teste de Shapiro-Wilk para verificação da normalidade das variáveis, enquanto a homogeneidade das variáveis de dados de interesse foi verificada pelo teste de Levene.

As correlações entre duas variáveis numéricas foram analisadas a partir de coeficientes de correlação linear de Pearson ou Spearman. O nível de significância para a realização de todos os procedimentos inferenciais foi de 5%.

Foi considerada uma correlação forte quando $r \geq 0,7$; moderada quando $0,3 \leq r < 0,7$ e correlação fraca quando $0 < r < 0,3$.

Os programas computadorizados Statistica, IBM SPSS STATISTIC 20, bem como Primer of Statistic foram utilizados. O banco de dados foi digitado no programa Excel.

6.8. ASPECTOS ÉTICOS

O projeto foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa com Seres Humanos (CEP) da UFTM, protocolo n° 2079 (Anexo 10).

As crianças e adolescentes juntamente com seus pais ou responsáveis, e as mulheres adultas jovens que participaram do projeto foram esclarecidas sobre o mesmo e assinaram um termo de consentimento livre e esclarecido (Apêndices 2 e 3).

Nos casos em que anormalidades metabólicas ou hormonais foram encontradas, essas pacientes foram orientadas e encaminhadas para continuidade de tratamento no ambulatório da Disciplina de Endocrinologia.

7. RESULTADOS

7.1. CARACTERIZAÇÃO DA AMOSTRA DO ESTUDO

Como previamente referido nos registros da Disciplina de Endocrinologia e Metabologia, foram selecionados 130 prontuários de pacientes que estavam rotuladas com o diagnóstico de “Adrenarca Precoce” ou “Pubarca Precoce”. A análise individual dos prontuários demonstrou que este diagnóstico era pertinente em 122 pacientes, oito pacientes foram excluídas durante a investigação pois, observou-se tratar-se de puberdade precoce central. Foram convocadas 122 pacientes por meio de cartas enviadas aos seus endereços, das quais 68 não compareceram à consulta e 54 compareceram para a reavaliação. Adicionalmente 20 pacientes foram excluídas porque não alcançaram nível de maturidade sexual bem como a estatura final, restando um total de 34 pacientes do sexo feminino para inclusão no estudo.

A mediana da idade das pacientes foi de 20 anos e 3 meses (mínimo:15;2 ; máximo: 28;2). A média do peso foi de $63,79 \pm 14,52$ Kg, a média da estatura foi de $162,76 \pm 7,32$ cm, a média do IMC foi de $23,98 \pm 4,91$ Kg/m², apenas uma paciente (2,94%) apresentava baixo peso, 21 pacientes (61,77%) apresentavam-se eutróficas, oito (23,53%) apresentavam-se com sobrepeso e quatro (11,76%) apresentavam-se com obesidade. A média da cintura abdominal foi de $77,40 \pm 10,57$ cm, e dez pacientes (29,42%) apresentavam cintura abdominal aumentada.

A média da pressão arterial sistólica foi de $112,47 \pm 12,31$ mmHg, a média da pressão arterial diastólica foi de $73,18 \pm 9,05$ mmHg e três pacientes (8,82%) foram categorizadas como hipertensas, nenhuma foi categorizada como pré-hipertensão, e o restante das pacientes (31 casos/ 91,18%) apresentavam pressão arterial normal.

O Escore de Ferriman e Gallwey foi avaliado menos frequentemente (20 casos), pois muitas pacientes apresentaram-se depiladas à consulta, sendo inviável a avaliação. Nos casos em que este dado foi avaliado, 11 pacientes (55%/ n=20) mostraram-se com hirsutismo (escore ≥ 8).

A acne ocorreu em 13 pacientes (38,23%) e acantose ocorreu em cinco (14,70%).

Os dados clínicos e antropométricos das pacientes com diagnóstico de adrenarca precoce pregressa na avaliação atual, se encontram representados nas tabelas 3 e 4 e, individualmente, na tabela 21 do Anexo 1.

Tabela 3 - Dados clínicos e antropométricos atuais das pacientes com diagnóstico de adrenarca precoce pregressa.

Parâmetros avaliados	$\bar{x} \pm dp$ ou mediana	Mínimo	Máximo
Idade (anos; meses)	20;3	15;2	28;2
Peso (kg)	63,79 \pm 14,52	42,50	105,90
Estatura (cm)	162,76 \pm 7,32	151,00	179,00
IMC (Kg/m ²)	23,98 \pm 4,91	16,52	36,64
CA (cm)	76,00 \pm 10,57	60,00	106,50
PAS (mmhg)	112,47 \pm 12,31	90,00	150,00
PAD (mmhg)	73,18 \pm 9,05	60,00	90,00
Escore de Ferriman Gallwey	9,00 \pm 5,74	1	20
Menarca (anos; meses)	11;10 \pm 1;1	10;0	14;0

Fonte: a autora, 2017.

IMC (Índice de massa corporal): >19 anos: Baixo peso <18; Eutrofia: 18-24,9; Sobrepeso: 25-29,9; Obesidade >30.

IMC (Kg/m²) <19 anos; eutrófico -2 \leq z-IMC <+1; sobrepeso +1 \leq z-IMC <+2; obesidade z-IMC \geq +2.

CA (Circunferência abdominal) >17 anos: Normal < 80; Alterada > 80

CA <17 anos: aumentada \geq p90.

PAS (Pressão arterial sistólica) e PAD (Pressão arterial diastólica) \leq 17 anos: hipertenso \geq p95

PAS > 17 anos: Normal \leq 120; Pré- hipertensão: 121-139; Hipertensão \geq 140.

PAD > 17 anos: Normal \leq 80; Pré-hipertensão: 81-89; Hipertensão \geq 90.

Escore de Ferriman e Gallwey: <8 Normal; \geq 8 Hirsutismo

Tabela 4 - Dados clínicos atuais com variáveis categorizadas.

Parâmetros analisados	Classificação	Número de casos	%	Numeração dos casos alterados (¥)
IMC (Kg/m ²)	BAIXO PESO	n=1	2,94%	6
	EUTROFIA	n=21	61,76%	1, 3, 4, 5, 7, 9, 10, 11, 16, 18, 19, 22, 23, 24, 27, 28, 29,30, 31, 33, 34
	SOBREPESO	n=8	23,52%	2,8,12, 15, 17, 20, 25, 26
	OBESIDADE	n=4	11,76%	13, 14, 21, 32
Cintura Abdominal (cm)	NORMAL	n=24	70,58%	1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 9, 10, 11, 12, 16, 18, 19, 21, 22, 23, 24, 28, 29, 30, 31, 33, 34
	AUMENTADA	n=10	29,42%	8, 13, 14, 15, 17, 20, 25, 26, 27,32
Pressão Arterial Sistólica (mmHg) / Pressão Arterial Diastólica (mmHg)	NORMAL	n=31	91,18%	1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 9, 10, 11, 12, 14, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 34
	PRÉ- HIPERTENSÃO	n=0	0%	
	HIPERTENSÃO	n=3	8,82%	8, 13,15
Escore de Ferriman e Gallwey	NORMAL	n=9	45%	9, 10, 13, 17, 18, 23, 24, 30, 31
	ALTERADO	n=11	55%	4, 16, 20, 21, 22, 26, 27, 28, 29, 32, 34
Acne	PRESENTE	n=13	38,23%	1, 2, 8,9, 10, 11, 12, 17, 21, 22, 23, 26,27
	AUSENTE	n=21	61,77%	3, 4, 5, 6, 7, 13, 14, 15, 16, 18,19, 20, 24, 25,28, 29, 30, 31, 32, 33, 34
Acantose	PRESENTE	n=5	14,70%	5, 15, 20, 25, 32
	AUSENTE	n=29	85,30%	1, 2, 3,4, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12,13, 14, 16,17, 18, 19, 21, 22, 23, 24, 26, 27, 28, 29, 30, 31, 33,34

Fonte: a autora, 2017.

¥ Tabela 21 do anexo 1.

7.2. DADOS METABÓLICOS

Os dados metabólicos de pacientes com diagnóstico de adrenerca precoce progressiva, na consulta atual, se encontram apresentados na tabela 5 e 6, e de forma individualizada na tabela 22 do Anexo 1.

A média da glicemia de jejum foi de $79,70 \pm 9,44$ mg/dL e nenhuma paciente apresentou glicemia de jejum alterada ou diabetes. As concentrações médias da insulina basal foram de $12,57 \pm 5,58$ mUI/mL. A hiperinsulinemia de jejum foi observada em dez pacientes (29,41%). A média da relação insulina/ glicemia foi de $0,16 \pm 0,08$, com duas pacientes apresentando relação $> 0,3$ (5,88%) considerada alterada.

A média do Índice HOMA-IR foi de $2,41 \pm 1,13$. Entre as pacientes maiores de 18 anos de idade (n=21), oito pacientes (38,10%) apresentaram índice HOMA-IR aumentado de acordo com os critérios para idade utilizados por Geloneze e colaboradores. Em seis casos (28,57%) as pacientes preenchem os critérios de resistência insulínica segundo a SBD/Stern et al. Para as pacientes menores de dezoito anos (n=13), utilizamos os critérios propostos por Garcia-Cuartero, e haviam cinco pacientes (38,46%) apresentando HOMA-IR aumentado.

A mediana da HbA1c foi de 5,11 %, (mínimo: 4,28%; máximo: 6,15%), com duas pacientes (5,88%) apresentando HbA1c $\geq 5,7\%$ e menor que 6,4%, o que corresponderia à intolerância à glicose ou pré diabetes. Entretanto, nenhuma paciente apresentou HbA1c compatível com Diabetes.

As concentrações médias de Colesterol Total foram de $168,92 \pm 24,82$ mg/dL. Analisando segundo a idade, nas pacientes até dezenove anos (n=16), seis pacientes (37,50%) apresentavam colesterol total **Desejável**, cinco pacientes (31,25%) apresentavam colesterol total **Limítrofe** e cinco pacientes (31,25%) apresentavam colesterol total **Elevado**. Dezoito pacientes eram maiores de vinte anos, entre elas, 15 pacientes (83,33%) apresentavam colesterol total **Desejável**, três pacientes (16,67%) apresentavam colesterol total **Limítrofe** e nenhuma com idade maior de dezenove anos, apresentava colesterol total **Elevado**. A concentrações médias dos Triglicérides foram de $85,57 \pm 28,72$ mg/dL. Entre as pacientes até 19 anos (n=16), as concentrações de triglicérides foram categorizadas como **Desejável** em 13 pacientes (81,25%). Em uma paciente (6,25%) foi **Limítrofe** e em duas pacientes (12,5%) foram **Elevadas**. Entre as maiores de 20 anos (n=18), todas apresentavam concentrações séricas de triglicérides **Desejável** (100%). As concentrações médias de HDL-c foram de $58,32 \pm 14,87$ mg/dL. Entre as pacientes menores de dezenove anos (16 casos), o HDL-c foi categorizado como **Desejável** em 12 pacientes (75%), e em quatro pacientes (25%) **Baixo**.

Entre as pacientes maiores de 20 anos de idade, o HDL-c foi categorizado como **Desejável** em nove pacientes (50%), foi categorizado como **Baixo** em uma paciente (5,56%), o restante das pacientes (44,44%) apresentavam HDL-c normal. As concentrações médias do LDL-c foram de $93,07 \pm 24,31$ mg/dL. Entre as pacientes de até dezenove anos (n=16), 11 apresentavam LDL-c **Desejável** (68,75%), cinco (31,25%) apresentavam LDL-c **Limítrofe** e nenhuma apresentava LDL-c elevado. Nas pacientes maiores de 20 anos (n=18), dez pacientes (68,75%) apresentavam LDL-c **Ótimo**, sete (38,88%) apresentavam LDL-c **Desejável** e uma paciente (5,56%) apresentava LDL-c **Limítrofe**, nenhuma paciente apresentava LDL-c **Alto** ou **Muito alto**. As concentrações médias do NÃO-HDL-c foram de $110,59 \pm 26,58$ mg/Dl. Neste caso, a classificação se aplica apenas às pacientes maiores de vinte anos (n=18). Entre essas, tivemos 11 pacientes (61,11%) com colesterol Não-HDL-c **Ótimo**, seis (33,33%) com Não-HDL-c **Desejável**, uma paciente (5,56%) com Não-HDL-c **Alto**, nenhuma paciente com Não-HDL-c **Muito alto**. As concentrações médias do VLDL-c foram de $17,11 \pm 5,74$ mg/dL, com todas as pacientes (100%) apresentando VLDL-c **Desejável**. A relação TG/HDL foi de $1,65 \pm 0,97$, com três pacientes (8,82%) apresentando essa relação aumentada.

Tabela 5 - Dados metabólicos atuais das pacientes com diagnóstico de adrenarca precoce pregressa.

Parâmetros avaliados	$\bar{x} \pm dp$ ou mediana	Mínimo	Máximo
GJ (mg/dL)	79,70 ± 9,44	57,90	93,30
HbA1c (%)	5,11	4,28	6,15
IB (mUI/mL)	12,57 ± 5,58	2,00	25,80
HOMA-IR	2,41 ± 1,13	0,02	4,66
Relação INS/GJ	0,16	0,03	0,45
CT (mg/dL)	168,92 ± 24,82	121,60	226,40
TG (mg/dL)	85,57 ± 28,72	33,00	143,00
HDL-c (mg/dL)	58,32 ± 14,87	30,00	92,00
LDL-c (mg/dL)	93,07 ± 24,31	39,20	144,20
NÃO HDL-c (mg/dL)	110,59 ± 26,58	60,60	164,40
VLDL-c (mg/dL)	17,11 ± 5,74	6,60	28,60
Relação TG/HDL	1,65 ± 0,97	0,40	4,77

Fonte: a autora, 2017.

GJ (Glicemia de jejum): Normal <100; alterada ≥ 100, diabetes ≥126 mg/dl.

IB (Insulina basal): Normal < 15; alterada ≥ 15.

HbA1c (Hemoglobina glicada) : Normal < 5,7; 5,7- 6,4= risco aumentado para diabetes, ≥ 6,5 diabetes

HOMA - IR: adultos >18 anos= normal até 2,7; adolescentes tanner IV e V= até 3,43.

CT (Colesterol total) > 20 anos: Desejável < 200; Limítrofe: 200-239; Alto > 240

CT (Colesterol total) 2-19 anos: Desejável <150; Limítrofe: 150-169; Elevado ≥ 170.

TG (Triglicérides) > 20 anos: Desejável <150; Limítrofe: 150-200; Alto: 200-499; Muito alto ≥ 500.

TG (Triglicérides) 2-19 anos: Desejável <100; Limítrofe 100-129; Elevado ≥ 130.

HDL-c (HDL-colesterol) > 20 anos: Desejável >60; Baixo <40.

HDL-c (HDL-colesterol) 2-19 anos: ≥ 45

LDL-c (LDL colesterol) >20 anos: Ótimo <100; Desejável: 100-129; Limítrofe: 130-159; Alto: 160-189; Muito alto ≥ 190.

LDL-c (LDL colesterol) 2-19 anos: Desejável <100; Limítrofe: 100-129; Elevado ≥130.

NÃO HDL-c (colesterol não- HDL) >20 anos: Ótimo <130; Desejável: 130-159; Alto: 160-189; Muito alto ≥ 190

VLDL-c (VLDL colesterol) > 20 anos: Desejável <30; Alto >30.

RELAÇÃO TG/HDL (Relação triglicérides/HDL colesterol): Alterada >3,5.

INS/GJ (Relação Insulina basal/ Glicemia de jejum) >0,30 Alterada.

Tabela 6 - Dados metabólicos atuais com variáveis categorizadas.

Parâmetros analisados	Classificação	Número de casos	%	Numeração dos casos alterados (¥)
Glicemia de jejum (mg/dL)	NORMAL	n= 34	100%	Todas normais
	ALTERADA	n=0	0%	
Insulina basal (mUI/mL)	NORMAL	n= 24	70,59%	1, 2, 3, 4, 6, 7, 9, 11, 14,16, 18, 19, 21, 22, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31, 33, 34
	ALTERADA	n=10	29,41%	5, 8, 10,12, 13, 15,17, 20, 23, 32
Relação Insulina/Glicemia	NORMAL	n=32	94,11%	1, 2, 3, 4, 6, 7, 9, 10, 11,12,13,14, 15,16,17, 18, 19,20,21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29,30, 31, 32, 33, 34
	ALTERADA	n= 2	5,89%	5,8
Hemoglobina glicada (%)	NORMAL	n=32	94,12%	1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17,18, 19, 20, 21, 23, 24, 25, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 33,34
	PRÉ- DIABETES	n= 2	5,88%	22, 26
	DIABETES	n=0	0%	
Colesterol total (mg/dl)	MENINAS ATÉ 19 ANOS			
	DESEJÁVEL	n= 6	37,50%	1, 8, 11,17, 18, 30
	LIMÍTROFE	n=5	31,25%	5, 10, 12, 24, 33
	ELEVADO	n=5	31,25%	6,9, 15, 16, 34
	MENINAS MAIORES DE 20 ANOS			
	DESEJÁVEL	n= 15	83,33%	2, 3, 4, 7,13, 14, 19, 22, 23, 25, 26, 28, 29, 31, 32
	LIMÍTROFE	n= 3	16,67%	20, 21, 27
	ALTO	n=0	0%	
Triglicérides (mg/dl)	MENINAS ATÉ 19 ANOS			
	DESEJÁVEL	n= 13	81,25%	5, 6, 9, 10, 11, 12, 16,17, 18, 24, 30, 33, 34

	LIMÍTROFE	n=1	6,25%	1
	ELEVADO	n=2	12,50%	8, 15
	MENINAS MAIORES DE 20 ANOS			
	DESEJÁVEL	n= 18	100%	2, 3, 4, 7, 13, 14, 19, 20, 21, 22, 23, 25, 26, 27, 28, 29, 31,32
	LIMÍTROFE	n=0	0%	
	ALTO	n=0	0%	
	MUITO ALTO	n=0	0%	
HDL colesterol (mg/dL)	MENINAS ATÉ 19 ANOS			
	DESEJÁVEL	n=12	75%	5, 6, 9, 10, 11,15, 16, 17, 30, 33, 34
	BAIXO	n=4	25%	1, 8, 12, 24
	MENINAS MAIORES DE 20 ANOS			
	DESEJÁVEL	n=9	50%	4,7, 19, 21, 22, 25,26, 27, 32
	NORMAL	n=8	44,44%	2, 3, 13,14, 20, 23, 29, 31
	BAIXO	n= 1	5,56%	28
LDL colesterol (mg/dL)	MENINAS ATÉ 19 ANOS			
	DESEJÁVEL	n=11	68,75%	1,8,9, 10,11, 16, 17,18, 24, 30,33
	LIMÍTROFE	n= 5	31,25%	5, 6,12, 15, 34
	ELEVADO	n=0	0%	
	MENINAS MAIORES DE 20 ANOS			
	ÓTIMO	n=10	55,56%	2,3, 4, 19, 22, 23,25, 26, 29,32
	DESEJÁVEL	n=7	38,88%	7,13, 14, 20,21, 28, 31
	LIMÍTROFE	n=1	5,56%	27
	ALTO	n=0	0%	
	MUITO ALTO	n=0	0%	
NÃO-HDL colesterol (mg/dL)	MENINAS MAIORES DE 20 ANOS			
	ÓTIMO	n=11	61,11%	2, 3,4, 7, 19, 22, 23, 25, 26, 29,32
	DESEJÁVEL	n=6	33,33%	13, 14, 20,21, 28, 31

	ALTO	n=1	5,56%	27
	MUITO ALTO	n=0	0%	
VLDL colesterol (mg/dL)	MENINAS MAIORES DE 20 ANOS			
	DESEJÁVEL	n= 18	100%	2, 3, 4, 7, 13, 14, 19, 20, 21, 22, 23, 25, 26, 27, 28, 29, 31,3
	ALTO	n=0	0%	
Relação TG/HDL	NORMAL	n=31	91,18%	2, 3, 4, 5, 6, 7, 9, 10, 11, 12,13, 14,15, 16, 17,18, 19, 20, 21,22, 23, 24, 25, 26, 27, 29, 30,31, 32, 33, 34
	ALTERADA	n=3	8,82%	1, 8, 28
HOMA-IR				
RESISTÊNCIA INSULÍNICA CONSIDERANDO HOMA-IR SEGUNDO O BRAMS (maiores de 18 anos) (n=21)	NORMAL	n=13	61,90%	1, 2, 4, 6,7, 14, 16, 19, 21, 26, 27, 28,29
	AUMENTADO	n= 8	38,10%	3, 13, 20, 22, 23, 25, 31, 32
RESISTÊNCIA INSULÍNICA CONSIDERANDO STERN et al/ SBD (maiores de 18 anos) (n=21)	NÃO APRESENTA RESISTÊNCIA INSULÍNICA	n=15	71,43%	1, 2, 3, 4, 6, 7, 16, 19, 22, 23, 26, 27, 28, 29, 31
	APRESENTA RESISTÊNCIA INSULÍNICA	n= 6	28,57%	13, 14, 20, 21, 25, 32
RESISTÊNCIA INSULÍNICA CONSIDERANDO GARCIA-CUARTERO/ MENINAS até 18 ANOS TANNER IV E V (n=13)	NORMAL	n=8	61,54%	9, 10, 11,18, 24, 30, 33,34
	AUMENTADO	n=5	38,46%	5, 8, 12, 15, 17

Fonte: a autora, 2017.

¥ Tabela 22 do anexo 1.

7.3. DADOS HORMONAIIS

Os dados hormonais atuais das pacientes com diagnóstico de adrenarca precoce pregressa estão representados na Tabela 7 e 8 e individualmente na tabela 23 do anexo 1.

7.3.1. Avaliação da função tireoideana

As concentrações médias de TSH foram de $2,62 \pm 1,46$ mUI/ L. Duas pacientes (5,88%) apresentaram-se com TSH suprimido (casos: 10 e 32), 29 pacientes (85,30%) com TSH normal e três pacientes (8,82%) com TSH aumentado (casos: 7, 13 e 29). As concentrações médias de T4L foram de $1,19 \pm 0,21$ ng/ dL. Quatro pacientes (11,76%) apresentavam-se com T4L Baixo (casos: 15, 17,32 e 33), 29 (85,30%) com T4L normal e uma (8,82%) com T4L discretamente aumentado (caso: 19), sem compatibilidade com o respectivo TSH.

7.3.2. Avaliação do eixo hipotálamo- hipófiso- gonadal

Os dados hormonais tiveram a proposição de serem colhidos na fase folicular precoce, entretanto, baseando-se nas concentrações de LH, FSH, e estradiol, três pacientes (8,82%) (casos: 18, 19 e 27) não conseguiram atender à solicitação e apresentaram concentrações de estradiol elevadas compatíveis com a fase ovulatória ou lútea, enquanto que as outras 31 pacientes apresentaram concentrações de estradiol normais para fase folicular. As concentrações de LH foram de $5,99 \pm 4,19$ mUI/mL, sendo que 31 pacientes apresentaram valores compatíveis com a fase folicular, enquanto três pacientes (8,82%) apresentaram valores de LH compatíveis com fase lútea (casos: 16, 17 e 20). As concentrações de FSH foram de $4,42 \pm 1,89$ mUI/mL, e todas as pacientes tiveram FSH normal para a fase do ciclo. A relação LH/FSH foi de $1,35 \pm 0,78$, com nove pacientes (26,47%) apresentando a relação $LH/FSH \geq 2$ (Casos: 8, 10, 16, 17, 18, 19, 20, 25 e 27).

7.3.3. Avaliação dos Andrógenos

As concentrações médias de testosterona foram de $29,59 \pm 13,97$ ng/dL, com quatro pacientes (11,76%) apresentando testosterona aumentada (casos: 9, 15, 16 e 25) e o restante (88,24%) com testosterona normal. As concentrações de SDHEA foram de $193,26 \pm 99,95$ µg/dL. Para fins de análise, as concentrações de SDHEA foram categorizadas segundo a idade. Para as pacientes de até 19 anos, o SDHEA foi normal em 14 pacientes (87,5%) e

aumentado em duas (12,5%) (casos: 6 e 16). Nas pacientes de 20-24 anos, o SDHEA foi normal em todos os casos (casos: 3, 19 e 20). Nas pacientes de 25-34 anos, o SDHEA foi normal em seis pacientes (85,72%), alto em uma (14,28%) (caso: 1). No total, foi alterado em três pacientes (8,82%) dos casos.

A mediana da 17α OHP foi de 1,29 ng/mL (mínimo: 0,25; máximo: 5,65), oito pacientes (23,52%) apresentaram este hormônio aumentado (casos: 4, 7, 8, 14, 16, 19, 27 e 34). A mediana da androstenediona ($\Delta 4$) foi de 2,12 ng/mL (mínimo: 0,30 ng/ml; máximo: 4,22 ng/ml), duas pacientes (5,88%) apresentaram $\Delta 4$ aumentada (casos: 18 e 33).

Tabela 7 - Dados hormonais atuais das pacientes com diagnóstico de adrenarca precoce progressiva.

Parâmetros avaliados	$\bar{x} \pm dp$ ou mediana	Mínimo	Máximo
TSH (mUI/L)	2,62 \pm 1,46	0,01	6,82
T4L (ng/dL)	1,19 \pm 0,21	0,72	1,71
LH (mUI/mL)	5,99 \pm 4,19	0,10	16,74
FSH (mUI/mL)	4,42 \pm 1,89	0,35	7,79
E2 (pg/mL)	51,46	5,00	244,30
Testosterona (ng/dL)	29,59 \pm 13,97	9,00	68,70
SDHEA (μ g/dL)	193,26 \pm 99,95	45,40	429,90
17α OHP (ng/mL)	1,29	0,25	5,65
$\Delta 4$ (ng/mL)	2,12	0,30	4,22

Fonte: a autora, 2017.

TSH (Hormônio Tireoestimulante) Normal: 0,27-4,20.

T4L (Tiroxina livre) Normal 0,93-1,70; E2 (Estradiol): fase folicular: 12,5- 166; fase ovulatória: 85,8- 498; fase luteínica: 43,8-211.

Testosterona: 20-49 Anos: 8,40-48,1.

SDHEA (Sulfato de dehidroepiandrosterona): 15-19 Anos: 65,1-368; 20-24 Anos: 148-407; 25-34 Anos: 98,8-340.

17α OHP (17α Hidroxiprogesterona): fase folicular: 0,11-1,08; fase luteínica: 0,95-5,0.

$\Delta 4$ (Androstenediona): 0,3-3,7.

