

EBERSON JOSÉ DE SOUSA

**PUBERDADE PRECOCE CENTRAL :
ALTURA FINAL EM 56 PACIENTES DE UM SERVIÇO DE
REFERÊNCIA EM ENDOCRINOLOGIA PEDIÁTRICA**

**Trabalho apresentado à Universidade
Federal de Santa Catarina, como requisito
para a conclusão do Curso de Graduação
em Medicina.**

**Florianópolis
Universidade Federal de Santa Catarina**

2007

EBERSON JOSÉ DE SOUSA

**PUBERDADE PRECOCE CENTRAL :
ALTURA FINAL EM 56 PACIENTES DE UM SERVIÇO DE
REFERÊNCIA EM ENDOCRINOLOGIA PEDIÁTRICA**

**Trabalho apresentado à Universidade
Federal de Santa Catarina, como requisito
para a conclusão do Curso de Graduação
em Medicina.**

Coordenador do curso: Prof. Dr. Maurício José Lopes Pereira

Orientadora: Prof^ª. Marilza Leal Nascimento

Florianópolis

Universidade Federal de Santa Catarina

2007

Sousa, Eberson José de.

Puberdade Precoce Central : Altura Final em 56 pacientes de um Serviço de Referência em Endocrinologia Pediátrica / Eberson José de Sousa. Florianópolis, 2007.

50 p.

Monografia (Trabalho de Conclusão de Curso) - Universidade Federal de Santa Catarina. Curso de Graduação em Medicina.

1. Estatura final. 2. Puberdade Precoce Central. 3. Crescimento
I. Puberdade Precoce Central: Altura Final em pacientes de um Serviço de Referência Estadual.

“Como é feliz aquele que não segue o conselho dos ímpios, não imita a conduta dos pecadores, nem se assenta na roda dos zombadores. Ao contrário, sua satisfação está na lei do Senhor, e na sua Lei medita de dia e de noite. Ele é como a árvore plantada junto a corrente de águas, que, no devido tempo, dá seu fruto, e cuja folhagem não murcha; e tudo quanto lhe faz será bem sucedido.”

Sl 1;1-3

AGRADECIMENTOS

Em primeiro lugar, gostaria de registrar o principal agradecimento entre os que irei fazer. À Deus, o autor da vida e médico dos médicos, por cuidar de mim e daqueles ao qual muito estimo e amo. Pela força que Ele sempre dá nos momentos de fragilidade e pela paz em meio às incertezas e angústias. Pela vida e os presentes mais preciosos que recebi.

À minha esposa Vanessa, melhor amiga, companheira, cúmplice. Por ser o alicerce principal que sustenta minha condição de homem realizado e me dá estrutura para voar mais alto. Pelo amor e dedicação pela minha vida que devota em tempo integral, por me incentivar. Por ser o maior presente que Deus me deu, acima de tudo que sempre sonhei como minha mulher e por me amar como sou.

Aos meus pais José Nilo e Maria pelo incentivo desde o início, por bancarem este sonho e destinarem todos os recursos necessários sem nunca dizer não. Pelo amor e o sorriso no rosto, orgulhosos de poderem formar um filho médico. Vocês é que são orgulho pra mim. Obrigado pelas orações sem cessar. Jamais poderei retribuir na mesma importância tudo o que fizeram por mim.

Aos meus irmãos e cunhadas que sempre me apoiaram e também trabalharam muito para que eu pudesse seguir meu sonho.

Aos amigos de Faculdade que fiz nesses 6 anos de caminhada e que muito me ensinaram com sua maneira de ser. Em especial, Paulo Roberto Fortunato do Nascimento, pelo exemplo de ser humano, com integridade e grandes valores que são exemplo para mim. Diego Burgardt, pelo exemplo de amor ao próximo e paixão pelo bem estar dos pacientes. Marcello Alberton Herdt, por abrir as portas de sua casa e me dar a oportunidade de sentir um ambiente familiar enquanto estava longe de minha família.

Aos amigos da ADHONEP e Igreja de Florianópolis que são como a extensão de uma grande família.

À Dra. Marilza que me abriu as portas para realização deste difícil trabalho, pela paciência que teve frente a minha inexperiência e infinitas dúvidas. Pela profissional dedicada e capaz que é. E também pelo dinamismo que vive, sempre assumindo responsabilidades importantes. Obrigado por dedicar seu tempo para orientar, corrigir, sugerir, ensinar, exortar em todo tempo para que este trabalho pudesse alcançar seus objetivos.

Aos funcionários do SAME-HIJG pelo apoio na realização deste projeto, por sempre estarem disponíveis. Pela educação e carinho que tiveram para me auxiliar.