LH (Hormônio Luteinizante): fase folicular: 2,4-12,6; fase ovulatória: 14,0-95,6; fase lútea: 1,0-11,4.

FSH (Hormônio Folículo Estimulante): fase folicular: 3,5-12,5; fase ovulatória: 4,7-21,5; fase lútea: 1,7-7,7.

Relação LH/FSH (Relação Hormônio Luteinizante/Hormônio Folículo Estimulante) < 2,0 normal; > 2,0 sugestiva de SOP.

Tabela 8 - Dados hormonais atuais com variáveis categorizadas.

Parâmetros analisados.	Classificação	Número de casos	%	Número dos casos alterados (¥).
TSH (mUI/L)	BAIXO	n=2	5,88%	10, 32
	NORMAL	n= 29	85,30%	1, 2, 3, 4, 5, 6, 8, 9, 11, 12, 14, 15, 1, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 30, 31, 33, 34
	ALTO	n=3	8,82%	7, 13, 29
T4L (ng/dL)	BAIXO	n=4	11,76%	15, 17, 32, 33
	NORMAL	n=29	85,30%	1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 16, 18, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31, 34
	ALTO	n= 1	2,94%	19
Estradiol (pg/mL)	BAIXO	n=2	5,88%	14,3
	NORMAL	n= 29	85,30%	1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 15, 16, 17, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 28, 29, 31, 32, 33, 34
	ALTO	n=3	8,82%	18, 19, 27
Testosterona (ng/dL)	NORMAL	n=30	88,24%	1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 10, 11, 12, 13, 14, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 26, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 34
	AUMENTADA	n=4	11,76%	9,15, 16, 25
SDHEA (µg/dL)	MENINAS ATÉ 19 ANOS			
	NORMAL	n= 14	87,50%	1, 5, 8, 9, 10, 11, 12, 15, 17, 18, 24, 30, 33, 34
	ALTO	n= 2	12,50%	6, 16
	MENINAS DE 20-24 ANOS			
	NORMAL	n= 8	72,73%	2, 4, 13, 21, 23, 27, 28, 31
	BAIXO	n=3	27,27%	3, 19, 20
	MENINAS DE 25-34 ANOS			
	NORMAL	n= 3	42,86%	22, 26, 29
	BAIXO	n=3	42,86%	7, 14, 32
ALTO	n=1	14,28%	1	

Androstenediona (ng/mL)	NORMAL	n= 32	94,12%	1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 34
	AUMENTADA	n=2	5,88%	18, 33
LH (mUI/mL)	BAIXO	n= 7	20,59%	6, 9, 24, 28, 29, 30, 33
	NORMAL	n= 24	70,59%	1, 2, 3, 4, 5, 8, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 18, 19, 21, 22, 23, 25, 26, 27, 31, 32, 34
	ALTO	n= 3	8,82%	16, 17, 20
FSH (mUI/mL)	BAIXO	n= 12	35,29%	1, 2, 6, 18, 19, 24, 25, 28, 29, 30, 32, 34
	NORMAL	n= 22	64,71%	3, 4, 5, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 20, 21, 22, 23, 26, 27, 31, 33
	ALTO	n=0	0%	
Relação LH/FSH	NORMAL	n= 25	73,53%	1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 9, 11, 12, 13, 14, 15, 21, 22, 23, 24, 26, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 34
	ALTERADA	n=9	26,47%	8, 10, 16, 17, 18, 19, 20, 25, 27
17 α OHP (ng/mL)	NORMAL	n=25	73,53%	1, 2, 3, 5, 6, 9, 10, 11, 12, 13, 15, 17, 18, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 28, 30, 31, 32
	ALTERADA	n= 9	26,47%	4, 7, 8, 14, 16, 19, 27, 33, 34

Fonte: a autora, 2017.

¥ Tabela 23 do anexo1.

7.4. ANÁLISE DOS DADOS RELACIONADOS À SOP

Os dados ultrassonográficos das pacientes com diagnóstico de adrenarca precoce pregressa, na consulta atual, foram apresentados na tabela 9 e individualmente na tabela 24 do Anexo 1.

7.4.1. Dados ultrassonográficos

A mediana do volume do ovário direito foi de 7,20 mL (mínimo: 1,20 mL; máximo: 150,00 mL), 12 pacientes (35,30%) apresentaram volume do ovário direito aumentado. A mediana do volume do ovário esquerdo foi de 7,50 mL (mínimo: 1,51 mL; máximo: 96,00 mL), oito pacientes (23,53%) apresentaram o volume do ovário esquerdo aumentado. A mediana do volume uterino foi de 52,00 mL (mínimo: 29,40 mL; máximo: 118,00 mL), 21 pacientes (61,76%) apresentaram volume uterino normal, 11 (32,35%) apresentaram volume uterino diminuído e duas (5,89%) apresentaram volume uterino aumentado. Com relação ao aspecto dos ovários, oito pacientes (23,53%) apresentaram aspecto micropolicístico. E seis pacientes apresentaram cistos foliculares isolados. Em resumo analisando os dados ultrassonográficos, 12 pacientes (35,29%) apresentavam ou aumento ovariano (que não foi atribuído a cistos foliculares) ou aspecto micropolicístico, compatíveis com SOP.

Tabela 9 - Dados ultrassonográficos atuais com variáveis categorizadas.

Parâmetros avaliados	Classificação	Número de casos	%	Número dos casos alterados (¥)
Volume ovário direito (mL)	NORMAL	n= 22	64,70%	1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 9, 12, 13, 14, 17, 19, 20, 21, 23, 24, 25, 26, 28, 32, 33
	ALTERADO	n= 12	35,30%	8, 10, 11, 15, 16, 18, 22, 27, 29, 30, 31,34
Volume ovário esquerdo (mL)	NORMAL	n=26	76,47%	1, 2, 4, 6, 7, 8, 9, 10, 12, 13, 14, 17, 19, 20, 21, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 32, 33,34
	ALTERADO	n=8	23,53%	3, 5, 11,15,16, 18, 22,31
Aspecto micropolicístico	SIM	n=8	23,53%	7, 11, 14,15, 27, 29, 32, 34
	NÃO	n=26	76,47%	1, 2, 3, 4, 5, 6, 8, 9, 10, 12, 13,16, 17, 18,19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 28, 30, 31, 33
Volume uterino (mL)	NORMAL	n= 19	55,88%	1, 3, 4, 5, 7,8, 11, 14, 16, 17, 20, 22, 23,24, 27, 28, 29, 30, 31, 33, 34
	DIMINUÍDO	n=13	38,23%	6, 9, 10,12, 15, 18, 19, 21,22, 24, 25, 26,32
	AUMENTADO	n=2	5,89%	2, 13

Fonte: a autora, 2017.

Volume ovariano normal < 10 mL.

Volume uterino normal: 50- 90 mL.

¥ Tabela 24 do anexo 1.

7.4.2. Dados clínicos e laboratoriais relacionados à Síndrome dos ovários policísticos

Na Tabela 10, descrevemos a presença de SOP. Entre as pacientes menores de 19 anos, (adolescentes, n=16), três (18,75%), apresentaram critérios para síndrome dos ovários policísticos. Entre as pacientes maiores de 19 anos, (adultas jovens n=18), usando para a caracterização da síndrome os critérios do Consenso de Rotterdam, 11 pacientes (61,11%) apresentaram SOP; usando para a caracterização da síndrome os critérios do Consenso da AES, as mesmas 11 pacientes (61,11%) apresentaram critérios para a síndrome. No total, temos 14 pacientes (41,17%) com critérios para SOP.

Tabela 10 - Dados clínicos, laboratoriais e ultrassonográficos relativos à síndrome de ovários policísticos.

Caso	Hiperandrogenismo clínico ou bioquímico	Oligoanovulação	Ovários aumentados/aspecto micropolicístico.	SOP Rotterdam	SOP AES	SOP adolescentes
1	ACNE/↑SDHEA	NÃO	NÃO			NÃO
2	ACNE	SIM	NÃO	SIM	SIM	
3	AUSENTE	NÃO	OVARIO E ↑ POR CISTO	NÃO	NÃO	
4	HIRSUTISMO/ ↑ 17 α OHP	SIM	NÃO	SIM	SIM	
5	AUSENTE	SIM	NÃO			NÃO
6	↑SDHEA	SIM	NÃO			NÃO
7	↑ 17 α OHP	NÃO	ASPECTO MICROPOLICÍSTICO	SIM	SIM	
8	ACNE/ ↑17 α OHP	SIM	AUMENTO OVARIO D			SIM
9	ACNE/↑TESTOSTERONA	NÃO	NÃO			NÃO
10	ACNE/ ANDRÓGENOS NORMAIS	NÃO	OVARIO D ↑ POR CISTO			NÃO
11	*ACNE/ ANDRÓGENOS NORMAIS	SIM	OVARIO E= 11 ML↑			NÃO
12	ACNE/ ANDRÓGENOS NORMAIS	SIM	OVARIOS NORMAIS			NÃO
13	AUSENTE	SIM	NÃO	NÃO	NÃO	
14	↑ 17 α OHP	SIM	ASPECTO MICROPOLICÍSTICO	SIM	SIM	

15	↑ TESTOSTERONA	NÃO	OVARIO D ↑, ASPECTO MICROPOLICÍSTICO			NÃO
16	HIRSUTISMO/ ↑ TESTOSTERONA, SDHEA, 17 α OHP	SIM	↑ VOLUME OVARIANO BILATERAL			SIM
17	ACNE/ANDRÓGENOS NORMAIS	SIM	OVÁRIOS NORMAIS			NÃO
18	↑Δ4	NÃO	OVÁRIOS AUMENTADOS POR CISTOS			NÃO
19	↑17 α OHP	NÃO	OVÁRIOS NORMAIS	NÃO	NÃO	
20	HIRSUTISMO	SIM	OVÁRIOS NORMAIS	SIM	SIM	
21	HIRSUTISMO/ ACNE/ ↑ SDHEA	NÃO	OVÁRIOS NORMAIS	NÃO	NÃO	
22	HIRSUTISMO/ ACNE	SIM	OVÁRIO D ↑	SIM	SIM	
23	ACNE	SIM	OVÁRIOS NORMAIS	SIM	SIM	
24	AUSENTE	SIM	OVÁRIOS NORMAIS			NÃO
25	↑ TESTOSTERONA/ SDHEA	NÃO	OVÁRIOS NORMAIS	NÃO	NÃO	
26	HIRSUTISMO/ ACNE	NÃO	OVÁRIOS NORMAIS	NÃO	NÃO	
27	HIRSUTISMO/ACNE	NÃO	OVÁRIO D ↑	SIM	SIM	
28	HIRSUTISMO	SIM	OVÁRIOS NORMAIS	SIM	SIM	
29	HIRSUTISMO	NÃO	ASPECTO MICROPOLICÍSTICO	SIM	SIM	
30	AUSENTE	NÃO	OVÁRIOS AUMENTADOS			NÃO

31	AUSENTE	NÃO	OVÁRIOS NORMAIS	NÃO	NÃO	
32	HIRSUTISMO	SIM	ASPECTO MICROPOLICÍSTICO	SIM	SIM	
33	↑ 17α OHP/ Δ4	NÃO	OVÁRIOS NORMAIS			NÃO
34	HIRSUTISMO/ ↑17 α OHP	SIM	OVÁRIOS ↑/ ASPECTO MICROPOLICÍSTICO			SIM

Fonte: a autora, 2017.

SOP Adolescentes= Hiperandrogenismo clínico ou bioquímico + Oligoanovulação + Ovários >10 ml ou aparência micropolicística ao ultrassom.

SOP Rotterdam= Dois de três critérios: Hiperandrogenismo clínico ou bioquímico / Oligoanovulação / Ovários >10 ml ou aparência micropolicística ao ultrassom.

SOP AES= Hiperandrogenismo clínico ou bioquímico + um dos outros dois critérios: Oligoanovulação/ Ovários >10 ml ou aparência micropolicística ao ultrassom.

SOP: Síndrome dos ovários policísticos// Rotterdam: Consenso de Rotterdam// AES: *Excess Androgen Society*.

OBS:* Em adolescentes apenas Acne, não pode ser considerada sinal de hiperandrogenismo clínico.

7.5. ANÁLISE DOS DADOS RELACIONADOS À SÍNDROME METABÓLICA

Na Tabela 11, estão representadas as pacientes com SM. Entre as adolescentes menores de 16 anos, nenhuma paciente apresenta SM. Entre as mulheres adultas jovens (n= 29), uma paciente (3,44%) apresentou critérios para SM segundo o IDF (caso 8). No total das trinta e quatro pacientes, apenas uma (2,94%) apresenta critérios para SM.

Tabela 11 - Dados clínicos e laboratoriais relativos à síndrome metabólica.

Caso	Idade (anos; meses)	CA (cm)	TG (mg/dL)	HDL (mg/dL)	PAS (mmHg)	PAD (mmHg)	GJ (mg/dL)	Síndrome Metabólica IDF	Síndrome Metabólica Adolescentes ≤ 16 ANOS.
1	19;2	76,00	119,00	32,00	110,00	60,00	73,20	NÃO	
2	23;3	80,00	95,00	42,00	120,00	80,00	76,70	NÃO	
3	22;11	75,00	124,00	56,00	110,00	70,00	92,2	NÃO	
4	22;8	62,50	33,00	82,00	110,00	72,00	67,30	NÃO	
5	17;3	73,00	96,00	47,00	120,00	80,00	78,10	NÃO	
6	19;11	60,00	41,00	51,00	120,00	80,00	81,70	NÃO	
7	25;0	60,00	65,00	84,00	120,00	80,00	65,30	NÃO	
8	18;3	84,00	132,00	35,00	140,00	90,00	57,90	SIM	
9	16;4	74,00	85,40	57,00	100,00	70,00	80,00		NÃO
10	17;11	77,00	58,00	55,00	110,00	60,00	70,50	NÃO	
11	16;1	63,00	46,00	51,00	100,00	60,00	74,40		NÃO
12	17;9	78,00	85,00	39,00	110,00	80,00	91,20	NÃO	
13	23;1	106,50	114,00	54,00	150,00	90,00	87,7	NÃO	
14	25;1	96,00	92,00	52,00	120,00	80,00	70,00	NÃO	

15	15;2	90,00	130,00	47,00	130,00	90,00	93,20		NÃO
16	19;4	76,00	49,00	74,00	110,00	70,00	85,20	NÃO	
17	18;0	88,00	72,00	64,00	100,00	60,00	70,50	NÃO	
18	17;7	75,00	74,00	58,00	120,00	80,00	70,40	NÃO	
19	20;5	77,00	61,00	71,00	111,00	73,00	75,20	NÃO	
20	24;9	90,00	125,00	57,00	100,00	70,00	76,70	NÃO	
21	20;1	79,00	52,00	68,00	112,00	72,00	77,20	NÃO	
22	28;2	77,50	72,00	64,00	120,00	80,00	88,50	NÃO	
23	23;6	76,00	85,00	51,00	100,00	60,00	80,90	NÃO	
24	16;3	61,00	88,00	44,00	110,00	73,00	64,30		NÃO
25	26;6	89,00	107,00	65,00	120,00	80,00	84,00	NÃO	
26	27;5	82,00	58,00	67,00	100,00	70,00	89,60	NÃO	
27	21;1	81,00	101,00	62,00	100,00	60,00	93,30	NÃO	
28	20;11	80,00	143,00	30,00	90,00	70,00	82,70	NÃO	
29	25;3	63,00	72,00	60,00	100,00	66,00	90,30	NÃO	
30	17;9	73,00	54,00	74,00	100,00	60,00	89,00	NÃO	

31	24;2	75,00	103,00	56,00	110,00	70,00	90,60	NÃO	
32	27;4	90,00	107,00	92,00	120,00	80,00	87,10	NÃO	
33	17;10	68,00	78,00	59,00	120,00	80,00	72,10	NÃO	
34	16;5	76,00	93,00	83,00	111,00	72,00	82,76		NÃO
Média	20;10	77,40	85,57	58,32	112,47	73,18	79,70		
DP	3;9	10,57	28,72	14,87	12,31	9,05	9,44		
Mediana	20;1	76,50	85,20	57,00	110,00	72,00	80,45		
Máximo	28;2	106,50	143,00	92,00	150,00	90,00	93,30		
Mínimo	15;2	60,00	33,00	30,00	90,00	60,00	57,90		

Fonte: a autora, 2017

SM Adolescentes: Cintura > p90, associada a dois outros critérios: TG ≥ 150, HDL < 40, GJ ≥ 100, Pressão arterial > p90 p/ idade e estatura ou tratamento para tais patologias (IDF- adaptado para PA).

SM Adultas: Cintura > 80 cm, associada a dois outros critérios: TG ≥ 150, HDL < 50, GJ ≥ 100 ou DM, Pressão arterial ≥ 130x85 ou tratamento para tais patologias (IDF).

7.6. CORRELAÇÕES

Foram feitas correlações entre dados clínicos e metabólicos os quais foram representados na tabela 12.

Tabela 12 - Correlações entre os dados clínicos e metabólicos atuais das pacientes com adrenergia precoce progressiva.

Parâmetro analisado.	IMC		CA		PAS #		PAD		ESCORE DE FERRIMAN E GALWEY	
	<i>r</i>	<i>p</i>	<i>r</i>	<i>p</i>	<i>r</i>	<i>p</i>	<i>r</i>	<i>p</i>	<i>r</i>	<i>p</i>
GJ (mg/dL)	0,098	0,582	0,235	0,180	-0,176	0,319	-0,64	0,718	0,385	0,094
IB (mUI/mL)	0,295	0,090	0,526	0,001	0,284	0,104	0,286	0,101	-0,473	0,035
HbA1c # (%)	0,272	0,120	0,352	0,041	0,457	0,007	-0,335	0,053	0,147	0,536
Relação Insulina/ Glicemia	0,362	0,036	0,471	0,005	0,323	0,063	0,251	0,151	-0,301	0,084
HOMA-IR	0,358	0,037	0,613	0,000	0,338	0,049	0,273	0,117	-0,292	0,093
CT (mg/dL)	0,195	0,269	0,276	0,114	0,173	0,328	0,150	0,397	0,350	0,130
TG (mg/dL)	0,322	0,063	0,544	0,001	0,189	0,283	0,299	0,086	0,122	0,607
HDL-c (mg/dL)	0,027	0,879	-0,083	0,640	-0,038	0,833	-0,083	0,641	0,046	0,847
LDL-c (mg/dL)	-0,107	0,546	0,183	0,299	0,120	0,499	0,161	0,364	0,291	0,213
VLDL-c (mg/dL)	0,322	0,063	0,183	0,299	0,189	0,283	0,299	0,086	0,122	0,607
Relação TG/HDL	0,149	0,401	0,322	0,064	0,128	0,470	0,201	0,254	0,207	0,382

Fonte: a autora, 2017.

Coeficiente de correlação de Spearman.

Demais dados- coeficiente de correlação linear de Pearson.

O IMC apresentou correlação positiva e moderada com a relação insulina/ glicemia, ($r = 0,362$; $p < 0,05$) bem como com o índice HOMA-IR ($r = 0,358$; $p < 0,05$).

A CA apresentou correlação positiva e moderada com a insulina basal, ($r = 0,526$; $p < 0,01$), com a HbA1c ($r = 0,352$; $p < 0,05$), com os triglicérides ($r = 0,544$; $p < 0,01$), com a relação insulina/ glicemia ($r = 0,471$; $p < 0,01$), e com o HOMA-IR ($r = 0,613$; $p < 0,01$).

A pressão arterial sistólica apresentou correlação positiva e moderada com a HbA1c ($r= 0,457$; $p < 0,01$) e com o HOMA-IR ($r= 0,338$; $p < 0,05$). A pressão arterial diastólica não apresentou correlações com significância estatística, enquanto que o Escore de Ferriman e Galwey apresentou correlação negativa moderada com a insulina basal ($r= - 0,473$; $p < 0,05$).

Foram feitas correlações entre os dados clínicos e hormonais atuais e foram representadas na tabela 13.

Tabela 13 - Correlações entre os dados clínicos e hormonais atuais das pacientes com adrenarca precoce pregressa.

Parâmetros analisados	IMC		CA		PAS #		PAD		Ferriman e Galwey	
	<i>r</i>	<i>p</i>	<i>r</i>	<i>p</i>	<i>r</i>	<i>p</i>	<i>r</i>	<i>p</i>	<i>r</i>	<i>p</i>
TSH (muUI/L)	0,023	0,895	-0,205	0,244	-0,124	0,485	-0,011	0,952	0,132	0,578
T4L (ng/dL)	-2,96	0,089	-0,211	0,231	-0,189	0,285	-0,331	0,056	0,092	0,701
Estradiol (pg/mL) #	-0,011	0,951	0,044	0,805	0,030	0,865	0,042	0,813	0,428	0,060
Testosterona (ng/dL)	-0,05	0,978	0,082	0,645	0,171	0,333	0,130	0,462	0,007	0,977
SDHEA (µg/dL)	-0,088	0,622	0,139	0,435	-0,159	0,370	-0,113	0,524	0,019	0,936
17 α OHP (ng/mL) #	0,003	0,986	-0,049	0,782	0,278	0,111	0,309	0,075	0,406	0,075
Δ4 (ng/mL) #	0,205	0,245	0,036	0,841	-0,122	0,492	-0,106	0,550	-0,030	0,990
LH (mUI/mL)	0,220	0,211	0,297	0,088	0,110	0,535	-0,071	0,688	-0,149	0,990
FSH (mUI/mL)	0,129	0,466	0,125	0,481	-0,67	0,706	-0,020	0,912	-0,083	0,727
RELAÇÃO LH/FSH	0,205	0,244	0,294	0,091	0,197	0,263	0,022	0,900	-0,181	0,444

Fonte: a autora

Coeficiente de correlação de Spearman.

Demais dados- coeficiente de correlação linear de Pearson.

Não foram encontradas correlações com significância estatística entre os dados IMC, CA, PAS, PAD, Escore de Ferriman e Gallwey e as concentrações hormonais de TSH, T4L, Estradiol, Testosterona, SDHEA, 17 α OHP, Δ4, LH, FSH, e relação LH/FSH.

As correlações dos dados metabólicos atuais com os dados hormonais atuais encontram-se expressas na tabela 14.

Não se observaram correlações com significância estatística entre Glicemia de jejum, HbA1c, relação INS/GJ, CT, TG, VLDL-c, Relação TG/HDL, Insulina Basal e HOMA-IR com os dados hormonais referidos.

O HDL-c apresentou correlação positiva moderada com a 17 α OHP ($r= 0,339$; $p= 0,05$). O LDL-c apresentou correlação positiva moderada com a testosterona ($r= 0,340$; $p< 0,05$).

.

Tabela 14 - Correlações entre dados metabólicos e hormonais atuais das pacientes com adrenarca precoce progressiva.

Parâmetro analisado	GJ		IB		HBA1C #		CT		TG		HDL-c		LDL-c		VLDL-c		Relação TG/HDL		Relação INS/GLIC #		HOMA-IR	
	<i>r</i>	<i>p</i>	<i>r</i>	<i>p</i>	<i>r</i>	<i>p</i>	<i>r</i>	<i>p</i>	<i>r</i>	<i>p</i>	<i>r</i>	<i>p</i>										
TSH	-0,600	0,737	-0,262	0,134	0,217	0,219	0,098	0,704	-0,129	0,467	0,067	0,707	0,133	0,454	-0,129	0,467	-0,147	0,406	-0,246	0,160	-0,284	0,103
T4L	-0,900	0,612	-0,166	0,350	0,240	0,171	-0,068	0,704	-0,269	0,124	-0,119	0,501	0,004	0,982	-0,269	0,124	-0,064	0,718	-0,084	0,633	-0,227	0,196
E2 #	0,057	0,748	0,048	0,788	-0,058	0,747	-0,008	0,964	0,002	0,991	0,132	0,456	-0,045	0,802	0,002	0,991	-0,069	0,698	-0,036	0,838	0,059	0,737
Testo.	0,077	0,667	-0,111	0,531	-0,076	0,670	0,319	0,066	-0,051	0,775	-0,025	0,888	0,340	0,049	-0,051	0,775	-0,087	0,625	-0,005	0,977	-0,067	0,705
SDHEA	0,062	0,728	-0,270	0,123	0,157	0,374	-0,053	0,765	-0,315	0,069	-0,056	0,754	0,064	0,720	-0,315	0,069	-0,195	0,270	-0,240	0,171	-0,241	0,168
17 αOHP. #	-0,214	0,224	-0,233	0,186	0,031	0,861	0,311	0,074	-0,223	0,206	0,339	0,050	0,195	0,268	-0,223	0,206	-0,306	0,780	-0,196	0,266	-0,300	0,085
Δ4 #	-0,174	0,324	-0,283	0,104	0,165	0,351	0,030	0,864	-0,191	0,279	0,112	0,528	0,041	0,820	-0,191	0,279	-0,130	0,465	-0,217	0,216	-0,318	0,066
LH	-0,178	0,314	0,278	0,111	-0,242	0,168	0,171	0,333	0,084	0,637	0,082	0,6444	0,117	0,509	0,084	0,637	-0,020	0,910	0,205	0,244	0,231	0,188
FSH	-0,062	0,727	0,281	0,107	-0,182	0,302	0,127	0,476	0,000	0,999	-0,135	0,447	0,252	0,510	0,252	0,151	-0,002	0,992	0,269	0,124	0,333	0,054
LH/FSH	0,269	0,124	0,192	0,276	-0,190	0,282	0,088	0,620	0,159	0,368	0,119	0,502	-0,025	0,887	0,159	0,368	0,016	0,927	0,139	0,431	0,072	0,684

Fonte: a autora, 2017.

Coeficiente de correlação de Spearman.

Demais dados- coeficiente de correlação linear de Pearson.

7.7. ANÁLISE DESCRITIVA DOS DADOS PRÉVIOS E CORRELAÇÕES ENTRE ESTES E OS DADOS ATUAIS

Os prontuários das pacientes foram analisados retrospectivamente desde o início do acompanhamento com a finalidade de se estabelecerem correlações dos dados atuais com os prévios. A análise descritiva dos mesmos foi apresentada nas tabelas 15, 16, 17 e, individualmente nas tabelas 25, 26 e 27 do Anexo 1.

7.7.1. Dados clínicos prévios

Ao se apresentarem à primeira consulta, as pacientes estavam entre 10 meses e 10 anos e sete meses (mediana de 7; 2). A média do Z-escore do peso era de $0,31 \pm 1,74$. A média do Z-escore da estatura era de $0,33 \pm 1,26$. A média do Z-escore do IMC foi de $0,54 \pm 1,39$. Segundo o Z-escore do IMC, 23 pacientes estavam eutróficas, cinco pacientes com sobrepeso e seis apresentavam obesidade. A mediana da idade da pubarca referida pelos pais foi de 5 anos e 11 meses (mínimo: 5 meses; máximo: 7; 9). A mediana da idade da telarca referida pelos pais foi de 9 anos e 7 meses (mínimo: 7;5; máximo: 14;0). A mediana da idade da axilarca referida pelos pais foi de 8 anos (mínimo: 5;0; máximo: 10;7). A mediana da idade da menarca referida pelos pais foi de 12 anos (mínimo: 10 anos; máximo: 14 anos). A avaliação do desenvolvimento, segundo Marshall & Tanner, indicava estágio I para mamas em todas as pacientes, e para pelos pubianos estágio II em 31 pacientes, e III em três pacientes. A pressão arterial foi anotada em três pacientes, e nesta primeira consulta, nenhuma das pacientes apresentou hipertensão arterial sistêmica. A análise retrospectiva da glicemia de jejum nos prontuários (n=19), não demonstrou alterações compatíveis com DM2.

Tabela 15 - Dados clínicos ao diagnóstico de adrenarca precoce.

Parâmetros analisados.	$\bar{x} \pm dp$ ou mediana	Mínimo	Máximo
Idade inicial (anos; meses)	7;2	0;10	10;7
Peso inicial (Kg)	26,12 \pm 7,75	8,20	44,10
Z-escore do peso.	0,31 \pm 1,74	-2,52	+5,90
Estatura inicial (cm)	124	72	143
Z-escore da estatura	0,33 \pm 1,26	-1,69	+ 2,96
IMC inicial (Kg/m ²)	15,93	13,64	25,69
Z-escore do IMC	0,54 \pm 1,39	-1,56	5,16
Telarca (anos; meses)	9;9 \pm 1; 6	7;5	14;0
Tanner para mamas	1	1	1
Pubarca (anos; meses)	5;11	0;5	7;9
Menarca (anos; meses)	12;0	10;0	14;0
Tanner para pêlos pubianos	2	2	3

Fonte: a autora, 2017.

Z-escore do IMC (Desvio padrão para o Índice de massa corporal): IMC (Kg/m²) <19 anos; eutrófico -2 \leq z-IMC < +1.

7.7.2. Dados metabólicos prévios

Os dados metabólicos estão representados na tabela 16, e individualmente na tabela 26 do Anexo 1.

Os valores médios de glicemia de jejum foram de 85,44 \pm 12,26 mg/dL, e três pacientes apresentavam-se com a glicemia de jejum alterada (casos 13, 14 e 21).

A análise retrospectiva dos valores do perfil lipídico mostrou que as concentrações de colesterol total prévio apresentaram mediana de 141, 10 (mínimo: 111,50; máximo: 254,20). Entre as pacientes que apresentavam dosagem de colesterol total (n=13), sete apresentavam colesterol **Desejável** (casos: 1, 3, 8, 11, 12, 13 e 30) e seis apresentavam colesterol **Elevado** para idade (casos: 7, 15, 19, 21, 24 e 33). A média das concentrações de triglicérides foram de 100,38 \pm 44,81 mg/dL (n=13), e sete tinham triglicérides **Desejável** (casos: 3, 11, 13, 19, 21,

30 e 33) três apresentavam triglicérides **Limítrofe** (casos: 7, 8 e 24) e três triglicérides **Elevado** para a idade (casos: 1, 12 e 15). As médias das concentrações de HDL-c foram de $52,41 \pm 16,05$ mg/dL, entre as pacientes que apresentavam esta dosagem (n=12), em oito pacientes o HDL-c era **Normal** (casos: 7, 11, 13, 15, 19, 24, 30 e 33) e quatro **Baixo** (casos: 1, 3, 8 e 12). As médias das concentrações de LDL-c colesterol foram de $86,45 \pm 26,22$ mg/dL (n=12), nove apresentavam LDL-c **Desejável** (casos: 1,3, 8, 11, 12, 13, 15, 30 e 33) dois paciente LDL-c **Limítrofe** (casos: 19 e 24) e uma LDL-c **Elevado** (caso: 7).

Tabela 16 - Dados metabólicos ao diagnóstico de adrenarca precoce.

Parâmetros analisados	$\bar{x} \pm dp$ ou mediana	Mínimo	Máximo
GJ (mg/dL)	$85,44 \pm 12,26$	68,00	114,00
TG (mg/dL)	100,38	48,00	183,00
HDL-c (mg/dL)	$52,41 \pm 16,05$	31,00	84,00
LDL-c (mg/dL)	$86,45 \pm 26,22$	58,30	145,00
CT (mg/dL)	141,10	111,50	254,20

Fonte: a autora, 2017.

GJ (Glicemia de jejum): Normal <100; alterada ≥ 100 .

CT (Colesterol total) 2-19 anos: Desejável <150; Limítrofe: 150-169; Elevado ≥ 170 .

TG (Triglicérides) 2-19 anos: Desejável <100; Limítrofe: 100-129; Elevado ≥ 130 .

HDL-c (HDL colesterol) 2-19 anos: ≥ 45 .

LDL-c (LDL colesterol) 2-19 anos: Desejável < 100; Limítrofe: 100-129; Elevado ≥ 130 .

7.7.3. Dados hormonais prévios

Os dados hormonais prévios são representados na tabela 17, e individualmente na tabela 27 do Anexo 1.

7.7.3.1. Avaliação da função tireoideana

As concentrações médias de TSH foram de $2,16 \pm 1,18$ mUI/L. Apenas uma paciente apresentava-se com TSH alterado (caso: 19) e se tratava de um hipotireoidismo subclínico no qual foi iniciado tratamento. As concentrações médias de T4L foram de $1,38 \pm 0,22$ ng/dL, nenhuma paciente apresentou alteração.

7.7.3.2. Avaliação do eixo hipotálamo-hipófiso-gonadal

As concentrações médias de estradiol foram de $23,10 \pm 10,74$ pg/mL, quatro pacientes apresentavam aumento de estradiol para idade (casos: 1, 14, 24 e 31). A mediana do LH foi de

0,55 mUI/mL (mínimo: 0,10 mUI/mL; máximo: 2,10 mUI/mL). As médias das concentrações de FSH inicial foram de $1,21 \pm 0,94$ mUI/mL.

7.7.3.3. Avaliação dos andrógenos

A mediana das concentrações de Testosterona foi de 20 ng/dL (mínimo: 0,10 ng/dL; máximo: 342 ng/dL), três pacientes apresentavam concentrações aumentadas de testosterona (casos: 18, 26, 34). A mediana das concentrações de SDHEA foi de 30,00 μ g/dL (mínimo: 2,02 μ g/dL; máximo: 135 μ g/dL), uma paciente apresentou SDHEA aumentado para a idade (caso 16). As concentrações médias de 17α OHP foram de $1,13 \pm 0,73$ ng/mL, duas pacientes apresentaram 17α OHP acima de 2,0 ng/dL (casos: 16 e 33), estas pacientes foram submetidas ao teste da Cortrosina na ocasião, sendo descartada Hiperplasia Adrenal Congênita. As concentrações de $\Delta 4$ foram determinadas poucas vezes na consulta inicial e, nesses casos, ela apresentou mediana de 2,00 ng/mL (mínimo: 1,30 ng/mL; máximo: 12,20 ng/mL), com três pacientes com dosagens alteradas (casos: 26, 28 e 31).

Tabela 17 - Dados hormonais ao diagnóstico de adrenaquia precoce.

Parâmetros analisados.	$\bar{x} \pm dp$ ou mediana	Mínimo	Máximo
TSH inicial (mUI/mL)	2,16 ± 1,18	0,50	5,57
T4L inicial (ng/dL)	1,38 ± 0,22	0,99	1,70
LH inicial (mUI/mL)	0,55	0,10	2,10
FSH inicial (mUI/mL)	1,0 ± 0,94	0,10	3,41
Estradiol inicial (pg/mL)	20,00	4,30	52,40
Relação LH/FSH inicial	0,92 ± 1,48	0,03	7,00
17 α OHP inicial (ng/mL)	1,13 ± 0,73	0,10	3,31
Testosterona inicial (ng/dL)	20,00	0,10	342,00
SDHEA inicial (μ g/dL)	30,00	2,02	135,00

Fonte: a autora, 2017.

TSH (Hormônio tireoestimulante) Normal: 0,27-4,20.

T4L (Tiroxina livre) Normal 0,93-1,70.

Testosterona: 8,40-48,10.

17 α OHP (17 α Hidroxiprogesterona): Fase pré-púbere: 0,10-0,90.

LH (Hormônio Luteinizante): fase folicular: 2,4-12,6; fase ovulatória: 14,0-95,6; fase lútea: 1,0-11,4.

FSH (Hormônio folículo estimulante): fase folicular: 3,5-12,5; fase ovulatória: 4,7-21,5; fase lútea: 1,7-7,7.

Relação LH/FSH < 2,0 normal ; > 2,0 sugestiva de SOP.

7.7.4. Dados relativos aos antecedentes pessoais e de nascimento

Na tabela 18, foram representados os dados relativos aos antecedentes de nascimento e antecedentes familiares das pacientes. Individualmente, eles são representados na tabela 28 do Anexo 1.

A média do peso do nascimento foi de 2940,34 ± 574,24 gramas, com seis pacientes com peso de nascimento \leq 2400 gramas (casos: 5, 11, 16, 18, 21 e 24). As pacientes 5, 16 e 24 eram pequenas para a idade gestacional (PIG). A média da estatura do nascimento foi de 48,64 ± 3,05 cm. A média da estatura das mães era de 159,73 ± 8,21cm. A média da estatura dos pais era de 170,17 ± 8,80 cm, sendo assim a média da estatura alvo foi de 158,50 ± 7,62 cm. A média da estatura final das pacientes foi de 162,76 ± 7,32 cm. Correlacionando-se a estatura final com estatura alvo, naquelas pacientes em que foi possível o cálculo de estatura

alvo (n=18) quatro pacientes não alcançaram a estatura alvo (casos: 1, 2, 8 e 28) enquanto 14 ultrapassaram a estatura alvo (casos: 5, 7, 9, 10, 12, 13, 14, 17, 18, 20, 23, 24, 31 e 33).

Tabela 18 - Antecedentes de nascimento e familiares das pacientes com adrenarca precoce.

Parâmetros analisados	$\bar{x} \pm dp$ ou mediana	Mínimo	Máximo
Peso ao nascimento (gramas)	2940,34 \pm 574,24	1600,00	3900,00
Estatura ao nascimento (cm)	48,64 \pm 3,05	43,00	55,00
Estatura da mãe (cm)	159,73 \pm 8,21	142,00	173,00
Estatura do pai (cm)	170,17 \pm 8,80	152,00	189,00
Estatura alvo (cm)	158,50 \pm 7,62	140,50	174,00
Estatura final (cm)	162,76 \pm 7,38	151,00	179,00

Fonte: a autora, 2017.

A correlação entre a estatura alvo e estatura final foi positiva e moderada ($r= 0,588$; $p=0,000$).

Foram feitas correlações entre o IMC atual e o IMC inicial, e constatou-se que IMC atual tem correlação positiva e forte com o IMC inicial ($r= 0,713$; $p= 0,000$), e também apresentou correlação positiva e moderada com o Z-escore do IMC inicial ($r= 0,550$; $p< 0,01$).

Foram feitas correlações entre o peso de nascimento e os dados metabólicos atuais as quais foram representadas na tabela 19.

O peso do nascimento apresentou correlação positiva e moderada com o índice HOMA-IR, e não apresentou outras correlações com significância estatística.

Tabela 19 - Correlações entre peso nascimento e dados metabólicos atuais.

Parâmetro analisado	Peso do nascimento (n=29)	
	<i>r</i>	<i>p</i>
Glicemia jejum	0,214	0,264
Insulina basal	0,301	0,113
HbA1c	- 0,078	0,689
Colesterol total	0,069	0,721
Triglicérides	0,219	0,253
HDL-c	- 0,084	0,664
LDL-c	0,059	0,761
VLDL-c	0,219	0,253
Relação TG/HDL	0,184	0,339
Relação Insulina/ Glicemia	0,136	0,440
HOMA-IR	0,395	0,020

Fonte: a autora, 2017.

Coeficiente de correlação de Spearman.

Demais dados- coeficiente de correlação linear de Pearson

Foram feitas correlações entre os dados hormonais prévios e os dados hormonais atuais das pacientes, as quais foram representadas na tabela 20.

O TSH atual apresentou correlação positiva e moderada com o SDHEA inicial ($p < 0,05$) bem como com a relação LH/FSH inicial ($p < 0,01$). Não houve correlações com significância estatística com relação à testosterona atual, DHEAS atual, T4L atual, LH atual e Relação LH/FSH atual. A 17α OHP atual apresentou correlação positiva e moderada com a 17α OHP inicial ($p < 0,05$). O FSH atual apresentou correlação positiva moderada com a 17α OHP inicial ($p < 0,05$). A relação LH/FSH não apresentou correlações com significância estatística.

Tabela 20 – Correlações entre os dados hormonais atuais e hormonais ao diagnóstico de adrenarca precoce.

	17 α OHP inicial		LH inicial		FSH inicial		Relação LH/FSH inicial		TSH inicial		T4L inicial		E2 inicial		Testosterona inicial		SDHEA inicial	
	<i>r</i>	<i>p</i>	<i>r</i>	<i>p</i>	<i>r</i>	<i>p</i>	<i>r</i>	<i>p</i>	<i>r</i>	<i>p</i>	<i>r</i>	<i>p</i>	<i>r</i>	<i>p</i>	<i>r</i>	<i>p</i>	<i>r</i>	<i>p</i>
TSH atual	0,205	0,336	0,018	0,936	-0,421	0,058	0,561	0,008	0,344	0,085	0,211	0,359	-0,411	0,090	-0,053	0,802	0,434	0,011
E2 atual	-0,003	0,987	-0,245	0,271	0,399	0,730	-0,254	0,266	-0,023	0,913	-0,219	0,340	-0,103	0,683	0,030	0,861	-0,001	1,000
Testosterona atual	0,084	0,698	0,114	0,613	0,107	0,646	0,062	0,791	0,085	0,679	0,218	0,342	-0,067	0,792	0,060	0,978	0,051	0,775
SDHEA atual	-0,100	0,642	-0,108	0,633	-0,087	0,706	-0,260	0,255	0,078	0,724	-0,118	0,641	-0,388	0,124	0,047	0,824	0,234	0,182
T4L atual	-0,283	0,180	-0,013	0,954	0,176	0,445	-0,311	0,170	0,198	0,333	0,304	0,180	0,418	0,084	0,196	0,347	-0,028	0,872
17 α OHP atual	0,496	0,014	-0,380	0,081	-0,086	0,711	-0,137	0,553	0,186	0,364	-0,095	0,682	-0,011	0,965	0,060	0,777	0,153	0,419
LH atual	0,143	0,504	0,114	0,615	-0,005	0,983	0,079	0,733	-0,022	0,914	0,151	0,514	-0,310	0,211	0,177	0,398	0,188	0,320
FSH atual	0,406	0,049	0,230	0,304	0,054	0,816	0,095	0,684	0,180	0,380	-0,090	0,698	-0,106	0,674	0,030	0,888	0,156	0,411
Relação LH/FSH atual	-0,024	0,912	-0,083	0,714	0,128	0,581	0,000	0,999	-0,047	0,818	0,248	0,277	-0,300	0,226	0,198	0,343	0,164	0,388

Fonte: a autora, 2017.

Coeficiente de correlação de Spearman.

Demais dados- coeficiente de correlação linear de Pearson.

8. DISCUSSÃO

A visão tradicional de que a AP/PP são variantes benignas da normalidade deve ser repensada pela possibilidade de evoluir com SOP (IBÁÑEZ et al, 1993), hiperinsulinismo, resistência insulínica e SM (IBÁÑEZ et al, 2007).

No presente estudo, avaliamos pacientes adolescentes e adultas jovens que já haviam apresentado menarca e estatura final, quanto à presença de anormalidades no metabolismo da glicose e dos lipídeos bem como quanto a anormalidades hormonais, presença de SOP e SM.

O que diferencia o presente estudo dos demais relatos da literatura é que se fez uma análise transversal em mulheres jovens que já haviam sido acompanhadas previamente com diagnóstico de AP e que foram convocadas para reanálise, com o objetivo de se detectarem anormalidades metabólicas e endócrinas referidas pela literatura e que apresentam maior risco de aparecimento durante o seguimento.

De rotina, as pacientes com AP são habitualmente encaminhadas do ambulatório de Endocrinologia Pediátrica para o de Gônadas e Adrenal para seguimento. Entretanto para nossa surpresa muitas haviam perdido o seguimento. Para a realização do estudo, foi necessário convocar as pacientes e somente 44,26% atenderam à convocação. Sendo assim, 55,74% permanecem sem acompanhamento. É bem possível que, ao dizer aos pais que as crianças não apresentavam nenhuma alteração clínica naquele momento, os mesmos não deram o devido valor ao seguimento a longo prazo, quanto à detecção de complicações ou doenças associadas que poderiam ser prevenidas ou tratadas logo ao início.

8.1. AVALIAÇÃO DA AMOSTRA COM RELAÇÃO AOS DADOS CLÍNICOS

Avaliando as variáveis referentes à adiposidade, observou-se que em relação ao IMC, 61,77% das pacientes apresentavam-se eutróficas. Contudo, 23,53% apresentavam-se com sobrepeso e 11,76% com obesidade. Em relação à CA, 70,58% apresentavam-na normal e 29,42% das pacientes apresentavam CA aumentada. Portanto, 35,29% das pacientes apresentavam sobrepeso/obesidade. No Brasil, segundo o mapa mundial da obesidade (*World Map of Obesity, WORLD OBESITY ORGANIZATION*), 31,1% das mulheres apresentam sobrepeso e 16,9% são obesas. Sendo assim, os valores encontrados neste estudo são discretamente menores do que da população geral. Os dados do presente estudo porém, não são totalmente comparáveis ao estudo referido, pois se trata de pacientes jovens, muitas ainda adolescentes.

Segundo Utriainen et al (2015) crianças com AP estão, muitas vezes, acima do peso, e a maior prevalência de adrenarca precoce em meninas em relação aos meninos, poderia ser atribuída à maior adiposidade feminina e conversão de DHEAS em andrógenos ativos no tecido adiposo. Esses autores ainda demonstraram que meninas finlandesas com AP se caracterizam por excesso de peso e se associam a maior prevalência de SM expressa ainda na infância (UTRIAINEN et al, 2007). Da mesma forma, o IMC elevado também tem sido associado com AP/PP em algumas populações, sobretudo norte-americanas (ROSENFELD et al, 2009; VON OETTINGEN et al, 2012).

Em um estudo que avaliou a composição corporal, por meio de bioimpedância, de meninas com AP comparadas a um grupo controle, não se observaram diferenças quanto à idade e IMC ou Z-escore do IMC entre os dois grupos. Porém, o grupo com AP teve uma redução significativa de massa muscular e percentual de massa livre de gordura em relação ao grupo controle (CEBECI et al, 2015). Em outro estudo, que também avaliou a composição corporal de meninas com AP, concluiu-se que a quantidade de tecido adiposo visceral e o tecido adiposo subcutâneo abdominal não diferiram significativamente entre pacientes com AP de um grupo controle. Entretanto, aquelas com AP, apresentaram lípidos intramiocelulares significativamente maiores do que dos controles (LEIBEL, 2009).

Uma consequência do sobrepeso/obesidade associada à resistência insulínica é a hipertensão arterial. No presente estudo, 91,18% das pacientes apresentavam pressão arterial normal e apenas 8,82% eram hipertensas, embora seja inaceitável que qualquer percentual de adolescentes e jovens adultos tenham hipertensão arterial. No Brasil, a prevalência de hipertensão arterial tem sido reportada por alguns autores, segundo Vigitel, 2016 em uma casuística de 2000 indivíduos, a prevalência de HAS entre mulheres é de 25,7 %. Na população pediátrica, a prevalência de hipertensão arterial encontra-se em torno de 3% a 5%, (SOROF et al, 2004).

A pressão arterial apresenta flutuações circadianas que são normais e adolescentes com SOP e tolerância anormal à glicose têm uma interrupção destas flutuações circadianas o que pode levar ao desenvolvimento da hipertensão arterial (ARSLANIAN et al, 2001). Além disso, outra causa provável para a hipertensão nestas pacientes é o sobrepeso/obesidade, visto que, estes são fatores de risco para hipertensão arterial sistêmica (7º DIRETRIZ BRASILEIRA DE HAS- SOCIEDADE BRASILEIRA DE CARDIOLOGIA, 2016).

Entre as características clínicas, a análise da presença e da intensidade do hirsutismo foi um pouco prejudicada porque a determinação do escore de Ferriman e Gallwey não pôde ser realizada em muitos casos, pois as pacientes se apresentaram depiladas à consulta. A

análise foi possível em 20/34 e nestes, 55% apresentaram escores positivos para hirsutismo. Segundo a literatura, o hirsutismo afeta aproximadamente 5 a 10 por cento das mulheres (KNOCHENHAUER et al, 1998). Sendo assim, neste estudo, observamos uma prevalência de hirsutismo maior do que os percentuais referidos na literatura.

Ao se correlacionar dados clínicos com hormonais, não constatamos correlações com significância estatística entre o escore de Ferriman e Gallwey e as concentrações de andrógenos circulantes, provavelmente, porque o hirsutismo resulta de um fenômeno local, em sítios receptores do folículo piloso. O aumento da sensibilidade dos folículos pilosos aos andrógenos tem sido postulado como um possível mecanismo patogênico para AP (IBÁÑEZ et al, 2003; LAPPALAINEN et al, 2008).

A acne ocorreu em 13 pacientes (38,23%). As estimativas da prevalência de acne vulgar em adolescentes variam de 35 a mais de 90% (STATHAKIS, 1997; COLLIER et al, 2008) portanto, em nosso estudo, a prevalência de acne foi semelhante à população geral. Quando a acne persiste após a adolescência ou é exacerbada na década de 20-30 anos, a hiperandrogenemia é comum e a acne pode ser considerada um sinal clínico de hiperandrogenismo (LUCKY et al, 1983; GOODMAN, 2001). Os andrógenos contribuem para o desenvolvimento da acne, estimulando o crescimento e a função secretora das glândulas sebáceas. A produção de andrógenos também ocorre dentro das glândulas sebáceas, que convertem DHEAS, um precursor de andrógeno adrenal, em testosterona por meio da ação de várias enzimas. A testosterona é, posteriormente, convertida em 5- α -dihidrotestosterona (DHT) por meio da ação da 5- α -redutase do tipo I na glândula sebácea. As dosagens dos metabólitos desses androgênios poderiam servir melhor de marcadores da ação androgênica do que dos precursores que foram dosados (IMPERATO-MCGINLEY, 1993).

A acantose *nigricans*, principal marcador clínico de resistência insulínica, ocorreu em cinco pacientes (14,70%). Crianças com AP são tipicamente mais pesadas que seus pares e o sobrepeso pode ser acompanhado por acantose *nigricans* (OPPENHEIMER et al, 1995; VUGUIN et al, 1999; UTRIAINEN, 2015).

No presente estudo, buscaram-se os dados prévios dos pacientes no início do acompanhamento na tentativa de correlacioná-los com os atuais. Algumas correlações não foram possíveis pelo fato de que algumas determinações não foram feitas na amostra ao diagnóstico ou no início do seguimento. As que estavam disponíveis foram analisadas. Uma delas foi a correlação entre o IMC atual com o IMC do início do acompanhamento e o que se observou foi que o IMC atual apresentou correlação positiva e significativa com o IMC inicial

($r = 0,713$; $p < 0,01$) bem como com o Z-escore do IMC inicial ($r = 0,550$; $p < 0,01$). Segundo as Diretrizes Brasileiras de Obesidade (ASSOCIAÇÃO BRASILEIRA PARA O ESTUDO DA OBESIDADE E DA SÍNDROME METABÓLICA, 2016), a probabilidade de que uma criança obesa permaneça obesa na idade adulta varia entre 20% a 50% antes da puberdade e 50% a 70% após a puberdade. O risco de morte em adultos obesos que foram crianças ou adolescentes obesos em comparação aos adultos magros cuja infância e adolescência foram de peso normal, é significativamente maior (ASSOCIAÇÃO BRASILEIRA PARA O ESTUDO DA OBESIDADE E DA SÍNDROME METABÓLICA, 2016)

Nas pacientes em que foi possível o cálculo de estatura alvo ($n=18$) apenas 11,76% não alcançaram a estatura alvo. Segundo Ghizzoni et al (2000), que analisou longitudinalmente 38 meninas com AP, o componente pré-púbere da velocidade de crescimento foi consistentemente maior nas meninas com AP do que nas meninas normais, representando o aumento da estatura das pacientes no início da puberdade. Em contraste, o componente puberal da velocidade de crescimento foi reduzido em relação ao grupo controle, levando a uma estatura final normal (GHIZZONI et al, 2000) No presente estudo, também verificamos que a AP não afetou a estatura final da maioria das pacientes.

Neste estudo, três pacientes nasceram PIG (casos: 5, 16 e 24), nenhuma delas foi categorizada como obesa e, apenas uma apresentou SOP no momento atual. A ligação entre baixo peso de nascimento e AP tem sido demonstrada e enfatizada por alguns autores (IBÁÑEZ et al, 1998; NEVILLE et al, 2005; CHARKALUK et al, 2004), embora nem todos os autores confirmem esses achados (PATERSON et al, 2010; MEAS et al, 2002; UTRIAINEN et al, 2009). Graus variáveis de restrição de crescimento intrauterino parecem vir associados ao maior risco de AP, SOP e hiperinsulinemia (ROSENFELD, 2007).

8.2. AVALIAÇÃO DA AMOSTRA COM RELAÇÃO AOS DADOS METABÓLICOS

Ao se avaliar o metabolismo da glicose, observou-se que nenhuma paciente apresentou alterações da GJ, enquanto que, 5,88% das pacientes apresentaram HbA1C alterada e compatível com intolerância à glicose. A hiperinsulinemia de jejum foi constatada em 29,41% das pacientes e a alteração da relação insulina/glicemia em 5,88% dos casos. O principal marcador de resistência insulínica analisado, o índice HOMA-IR, esteve aumentado em 38,23% dos casos.