RESUMO

Introdução: A puberdade precoce central ocorre principalmente devido a ativação precoce do eixo hipotalâmico-hipofisário-gonadal (EHHG) e conseqüentemente ao aumento do hormônios gonadotróficos (FSH/LH). A prematura ativação desse eixo não envolve apenas mudanças físicas precoces da puberdade, mas também aceleração do crescimento linear e aceleração da maturação óssea, que leva a fusão das epífises ósseas de maneira prematura e à diminuição da altura final (AF).

Objetivos: Identificar a altura final de pacientes que apresentaram Puberdade Precoce Central atendidos no Serviço de Endocrinologia Pediátrica do Hospital Infantil Joana de Gusmão (SEP-HIJG).

Metodologia: Foram avaliados os registros de pacientes que haviam atingido a AF no período de 1997 e 2007. As variáveis analisadas foram: sexo, procedência, idade cronológica, idade óssea, idade ao diagnóstico, idade ao atingir a AF, tempo de tratamento até AF, tempo de acompanhamento até a altura final, tratamento utilizado, altura no início e término do tratamento, altura predita pelo método de Bayley – Pinneau, , altura-alvo (AA) e altura final (esta foi transformada em escore z).

Resultados: Foram incluídos 56 pacientes. Eram do sexo feminino 96,4 % e 90,75 % dos pacientes apresentavam PPC idiopática. Os pacientes masculinos foram tratados com GnRHa por 2,7 anos em média, enquanto que as pacientes femininas foram tratadas durante 3,1 anos. A altura final foi alcançada aos 15,1 anos nos meninos e 14,2 anos nas meninas.

Conclusões: A média de altura final foi 171,25 cm no sexo masculino e 160,77 cm no sexo feminino. O escore-z de AF foi de -0,55 desvios padrão da média nos meninos e 0,04 desvios padrão da média nas meninas. A diferença entre altura final e altura alvo foi de -5,25 cm nos meninos e 2,4 cm nas meninas.

Palavras-Chave: Estatura final; Puberdade Precoce Central; Crescimento

ABSTRACT

Background: Central precocious puberty is mainly due to the precocious activation of hypothalamic-pituitary-gonadal axis leading to an increase of gonadotropic hormones (FSH/LH). The premature activation of this axis it involves not only early physical changes of puberty, but also linear growth acceleration and acceleration of bone maturation, which leads to early epiphyseal fusion and short adult height.

Objective: To identify final height (FH) in central precocious puberty patients treated at Pediatric Endocrinology Service of Hospital Infantil Joana de Gusmão.

Methodology: The study evaluated the registration of patients that had reached the final height. Data included sex, chronological age, bone age, age at diagnosis, age at FH, duration of treatment, duration of accompaniment from the start of treatment to FH, treatment used, Height at the start and at the end of treatment, predicted height by Bayley – Pinneau method, target height and FH (these are transformed in z-score).

Results: Fifty six patients were involved. 96,4 % were female sex and 90,75 % had idiopathic central precocious puberty (CPP) .The males were treated with GnRH α by 2,7 years and females were treated by 3,1 years. Final Height (FH) was reached at 15,1 years in boys and 14,2 years in girls.

Conclusions: FH average was 171,25 cm in males and 160,77 cm in females. The z-score of FH was -0,55 standard deviation of average in boys and 0,04 standard deviation of average in girls. The difference between FH and target height (TH) were -5,25 cm in boys and 2,4 cm in girls.

Key words: Final Stature; Central Precocious Puberty; Growth.

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 - Frequência dos casos de PPC que atingiram a altura final atendidos no SEP-HIJG, em relação ao sexo.....	10
Tabela 2 - Frequência dos casos de PPC que atingiram a altura final atendidos no SEP-HIJG, em relação ao sexo e etiologia.....	10
Tabela 3 - Idade cronológica ao início do tratamento dos pacientes com PPC atendidos no SEP-HIJG, segundo o sexo.....	10
Tabela 4 - Idade cronológica ao término do tratamento dos pacientes com PPC atendidos no SEP-HIJG, segundo o sexo.	11
Tabela 5 - Tempo de tratamento dos pacientes com PPC atendidos no SEP-HIJG, segundo o sexo.....	11
Tabela 6 - Idade óssea ao início do tratamento dos pacientes com PPC atendidos no SEP-HIJG, segundo o sexo.....	11
Tabela 7 - Idade óssea ao término do tratamento dos pacientes com PPC atendidos no SEP-HIJG, segundo o sexo.....	12
Tabela 8 - Diferença entre idade óssea no início do tratamento e idade cronológica no início do tratamento (idade óssea menos idade cronológica) dos pacientes com PPC atendidos no SEP- HIJG, segundo o sexo.....	12
Tabela 9 - Diferença entre idade óssea no término do tratamento e idade cronológica no término do tratamento (idade óssea menos idade cronológica) dos pacientes com PPC atendidos no SEP- HIJG, segundo o sexo.....	12
Tabela 10 - Altura no início do tratamento dos pacientes com PPC atendidos no SEP-HIJG, segundo o sexo.....	13
Tabela 11 - Altura no término do tratamento dos pacientes com PPC atendidos no SEP-HIJG, segundo o sexo.....	13
Tabela 12 - Altura alvo dos pacientes com PPC atendidos no SEP-HIJG, segundo o sexo....	13
Tabela 13- Altura predita pelo método de Bayley-Pinneau no início do tratamento dos pacientes com PPC atendidos no SEP-HIJG, segundo o sexo.....	13
Tabela 14- Altura predita pelo método de Bayley-Pinneau no término do tratamento dos pacientes com PPC atendidos no SEP-HIJG, segundo o sexo.....	14