Existe freqüente associação de AP com hiperinsulinismo e hiperandrogenismo ovariano em adolescentes (IBÁÑEZ et al, 1993; IBÁÑEZ et al, 1996; IBÁÑEZ et al, 1997). No entanto, em meninas brasileiras com história de AP, não houve evidências de hiperinsulinismo ou resistência insulínica detectada à idade média de 12,1 anos por Ferran K et al, 2011. Em outro estudo a terapia precoce com metformina evitou a progressão de AP para SOP em um grupo de alto risco de meninas anteriormente caracterizadas como PIG. Isso confirma o papel fundamental da resistência à insulina na ontogenia da SOP (IBÁÑEZ et al, 2004).

Com relação ao metabolismo lipídico, a maioria das pacientes apresentou perfil lipídico adequado, mas um percentual de 14,70% das pacientes apresentaram colesterol total elevado e 5,88% apresentaram triglicérides elevados, enquanto 14,70% apresentaram HDL-c baixo. Entre as pacientes maiores de 20 anos, 2,94% apresentaram Não-HDL-c elevado. Todas as pacientes apresentaram VLDL-c desejável. São pacientes ainda jovens e que já exibem um padrão de alterações lipídicas encontrado na SM caracterizado por concentrações diminuídas de HDL-c e elevadas de triglicérides. Nossos dados sugerem necessidade de orientação das pacientes com relação a estes aspectos.

Entre as correlações significantes, observou-se correlação positiva e moderada entre HDL-c e 17α OHP ($r= 0,39$; $p= 0,05$) e entre LDL-c e concentrações de testosterona ($r= 0,340$; $p< 0,05$), demonstrando que o hiperandrogenismo pode se associar à dislipidemia (LDL-c elevado) e assim a risco cardiometabólico .

Na SM a dislipidemia caracteriza-se pela presença de níveis baixos de HDL-c e níveis elevados de triglicérides (GRUNDY et al, 2004). Em nosso estudo, também houve preponderância de HDL-c baixo. Em um estudo realizado por Utriainen, houve uma tendência de diminuição da concentração média do HDL-c plasmático nas pacientes com AP/PP maior do que no grupo controle (UTRIAINEN et al, 2007).

Em outro estudo, com adolescentes catalãs, Ibáñez et al, observaram o desenvolvimento de dislipidemia significativa sugerindo aumento de risco cardiovascular em garotas com AP. O hiperinsulinismo e a dislipidemia foram detectáveis antes da puberdade e ao longo do desenvolvimento puberal e foram associados com diminuição do IGF1 ou da proteína ligadora do fator de crescimento semelhante à insulina (IGFBP-1), e diminuição da SHBG, e nessas fases iniciais, não necessariamente essas alterações se acompanharam de sinais clínicos de hiperandrogenismo (IBÁÑEZ et al, 1997 e 1998). Além disso, outro estudo também encontrou uma elevada proporção LDL / HDL com triglicérides séricos elevados, em adolescentes com AP prévia e PIG (IBÁÑEZ, 2004). Sendo assim, tanto perfis lipídicos

anormais (GUVEN et al, 2005; IBANEZ et al, 1998) quanto normais (TEIXEIRA et al, 2004) foram relatados em meninas AP.

Outro marcador de resistência insulínica foi analisado no presente estudo, qual seja, a relação TG/HDL com 8,82% das pacientes apresentando esta relação aumentada. Outra abordagem para avaliar resistência insulínica é utilizar padrões de medidas relacionadas a mudanças estreitamente associadas à resistência à insulina e a dislipidemia característica de indivíduos resistentes à insulina, que são triglicérides elevados e baixas concentração de HDL-c. A relação entre concentrações de TG/HDL representa um marcador de resistência insulínica (MCLAUGHLIN et al, 2005). Os pontos de corte desta relação identificam indivíduos aparentemente saudáveis (sem diabetes ou evento CVD) porém, com perfis de risco cardiometabólicos comparáveis ao que foi visto quando esses indivíduos encontraram critérios diagnósticos para a síndrome metabólica (SALAZAR et al, 2012).

Ao se correlacionar dados clínicos e metabólicos, o IMC apresentou correlação positiva e moderada com a relação insulina/ glicemia ($r= 0,362$; $p=0,036$), e com o HOMA-IR ($r = 0,358$; $p<0,05$). A cintura abdominal apresentou correlação positiva moderada com a insulina basal ($r = 0,526$; $p< 0,01$), com a hemoglobina glicada ($r=0,352$; $p< 0,05$), com triglicérides ($r = 0,544$; $p< 0,01$) com a relação insulina/glicemia ($r =0,471$; $p<0,01$), e com o índice HOMA-IR ($r = 0,613$; $p< 0,01$). Esses eram dados esperados, visto que pacientes com sobrepeso/obesidade apresentam aumento de resistência insulínica e, portanto espera-se que os marcadores de resistência insulínica se correlacionem com os índices de adiposidade. No estudo conduzido por Stern et al, os seguintes preditores foram estatisticamente significativos na avaliação de resistência insulínica: HOMA-IR, insulinemia em jejum, IMC, CA e LDL-c (STERN et al, 2005).

Neste estudo, a pressão arterial sistólica apresentou correlação positiva moderada com a HbA1c ($r= 0,457$; $p< 0,01$) e com o HOMA-IR ($r= 0,613$; $p<0,05$) sugerindo que HOMA-IR e HbA1c, estão também implicados no risco cardiometabólico. A associação entre hipertensão arterial e diabetes *mellitus* dobra o risco CV e tem aumentado a prevalência de hipertensão arterial, fato ligado à elevação nas taxas de sobrepeso e obesidade (GROSSMAN et al, 2000).

No presente estudo ao se correlacionar peso de nascimento aos dados metabólicos atuais, observou-se correlação positiva e moderada com o índice HOMA-IR ($r= 0,395$; $p<0,05$). Sobrepeso ao nascer parece ser um preditor de risco de obesidade em adultos, assim como baixo peso ao nascer parece aumentar o risco de doenças cardiovasculares em adultos, mesmo com índice de massa corporal normal (ASSOCIAÇÃO BRASILEIRA PARA O ESTUDO DA OBESIDADE E DA SÍNDROME METABÓLICA, 2016). Sendo assim, como

o sobrepeso ao nascer é um preditor de risco de obesidade em adultos, e a obesidade está associada à resistência insulínica, explicamos a associação positiva entre o peso do nascimento e o HOMA-IR, encontrada neste estudo.

8.3. AVALIAÇÃO DA AMOSTRA QUANTO AO PERFIL HORMONAL

Quanto a alterações tireoideanas, cinco pacientes (14,70%) apresentavam alterações nas dosagens de T4 Livre, porém essas alterações não eram compatíveis com os respectivos TSH dessas pacientes, sugerindo assim erros laboratoriais e não doença tireoideana propriamente dita. As dosagens de TSH e T4L foram realizadas porque o hipotireoidismo subclínico é frequentemente encontrado entre mulheres com SOP, estimando-se que sua prevalência nesta população específica varia entre 10% e 25% (SINGLA et al, 2015). Entretanto, uma revisão sistemática mostrou que até a presente data, não há evidências diretas para apoiar que o hipotireoidismo subclínico exerça um impacto prejudicial no metabolismo e perfil hormonal das pacientes com SOP (PERGIALIOTIS et al, 2017).

Os dados hormonais tiveram a proposição de serem colhidos na fase folicular precoce, entretanto, baseando-se nos níveis de LH, FSH, e estradiol, três pacientes (8,82%) não conseguiram atender a solicitação e apresentaram concentrações de estradiol elevadas compatíveis com a fase ovulatória ou lútea. A relação LH/FSH foi sugestiva de SOP (>2) em 26,47% das pacientes. Tanto as concentrações absolutas de LH como a relação LH/FSH são, significativamente, elevadas nas mulheres com SOP em comparação com controles (FAUSER et al, 1991). Isto é devido à maior amplitude e frequência aumentada de pulsos do LH (WALDSTREICHER et al, 1988). Os níveis de LH podem ser influenciados pela relação temporal com a ovulação, pelo IMC (sendo maior em mulheres magras com SOP), bem como pelo ensaio utilizado.

Os perfis endócrino-metabólicos de mulheres anovulatórias após AP, também são caracterizados por níveis séricos de LH relativamente elevados, índices livres de androgênios elevados e hipersecreção de insulina, bem como menores concentrações de SHBG, mesmo quando não apresentam sinais clínicos de hiperandrogenismo (IBÁÑEZ et al, 1999).

Com relação aos andrógenos, a testosterona esteve aumentada em 11,76% das pacientes, e as concentrações de DHEAS estiveram aumentadas em 8,82% das pacientes, enquanto 23,52% das pacientes apresentavam concentrações séricas de 17α OHP aumentadas (casos: 4, 7, 8, 14, 16, 19, 27 e 34). Entre estas pacientes, os casos 7, 14, 19, e 34 têm

dosagens normais de 17α OHP basal no início do acompanhamento, e com o teste de estímulo com ACTH (teste da Cortrosina, $250\mu\text{g}$ iv) normal não compatível com hiperplasia adrenal congênita. Entretanto, os casos 4, 8, 16 e 27 têm dosagens normais de 17α OHP no início do acompanhamento, porém, ainda deverão ser submetidas ao teste da Cortrosina. Com relação à $\Delta 4$, 5,88% das pacientes apresentaram aumento de suas concentrações, corroborando com estudos que demonstram baixa bioatividade androgênica em amostras de soro de crianças com AP e prevalência superior de sinais clínicos de ação androgênica (REMER et al, 2005; LIIMATA et al, 2014).

O aumento das concentrações de 17α OHP foram mais frequentes nas pacientes deste estudo em relação aos demais andrógenos que foram colhidos. Uma possível explicação seria a existência de um distúrbio adrenal funcional como sugerido por Ibáñez et al (1993), e deveriam ser submetidas à teste da cortrosina novamente.

Como reportado na literatura (DEPLEWSKI et al, 2000), no presente estudo observa-se dissociação entre o hiperandrogenismo clínico (hirsutismo e acne) e hirsutismo bioquímico (andrógenos aumentados) menos comumente encontrado. Em um estudo pioneiro, Burghen et al, identificaram correlação entre hiperandrogenismo bioquímico e hiperinsulinemia (BURGHEN et al, 1980). Não constatamos tal associação neste estudo.

Entretanto em estudo recente a contribuição proporcional dos esteróides 11-oxigenados para os andrógenos séricos totais foram significativamente maior nos pacientes com SOP do que no grupo controle. Pode-se constatar que os 11-andrógenos oxigenados constituem a maioria dos andrógenos circulantes na SOP, o que sugere fortemente que eles são contribuintes importantes para o hiperandrogenismo relacionado à SOP (O'REILLY et al, 2017), e neste estudo não tivemos a possibilidade da dosagem dos mesmos.

Ao correlacionar os dados hormonais atuais com os dados hormonais no início do acompanhamento, observou-se correlação significativa entre concentrações de 17α OHP atuais com os valores iniciais ($r= 0,496$; $p< 0,05$), sugerindo anormalidade adrenal funcional desde o início e que se mantém a longo prazo. Algumas correlações parecem não ter significado clínico como, por exemplo, entre o FSH atual e 17α OHP inicial, ($r= 0,406$; $p<0,05$), sendo esta correlação considerada um epifenômeno apenas. Da mesma forma, pode ser analisada a correlação entre as concentrações atuais de TSH e DHEAS inicial ($r= 0,434$; $p< 0,05$).

8.4. PRESENÇA DE SÍNDROME DE OVÁRIOS POLICÍSTICOS

Com relação ao volume ovariano, neste estudo, 35,30% das pacientes apresentavam volume do ovário direito aumentado, sendo que em três casos havia cistos foliculares simples correspondendo à causa do aumento ovariano. O volume do ovário esquerdo esteve aumentado em 23,53% das pacientes e, em dois casos, as pacientes apresentavam cisto folicular simples neste ovário correspondendo à causa do aumento do mesmo. Em 23,53%, as pacientes apresentaram aspecto micropolicístico em seus ovários e um fator limitante é que nos laudos das ultrassonografias realizadas não se descrevem quantos cistos eram encontrados nestes ovários, apenas que apresentavam padrão de ovário micropolicístico. Analisando os dados ultrassonográficos, 12 pacientes (35,29%) apresentavam ou aumento ovariano (que não foi atribuído a cistos foliculares) ou aspecto micropolicístico, compatíveis com SOP. Em um estudo recente, meninas com AP adequadas para idade gestacional, tiveram maior altura e comprimento uterino ajustado pela idade óssea do que seus pares compatíveis com IMC. E a diminuição da sensibilidade à insulina foi fator independente associada aumento do volume ovariano médio (UÇAR et al, 2014).

Usando as classificações propostas, SOP esteve presente em 41,17% das pacientes. Segundo estudo de Burghen et al, (1980), a SOP afeta 6-10% de mulheres em idade reprodutiva. Diamanti-Kandarakis et al, (1999), cita ocorrências de 4-18% das mulheres em idade reprodutiva. Sendo assim, nessa amostra estudada, a frequência da SOP foi maior do que as frequências reportadas na literatura.

Segundo alguns estudos da literatura, adolescentes que tiveram baixo peso ao nascer e AP, mesmo que não obesas, correm alto risco de progressão para SOP, porque apresentam hiperinsulinemia, hiperandrogenismo, dislipidemia com excesso de gordura central e déficit de massa magra (IBÁÑEZ et al, 1993; IBÁÑEZ et al, 1998; IBÁÑEZ et al, 1999; KIRCHENGAST et al, 2001; IBÁÑEZ et al, 2003).

A PP, principal manifestação clínica da AP, tem sido descrita como responsável pelo risco aumentado de desenvolver hiperandrogenismo ovariano em meninas espanholas e com hiperinsulinismo (IBÁÑEZ et al, 2000). O desenvolvimento do hiperandrogenismo ovariano, após AP, é precedido por uma fase aparentemente normal, com ciclos regulares durando cerca de 3-5 anos após a menarca (IBÁÑEZ et al, 1998). Esses achados indicam que as meninas com AP estão com um risco aumentado de anovulação na adolescência tardia especialmente em meninas com baixo peso ao nascer e/ou resposta exagerada da 17α OHP ao ACTH (IBÁÑEZ et al, 1999).

8.5. PRESENÇA DE SÍNDROME METABÓLICA

Empregando-se a classificação do IDF, encontramos em 2,94% das pacientes a presença de SM. No entanto, estudos em diferentes populações, como mexicana, norte-americana e asiática, revelam prevalências elevadas, dependendo do critério utilizado e das características da população estudada, com frequências que variam de 10,7% a 40,5% em mulheres (Diretrizes Brasileiras de Síndrome Metabólica, SOCIEDADE BRASILEIRA DE CARDIOLOGIA, 2005/ FORD et al, 2003; GANG et al, 2004; AGUILAR-SALINAS et al, 2004). Na amostra deste estudo, a ocorrência foi menor do que na população geral, provavelmente porque as pacientes ainda são jovens no momento da avaliação atual e por isso, apesar de demonstrarem alterações nos marcadores de resistência insulínica ainda não desenvolveram a síndrome. Sendo assim, apresentamos a importância do segmento das pacientes com AP para identificação e tratamento precoce dos fatores de risco cardiometabólicos isolados antes que se agrupem como na SM.

Vários estudos têm associado a AP com componentes da SM (OPPENHEIMER et al, 1995; IBANEZ et al, 1998; VUGUIN et al, 1999; DENBURG et al, 2002; IBANEZ, 2003; UTRIAINEN et al, 2007; MATHEW et al, 2008). Em um estudo finlandês de base populacional, SM na infância foi mais comum em crianças com AP do que em crianças do grupo controle (UTRIAINEN, 2015). Outros estudos também ligam a AP idiopática a risco de desenvolvimento da SM e, também ao aumento do risco cardiovascular (IBÁÑEZ et al, 2002; TEIXEIRA et al, 2004; IBÁÑEZ L et al, 2003; LIVADAS et al, 2009).

Algumas limitações foram encontradas durante o decorrer deste estudo, a primeira limitação ocorre por se tratar também de um estudo retrospectivo com análises de prontuários relativos ao diagnóstico dessas pacientes, muitas vezes informações sobre dados clínicos e exames laboratoriais não se encontravam presentes nestes prontuários.

Além disso, tradicionalmente, a dosagem dos níveis circulantes de testosterona tem sido usada como marcador bioquímico de excesso de andrógenos no contexto da SOP, mas isso apresenta dificuldades, principalmente devido às baixas concentrações circulantes em mulheres, bem como à especificidade e problemas de sensibilidade dos ensaios utilizados. O método de dosagem hormonal utilizado neste estudo, não é o método atualmente mais indicado de dosagens dos andrógenos, o método de escolha para dosagens destes deveria ser a espectrometria de massa, porém em nosso laboratório não temos a possibilidade de realização deste método devido ao custo.

Outra limitação foi relativa à realização de ultrassonografia que não foi realizada pelo mesmo examinador, e não conta com a tecnologia mais moderna para realização do mesmo.

Com a reavaliação destas pacientes, conseguimos detectar as alterações metabólicas e hormonais das mesmas, no momento atual, para que se possa realizar uma intervenção futura e com isso reduzir os fatores de risco cardiometabólicos encontrados nessas pacientes.

9. CONCLUSÕES

Os dados obtidos no presente estudo demonstram, como já foi reportado na literatura, que a AP não é uma condição “variante do normal” como tem sido classicamente considerada.

Apesar do percentual pequeno de SM, a ocorrência de anormalidades isoladas e relacionadas ao maior risco cardiometabólico como sobrepeso/obesidade e resistência insulínica sugerem a necessidade de seguimento e intervenção para prevenção de doenças cardiovasculares que possam se desenvolver a longo prazo.

A intervenção nutricional precoce, o uso de medicamentos sensibilizadores da insulina, como tem sido demonstrado na literatura, oferecem perspectivas de prevenção das alterações encontradas e devem ser mais claramente colocadas aos pacientes e a suas famílias quando a situação AP é diagnosticada, para que os mesmos tenham consciência de que, ainda que as pacientes não tragam uma condição que possa interferir na estatura ou no tempo de menarca; trata-se de uma situação que merece acompanhamento cuidadoso e a longo prazo por uma equipe especializada.

10. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- AGUILAR-SALINAS, Carlos A. et al. High prevalence of metabolic syndrome in Mexico. **Archives of Medical Research**, v. 35, n. 1, p. 76–81, Jan./Feb. 2004
- ALBERTI, Kurt George; ZIMMET, Paul Z. Definition. Diagnosis and classification of diabetes mellitus and its complications, part 1: diagnosis and classification of diabetes mellitus provisional report of a WHO consultation. **Diabetic Medicine**, v. 15, n. 7, p. 539-553, Jul. 1998.
- ALBERTI, Kurt George et al. The metabolic syndrome – A new world wide definition. **Lancet**, v. 366, n. 9491, p. 1059-1062, Sep. 2005.
- ALBERTI, Kurt George; ZIMMET, Paul; SHAW, Jonathan. International Diabetes Federation: a consensus on type 2 diabetes prevention. **Diabetic Medicine**, v. 24, n. 5, p. 451-463, May. 2007.
- AMERICAN DIABETES ASSOCIATION. Guide to diagnosis and classification of diabetes mellitus and other categories of glucose intolerance. **Diabetes Care**, v. 20, suppl. 1, p. S21-S21, Jan. 1997.
- AMERICAN DIABETES ASSOCIATION. Diagnosis and classification of diabetes mellitus. **Diabetes Care**, v. 38, suppl. 1, p. S8-S16, Jan. 2015.
- AMERICAN DIABETES ASSOCIATION. Standards of medical care in diabetes, 2017. **Diabetes Care**, v. 40, suppl. 1, p. S1-S135, Jan. 2017.
- APRIDONIDZE, Teimuraz et al. Prevalence and characteristics of the metabolic syndrome in women with polycystic ovary syndrome. **The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism**, v. 90, n. 4, p. 1929-1935, Apr. 2005.
- APTER, Dan. Serum steroids and pituitary hormones in female puberty: a partly longitudinal study. **Clinical Endocrinology (Oxford)**, v. 12, n. 2, p. 107-120, Feb. 1980.
- ARMENGAUD, Jean-Baptiste et al. Precocious pubarche: distinguishing late-onset congenital adrenal hyperplasia from premature adrenarche. **The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism**, v. 94, n. 8, p. 2835-2840, Aug. 2009.
- ARSLANIAN, Silva A.; LEWY, Vered D.; DANADIAN, Kapriel. Glucose intolerance in obese adolescents with polycystic ovary syndrome: roles of insulin resistance and beta-cell dysfunction and risk of cardiovascular disease. **The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism**, v. 86, n. 1, p. 66-71, Jan. 2001.
- ASSOCIAÇÃO BRASILEIRA PARA O ESTUDO DA OBESIDADE E DA SÍNDROME METABÓLICA. **Diretrizes Brasileiras de Obesidade**, 4. ed. São Paulo: ABESO, 2016. 186p.
- ASUNCIÓN, Miryam et al. A prospective study of the prevalence of the polycystic ovary syndrome in unselected Caucasian women from Spain. **The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism**, v. 85, n. 7, p. 2434-2438, Jul. 2000.

AUCHUS, Richard J.; RAINEY, William E. Adrenarche: physiology, biochemistry and human disease. **Clinical Endocrinology (Oxford)**, v. 60, n. 3, p. 288-229, Mar. 2004.

AZZIZ, Ricardo et al. Screening for 21-hydroxylase deficient non-classic adrenal hyperplasia among hyperandrogenic women: a prospective study. **Fertil Steril**, v. 72, n. 5, p. 915-925, Nov. 1999.

AZZIZ, Ricardo; CARMINA, Enrico; SAWAYA, Marty E. Idiopathic hirsutism. **Endocrine Reviews**, v. 21, n. 4, p. 347-362, Aug, 2000.

AZZIZ, Ricardo et al. Androgen excess in women: experience with over 1000 consecutive patients. **The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism**, v. 89, n. 2, p. 453-462, Feb, 2004.

AZZIZ, Ricardo et al. The prevalence and features of the polycystic ovary syndrome in an unselected population. **The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism**, v. 89, n. 6, p. 2745-2749, Jun. 2004.

BALEN, Adam H. et al. Ultrasound assessment of the polycystic ovary: international consensus definitions. **Human Reproduction Update**, v. 9, n. p. 505-514, Dec. 2003.

BALKAU, Beverley; CHARLES, Marie-Aline. Comment on the provisional report from the WHO consultation. European Group for the Study of Insulin Resistance (EGIR). **Diabetic Medicine**, v. 16, n. 5, p. 442--443, May 1999.

BARBIERI, Robert L. et al. Insulin stimulates androgen accumulation in incubations of ovarian stroma obtained from women with hyperandrogenism. **The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism**, v. 62, n. 5, p. 904-910, May 1986.

BARBOSA, José Bonifácio et al. Metabolic Syndrome in Outpatient Cardiology Clinics. **Arquivos Brasileiros de Cardiologia**, v. 94, n. 1, p. 46-54, Jan. 2010.

BARKER, David J. et al. Weight in infancy and death from ischaemic heart disease. **Lancet**, v. 2, n. 8663, p. 577-580, Sep. 1989.

BARKER, David J. et al. Fetal nutrition and cardiovascular disease in adult life. **Lancet**, v. 341, n. 8850, p. 938-941, Apr. 1993.

BARKER, David. Mothers, babies, and diseases later in life. **Cardiovascular Research**, v. 29, n. 2, p. 294-295, Feb. 1995.

BIASON-LAUBER, Anna; ZACHMANN, Milo; SCHOENLE, Eugen J. Effect of leptin on CYP17 enzymatic activities in human adrenal cells: new insight in the onset of adrenarche. **Endocrinology**, v.141, n. 4, p. 1446-1454, Apr. 2000.

BLOOMGARDEN, Zachary T. Definitions of the insulin resistance syndrome: the 1st World Congress on the Insulin Resistance Syndrome. **Diabetes Care**, v.27, n. 3, p. 824-830, Mar. 2004.

BOEPPLE, Paul A. et al. Use of a potent, long acting agonist of gonadotropin-releasing hormone in the treatment of precocious puberty. **Endocrine Reviews**, v. 7, n. 1, p. 24-33, Feb. 1986.

BRASIL. Ministério da Saúde; Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística – IBGE. Ministério do Planejamento, Orçamento e Gestão. Pesquisa de Orçamentos Familiares (POF) 2008-2009. **Antropometria e estado nutricional de crianças, adolescentes e adultos no Brasil**. Rio de Janeiro, 2010.

BURGHEN, George A.; GIVENS, James R.; KITABCHI, Abbas E. Correlation of hyperandrogenism with hyperinsulinism in polycystic ovarian disease. **The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism**, v.50, n. 1, p. 113-116, Jan. 1980.

CARMINA, Enrico. Hirsutism: investigation and management. **Expert Review of Endocrinology and Metabolism**, v. 5, n. 2, p. 189-195, Jan. 2010.

CARMINA, Enrico; OBERFIELD, Sharon E.; LOBO, Rogerio A. The diagnosis of polycystic ovary syndrome in adolescents. **American Journal of Obstetrics and Gynecology**, v. 203, n. 3, p. 201e1-201e5, Sep. 2010.

CARR, Darcy B. et al. Intra-abdominal fat is a major determinant of the National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III criteria for the Metabolic Syndrome. **Diabetes**, v.53, n. 8, p. 2087-2094, Aug. 2004.

CEBECI, Ayşe Nurcan; TAŞ, Ayşegül. Higher Body Fat and Lower Fat-Free Mass in Girls with Premature Adrenarche. **Journal of Clinical Research in Pediatric Endocrinology**, v. 7, n. 1, p. 45-48, Mar. 2015

CHARKALUK, Marie-Laure; TRIVIN, Christine; BRAUNER Raja. Premature pubarche as an indicator of how body weight influences the onset of adrenarche. **European Journal of Pediatrics**, v. 163, n. 2, p. 89-93, Feb. 2004.

COLLIER, Christin N. et al. The prevalence of acne in adults 20 years and older. **Journal of the American Academy of Dermatology**, v. 58, issue. 1, p. 56-59, Jan. 2008

COOK, Stephen et al. Prevalence of a metabolic syndrome phenotype in adolescents: findings from the third National Health and Nutrition Examination Survey, 1988–1994. **Archives of Pediatrics and Adolescent Medicine**, v. 157, n. 8, p. 821-827, Aug. 2003.

COOK, Stephen. The metabolic syndrome: antecedent of adult cardiovascular disease in pediatrics. **The Journal of Pediatrics**, v. 145, n. 4, p. 427-430, Oct. 2004.

COVIELLO, Andrea D.; LEGRO, Richard S.; DUNAIF, Andrea. Adolescent girls with polycystic ovary syndrome have an increased risk of the metabolic syndrome associated with increasing androgen levels independent of obesity and insulin resistance. **The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism**, v. 91, n. 2, p. 492–497, Feb. 2006.

COWIE, Catherine C. et al. Prevalence of diabetes and high risk for diabetes using A1C criteria in the U.S. population 1988–2006. **Diabetes Care**, v. 33, n. 3, p. 562-568, Mar. 2010.

DAHLGREN, Eva et al. Women with polycystic ovary syndrome wedge resected in 1956 to 1965: a long-term follow-up focusing on natural history and circulating hormones. **Fertil Steril**, v. 57, n. 3, p. 505-513, Mar. 1992.

DE FERRAN, Karina et al. Isolated premature pubarche: report of anthropometric and metabolic profile of a Brazilian cohort of girls. **Hormone Research in Paediatrics**, v. 75, n. 5, p. 367-373, Apr. 2011.

DE FERRANTI, Sarah D. et al. Prevalence of the metabolic syndrome in American adolescents: findings from the Third National Health and Nutrition Examination Survey. **Circulation**, v. 110, n. 16, p. 2494-2497, Oct. 2004.

DE ONIS, Mercedes et al. Development of a WHO growth reference for school-aged children and adolescents. **Bulletin of the World Health Organization**, v. 85, n. 9, p. 660-667, Sep. 2007.

DENBURG, Michelle R. et al. Insulin sensitivity and the insulin- like growth factor system in prepubertal boys with premature adrenarche. **The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism**, v. 87, n. 12, p. 5604-5609, Dec. 2002.

DEPLEWSKI, Dianne; ROSENFELD, Robert L. Role of hormones in pilosebaceous unit development. **Endocrine Reviews**, v. 21, n. 4, p. 363-392, Aug. 2000.

DEWAILLY, Didier et al. Diagnosis of polycystic ovary syndrome (PCOS): revisiting the threshold values of follicle count on ultrasound and of the serum AMH level for the definition of polycystic ovaries. **Human Reproduction**, v.26, n. 11, p. 3123-3129, Nov. 2011.

DEWAILLY, Didier et al. Definition and significance of polycystic ovarian morphology: a task force report from the Androgen Excess and Polycystic Ovary Syndrome Society. **Human Reproduction Update**, v. 20, n. 3, p. 334-352, May/Jun. 2014.

DIAMANTI-KANDARAKIS, Evanthia et al. A survey of the polycystic ovary syndrome in the Greek island of Lesbos: hormonal and metabolic profile. **The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism**, v. 84, n. 11, p. 4006-4011, Nov. 1999.

DICKERMAN Z et al. Intraadrenal steroid concentrations in man: zonal differences and developmental changes. **The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism**, v.59, p.1031-1036, 1984.

DIEUDONNE, Marie-Noelle et al. Androgen receptors in human preadipocytes and adipocytes: regional specificities and regulation by sex steroids. **The American Journal of Physiology**, v. 274, n. 6Pt1, p. C1645-C1652, Jun. 1998.

DRESNER, Alan et al. Effects of free fatty acids on glucose transport and IRS-1-associated phosphatidylinositol 3-kinase activity. **The Journal of Clinical Investigation**, v.103, n. 2, p. 253-259, Jan. 1999.

DUNAIF, Andrea et al. Characterization of groups of hyperandrogenic women with acanthosis nigricans, impaired glucose tolerance, and/or hyperinsulinemia. **The Journal of Clinical Endocrinology Metabolism**, v. 65, n. 3, p. 499-507, Sep. 1987.

DUNAIF, Andrea et al. Profound peripheral insulin resistance, independent of obesity, in polycystic ovary syndrome. **Diabetes**, v. 38, n. 9, p. 1165-1174, Sep. 1989.

DUNAIF, Andrea et al. Evidence for distinctive and intrinsic defects in insulin action in polycystic ovary syndrome. **Diabetes**, v. 41, n. 10, p. 1257-1266, Oct. 1992.

DUNAIF, Andrea et al. Excessive insulin receptor serine phosphorylation in cultured fibroblasts and in skeletal muscle: a potential mechanism for insulin resistance in the polycystic ovary syndrome. **The Journal of Clinical Investigation**, v. 96, n. 2, p. 801-810, Aug. 1995.

DUNAIF, Andrea. Insulin resistance and the polycystic ovary syndrome: mechanism and implications for pathogenesis. **Endocrine Reviews**, v. 18, n. 6, p. 774-800, Dec. 1997.

EHRMANN, David A.; BARNES, Randall B.; ROSENFELD, Robert L. Polycystic ovary syndrome as a form of functional ovarian hyperandrogenism due to dysregulation of androgen secretion. **Endocrine Reviews**, v. 16, n. 3, p. 322-353, Jun. 1995.

EHRMANN, David A. et al. Imperial J. Prevalence of impaired glucose tolerance and diabetes in women with polycystic ovary syndrome. **Diabetes Care**, v. 22, n. 1, p. 141-146, Jan. 1999.

EHRMANN, David A. et al. Prevalence and predictors of the metabolic syndrome in women with polycystic ovary syndrome. **The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism**, v. 91, n. 1, p. 48-53, Jan. 2006.

EINHORN, Daniel et al. American College of Endocrinology position statement on the insulin resistance syndrome. **Endocrine Practice**, v. 9, n. 3, p. 237-252, May/June. 2003.

EXPERT PANEL ON DETECTION EVALUATION AND TREATMENT OF HIGH BLOOD CHOLESTEROL IN ADULTS. Executive summary of the third report of the national cholesterol education program (NCEP) expert panel on detection, evaluation, and treatment of high blood cholesterol in adult (adult treatment panel III). **JAMA**, v. 285, n. 19, p. 2486-2497, May 2001.

FAJANS, Stefan S.; FLOYD, John C. Diagnosis and medical management of insulinomas. **Annual Review of Medicine**, v.30, p. 313-329, Feb. 1979.

FAUSER, Bart C. et al. Serum bioactive and immunoreactive LH and FSH levels in women with cycle abnormalities, with or without polycystic ovarian disease. **The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism**, v. 73, n. 4, p. 811-817, Oct. 1991.

FERRIMAN David, GALLWEY J D. Clinical assessment of body hair growth in women. **The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism**, v. 21, n. 11, p. 1440-1447, Nov. 1961.

FORD, Earl S.; GILES, Wayne H. A comparison of the prevalence of the metabolic syndrome using two proposed definitions. **Diabetes Care**, v. 26, n. 3, p. 575-581, Mar. 2003.

FRANCOIS, Inge; DE ZEGHER, Francis. Adrenarche and fetal growth. **Pediatric Research**, v. 41, n. 3, p. 440–442, Mar. 1997.

FRANKS, Stephen. Polycystic ovary syndrome. **The New England Journal of Medicine**, v. 333, n. 13, p. 853-861, Sep. 1995.

FREEDMAN, David S. et al. Relation of circumferences and skinfold thicknesses to lipid and insulin concentrations in children and adolescents: the Bogalusa Heart Study. **The American Journal of Clinical Nutrition**, v. 69, n. 2, p. 308-317, Feb. 1999.

GANG HU et al. Prevalence of the metabolic syndrome and its relation to all-cause and cardiovascular mortality in nondiabetic European men in women. **Archives of Internal Medicine**, v. 164, n. 10, p. 1066-1076, May 2004.

GARCÍA-CUARTERO, Beatriz et al. The HOMA and QUICKI indexes and insulin and C-peptide levels in healthy children. Cut off points to identify metabolic syndrome in healthy children. **Anales de Pediatría**, v.66, n.5, p. 481-490, May 2007.

GELONEZE, Bruno et al. HOMA1-IR and HOMA2-IR indexes in identifying insulin resistance and metabolic syndrome – Brazilian Metabolic Syndrome Study (BRAMS). **Arquivos Brasileiros de Endocrinologia e Metabologia**, v. 53, n. 2, p. 281-287, Mar. 2009.

GHIZZONI, Lucia; MILANI, Silvano. The natural history of premature adrenarche. **Journal of Pediatric Endocrinology and Metabolism**, v.13, suppl. 5, p. 1247-1451, Feb. 2000.

GIRMAN, Cynthia J. et al. The metabolic syndrome and risk of major coronary events in the Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S) and the Air Force/Texas Coronary Atherosclerosis Prevention Study (AFCAPS/TexCAPS). **The American Journal of Cardiology**, v. 93, n. 2, p. 136-141, Jan. 2004.

GLUECK, Charles J. et al. Incidence and treatment of metabolic syndrome in newly referred women with confirmed polycystic ovarian syndrome. **Metabolism**, v. 52, n. 7, p. 908-915, Jul. 2003.

GOLAND, Robin S. et al. Elevated levels of umbilical cord plasma corticotropin-releasing hormone in growth-retarded fetuses. **The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism**, v. 77, n. 5, p. 1174-1179, Nov. 1993.

GOODMAN, Neil F. et al. AMERICAN ASSOCIATION OF CLINICAL ENDOCRINOLOGISTS MEDICAL GUIDELINES FOR CLINICAL PRACTICE FOR THE DIAGNOSIS AND TREATMENT OF HYPERANDROGENIC DISORDERS Hyperandrogenic Disorders Task Force. **ENDOCRINE PRACTICE**, v.7, n.2, p. 12-134. Mar./Abril 2001.

GOODMAN, Neil F. et al. American Association of Clinical Endocrinologists, American College of Endocrinology, and Androgen excess and PCOS Society Disease State Clinical review: guide to the best practices in the evaluation and treatment of polycystic ovary syndrome – part 1. **Endocrine Practice**, v. 21, n. 11, p. 1291-1300, Nov. 2015.

- GRAF, Margaret J. et al. The independent effects of hyperandrogenaemia, hyperinsulinaemia, and obesity on lipid and lipoprotein profiles in women. **Clinical Endocrinology**, v. 33, n. 1, p. 119-131, Jul. 1990.
- GROSSMAN, Ehud; MESSERLI, Franz H.; GOLDBOURT, Uri. High blood pressure and diabetes mellitus: are all antihypertensive drugs created equal? **Archives of Internal Medicine**, v. 160, n. 16, p. 2447-2452, Sep. 2000.
- GRUNDY, Scott M. Hypertriglyceridemia, insulin resistance, and the metabolic syndrome. **The American Journal of Cardiology**, v. 83, n. 9B, p. 25F-29F, May 1999.
- GRUNDY, Scott M. et al. Clinical management of metabolic syndrome: report of the American Heart Association/National Heart, Lung and Blood Institute/American Diabetes Association conference on scientific issues related to management. **Circulation**, v. 109, n. 4, p. 551-556, Feb. 2004.
- GRUNDY, Scott M. et al. Definition of metabolic syndrome: report of the National Heart, Lung, and Blood Institute/American Heart Association conference on scientific issues related to definition. **Circulation**, v. 109, n. 3, p. 433-438, Jan. 2004.
- GRUNDY, Scott M. et al. Diagnosis and management of the metabolic syndrome: an American Heart Association/National Heart, Lung, and Blood Institute Scientific Statement. **Circulation**, v. 112, n. 17, p. 2735-2752, Oct. 2005.
- GUERCIO, Gabriela et al. Relationship between the growth hormone/insulin-like growth factor-I axis, insulin sensitivity, and adrenal androgens in normal prepubertal and pubertal girls. **The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism**, v. 88, n. 3, p. 1389-1393, Mar. 2003.
- GÜVEN, Ayla; CINAZ, Peyami; BIDEÇI, Aysun. Is premature adrenarche a risk factor for atherogenesis? **Pediatric International**, v. 47, n. 1, p. 20-25, Feb. 2005.
- HAFFNER, Steven M. et al. Decreased insulin secretion and increased insulin resistance are independently related to the 7-year risk of NIDDM in Mexican-Americans. **Diabetes**, v. 44, n. 12, p. 1386-1391, Dec. 1995.
- HAFFNER, Steven; TAEGTMEYER, Heinrich. Epidemic obesity and the metabolic syndrome. **Circulation**, v. 108, n. 13, p. 1541-1545, Sep. 2003.
- HARA, Taketaka et al. Decreased plasma adiponectin levels in young obese males. **Journal of Atherosclerosis Thrombosis**, v. 10, n. 4, p. 234-238, Mar. 2003.
- HATCH, Richard et al. Hirsutism: implications, etiology, and management. **American Journal of Obstetrics and Gynecology**, v. 140, n. 7, p. 815-830, Aug. 1981.
- HERMAN-GIDDENS, Marcia E. 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, n. 4, p. 505-512, Apr. 1997.

HOFFMAN, Paul L. et al. Insulin resistance in short children with intrauterine growth retardation. **The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism**, v. 82, n. 2, p. 402-406, Feb. 1997.

IBÁÑEZ, Lourdes et al. Postpubertal outcome in girls diagnosed of premature pubarche during childhood: increased frequency of functional ovarian hyperandrogenism. **The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism**, v. 76, n. 6, p. 1599-1603, Jun. 1993.

IBÁÑEZ, Lourdes et al. Hyperinsulinemia in postpubertal girls with a history of premature pubarche and functional ovarian hyperandrogenism. **The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism**, v. 81, n. 3, p. 1237-1243, Mar. 1996.

IBÁÑEZ, Lourdes et al. Hyperinsulinemia and decreased insulin-like growth factor-binding protein-1 are common features in prepubertal and pubertal girls with a history of premature pubarche. **The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism**, v. 82, n. 7, p. 2283-2288, Jul. 1997.

IBÁÑEZ, Lourdes; POTAU, Neus; CARRASCOSA, Antonio. Insulin resistance, premature adrenarche, and a risk of the polycystic ovary syndrome (POS). **Trends in Endocrinology and Metabolism**, v. 9, issue. 2, p. 72-77, Feb. 1998.

IBÁÑEZ, Lourdes et al. Hyperinsulinaemia, dyslipaemia and cardiovascular risk in girls with a history of premature pubarche. **Diabetologia**, v. 41, n. 9, p. 1057-1063, Sep. 1998.

IBÁÑEZ, Lourdes et al. Precocious pubarche, hyperinsulinism, and ovarian hyperandrogenism in girls: relation to reduced fetal growth. **The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism**, v. 83, n. 10, p. 3558-3562, Oct. 1998.

IBÁÑEZ, Lourdes; DE ZEGHER, Francis; POTAU, Neus. Anovulation after Precocious Pubarche: Early Markers and Time Course in Adolescence. **The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism**, v. 84, n. 8, p. 2691-2695, Aug. 1999.

IBÁÑEZ, Lourdes; POTAU, Neus; DE ZEGHER, Francis. Precocious pubarche, dyslipidemia, and low IGF binding protein-1 in girls: relation to reduced prenatal growth. **Pediatric Research**, v. 46, n. 3, p. 320-322, Sep. 1999.

IBÁÑEZ, Lourdes et al. Premature adrenarche: normal variant or forerunner of adult disease? **Endocrine Reviews**, v. 21, n. 6, p. 671-696, Dec. 2000.

IBÁÑEZ, Lourdes et al. Plasminogen activator inhibitor-1 in girls with precocious pubarche: a premenarcheal marker for polycystic ovary syndrome? **Pediatric Research**, v. 51, n. 2, p. 244-248, Feb. 2002.

IBÁÑEZ, Lourdes et al. Androgen receptor gene CAG repeat polymorphism in the development of ovarian hyperandrogenism. **The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism**, v. 88, n. 7, p. 3333-3338, Jul. 2003.

IBÁÑEZ, Lourdes et al. Fat distribution in non-obese girls with and without precocious pubarche: central adiposity related to insulinaemia and androgenaemia from prepuberty to postmenarche. **Clinical Endocrinology (Oxford)**, v. 58, n. 3, p. 372-379, Mar. 2003.

IBÁÑEZ, Lourdes et al. Insulin sensitization early after menarche prevents progression from precocious pubarche to polycystic ovary syndrome. **The Journal of Pediatrics**, v. 144, n. 1, p. 23-29, Jan. 2004.

IBÁÑEZ, Lourdes et al. Clinical spectrum of premature pubarche: links to metabolic syndrome and ovarian hyperandrogenism. **Reviews in Endocrine and Metabolic Disorders**, v. 10, n. 1, p. 63-76, Mar. 2009.

IDKOWIAK, Jan et al. Premature adrenarche: novel lessons from early onset androgen excess. **European Journal of Endocrinology**, v. 165, n. 2, p. 189-207, Aug. 2011

IMPERATO-MCGINLEY, Julianne et al. The androgen control of sebum production. Studies of subjects with dihydrotestosterone deficiency and complete androgen insensitivity. **The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism**, v. 76, issue. 2, p. 524-528, Feb. 1993.

INTERNATIONAL DIABETES FEDERATION. **The IDF consensus worldwide definition of the metabolic syndrome**, 2006.

JANSSEN, Ian; KATZMARZYK, Peter T.; ROSS, Robert. Body mass index, waist circumference, and health risk: evidence in support of current National Institutes of Health guidelines. **Archives of Internal Medicine**, v. 162, n. 18, p. 2074-2079, Oct. 2002.

JENSEN, Michael D. et al. Influence of body fat distribution on free fatty acid metabolism in obesity. **The Journal of Clinical Investigation**, v.83, n. 4, p. 1168-1173, Apr. 1989.

JUHAN-VAGUE, Irène et al. Plasminogen activator inhibitor-1, inflammation, obesity, insulin resistance and vascular risk. **Journal of Thrombosis and Haemostasis**, v. 1, n. 7, p. 1575-1579, Jul. 2003

KATZMARZYK, Peter T. et al. Body mass index, waist circumference, and clustering of cardiovascular disease risk factors in a biracial sample of children and adolescents. **Pediatrics**, v.114, n. 2, p. e198-205, Aug. 2004.

KIRCHENGAST, Sylvia; HUBER, Johannes. Body composition characteristics and body fat distribution in lean women with polycystic ovary syndrome. **Human Reproduction**, v. 16, n. 6, p. 1255-1260, Jun. 2001.

KNOCHENHAUER, Eric S. et al. Prevalence of the polycystic ovary syndrome in unselected black and white women of the southeastern United States: a prospective study. **The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism**, v. 83, n. 9, p. 3078-3082, Sep. 1998.

KORTH-SCHUTZ, Sigrun; LEVINE, Lenore S.; NEW, Maria I. Serum androgens in normal prepubertal and pubertal children and in children with precocious adrenarche. **The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism**, v. 42, n. 1, p. 117-124, Jan. 1976.

LAKKA, Hanna-Maaria et al. The metabolic syndrome and total and cardiovascular disease mortality in middle-aged men. **JAMA**, v. 288, n. 21, p. 2709-2716, Dec. 2002.

LAPPALAINEN, Saila et al. Androgen receptor gene CAG repeat polymorphism and X-chromosome inactivation in children with premature adrenarche. **The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism**, v. 93, n. 4, p. 1304-1309, Apr. 2008.

LAVEN, Joop S. et al. New approaches to polycystic ovary syndrome and other forms of anovulation. **Obstetrical and Gynecological Survey**, v. 57, n. 11, p. 755-767, Nov. 2002.

LAW, Catherine M. et al. Early growth and abdominal fatness in adult life. **Journal of Epidemiology and Community Health**, v.46, n. 3, p. 184-186, Jun. 1992.

LEBOVITZ, Harold E. Insulin resistance: definition and consequences. **Experimental and Clinical Endocrinology and Diabetes**, v. 109, suppl. 2, p. S135-148, 2001

LEIBEL, Natasha et al. Body composition in premature adrenarche by structuralMRI, 1H MRS and DXA. **Journal of Pediatric Endocrinology and Metabolism**, v. 22, n. 4, p. 301-307, Apr. 2009.

LEGER, Juliane et al. Reduced final height and indications for insulin resistance in 20 year olds born small for gestational age: regional cohort study. **British Medical Journal**, v. 315, n. 7104, p. 341-347, Aug. 1997.

LEGRO, Richard S. et al. Evidence for a genetic basis for hyperandrogenemia in polycystic ovary syndrome. **Proceeding of National Academy of Sciences of the United States of America**, v. 95, n. 25, p. 14956-14960, Dec. 1998.

LEGRO, Richard S. et al. Prevalence and predictors of risk for type 2 diabetes mellitus and impaired glucose tolerance in polycystic ovary syndrome: a prospective, controlled study in 254 affected women. **The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism**, v. 84, n. 1, p. 165-169, Jan. 1999.

LEGRO, Richard S. et al. Diagnosis and treatment of polycystic ovary syndrome: an Endocrine Society clinical practice guideline. **The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism**, v. 98, n. 12, p. 4565-4592, Dec. 2013.

LEMIEUX, Isabelle et al. Hypertriglyceridemic waist: a marker of the atherogenic metabolic triad (hyperinsulinemia; hyperapolipoprotein B; small, dense LDL) in men? **Circulation**, v.102, n. 2, p. 179-184, Jul. 2000.

LIIMATTA Jani, et al. Serum androgen bioactivity is low in children with premature adrenarche. **Pediatric Research**, v.75, p.645-650, Feb. 2014.

LIVADAS, Sarantis et al. Elevated coagulation and inflammatory markers in adolescents with a history of premature adrenarche. **Metabolism**, v. 58, n. 4, p.576-581, Apr. 2009.

LUCKY, Anne W. et al. Plasma androgens in women with acne vulgaris. **The Journal of Investigative Dermatology**, v. 81, n. 1, p. 70-74, Jul. 1983.

MÄNTYSELKÄ, Aino et al. The presentation of adrenarche is sexually dimorphic and modified by body adiposity. **The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism**, v. 99, n. 10, p. 3889-3894, Oct. 2014.

MARSHALL, William A.; TANNER, James M. Variations in the pattern of pubertal changes in girls. **Archives of Disease in Childhood**, v. 44, n. 235, p. 291-303, Jun. 1969.

MARTIN, Kathryn A. et al. Evaluation and Treatment of Hirsutism in Premenopausal Women: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline. **The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism**, v. 93, n. 4, p. 1105-1120, Apr. 2008.

MATHEW, Revi P. et al. Evidence of metabolic syndrome in lean children with premature pubarche at diagnosis. **Metabolism**, v.57, n. 6, p. 733-740, Jun. 2008.

MATTHEWS, David R. et al. Homeostasis model assessment: insulin resistance and β -cell function from fasting plasma glucose and insulin concentrations in man. **Diabetologia**, v. 28, n. 412-419, Jul. 1985.

MCKEIGUE, Paul M. et al. Relationship of birthweight and ponderal index to non-insulin dependent diabetes and insulin response to glucose challenge in men aged 50–60 years. **Diabetic Medicine**, v. 11, suppl. 2, p.S17, Oct. 1994.

MCLAUGHLIN, Tracey et al. Use of metabolic markers to identify overweight individuals who are insulin resistant. **Annals of Internal Medicine**,v.139, n. 10, p. 802-809, Nov. 2003.

MCLAUGHLIN, Tracey et al. Is there a simple way to identify insulin-resistant individuals at increased risk of cardiovascular disease? **The American Journal of Cardiology**, v. 96, n. 3, p. 399-404, Aug. 2005.

MEAS, Taly et al. Endocrine consequences of premature pubarche in post-pubertal Caucasian girls. **Clinical Endocrinology**, v.57, n. 1, p. 101-106, Jul.2002.

MELLON SH et al. Human proopiomelanocortin (79-96), a proposed androgen stimulatory hormone, does not affect steroidogenesis in cultured human fetal adrenal cells. **The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism**, v.72, p. 19-22, 1991.

MERINO, Paulina M, et al. New diagnostic criteria of polycystic ovarian morphology for adolescents: impact on prevalence and hormonal profile. **Hormone Research in Paediatrics**, v. 88, p. 401-407, Oct. 2017.

MESIANO, Sam; JAFFE, Robert B. Developmental and functional biology of the primate fetal adrenal cortex. **Endocrine Reviews**, v. 18, n. 3, p. 378-403, Jun. 1997.

MILLER, Walter L. Pathophysiology, genetics and treatment of hyperandrogenism. **Pediatric Clinics of North America**, v. 44, n. 2, p. 375-395, Apr. 1997.

MILLER, Walter L.; AUCHUS, Richard J.; GELLER, David H. The regulation of 17,20 lyase activity. **Steroids**, v.62, n. 1, p. 133-142, Jan.1997.

MORÁN, Carlos et al. Adrenal androgen excess in hyperandrogenism: relation to age and body mass. **Fertil Steril**,v. 71, n. 4, p. 671-674, Apr. 1999.

NATIONAL CHOLESTEROL EDUCATION PROGRAM (NCEP) EXPERT PANEL ON DETECTION, EVALUATION, AND TREATMENT OF HIGH BLOOD CHOLESTEROL

IN ADULTS (ADULT TREATMENT PANEL III). Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III) final report. **Circulation**, v. 106, n. 25, p. 3143-3421, Dec. 2002.

NELSON-DEGRAVE, Velen L. et al. Alterations in mitogen-activated protein kinase kinase and extracellular regulated kinase signaling in theca cells contribute to excessive androgen production in polycystic ovary syndrome. **Molecular Endocrinology**, v. 19, n. 2, p. 379-390, Feb. 2005.

NESTLER, John E.; STRAUSS III, Jerome F. Insulin as an effector of human ovarian and adrenal steroid metabolism. **Endocrinology and Metabolism Clinics of North America**, 20:807– 823, 1991.

NEVILLE, Kristen A.; WALKER, Jan L. Precocious pubarche is associated with SGA, prematurity, weight gain, and obesity. **Archives of Disease in Childhood**, v. 90, n. 3, p. 258-261, Mar. 2005.

OPPENHEIMER, Edna; LINDER, Barbara; DIMARTINO-NARDI, Joan. Decreased insulin sensitivity in prepubertal girls with premature adrenarche and acanthosis nigricans. **The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism**, v. 80, n. 2, p. 614-618, Feb. 1995.

O'REILLY, Michael, et al. 11-Oxygenated C19 Steroids Are the Predominant Androgens in Polycystic Ovary Syndrome. **The Journal of Clinical Endocrinology and Metabism**, v.102, n. 3, p. 840–848. March 2017.

PALMERT, Mark R. et al. Screening for abnormal glucose tolerance in adolescents with polycystic ovary syndrome. **The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism**, v. 87, n. 3, p. 1017-1023, Mar. 2002.

PALMERT, Mark R. et al. The longitudinal study of adrenal maturation during gonadal suppression: evidence that adrenarche is a gradual process. **The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism**, v. 86, n. 9, p. 4536-4542, Sep. 2011.

PATERSON, Wendy F. et al. Exaggerated adrenarche in a cohort of Scottish children: clinical features and biochemistry. **Clinical Endocrinology**, v. 72, n. 4, p. 496-501, Apr. 2009.

PERGIALIOTIS, Vasilios et al. Management of Endocrine Disease: The impact of subclinical hypothyroidism on anthropometric characteristics, lipid, glucose and hormonal profile of PCOS patients: a systematic review and meta-analysis. **European Journal of Endocrinology**, v.176, n. 3, p. R159-R166, Mar. 2017

PETERSSON, Helena; DARYANI, Achraf; RISÉRUS, Ulf. Sagittal abdominal diameter as a marker of inflammation and insulin resistance among immigrant women from the Middle East and native Swedish women: a cross-sectional study. **Cardiovascular Diabetology**; 6:10, Mar. 2007.

PHILLIPS, David I.W. et al. Thinness at birth and insulin resistance in adult life. **Diabetologia**, v.37, n. 2, p. 150-154, Feb. 1994.

POTAU, Neus et al. Fasting insulin sensitivity and postoral glucose hyperinsulinaemia related to cardiovascular risk factors in adolescents with precocious pubarche. **Clinical Endocrinology**, v. 59, issue. 6, p. 756-762, Dec. 2003.

REAVEN, Gerald M.; LITHELL, Hans; LANDSBERG, Lewis. Hypertension and associated metabolic abnormalities—the role of insulin resistance and the sympathoadrenal system. **The New England Journal of Medicine**, v. 334, n. 6, p. 374-381, Feb. 1996.

REAVEN, Gerald M. Banting lecture 1988. Role of insulin resistance in human disease. **Diabetes**, v. 37, n. 12, p. 1595-1607, Dec. 1988.

REINEHR, Thomas et al. Androgens before and after weight loss in obese children. **The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism**, v. 90, n. 10, p. 5588-5595, Oct. 2005.

REMER, Thomas et al. Urinary markers of adrenarche: reference values in healthy subjects, aged 3–18 years. **The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism**, v. 90, n.4, p. 2015-2021, Jan. 2005.

REMER, Thomas et al. Prepubertal healthy children's urinary androstenediol predicts diaphyseal bone strength in late puberty. **The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism**, v. 94, n. 2, p.575-578, Feb. 2009.

REPORT of the Second Task Force on Blood Pressure Control in Children - 1987. Task Force on Blood Pressure Control in Children. National Heart, Lung and Blood Institute, Bethesda, Maryland. **Pediatrics**, v. 79, n. 1, p. 1-25, Jan. 1987.

RISÉRUS, Ulf et al. Sagittal abdominal diameter is a strong anthropometric marker of insulin resistance and hyperproinsulinemia in obese men. **Diabetes Care**, v. 27, n. 8, p. 2041-2046, Aug. 2004.

ROBINSON, Stephen et al. The relationship of insulin insensitivity to menstrual pattern in women with hyperandrogenism and polycystic ovaries. **Clinical Endocrinology**, v. 39, n. 3, p. 351-355, Sep. 1993.

ROSENFELD, Robert L. Ovarian and adrenal function in polycystic ovary syndrome. **Endocrinology and Metabolism Clinics of North America**, v. 28, n. 2, p. 265-293, Jul. 1999.

ROSENFELD, Robert L. Clinical practice. Hirsutism. **New England Journal of Medicine**, v.353, p. 2578-2588. Dez. 2005.

ROSENFELD, Robert L. Clinical review: identifying children at risk for polycystic ovary syndrome. **The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism**, v.92, n. 3, p. 787-796, Mar. 2007.

ROSENFELD, Robert L.; LIPTON, Rebecca B.; DRUM, Melinda L. Thelarche, pubarche, and menarche attainment in children with normal and elevated body mass index. **Pediatrics**, v.123, n. 1, p. 84-88, Jan. 2009.

ROTTERDAM ESHRE/ASRM-SPONSORED PCOS CONSENSUS WORKSHOP GROUP. Revised 2003 consensus on diagnostic criteria and long-term health risks related to polycystic ovary syndrome. **Fertil Steril**, v. 81, n. 1, p. 19-25, Jan. 2004.

ROWE Patrick J, COMHAIRE Frank H, HARGREAVE Timothy B. Female partner. In: World Health Organization manual for the standardized investigation and diagnosis of the infertile couple. **Cambridge: Cambridge University Press**, 40–67, Mar. 2000.

SALAZAR, Martin R. et al. Relation among the plasma triglyceride/high-density lipoprotein cholesterol concentration ratio, insulin resistance and associated cardio-metabolic risk factors in men and women. **The American Journal of Cardiology**, v.109, n. 12, p. 1749-1753, Jun. 2012.

SALLEY, Kelsey E. et al. Glucose Intolerance in polycystic ovary syndrome – a position statement of the Androgen Excess Society. **The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism**, v. 92, n. 12, p. 4546-4556, Dec. 2007.

SHI, Lijie et al. Body fat and animal protein intakes are associated with adrenal androgen secretion in children. **The American Journal of Clinical Nutrition**, v. 90, n. 5, p. 1321-1328, Nov. 2009.

SHIFREN, Jan L.; OSATHANONDH, Rapin; YEH, John. Human fetal ovaries and uteri: developmental expression of genes encoding the insulin, insulin-like growth factor I, and insulin-like growth factor II receptors. **Fertil Steril**, v. 59, n. 5, p. 1036-1040, May 1993.

SINGLA, Rajiv et al. Thyroid disorders and polycystic ovary syndrome: an emerging relationship. **Indian Journal of Endocrinology and Metabolism**, v. 19, n. 1, p. 25-29, Jan/Fev. 2015.

SMITH, Claire P. et al. Relationship between insulin, insulin-like growth factor I, and dehydroepiandrosteronesulfate concentrations during childhood, puberty, and adult life. **The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism**, v. 68, n. 5, p. 932-937, May 1989.

SOCIEDADE BRASILEIRA DE CARDIOLOGIA. I Diretriz Brasileira de Diagnóstico e Tratamento da Síndrome Metabólica. **Arquivos Brasileiros de Cardiologia**, v. 84, suppl. 1, 28p. Abr. 2005

SOCIEDADE BRASILEIRA DE CARDIOLOGIA. I Diretriz de Prevenção da Aterosclerose na Infância e na Adolescência. **Arquivos Brasileiros de Cardiologia**, v. 85, suppl. 6, p. 1-36, dez. 2005.

SOCIEDADE BRASILEIRA DE CARDIOLOGIA. V Diretriz Brasileira de Dislipidemias e Prevenção da Aterosclerose. **Arquivos Brasileiros de Cardiologia**, v. 101, n. 4, suppl. 1, p. 1-22, out. 2013.

SOCIEDADE BRASILEIRA DE CARDIOLOGIA. 7ª Diretriz Brasileira de Hipertensão Arterial. **Arquivos Brasileiros de Cardiologia**, v. 107, n. 3, suppl. 3, p. 1-83, set. 2016.

SOCIEDADE BRASILEIRA DE DIABETES. Diretrizes da Sociedade Brasileira de Diabetes 2015-2016. Rio de Janeiro: **Grupo Editorial Nacional**, 2016. 337p.

SOPHER, Aviva B. et al. Bone age advancement in prepubertal children with obesity and premature adrenarche: possible potentiating factors. **Obesity**, v. 19, n. 6, p. 1259-1264, Jun. 2011.

SOROF, Jonathan M. et al. Overweight, ethnicity, and the prevalence of hypertension in school-aged children. **Pediatrics**, v. 113, n. 3Pt1, p. 475-482, Mar. 2004.

SPENCER, Susan Jet al. Proliferation and apoptosis in the human adrenal cortex during the fetal and perinatal periods: implications for growth and remodeling. **The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism**, v. 84, n. 3, p. 1110-1115, Mar. 1999.

STATHAKIS, Voula; KILKENNY, Monique; MARKS, Robin. Descriptive epidemiology of acne vulgaris in the community. **The Australasian Journal of Dermatology**, v. 38, n. 3, p. 115-123, Aug. 1997.

STERN, Steven E. et al. Identification of individuals with insulin resistance using routine clinical measurements. **Diabetes**, v.54, n. 2, p. 333-339, Feb. 2005.

TAYLOR, Ann E. et al. Determinants of abnormal gonadotropin secretion in clinically defined women with polycystic ovary syndrome. **The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism**, v. 82, n. 7, p. 2248-2256, Jul. 1997.

TEIXEIRA, Rosimere J. et al. Serum leptin levels in premature pubarche and prepubertal girls with and without obesity. **Journal of Pediatric Endocrinology and Metabolism**, v. 17, n. 10, p. 1393-1398, Oct. 2004.

THE EXPERT COMMITTEE ON THE DIAGNOSIS AND CLASSIFICATION OF DIABETES MELLITUS. Follow-up report on the diagnosis of diabetes *mellitus*. **Diabetes Care**, v.26, n. 11, p. 3160-3167, Nov. 2003.

THE FOURTH REPORT ON THE DIAGNOSIS, EVALUATION, AND TREATMENT OF HIGH BLOOD PRESSURE IN CHILDREN AND ADOLESCENTS. NATIONAL INSTITUTES OF HEALTH. **United States: NIH Publication**, originally printed Sep. 1996 - revised May 2005. 48p.

THE INTERNATIONAL EXPERT COMMITTEE. International expert committee report on the role of the A1c assay in the diagnosis of diabetes. **Diabetes Care**, v.32, n. 7, p. 1327-1334, Jul. 2009.

UÇAR, Ahmet et al. Pelvic ultrasound findings in prepubertal girls with precocious adrenarche born appropriate for gestational age. **Clinical Endocrinology (Oxford)**, v.80, n. 5, p. 699-705, May 2014.

UTRIAINEN, Pauliina et al. Childhood Metabolic Syndrome and Its Components in Premature Adrenarche. **The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism**, v.92, n. 11, p. 4282-4285, Nov. 2007.

UTRIAINEN, Pauliina; VOUTILAINEN, Raimo; JÄÄSKELÄINEN, Jarmo. Continuum of phenotypes and sympathoadrenal function in premature adrenarche. **European Journal of Endocrinology**, v. 160, n. 4, p. 657-665, Apr. 2009.

UTRIAINEN, Pauliina; VOUTILAINEN, Raimo; JÄÄSKELÄINEN, Jarmo. Girls with premature adrenarche have accelerated early childhood growth. **The Journal of Pediatrics**, v. 154, n. 6, p. 882-887, Jun. 2009.

UTRIAINEN, Pauliina et al. Premature Adrenarche – A Common Condition with Variable Presentation. **Hormone Research in Paediatrics**, v.83, n. 4, p. 221-231, Feb. 2015.

VAN SANTBRINK, Evert J.; HOP, Wim C.; FAUSER, Bart C. Classification of normogonadotropin infertility: polycystic ovaries diagnosed by ultrasound versus endocrine characteristics of polycystic ovary syndrome. **Fertil Steril**, v. 67, n. 3, p. 452-458, Mar.1997.

VIGITEL BRASIL 2016: Vigilância de fatores de risco e proteção para doenças crônicas por inquérito telefônico. Brasília, 2017. [Internet]. Disponível em: http://portalarquivos.saude.gov.br/images/pdf/2017/junho/07/vigitel_2016_jun17.pdf.

VON OETTINGEN, Julia et al. Clinical Presentation of Children With Premature Adrenarche. **Clinical Pediatrics**, v. 51, n. 12, p. 1140-1149, Aug. 2012.

VOUTILAINEN, Raimo; PERHEENTUPA, Jaakko; APTER, Dan. Benign premature adrenarche: clinical features and serum steroid levels. **Acta Paediatrica Scandinavica**, v. 72, n. 5, p. 707-711, Sep. 1983.

VOUTILAINEN, Raimo; JÄÄSKELÄINEN, Jarmo. Premature adrenarche: etiology, clinical findings, and consequences. **The Journal of Steroid Biochemistry and Molecular Biology**, v. 145, p. 226-236, Jan. 2015.

VUGUIN, Patricia et al. The roles of insulin sensitivity, insulin-like growth factor I (IGF-I), and IGF-binding protein-1 and -3 in the hyperandrogenism of African-American and Caribbean Hispanic girls with premature adrenarche. **The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism**, v. 84, issue. 6, p. 2037-2042, Jun. 1999.

WALDSTREICHER, Joanne et al. Hyperfunction of the hypothalamic-pituitary axis in women with polycystic ovarian disease: indirect evidence of partial gonadotroph desensitization. **The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism**, v.66, n. 1, p. 165-172, Jan. 1998.

WEYER, Christian et al. Insulin resistance and insulin secretory dysfunction are independent predictors of worsening of glucose tolerance during each stage of type 2 diabetes development. **Diabetes Care**, v. 24, n. 1, p. 89-94, Jan. 2001.

WILD, Robert A. et al. Androgen parameters and their correlation with body weight in one hundred thirty-eight women thought to have hyperandrogenism. **American Journal of Obstetrics and Gynecology**, v. 146, n. 6, p. 602-606, Jul. 1983.

WILD, Sarah et al. Cardiovascular disease in women with polycystic ovary syndrome at long-term follow-up: a retrospective cohort study. **Clinical Endocrinology**, v.52, n. 5, p. 595-600, May 2000.

WICHEL SF, et al. The diagnosis of polycystic ovary syndrome during adolescence. **Hormone Research Paediatrics**, v. 83, p.376-389, 2015.

WORLD HEALTH ORGANIZATION (WHO). The WHO Child Growth Standarts, 2006. Disponível em: < <http://www.who.int/childgrowth/en>>. Acesso em: mar 2017.

WORLD OBESITY ORGANIZATION. **World Map of Obesity**. Obesity prevalence worldwide. Disponível em: <<http://www.worldobesity.org/aboutobesity/world-map-obesity/?map=children>>. Acesso em: 24 ago 2017.

YILDIZ, Bulent O. et al. Stability of adrenocortical steroidogenesis over time in healthy women and women with polycystic ovary syndrome. **The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism**, v. 89, n. 11, p. 5558-5562, Nov. 2004.

YOU, Tongjian et al. Abdominal adipose tissue cytokine gene expression: relationship to obesity and metabolic risk factors. **American Journal of Physiology, Endocrinology and Metabolism**, v.288, n. 4, p. E741-E747, Apr. 2005.

ZHANG L et al. Serine phosphorylation of human P450c17 increases 17,20 lyase activity: implications for adrenarche and the polycystic ovary syndrome. **Proc Nath Acad Sci USA**, v.92, p. 10619-10623, 1995.

ZIMMET, Paul et al. The metabolic syndrome in children and adolescents - an IDF consensus report. **Pediatric Diabetes**, v. 8, n.5, p.299-306, Oct. 2007.

ZUKAUSKAITE, Sonata et al. Onset of breast and pubic hair development in 1231 preadolescent Lithuanian school girls. **Archives of Disease in Childhood**, v.90, n. 9, p. 932-936, Sep. 2005.

ANEXO 1- TABELAS

Tabela 21 - Dados clínicos atuais, individualizados das pacientes com adrenarca precoce progressiva.

Caso	Idade (Anos; meses)	Peso (Kg)	Estatura (cm)	IMC (Kg/m ²)	CA (cm)	PAS (mmHg)	PAD (mmHg)	Escore de Ferriman e Gallwey	Acne	Ancatose <i>nigricans</i>	Menarca (Anos; meses)	Ciclos menstruais
1	19;2	51,80	153,00	22,12	76,00	110,00	60,00	DND	S	N	12;0	R
2	23;3	68,00	156,00	27,94	80,00	120,00	80,00	DND	S	N	11;0	I
3	22;11	45,00	155,00	18,73	75,00	110,00	70,00	DND	N	N	11;8	R
4	22;8	49,50	161,00	19,09	62,50	110,00	72,00	12	N	N	10;0	I
5	17;3	63,80	179,00	19,91	73,00	120,00	80,00	DND	N	S	12;0	I
6	19;11	46,60	167,00	16,70	60,00	120,00	80,00	DND	N	N	12;8	I
7	25;0	59,00	164,00	21,93	60,00	120,00	80,00	DND	N	N	13;0	R
8	18;3	74,40	173,00	24,85	84,00	140,00	90,00	DND	S	N	12;0	I
9	16;4	45,80	151,00	20,09	74,00	100,00	70,00	5	S	N	13;10	R
10	17;11	56,40	171,00	19,28	77,00	110,00	60,00	5	S	N	12;0	R
11	16;1	49,40	157,00	20,04	63,00	100,00	60,00	DND	S	N	11;7	I
12	17;9	80,00	175,00	26,12	78,00	110,00	80,00	DND	S	N	12;1	I
13	23;1	105,90	170,00	36,64	106,50	150,00	90,00	3	N	N	11;0	I
14	25;1	83,40	162,00	31,77	96,00	120,00	80,00	DND	N	N	12;0	I

15	15;2	70,80	168,00	25,08	90,00	130,00	90,00	DND	N	S	11;0	R
16	19;4	68,00	170,00	23,52	76,00	110,00	70,00	12	N	N	10;8	I
17	18;0	85,90	171,00	29,37	88,00	100,00	60,00	1	S	N	12;0	I
18	17;7	60,30	157,00	24,46	75,00	120,00	80,00	6	N	N	10;11	R
19	20;5	63,80	160,00	23,71	77,00	111,00	73,00	DND	N	N	13;2	R
20	24;9	74,50	158,00	29,84	90,00	100,00	70,00	8	N	S	12;0	I
21	20;1	88,90	170,00	30,76	79,00	112,00	72,00	11	S	N	10;0	R
22	28;2	61,80	158,00	24,75	77,50	120,00	80,00	13	S	N	11;10	I
23	23;6	61,70	168,00	21,86	76,00	100,00	60,00	4	S	N	14;0	I
24	16;3	42,50	151,00	18,64	61,00	110,00	73,00	3	N	N	14;0	I
25	26;6	73,80	159,00	29,19	89,00	120,00	80,00	DND	N	S	12;0	R
26	27;5	67,30	163,00	25,33	82,00	100,00	70,00	11	S	N	10;9	R
27	21;1	62,00	166,00	22,49	81,00	100,00	60,00	17	S	N	13;0	R
28	20;11	59,00	156,00	24,24	80,00	90,00	70,00	19	N	N	12;0	I
29	25;3	60,00	161,00	23,14	63,00	100,00	66,00	20	N	N	12;2	R
30	17;9	50,10	166,00	18,18	73,00	100,00	60,00	1	N	N	10;0	R

31	24;2	63,80	164,00	23,72	75,00	110,00	70,00	6	N	N	11;0	R
32	27;4	78,50	152,00	33,97	90,00	120,00	80,00	9	N	S	11;4	I
33	17;10	51,10	155,00	21,26	68,00	120,00	80,00	DND	N	N	12;0	R
34	16;5	46,10	167,00	16,52	76,00	111,00	72,00	14	N	N	11;0	I
Média	20; 11,5	63,79	162,76	23,98	77,40	112,47	73,18	9			11;9,76	
DP	3;9,52	14,52	7,32	4,91	10,57	12,31	9,05	5,75			1; 0,58	
Mediana	20;3	61,90	162,50	23,62	76,50	110,00	72,00	8,5			12;0	
Mínimo	15;2	42,50	151,00	16,70	60,00	90,00	60,00	1			10;0	
Máximo	28;2	105,90	179,00	36,64	106,50	150,00	90,00	20			14;0	

Fonte: a autora, 2017.

IMC (Índice de massa corporal): >19 anos: Baixo peso <18; Eutrofia: 18- 24,9; Sobrepeso: 25- 29,9; Obesidade >30;

IMC (Kg/m²) <19 anos; eutrófico -2 ≤ z-IMC <+1; sobrepeso +1 ≤ z-IMC <+2; obesidade z-IMC ≥ +2.

CA (Circunferência abdominal) >17 anos: Normal < 80; Alterada >80

CA <17 anos: aumentada ≥ p90.

Escore de Ferriman e Gallwey: <8 Normal; >8 Hirsutismo.

PAS (Pressão arterial sistólica) e PAD (Pressão arterial diastólica) ≤ 17 anos: pré- hipertenso quando a PAS/PAD ≥ p 90 < p 95 e ≥120/80 mmHg e < p 95; Hipertenso estágio 1 para valores de medida entre o p 95 e 5 mmHg acima do p 99 e; hipertenso estágio 2 para valores > estágio 1.

PAS > 17 anos: Normal ≤ 120; Pré- hipertensão: 121-139; Hipertensão ≥140.

PAD > 17 anos: Normal ≤ 80; Pré-hipertensão: 81-89; Hipertensão ≥ 90.

DND= dado não disponível;

S=Sim; N=Não;

R=Regular; I= Irregular.

Tabela 22 - Dados metabólicos atuais, individualizados das pacientes com adrenarca precoce progressiva.

Caso	GJ (mg/dL)	IB (microU/mL)	INS/GJ (microU/mL)/(mg/dL)	HOMA IR	HbA1c (%)	CT (mg/dL)	TG (mg/dL)	HDL-c (mg/dL)	LDL-c (mg/dL)	NÃO HDLc (mg/dL)	VLDL-c (mg/dL)	Relação TG/HDL
1	73,20	12,30	0,16	2,21	5,12	163,00	119,00	32,00	78,90	131,00	23,80	3,72
2	76,70	8,67	0,11	1,63	4,82	155,30	95,00	42,00	94,30	113,30	19,00	2,26
3	92,2	12,40	0,13	2,81	5,11	143,70	124,00	56,00	62,90	87,70	24,80	2,21
4	67,30	2,00	0,03	0,33	5,30	154,80	33,00	82,00	66,20	72,80	6,60	0,40
5	78,10	24,20	0,31	4,66	5,17	167,70	96,00	47,00	101,50	120,70	19,20	2,04
6	81,70	13,24	0,16	2,65	5,07	180,00	41,00	51,00	120,90	129,00	8,20	0,80
7	65,30	6,83	0,10	1,1	5,13	197,10	65,00	84,00	100,10	113,10	13,00	0,77
8	57,90	25,80	0,45	3,61	4,70	130,70	132,00	35,00	69,30	95,70	26,40	3,77
9	80,00	12,50	0,15	2,47	5,13	170,00	85,40	57,00	94,00	113,00	17,08	1,50
10	70,50	15,74	0,22	2,72	4,72	161,80	58,00	55,00	95,20	106,80	11,60	1,05
11	74,40	12,60	0,16	2,30	5,11	121,60	46,00	51,00	76,00	70,60	9,20	0,90
12	91,20	15,80	0,17	3,55	5,10	167,00	85,00	39,00	111,00	128,00	17,00	2,18
13	87,70	21,26	0,24	4,61	5,10	187,00	114,00	54,00	110,00	133,00	22,80	2,11
14	70,00	14,49	0,21	2,5	4,98	196,30	92,00	52,00	125,90	144,30	18,40	1,77

15	93,20	15,80	0,17	3,63	4,28	190,00	130,00	47,00	117,00	143,00	26,00	2,77
16	85,20	6,40	0,08	1,34	4,91	188,80	49,00	74,00	105,00	114,80	9,80	0,66
17	70,50	20,50	0,29	3,54	5,52	135,00	72,00	64,00	56,00	71,00	14,40	1,13
18	70,40	7,00	0,10	1,21	5,12	133,00	74,00	58,00	60,80	75,00	14,80	1,28
19	75,20	10,72	0,14	1,98	5,12	174,20	61,00	71,00	91,00	103,20	12,20	0,86
20	76,70	21,29	0,28	4,04	4,78	208,00	125,00	57,00	126,80	151,00	25,00	2,19
21	77,20	6,30	0,22	1,2	4,99	206,00	52,00	68,00	128,00	138,00	10,40	0,76
22	88,50	14,20	0,16	3,08	5,99	168,10	72,00	64,00	89,70	104,10	14,40	1,13
23	80,90	15,80	0,20	3,16	5,13	150,70	85,00	51,00	82,00	99,70	17,00	1,67
24	64,30	10,00	0,15	0,02	5,53	158,00	88,00	44,00	97,00	114,00	17,60	2,00
25	84,00	13,10	0,16	2,71	4,96	183,30	107,00	65,00	96,80	118,30	21,40	1,65
26	89,60	6,00	0,07	1,33	6,15	161,00	58,00	67,00	83,20	94,00	11,60	0,87
27	93,30	8,50	0,09	1,95	5,54	226,40	101,00	62,00	144,20	164,40	20,20	1,63
28	82,70	11,10	0,13	2,27	5,12	176,40	143,00	30,00	117,80	146,40	28,60	4,77
29	90,30	4,30	0,05	0,95	5,64	139,30	72,00	60,00	64,90	79,30	14,40	1,20
30	89,00	8,18	0,09	1,8	5,15	143,10	54,00	74,00	58,30	69,10	10,80	0,73

31	90,60	12,50	0,14	2,81	5,07	186,40	103,00	56,00	109,80	130,40	20,60	1,84
32	87,10	16,20	0,19	3,48	4,95	152,60	107,00	92,00	39,20	60,60	21,40	1,16
33	72,10	8,90	0,12	1,58	4,64	164,80	78,00	59,00	90,20	105,80	15,60	1,32
34	82,76	12,70	0,15	2,57	5,11	202,10	93,00	83,00	100,50	119,10	18,60	1,12
Média	79,70	12,57	0,16	2,40	5,13	168,92	85,57	58,32	93,07	110,59	17,11	1,65
DP	9,44	5,58	0,08	1,12	0,36	24,82	28,72	14,87	24,31	26,58	5,74	0,97
Mediana	80,45	12,50	0,16	2,48	5,11	167,35	85,20	57,00	94,75	113,20	17,04	1,41
Mínimo	57,90	2,00	0,03	0,02	4,28	121,60	33,00	30,00	39,20	60,60	6,60	0,40
Máximo	93,30	25,80	0,45	4,66	6,15	226,40	143,00	92,00	144,20	164,40	28,60	4,77

Fonte: a autora, 2017. GJ (Glicemia de jejum): Normal<100; alterada \geq 100, diabetes \geq 126 mg/dl;

IB (Insulina basal): Normal< 15; alterada \geq 15;

HbA1c (Hemoglobina glicada) : Normal< 5,7; 5,7- 6,4= risco aumentado para diabetes, \geq 6,5 diabetes;

HOMA - IR : adultos >18 anos= normal até 2,7; adolescentes tanner IV e V= até 3,43;

CT (Colesterol total) > 20 anos:Desejável < 200; Limítrofe: 200-239; Alto> 240; 2-19 anos: Desejável<150; Limítrofe: 150-169; Elevado \geq 170.

TG (Triglicerídeos) > 20 anos: Desejável<150; Limítrofe: 150-200; Alto: 200-499; Muito alto \geq 500; 2-19 anos: Desejável <100; Limítrofe 100-129; Elevado \geq 130.

HDL (HDL-colesterol) > 20 anos: Desejável>60; Baixo<40; 2-19 anos: \geq 45.

LDL (LDL-colesterol) >20 anos: Ótimo< 100; Desejável: 100-129; Limítrofe: 130-159; Alto: 160-189; Muito alto \geq 190;

LDL (LDL-colesterol) 2-19 anos: Desejável<100; Limítrofe: 100-129;Elevado \geq 130.

NÃO HDL (Colesterol NÃO- HDL) >20 anos: Ótimo <130; Desejável: 130-159; Alto:160-189 ; Muito alto \geq 190.

VLDL (VLDL colesterol) > 20 anos: Desejável <30; Alto>30.

Relação TG/HDL (Relação Triglicerídeos/ HDL colesterol): Alterada>3,5.

INS/GJ (Relação Insulina basal/ Glicemia de jejum) >0,30 Alterada.

Tabela 23 - Dados hormonais atuais, individualizados das pacientes com adrenarca precoce progressiva.

Caso	TSH (mUI/L)	T4L (ng/dL)	E2 (pg/mL)	Testo (ng/dL)	SDHEA (µg/dL)	17α OHP (ng/mL)	Δ4 (ng/mL)	LH (mUI/mL)	FSH (mUI/mL)	Relação LH/FSH
1	1,21	1,47	40,70	29,01	182,00	0,50	2,11	4,02	3,41	1,18
2	2,56	1,07	52,11	19,90	173,00	0,84	2,07	5,13	3,05	1,68
3	2,72	1,23	42,20	20,00	106,00	0,50	2,10	6,40	4,08	1,57
4	0,71	1,16	39,40	19,90	274,70	2,46	1,40	6,37	5,04	1,26
5	1,76	1,36	63,90	43,20	108,50	0,83	1,76	5,29	7,79	0,68
6	1,72	1,34	120,70	22,20	383,00	1,38	0,96	0,55	1,83	0,30
7	6,82	0,94	40,30	31,10	70,00	2,07	2,80	7,90	4,80	1,65
8	1,61	1,15	125,80	17,70	151,50	2,11	1,42	10,63	4,50	2,36
9	3,20	1,22	95,80	56,70	177,00	1,54	2,11	1,60	4,10	0,39
10	0,08	1,60	88,20	29,70	260,40	0,50	2,15	11,00	5,18	2,12
11	3,60	0,99	41,40	21,40	215,60	1,40	2,12	4,59	6,79	0,68
12	2,12	1,10	57,50	29,01	143,00	1,00	2,13	4,03	5,82	0,69
13	4,34	1,11	16,70	21,00	198,80	1,80	2,16	5,57	4,43	1,26
14	3,89	1,32	9,97	40,30	45,40	2,17	2,29	3,88	6,05	0,64

15	1,66	0,72	23,43	51,00	190,00	1,41	1,60	7,63	4,90	1,56
16	3,99	1,29	70,07	68,70	429,90	2,36	2,20	16,74	7,12	2,35
17	3,07	0,92	21,00	26,40	263,00	1,20	2,40	14,14	4,66	3,03
18	2,66	1,25	209,50	44,30	356,00	1,40	4,10	8,46	3,41	2,48
19	3,71	1,71	244,30	11,80	53,65	3,90	2,10	7,95	3,45	2,30
20	2,14	0,96	103,80	15,20	119,30	0,80	1,50	16,08	6,70	2,40
21	2,22	1,30	28,53	35,10	184,00	1,43	2,30	3,83	4,45	0,86
22	2,13	1,15	42,04	25,92	173,30	1,07	2,00	5,17	3,93	1,32
23	2,82	1,29	50,80	27,40	160,40	0,90	2,10	5,74	7,68	0,75
24	3,45	1,30	14,68	27,50	233,40	1,20	2,20	1,78	1,13	1,58
25	1,93	1,09	129,50	56,00	412,00	1,67	3,50	6,98	2,72	2,57
26	0,93	1,34	54,91	35,02	249,40	0,86	2,30	3,23	4,99	0,65
27	3,76	1,06	203,20	38,45	288,00	2,41	2,40	9,63	4,33	2,22
28	2,51	1,25	24,46	17,68	162,40	0,62	2,20	1,71	3,13	0,55
29	6,03	1,40	98,23	16,57	221,50	1,84	2,20	0,90	2,08	0,43
30	2,83	1,25	5,00	10,10	127,30	0,25	2,10	0,10	0,35	0,29

31	1,74	1,25	16,53	30,20	208,90	0,59	0,30	8,95	7,32	1,22
32	0,01	0,91	92,00	9,00	51,20	0,57	0,80	2,40	2,63	0,91
33	3,81	0,83	23,49	35,30	151,20	0,61	4,22	2,32	6,51	0,36
34	1,48	1,21	70,00	23,40	47,23	5,65	0,50	2,93	1,91	1,53
Média	2,62	1,19	69,42	29,59	193,26	1,47	2,08	5,99	4,42	1,35
DP	1,46	0,21	58,64	13,97	99,95	1,07	0,81	4,19	1,89	0,78
Mediana	2,54	1,23	51,46	27,45	179,50	1,29	2,12	5,23	4,44	1,26
Mínimo	0,01	0,72	5,00	9,00	45,40	0,25	0,30	0,10	0,35	0,29
Máximo	6,82	1,71	244,30	68,70	429,90	5,65	4,22	16,74	7,79	3,03

Fonte: a autora, 2017.

TSH (Hormônio Tireoestimulante) Normal: 0,27-4,20.

T4L (Tiroxina Livre) Normal 0,93-1,70.

E2 (Estradiol): fase folicular: 12,5- 166; fase ovulatória: 85,8- 498; fase luteínica: 43,8-211.

TESTO (Testosterona): 20-49 Anos: 8,40-48,1.

SDHEA (Sulfato de dehidroepiandrosterona): 15-19 Anos: 65,1-368; 20-24 Anos: 148-407; 25-34 Anos: 98,8-340

17 α OHP (17 α Hidroxi progesterona) Mulheres: fase folicular: 0,11-1,08; fase luteínica: 0,95-5,0

Δ 4 (Androstenediona): 0,3-3,7

LH (Hormônio Luteinizante): fase folicular: 2,4-12,6; fase ovulatória: 14,0-95,6; fase lútea: 1,0-11,4.

FSH (Hormônio Foliculo Estimulante): fase folicular: 3,5-12,5; fase ovulatória: 4,7-21,5 ; fase lútea: 1,7-7,7.

Relação LH/FSH (Relação Hormônio Luteinizante/ Hormônio Foliculo Estimulante) < 2,0 normal ; > 2,0 sugestiva de SOP.

Tabela 24 - Dados ultrassonográficos atuais, individualizados das pacientes com adrenarca precoce progressiva.

Caso	Volume Ovário Direito (ml)	Volume Ovário Esquerdo (ml)	Volume Uterino (ml)	Aspecto Micropolicístico	Cistos maiores
1	9,00	9,00	53,00	NÃO	
2	5,60	7,20	118,00	NÃO	
3	2,50	13,00	55,00	NÃO	Cisto folicular à esquerda 2,3 X 1,9 cm
4	8,10	8,10	66,70	NÃO	
5	5,70	10,00	53,00	NÃO	
6	2,50	6,20	44,30	NÃO	
7	4,90	5,10	65,00	SIM	
8	11,00	9,10	51,00	NÃO	
9	4,50	8,30	41,00	NÃO	Cisto folicular à esquerda 1,6cm
10	12,00	8,80	29,40	NÃO	Cisto folicular à direita 2,2 X 2,6 cm
11	10,00	11,00	52,00	SIM	
12	5,50	7,80	34,60	NÃO	
13	7,20	6,00	95,00	NÃO	
14	5,00	6,70	54,00	SIM	

15	24,50	17,20	40,30	SIM	
16	13,10	17,40	68,10	NÃO	
17	8,00	6,20	59,80	NÃO	
18	12,40	10,00	47,70	NÃO	Cisto simples à direita, cisto complexo à esquerda
19	6,44	6,49	46,60	NÃO	
20	6,10	5,10	58,00	NÃO	
21	7,90	5,80	43,25	NÃO	
22	11,40	96,00	43,50	NÃO	Cisto à esquerda
23	1,30	2,90	59,00	NÃO	
24	7,20	5,80	36,00	NÃO	
25	1,20	3,70	44,90	NÃO	
26	6,20	5,70	34,00	NÃO	
27	11,70	6,90	51,20	SIM	
28	3,90	5,40	50,80	NÃO	
29	150,00	8,80	66,00	SIM	Cisto simples à direita
30	11,00	11,00	53,00	NÃO	

31	10,00	10,00	54,00	NÃO
32	1,90	1,51	36,05	SIM
33	5,80	6,00	52,00	NÃO
34	12,00	11,00	53,00	SIM
Média	11,93	10,56	53,21	
DP	24,80	15,47	16,85	
Mediana	7,20	7,50	52,00	
Mínimo	1,20	1,51	29,40	
Máximo	150,00	96,00	118,00	

Fonte: a autora, 2017.

Volume ovariano normal < 10 ml.

Volume uterino normal: 50- 90 ml.

Tabela 25 - Dados clínicos individualizados ao diagnóstico das pacientes com adrenarca precoce.

Caso	Idade inicial (anos;meses)	Peso (Kg)	Zscore Peso	Estatura (m)	Zscore Estatura	IMC (Kg/m ²)	Zscore IMC	Pubarca (anos;meses)	Telarca (anos;meses)	Axilarca (anos;meses)	Menarca (anos;meses)	Tanner Mamas	Tanner Pubis	Pressão arterial (mmHg)
1	7;2	21,50	-0,76	1,15	-1,50	16,11	0,46	4;0	9;6	9;0	12;0	1	2	
2	8;1	27,60	+ 0,11	1,22	-0,96	18,45	2,07	7;9	NR	NR	11;0	1	2	
3	8;9	25,20	-0,71	1,28	-0,64	15,38	-0,35	7;9	9;3	8;3	11;8	1	2	
4	7;1	24,20	-0,53	1,28	+0,03	14,77	-0,41	6;1	8;4	NR	10;0	1	2	
5	6;0	29,10	+1,67	1,29	+2,43	17,43	1,24	5;10	9;10	5;10	12;0	1	2	
6	7;0	23,10	- 0,29	1,25	+0,66	14,59	-0,39	6;10	10;10	9;0	12;8	1	2	
7	4;3	17,40	-2,52	1,02	-0,73	16,70	0,96	5;0	NR	NR	13;0	1	2	
8	8;6	44,10	+3,02	1,43	+2,08	21,68	2,14	7;6	8;1	NR	12;0	1	2	
9	7;4	20,00	-1,09	1,14	-1,69	15,38	-0,06	6;8	11;9	NR	13;10	1	2	
10	3;2	13,10	-1,00	0,97	0,00	13,92	-1,19	1;6	11;0	NR	12;0	1	2	
11	7;4	22,80	-0,50	1,20	-0,60	15,75	0,2	7;3	9;0	NR	11;7	1	2	
12	5;10	29,90	+2,29	1,30	+2,96	17,64	1,35	3;10	9;8	NR	12;1	1	2	
13	6;8	37,30	+3,40	1,29	+1,50	22,35	2,89	7;9	11;0	NR	11;0	1	2	
14	8;11	32,20	+0,43	1,32	-0,16	18,48	1,07	6;11	11;0	NR	12;0	1	3	100x60

15	4;8	37,00	+5,90	1,20	+2,80	25,69	5,16	4;0	NR	NR	11;0	1	2	
16	6;9	22,30	-0,36	1,19	-0,20	15,75	0,23	5;0	8;9	5;0	10;8	1	2	
17	6;5	34,40	+2,66	1,30	+ 2,00	20,36	2,32	6;0	10;0	6;0	12;0	1	2	
18	8;9	28,10	-0,16	1,29	-0,44	16,89	0,46	7;6	8;0	8;0	10;11	1	2	
19	6;6	22,60	-0,16	1,18	-0,21	16,23	0,53	6;0	NR	NR	13;2	1	2	
20	7;8	24,00	-0,50	1,24	-0,35	15,61	0,01	7;8	9;4	NR	12;0	1	2	
21	8;0	41,10	+2,70	1,37	+1,75	21,90	2,37	7;6	NR	NR	10;0	1	2	90x60
22	6;8	21,60	-0,52	1,20	-0,12	15,00	-0,22	6;7	10;4	NR	11;10	1	2	
23	6;2	20,40	-0,54	1,21	+0,59	13,93	-0,95	5;0	11;0	NR	14;0	1	2	
24	6;9	17,90	-1,43	1,14	-1,12	13,77	-1,1	5;0	14;0	8;0	14;0	1	2	
25	9;6	36,10	-0,21	1,34	+0,84	20,10	1,47	7;6	8;10	NR	12;0	1	3	
26	7;10	33,70	+1,57	1,35	+1,54	18,49	1,36	6;11	7;5	6;11	10;9	1	2	120x80
27	7;7	26,00	+1,67	1,34	+0,05	14,48	-0,68	1;6	NR	NR	13;0	1	2	
28	8;11	22,00	-1,31	1,27	+0,98	13,64	-1,56	3;0	9;4	NR	12;0	1	2	
29	6;11	23,00	-0,31	1,21	-0,19	15,71	0,19	5;0	10;0	6;0	12;2	1	2	
30	5;3	18,80	-0,42	1,17	+1,14	13,73	-1,12	4;9	6;9	NR	10;0	1	2	

31	8;5	27,60	-0,11	1,33	+0,34	15,72	-0,13	7;6	11;0	NR	11;0	1	2	
32	8;4	26,00	-0,31	1,21	-1,43	17,82	0,93	7;4	9;0	NR	11;4	1	2	
33	10;7	30,00	-0,70	1,36	-0,77	16,21	-0,37	7,6	10;1	10;7	12;0	1	3	
34	0;10	8,20	-0,54	0,72	+0,60	15,60	-0,48	0;5	9;5	NR	11;0	1	2	
MÉDIA	7;0,206	26,12		1,23		16,91	0,54	5;11	9;8,79	7;6,09	11;9,76	1	2,09	97,5X 60
DP	1;10,43	7,27		0,09		2,93	1,42	2;8	1;5,54	1;8,41	1;0,58	0	0,25	17,08X 16,33
MEDIANA	7;1,5	24,7		1,24		15,93	0,25	5;11	9;7	8;0	12;0	1	2	95X60
MÍNIMO	0;10	8,2		0,72		13,64	-1,56	0;5	7;5	5;0	10;0	1	2	80X40
MÁXIMO	10;7	44,1		1,42		25,69	5,16	7;9	14;0	10;7	14;0	1	3	120X80

Fonte: a autora, 2017.

Zescore do Peso (Desvio Padrão para o Peso): normal: -2 A +2.

Zescore da Estatura (Desvio Padrão para Estatura): normal: -2 A +2.

Zescore do IMC (Desvio Padrão para o Índice de Massa Corporal): <19 anos; eutrófico $-2 \leq z\text{-IMC} < +1$.

NR= Não Referido.

Tabela 26 - Dados metabólicos individualizados ao diagnóstico das pacientes com adrenarca precoce.

CASO	GJ (mg/dL)	CT (mg/dL)	TG (mg/dL)	HDL-c (mg/dL)	LDL-c (mg/dL)
1	76	135	134	31	77
2	87				
3	73	111,5	66	40	58,3
4					
5					
6					
7	84	254,2	126	84	145
8		136	129	42	68
9					
10	80				
11	74,4	137	48	51	76
12	88	135	169	33	68
13	105	141	76	50	76

14	101				
15	98	175	183	50	88
16	68				
17					
18					
19		190	84	56	117
20	90				
21	114	192	48		
22					
23					
24	71	180,5	104	50	109,4
25					
26	84				
27					
28	75				
29					

30	89	141,1	54	74	58,3
31					
32	87				
33	79	181,2	84	68	96,4
34					
MÉDIA	85,44	162,26	100,38	52,41	86,45
DP	12,51	39,15	46,52	16,03	27,30
MEDIANA	84	141,10	84	50	76,5
MÍNIMO	68	111,50	48	31	58,3
MÁXIMO	114	254,20	183	84	145

Fonte: a autora, 2017.

GJ (Glicemia de jejum): Normal<100; alterada \geq 100.

CT (Colesterol total) 2-19 anos: Desejável<150; Limítrofe: 150-169; Elevado \geq 170.

TG (Triglicerídeos) 2-19 anos: Desejável<100; Limítrofe: 100-129; Elevado \geq 130.

HDL-c (HDL colesterol) 2-19 anos: \geq 45.

LDL-c (LDL colesterol) 2-19 anos: Desejável<100; Limítrofe: 100-129; Elevado \geq 130.

Tabela 27 - Dados hormonais individualizados ao diagnóstico das pacientes com adrenarca precoce.

Caso	TSH (mUI/L)	T4L (ng/dL)	E2 (pg/mL)	Testosterona (ng/dL)	SDHEA (μ g/dL)	17 α OHP (ng/mL)	Δ 4 (ng/mL)	LH (mUI/mL)	FSH (mUI/mL)
1	1,00	1,40	40,7	7,00	30,00	0,50		0,70	0,39
2	2,40	1,30						0,70	1,00
3	1,70		20,00	20,00	80,70	1,70		0,70	0,91
4	0,50	1,50	25,00					0,42	0,70
5			20,00	20,00	32,90			0,10	2,75
6	1,36	1,39	20,00	20,00	36,40			0,10	1,20
7			20,00	20,00	30,00	0,60		0,70	0,10
8	1,44	1,40	20,00		29,90			0,10	2,09
9	3,20	1,22		12,00	29,10			0,50	0,60
10			20,00	20,00	30,00	0,50			
11	3,60	0,99	20,00	20,00	69,80	1,61		0,15	
12	0,90	1,30	20,00	20,00	30,00	1,00			
13	2,10	1,70	20,00		40,80	1,80		0,70	0,48
14	2,30	1,60	48,70	20,00	45,40	1,10			

15	3,33	1,25		20,00	26,70				
16			20,00	20,00	135,00	2,10		0,70	0,70
17			14,00	22,50	81,80	1,80	1,30	0,10	0,33
18	3,05	1,52		67,30	61,80	0,65		0,20	3,41
19	5,57	1,20		20,00	30,00	1,80			
20	1,70	1,40	20,00	20,00	43,40	0,80			
21									
22	0,78		4,30	0,10	25,00	0,90		0,60	1,70
23	2,40	1,60	20,00	27,10	30,00	0,70		0,70	1,30
24	1,15	1,70	52,40	20,00	30,80	0,59		0,12	0,63
25	1,30	1,70				0,10			
26	3,20		22,60	342,00	2,02	1,20	1,80	2,10	1,30
27	0,63		20,00	20,00	30,00				
28	2,34	1,51		25,30	28,60	0,39	12,20		
29					53,40	0,85		0,21	0,28
30					30,00	0,25			

31	2,70		41,10		30,00		2,20	0,70	1,30
32	1,20	1,00	20,00	0,30	30,00	1,20		0,70	1,00
33	3,30	1,10		5,90	50,63	3,31			
34	2,95	1,10	20,00	182,00	30,00	1,55		0,10	3,20
MÉDIA	2,16	1,38	23,10	38,86	41,14	1,13	4,38	0,50	1,21
DP	1,19	0,21	10,98	68,25	25,32	0,57	5,23	0,45	0,84
MEDIANA	2,20	1,40	20,00	20,00	30,00	0,95	2,00	0,55	1,00
MÍNIMO	0,50	0,99	4,30	0,10	2,02	0,10	1,30	0,10	0,10
MÁXIMO	5,57	1,70	52,40	342,00	135,00	3,31	12,20	2,10	3,41

Fonte: a autora, 2017.

TSH (Hormônio Tiroestimulante) Normal: 0,27-4,20.

T4L (Tiroxina Livre) Normal 0,93-1,70

Testosterona (ng/dL): 8,40-48,10.

17 α OHP (17 α Hidroxi progesterona): fase pré-púbere: 0,10-0,90.

Δ 4 (Androstenediona) fase pré-púbere: inferior a 1,60

LH (Hormônio Luteinizante): fase folicular: 2,4-12,6 ; fase ovulatória: 14,0-95,6 ; fase lútea: 1,0-11,4.

FSH (Hormônio Folículo Estimulante): fase folicular: 3,5-12,5 ; fase ovulatória: 4,7-21,5; fase lútea: 1,7-7,7.

Relação LH/FSH (Relação Hormônio Luteinizante/ Hormônio Folículo Estimulante) < 2,0 normal ; > 2,0 sugestiva de SOP.

Tabela 28 - Dados relativos aos antecedentes familiares e de nascimento das pacientes com adrenarca precoce.

CASO	PESO NASCIMENTO (gramas)	ESTATURA NASCIMENTO (cm)	ESTATURA DA MÃE (cm)	ESTATURA DO PAI (cm)	ESTATURA ALVO (cm)	ESTATURA FINAL
1	2750,00	47,00	157,00	180,00	162,00	153,00
2	3200,00	NR	162,00	168,00	158,50	156,00
3	NR	NR	NR	NR	NR	155,00
4	2970,00	50,00	NR	NR	NR	161,00
5	1980,00	43,00	173,00	171,00	165,50	179,00
6	3590,00	NR	NR	NR	NR	167,00
7	3250,00	NR	161,00	163,00	155,50	164,00
8	3450,00	49,00	172,00	189,00	174,00	173,00
9	2750,00	47,50	142,00	152,00	140,50	151,00
10	3100,00	NR	165,00	170,00	161,00	171,00
11	2200,00	46,00	NR	NR	NR	157,00
12	3800,00	50,00	171,00	180,00	169,00	175,00
13	3900,00	55,00	162,00	166,00	157,50	170,00
14	2700,00	48,00	160,00	170,00	158,50	162,00

15	3350,00	NR	NR	NR	NR	168,00
16	1600,00	47,00	NR	NR	NR	170,00
17	3550,00	51,00	160,00	178,00	162,50	171,00
18	2300,00	NR	160,00	160,00	153,50	157,00
19	2850,00	NR	NR	NR	NR	160,00
20	3500,00	NR	155,00	173,00	157,50	158,00
21	2400,00	45,00	NR	NR	NR	170,00
22	NR	NR	NR	NR	NR	158,00
23	3000,00	52,00	154,00	165,00	153,00	168,00
24	1900,00	43,00	149,00	160,00	148,00	151,00
25	2900,00	50,00	156,00	NR	NR	159,00
26	3100,00	51,00	NR	NR	NR	163,00
27	3000,00	52,00	NR	NR	NR	166,00
28	NR	NR	158,00	178,00	161,50	156,00
29	NR	NR	NR	NR	NR	161,00
30	3630,00	51,00	170,00	NR	NR	166,00

31	NR	NR	167,00	170,00	162,00	164,00
32	2600,00	46,00	151,30	NR	NR	152,00
33	2850,00	48,00	149,00	170,00	153,00	155,00
34	3100,00	50,00	NR	NR	NR	167,00
MÉDIA	2940,34	48,64	159,73	170,17	158,50	162,76
DESVIO PADRÃO	594,83	3,19	8,03	9,07	7,72	7,38
MEDIANA	3000,00	49,00	160,00	170,00	158,50	162,50
MINIMO	1600,00	43,00	142,00	152,00	140,50	151,00
MÁXIMO	3900,00	55,00	173,00	189,00	174,00	179,00

Fonte: a autora, 2017.

Caso 5= pré termo + pequena para idade gestacional.

Caso 11= pré- termo + adequada para idade gestacional.

Caso16= à termo+ pequena para idade gestacional.

Caso18=pré- termo + adequada idade gestacional.

Caso 21= pré- termo + adequada idade gestacional.

Caso 24= pré- termo limítrofe + pequena idade gestacional.

NR= não referido.

ANEXO 2

PONTOS DE CORTE DE CLASSIFICAÇÃO NUTRICIONAL PARA CRIANÇAS E ADOLESCENTES.

CONDIÇÃO	IDADE: DO NASCIMENTO ATÉ 5 ANOS** PONTOS DE CORTE	IDADE: DE 5 A 19 ANOS* PONTOS DE CORTE
Magreza grave*/ Desnutrido grave**	Escore Z < -3	Escore Z < -3
Magro*/ Desnutrido**	Escore Z < -2	Escore Z < -2
Eutrófico	Escore Z ≥ -2 e ≤ +1	Escore Z ≥ -2 e ≤ +1
Risco de sobrepeso	Escore Z > +1 e ≤ +2	
Sobrepeso	Escore Z > +2 e ≤ +3	Escore Z ≥ +1 (equivalente ao IMC 25 kg/m ² aos 19 anos) e ≤ +2
Obesidade	Escore Z > +3	Escore Z > +2 (equivalente ao IMC 30 kg/m ² aos 19 anos) e ≤ +3
Obesidade grave		Escore Z > +3

Fonte: World Health Organization.

Adaptado: Diretrizes Brasileiras de Obesidade 2016. Classificação da Organização Mundial da Saúde das condições de nutrição em crianças e adolescentes baseada em no IMC para idade (Escore Z do IMC).

ANEXO 3

PONTOS DE CORTE DE CLASSIFICAÇÃO NUTRICIONAL PARA ADULTOS.

IMC (KG/M ²)	CLASSIFICAÇÃO	OBESIDADE GRAU/CLASSE	RISCO DE DOENÇA
<18,5	Magro ou baixo peso	0	Normal ou elevado
18,5-24,9	Normal ou eutrófico	0	Normal
25-29,9	Sobrepeso ou pré-obeso	0	Pouco elevado
30-34,9	Obesidade	I	Elevado
35-39,9	Obesidade	II	Muito elevado
≥40,0	Obesidade grave	III	Muitíssimo elevado

Fonte: World Health Organization.

Adaptado: Diretrizes Brasileiras de Obesidade, 2016. Classificação internacional da obesidade segundo o índice de massa corporal (IMC) e risco de doença (Organização Mundial da Saúde) que divide a adiposidade em graus ou classes.

ANEXO 4

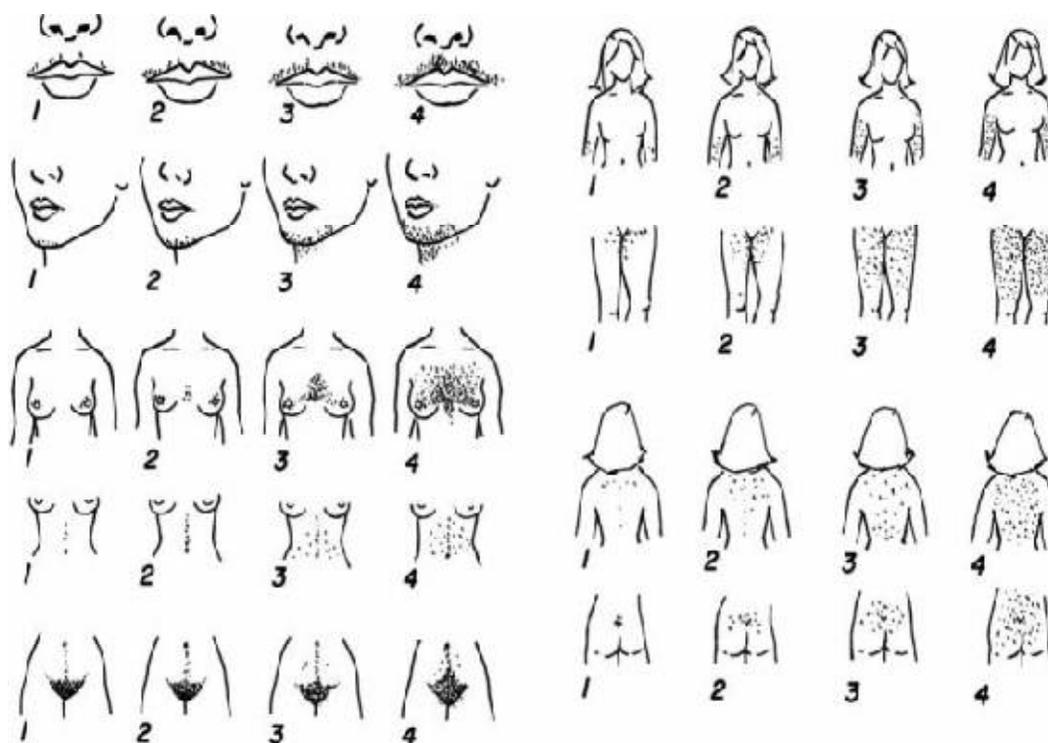
DISTRIBUIÇÃO EM PERCENTIS DA CIRCUNFERÊNCIA ABDOMINAL SEGUNDO GÊNERO E IDADE.

Idade (anos)	BRANCOS						NEGROS					
	Meninos			Meninas			Meninos			Meninas		
	Percentil			Percentil			Percentil			Percentil		
	N	50	90	n	50	90	N	50	90	N	50	90
5	28	52	59	34	51	57	36	52	56	34	52	56
6	44	54	61	60	53	60	42	54	60	52	53	59
7	54	55	61	55	54	64	53	56	61	52	56	67
8	95	59	75	75	58	73	54	58	67	54	58	65
9	53	62	77	84	60	73	53	60	74	56	61	78
10	72	64	88	67	63	75	53	64	79	49	62	79
11	97	68	90	95	66	83	58	64	79	67	67	87
12	102	70	89	89	67	83	60	68	87	73	67	84
13	82	77	95	78	69	94	49	68	87	64	67	81
14	88	73	99	54	69	96	62	72	85	51	68	92
15	58	73	99	58	69	88	44	72	81	54	72	85
16	41	77	97	58	68	93	41	75	91	34	75	90
17	22	79	90	42	66	86	31	78	101	35	71	105

Fonte: Adaptado: Freedman, 1999.

ANEXO 5

AVALIAÇÃO DE HIRSUTISMO.



Escore de Ferriman-Gallwey. A cada uma das nove áreas corporais que apresentam sensibilidade a andrógenos é atribuído com um escore de 0 (sem pelos) a 4 (franca virilização).

Fonte: Hatch R, Rosenfield RL, Kim MH, Tredway D. Hirsutism: implications, etiology, and management. *Am J Obstet Gynecol*, 140:815-830, 1981.

ANEXO 6

DISTRIBUIÇÃO EM PERCENTIS DE PRESSÃO ARTERIAL SEGUNDO PERCENTIS DA ESTATURA E IDADE (SEXO FEMININO).

Idade (Ano)	PA Percentil	PA SISTÓLICA (mmHg)							PA DIASTÓLICA (mmHg)						
		Percentil de Estatura ->							Percentil de Estatura ->						
		5	10	25	50	75	90	95	5	10	25	50	75	90	95
1	50	83	84	85	86	88	89	90	38	39	39	40	41	41	42
	90	97	97	98	100	101	102	103	52	53	53	54	55	55	56
	95	100	101	102	104	105	106	107	56	57	57	58	59	59	60
	99	108	108	109	111	112	113	114	64	64	65	65	66	67	67
2	50	85	85	87	88	89	91	91	43	44	44	45	46	46	47
	90	98	99	100	101	103	104	105	57	58	58	59	60	61	61
	95	102	103	104	105	107	108	109	61	62	62	63	64	65	65
	99	109	110	111	112	114	115	116	69	69	70	70	71	72	72
3	50	86	87	88	89	91	92	93	47	48	48	49	50	50	51
	90	100	100	102	103	104	106	106	61	62	62	63	64	64	65
	95	104	104	105	107	108	109	110	65	66	66	67	68	68	69
	99	111	111	113	114	115	116	117	73	73	74	74	75	76	76
4	50	88	88	90	91	92	94	94	50	50	51	52	52	53	54
	90	101	102	103	104	106	107	108	64	64	65	66	67	67	68
	95	105	106	107	108	110	111	112	68	68	69	70	71	71	72
	99	112	113	114	115	117	118	119	76	76	76	77	78	79	79
5	50	89	90	91	93	94	95	96	52	53	53	54	55	55	56
	90	103	103	105	106	107	109	109	66	67	67	68	69	69	70
	95	107	107	108	110	111	112	113	70	71	71	72	73	73	74
	99	114	114	116	117	118	120	120	78	78	79	79	80	81	81
6	50	91	92	93	94	96	97	98	54	54	55	56	56	57	58
	90	104	105	106	108	109	110	111	68	68	69	70	70	71	72
	95	108	109	110	111	113	114	115	72	72	73	74	74	75	76
	99	115	116	117	119	120	121	122	80	80	80	81	82	83	83
7	50	93	93	95	96	97	99	99	55	56	56	57	58	58	59
	90	106	107	108	109	111	112	113	69	70	70	71	72	72	73
	95	110	111	112	113	115	116	116	73	74	74	75	76	76	77
	99	117	118	119	120	122	123	124	81	81	82	82	83	84	84
8	50	95	95	96	98	99	100	101	57	57	57	58	59	60	60
	90	108	109	110	111	113	114	114	71	71	71	72	73	74	74
	95	112	112	114	115	116	118	118	75	75	75	76	77	78	78
	99	119	120	121	122	123	125	125	82	82	83	83	84	85	86
9	50	96	97	98	100	101	102	103	58	58	58	59	60	61	61
	90	110	110	112	113	114	116	116	72	72	72	73	74	75	75
	95	114	114	115	117	118	119	120	76	76	76	77	78	79	79
	99	121	121	123	124	125	127	127	83	83	84	84	85	86	87
10	50	98	99	100	102	103	104	105	59	59	59	60	61	62	62
	90	112	112	114	115	116	118	118	73	73	73	74	75	76	76
	95	116	116	117	119	120	121	122	77	77	77	78	79	80	80
	99	123	123	125	126	127	129	129	84	84	85	86	86	87	88

Fonte: Adaptado: 7ª Diretriz Brasileira de Hipertensão Arterial/ The Fourth Report on the Diagnosis, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure in Children and Adolescents, 2005.

Idade (Anos)	PA	PA SISTÓLICA (mmHg)							PA DIASTÓLICA (mmHg)						
	Percentil	+- Percentil de Altura													
		5	10	25	50	75	90	95	5	10	25	50	75	90	95
11	50	100	101	102	103	105	106	107	60	60	60	61	62	63	63
	90	114	114	116	117	118	119	120	74	74	74	75	76	77	77
	95	118	118	119-121		122	123	124	78	78	78	79	80	81	81
	99	125	125	126	128	129	130	131	85	85	86	87	87	88	89
12	50	102	103	104	105	107	108	109	61	61	61	62	63	64	64
	90	116	116	117	119	120	121	122	75	75	75	76	77	78	78
	95	119	120	121	123	124	125	126	79	79	79	80	81	82	82
	99	127	127	128	130	131	132	133	86	86	87	88	88	89	90
13	50	104	105	106	107	109	110	110	62	62	62	63	64	65	65
	90	117	118	119	121	122	123	124	76	76	76	77	78	79	79
	95	121	122	123	124	126	127	128	80	80	80	81	82	83	83
	99	128	129	130	132	133	134	135	87	87	88	89	89	90	91
14	50	106	106	107	109	110	111	112	63	63	63	64	65	66	66
	90	119	120	121	122	124	125	125	77	77	77	78	79	80	80
	95	123	123	125	126	127	129	129	81	81	81	82	83	84	84
	99	130	131	132	133	135	136	136	88	88	89	90	90	91	92
15	50	107	108	109	110	111	113	113	64	64	64	65	66	67	67
	90	120	121	122	123	125	126	127	78	78	78	79	80	81	81
	95	124	125	126	127	129	130	131	82	82	82	83	84	85	85
	99	131	132	133	134	136	137	138	89	89	90	91	91	92	93
16	50	108	108	110	111	112	114	114	64	64	65	66	66	67	68
	90	121	122	123	124	126	127	128	78	78	79	80	81	81	82
	95	125	126	127	128	130	131	132	82	82	83	84	85	85	86
	99	132	133	134	135	137	138	139	90	90	90	91	92	93	93
17	50	108	109	110	111	113	114	115	64	65	65	66	67	67	68
	90	122	122	123	125	126	127	128	78	79	79	80	81	81	82
	95	125	126	127	129	130	131	132	82	83	83	84	85	85	86
	99	133	133	134	136	137	138	139	90	90	91	91	92	93	93

Fonte: Adaptado: 7º Diretriz Brasileira de Hipertensão Arterial/ The Fourth Report on the Diagnosis, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure in Children and Adolescents, 2005.

ANEXO 7**CATEGORIZAÇÃO DE HAS PARA ADULTOS.**

Classificação	PAS (mm Hg)	PAD (mm Hg)
Normal	≤ 120	≤ 80
Pré-hipertensão	121-139	81-89
Hipertensão estágio 1	140 – 159	90 – 99
Hipertensão estágio 2	160 – 179	100 - 109
Hipertensão estágio 3	≥ 180	≥ 110

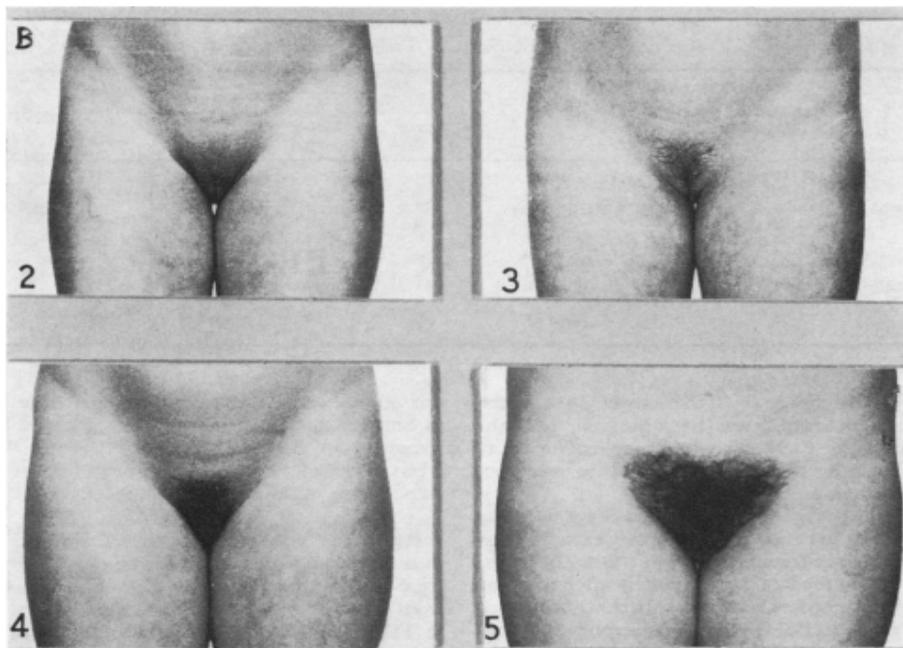
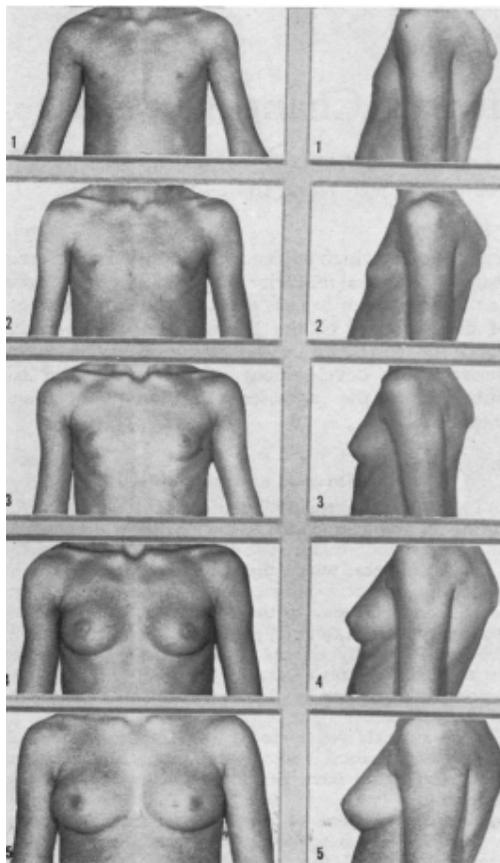
Quando a PAS e a PAD situam-se em categorias diferentes, a maior deve ser utilizada para classificação da PA.

Considera-se hipertensão sistólica isolada se PAS ≥ 140 mm Hg e PAD < 90 mm Hg, devendo a mesma ser classificada em estágios 1, 2 e 3.

Fonte: Adaptado: 7º Diretriz Brasileira de Hipertensão Arterial.

ANEXO 8

ESTADIAMENTO PUBERAL DE MARSHALL & TANNER.



Fonte: Marshall WA, Tanner JM, 1969.

ANEXO 9

Valores referenciais do perfil lipídico para adultos maiores de 20 anos.

Lípides	Valores (mg/dl)	Categoria
CT	< 200	Desejável
	200-239	Limítrofe
	≥ 240	Alto
LDL-C	< 100	Ótimo
	100-129	Desejável
	130-159	Limítrofe
	160-189	Alto
	≥ 190	Muito alto
HDL-C	> 60	Desejável
	< 40	Baixo
TG	< 150	Desejável
	150-200	Limítrofe
	200-499	Alto
	≥ 500	Muito alto
Colesterol não-HDL	< 130	Ótimo
	130-159	Desejável
	160-189	Alto
	≥ 190	Muito alto

Fonte: Adaptado: V Diretriz Brasileira de Dislipidemia e Prevenção de Aterosclerose.

Valores referenciais do perfil lipídico para a faixa etária entre 2 e 19 anos:

Variáveis Lipídicas	Valores (mg/dl)		
	Desejáveis	Limítrofes	Elevados
CT	< 150	150-169	≥ 170
LDL-C	< 100	100-129	≥ 130
HDL-C	≥ 45		
TG	< 100	100-129	≥ 130

Fonte: Adaptado: V Diretriz Brasileira de Dislipidemia e Prevenção de Aterosclerose

ANEXO 10

APROVAÇÃO 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@pesqpg.uftm.edu.br

IDENTIFICAÇÃO

TÍTULO DO PROJETO: AVALIAÇÃO METABÓLICA E DA FUNÇÃO GONODAL EM ADOLESCENTES E MULHERES ADULTAS JOVENS ACOMPANHADAS DESDE A INFÂNCIA DEVIDO A ADRENARCA PRECOCE
PESQUISADOR (A) RESPONSÁVEL: MARIA DE FÁTIMA BORGES
INSTITUIÇÃO ONDE SE REALIZARÁ A PESQUISA: UFTM
DATA DE ENTRADA NO CEP/UFTM: 10/08/2011
PROTOCOLO CEP/UFTM: 2079

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, 9 de março de 2012.

Prof.^a Ana Palmira Soares dos Santos
Coordenadora do CEP/UFTM

APÊNDICE 1

PROTOCOLO DE ATENDIMENTO.

FICHA DE ATENDIMENTO PROJETO: AVALIAÇÃO METABÓLICA E DA FUNÇÃO GONADAL EM ADOLESCENTES E MULHERES ADULTAS JOVENS COM DIAGNÓSTICO DE ADRENARCA PRECOCE PREGRESSA.

Data da consulta:

Idade atual:

- 1) Antecedentes pessoais:
 - a) Peso ao nascer
 - b) Estatura ao nascer
 - c) Estatura do pai
 - d) Estatura da mãe
 - e) Estatura alvo
 - f) Idade óssea na época do diagnóstico de adrenarca precoce.

- 2) História pregressa da moléstia atual:
 - a) Idade da pubarca
 - b) Idade da menarca
 - c) Idade da telarca
 - d) Idade da axilarca
 - e) História menstrual (ciclos regulares? Duração? Intervalo?)

- 3) Exame físico:
 - a) Presença de acne
 - b) Presença de hirsutismo (Escore Ferriman e Galwey)
 - c) Presença de acantose nigricans
 - d) Peso
 - e) Altura
 - f) IMC
 - g) Estadio de Tanner & Marshall
 - h) Cintura

- i) Quadril
 - j) Índice cintura/quadril
 - k) Pressão arterial
 - l) Observações.
- 4) Exames laboratoriais:
- a) Glicemia de jejum
 - b) Insulina basal
 - c) Índice HOMA
 - d) Hemoglobina glicada
 - e) Colesterol total
 - f) HDL- colesterol
 - g) VLDL colesterol
 - h) LDL colesterol
 - i) Triglicérides
 - j) TSH/T4L
 - k) SDHEA
 - l) 17 OH progesterona
 - m) Testosterona
 - n) Androstenediona
 - o) LH
 - p) FSH
 - q) LH/FSH
 - r) Estradiol
 - s) Idade óssea
 - t) Ultrassonografia pélvica.
- 5) Conduta:

APÊNDICE 2

TERMO DE ESCLARECIMENTO E CONSENTIMENTO MENORES DE IDADE.

CEP/UFTM

PROTOCOLO DE PROJETO DE PESQUISA COM ENVOLVIMENTO DE SERES HUMANOS

TERMO DE ESCLARECIMENTO PARA PARTICIPANTES MENORES DE IDADE

TÍTULO DO RELATO: AVALIAÇÃO METABÓLICA E DA FUNÇÃO GONADAL EM ADOLESCENTES E MULHERES ADULTAS JOVENS ACOMPANHADAS DESDE A INFÂNCIA DEVIDO A ADRENARCA PRECOCE

A criança ou adolescente está sendo convidado (a) a participar do projeto “AVALIAÇÃO METABÓLICA E DA FUNÇÃO GONADAL EM ADOLESCENTES E MULHERES ADULTAS JOVENS ACOMPANHADAS DESDE A INFÂNCIA DEVIDO A ADRENARCA PRECOCE” que está sendo desenvolvido no Serviço de Endocrinologia. Por ser portador de ADRENARCA PRECOCE, uma alteração caracterizada pelo desenvolvimento dos pêlos pubianos antes dos oito anos de idade em meninas. Os avanços na área da saúde ocorrem por meio de estudos como este, por isso a participação da criança ou adolescente é importante. O objetivo deste estudo é avaliar adolescentes e mulheres adultas jovens com diagnóstico prévio de adrenarca precoce, que foram anteriormente assistidas na disciplina de Endocrinologia, quanto à presença de alterações metabólicas e hormonais, e caso a criança ou adolescente participe, será necessário passar por consulta médica, coleta de exames de sangue e realização de ultrassonografia pélvica. Não será feito nenhum procedimento que traga risco à vida desta. A criança ou adolescente poderá ter algum desconforto quando receber uma picada para coleta de sangue e realização de ultrassonografia. Espera-se que os benefícios decorrentes da participação nessa pesquisa sejam verificar possíveis complicações ou o aparecimento de doenças decorrentes do contexto hormonal alterado em que se desenvolvem estas pacientes, bem como propor o tratamento específico de acordo com as anormalidades encontradas.

Você e a criança sob sua responsabilidade poderá obter todas as informações que quiser e poderá não participar da pesquisa ou retirar seu consentimento a qualquer momento, sem prejuízo no seu atendimento desta. Pela participação da criança ou adolescente no estudo,

você nem a criança ou adolescente não receberão qualquer valor em dinheiro, mas terá a garantia de que todas as despesas necessárias para a realização da pesquisa não serão de sua responsabilidade. O nome da criança ou adolescente não aparecerá em qualquer momento do estudo, pois você será identificada por um número, ou letra ou código.

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE APÓS O ESCLARECIMENTO (MENORES DE IDADE).

TÍTULO DO PROJETO: AVALIAÇÃO METABÓLICA E DA FUNÇÃO GONADAL EM ADOLESCENTES E MULHERES ADULTAS JOVENS ACOMPANHADAS DESDE A INFÂNCIA DEVIDO A ADRENARCA PRECOCE

Eu, _____, li e/ou ouvi o esclarecimento acima e compreendi para que serve o estudo e qual procedimento a qual a criança ou adolescente sob minha responsabilidade será submetida (o). A explicação que recebi esclarece os riscos e benefícios do estudo. Eu entendi que eu e a criança ou adolescente sob minha responsabilidade somos livres para não aceitar e ou interromper a participação dela na pesquisa a qualquer momento, sem justificar a decisão tomada e que isso não prejudicará futuros atendimentos em serviços que eu possa necessitar na instituição da UFTM. Sei que o nome da criança ou adolescente não será divulgado, que não teremos despesas e não receberemos dinheiro para participar do estudo. Eu concordo com a participação da criança ou adolescente sob minha responsabilidade no estudo, desde que ela também concorde. Por isso ela assina (Caso seja possível) junto comigo este termo de consentimento. Após a assinatura, receberei uma via deste documento.

Uberaba,//.....

Assinatura do Responsável Legal

Documento de Identidade.

Assinatura da criança (se possível)

Documento de Identidade (se possuir)

Contato dos pesquisadores:

Pesquisador responsável: Professora Dra. Maria de Fátima Borges

Email: borgmf@uol.com.br

Telefone: (34) 3318 5292

Endereço: Praça Dr Thomaz Ulhoa, 50. Bairro Abadia

Pesquisador: Flávia Alves Ribeiro

Email: flaviaalvesribeiro@yahoo.com.br

Telefone: (34) 988030760

Endereço: Rua Dona Helena Abrahão, 283. Bairro Olinda.

APÊNDICE 3

TERMO DE ESCLARECIMENTO E CONSENTIMENTO MAIORES DE IDADE.

CEP/UFTM

PROTOCOLO DE PROJETO DE PESQUISA COM ENVOLVIMENTO DE SERES HUMANOS.

TERMO DE ESCLARECIMENTO E CONSENTIMENTO PARA PARTICIPANTES MAIORES DE IDADE.

TÍTULO DO PROJETO: AVALIAÇÃO METABÓLICA E DA FUNÇÃO GONADAL EM ADOLESCENTES E MULHERES ADULTAS JOVENS ACOMPANHADAS DESDE A INFÂNCIA DEVIDO A ADRENARCA PRECOCE

Você está sendo convidado (a) a participar do projeto “AVALIAÇÃO METABÓLICA E DA FUNÇÃO GONADAL EM ADOLESCENTES E MULHERES ADULTAS JOVENS ACOMPANHADAS DESDE A INFÂNCIA DEVIDO A ADRENARCA PRECOCE” que está sendo desenvolvido no Serviço de Endocrinologia. Por ser portador de ADRENARCA PRECOCE, uma alteração caracterizada pelo desenvolvimento dos pêlos pubianos antes dos oito anos de idade em meninas. Os avanços na área da saúde ocorrem por meio de estudos como este, por isso a sua participação é importante. O objetivo deste estudo é avaliar adolescentes e mulheres adultas jovens com diagnóstico prévio de adrenarca precoce, que foram anteriormente assistidas na disciplina de Endocrinologia, quanto à presença de alterações metabólicas e hormonais, e caso você participe, será necessário passar por consulta médica, coleta de exames de sangue e realização de ultrassonografia pélvica. Não será feito nenhum procedimento que traga risco à sua vida. Você poderá ter algum desconforto quando receber uma picada para coleta de sangue e realização de ultrassonografia. Espera-se que os benefícios decorrentes da participação nessa pesquisa sejam verificar possíveis complicações ou o aparecimento de doenças decorrentes do contexto hormonal alterado em que se desenvolvem estas pacientes, bem como propor o tratamento específico de acordo com as anormalidades encontradas.

Você poderá obter todas as informações que quiser e poderá não participar da pesquisa ou retirar seu consentimento a qualquer momento, sem prejuízo no seu atendimento. Pela sua participação no estudo, você não receberá qualquer valor em dinheiro, mas terá a garantia de

que todas as despesas necessárias para a realização da pesquisa não serão de sua responsabilidade. Seu nome não aparecerá em qualquer momento do estudo, pois você será identificada por um número.

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE APÓS ESCLARECIMENTO (MAIORES DE IDADE).

TÍTULO DO PROJETO: AVALIAÇÃO METABÓLICA E DA FUNÇÃO GONADAL EM ADOLESCENTES E MULHERES ADULTAS JOVENS ACOMPANHADAS DESDE A INFÂNCIA DEVIDO A ADRENARCA PRECOCE

Eu, _____, li e/ou ouvi o esclarecimento acima e compreendi para que o estudo e qual o procedimento a que serei submetido. A explicação que recebi esclarece os riscos e benefícios do estudo. Eu entendi que sou livre para não aceitar que o meu caso seja relatado e que isso não prejudicará futuros atendimentos em serviços que eu possa necessitar na instituição da UFTM. Sei que meu nome não será divulgado, que não terei despesas e não receberei dinheiro para participar do estudo. Sei que sou livre para interromper minha participação a qualquer momento, sem justificar minha decisão. Concordo em participar do estudo, e receberei uma via assinada deste documento.

Uberaba,//.....

Assinatura do voluntário

Documento de Identidade.

Em caso de dúvida em relação a esse documento, você poderá entrar em contato com o Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade Federal do Triângulo Mineiro pelo telefone (34) 3700-6776.

Contato dos pesquisadores:

Pesquisador responsável: Professora Dra. Maria de Fátima Borges

Email: borgmf@uol.com.br

Telefone: (34) 3318 5292

Endereço: Praça Dr. Thomaz Ulhoa, 50. Bairro Abadia

Pesquisador: Flávia Alves Ribeiro

Email: flaviaalvesribeiro@yahoo.com.br

Telefone: (34) 988030760

Endereço: Rua Dona Helena Abrahão, 283. Bairro Olinda.