- Tabela 15** - Diferença entre altura BP no término do tratamento e altura BP no início do tratamento dos pacientes com PPC atendidos no SEP-HIJG, segundo o sexo.....14
- Tabela 16** - Altura final dos pacientes com PPC atendidos no SEP-HIJG, segundo o sexo...14
- Tabela 17** - Idade cronológica na ocasião da altura final dos pacientes com PPC atendidos no SEP-HIJG, segundo o sexo.....15
- Tabela 18** - Diferença entre altura final e altura no término do tratamento (altura final menos altura no final do tratamento) dos pacientes com PPC atendidos no SEP-HIJG, segundo o sexo.....15
- Tabela 19**- Diferença entre altura final e altura alvo (altura final menos altura alvo) dos pacientes com PPC atendidos no SEP- HIJG, segundo o sexo.....15

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

EHHG	- Eixo hipotalâmico hipofisário gonadal
FSH	- Hormônio folículo estimulante
LH	- Hormônio Luteinizante
AF	- Altura final
SEP	- Serviço de endocrinologia pediátrica
HIJG	- Hospital Infantil Joana de Gusmão
GnRH	- Hormônio liberador de gonadotrofinas
AA	- Altura alvo
EF	- Estatura final
PPCI	- Puberdade precoce central idiopática
PPC	- Puberdade precoce central
SNC	- Sistema nervoso central
ES	- Esteróides sexuais
PPP	- Puberdade precoce periférica
RIE	- Radioimunoensaio
IRMA	- Imunoradiométrico
IFMA	- Imunofluorométrico
ICMA	- Imunoquimioluminométrico
UI/L	- Unidades internacionais por litro
ng/dL	- Nanogramas por decilitro
TC	- Tomografia computadorizada
RM	- Ressonância magnética
GnRHa	- Agonistas do hormônio liberador de gonadotrofinas
NCHS/CDC	- National center for health statistics/ Center for Disease Control and Prevention
SAME	- Serviço de arquivo médico e estatístico
IO	- Idade óssea
IC	- Idade cronológica
BP	- Bayley- Pinneau
zAF	- Escore-z de altura final
zAA	- Escore-z de altura alvo

ICI	- Idade cronológica no início do tratamento
ICT	- Idade cronológica no término do tratamento
IOI	- Idade óssea no início do tratamento
IOT	- Idade óssea no término do tratamento
AIT	- Altura no início do tratamento
ATT	- Altura no término do tratamento
cm	- Centímetros
ABP	- Altura predita pelo método de Bayley-Pinneau
ABPI	- Altura predita pelo método de Bayley-Pinneau no início do tratamento
ABPT	- Altura predita pelo método de Bayley-Pinneau no término do tratamento

SUMÁRIO

DEDICATÓRIA	III
AGRADECIMENTOS	IV
RESUMO.....	V
ABSTRACT	VI
LISTA DE TABELAS	VII
LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS	IX
1 INTRODUÇÃO.....	1
2 OBJETIVOS	6
2.1 Objetivo geral	6
2.2 Objetivos específicos.....	6
3 MÉTODOS.....	7
3.1 Tipo de estudo.....	7
3.2 População de estudo.....	7
3.2.1 Critérios de inclusão.....	7
3.2.2 Critérios de exclusão.....	7
3.3 Procedimentos.....	8
3.4 Delineamento.....	9
3.5 Análise dos dados	9
4 RESULTADOS	10
5 DISCUSSÃO	16
6 CONCLUSÕES.....	25
REFERÊNCIAS	26
NORMAS ADOTADAS	32
ANEXO - PARECER DO COMITÊ DE ÉTICA	34
APÊNDICE – FICHA DE COLETA DE DADOS	37
FICHA DE AVALIAÇÃO	38

1 INTRODUÇÃO

A puberdade precoce tem sido mais comumente definida como o aparecimento de caracteres sexuais secundários antes da idade de 8 anos em meninas e dos 9 anos em meninos. Envolve não só mudanças físicas precoces, mas também aceleração do crescimento linear e da maturação óssea, o que determina a fusão das epífises ósseas de maneira prematura, podendo resultar em estatura final (EF) inferior a esperada de acordo com a altura dos pais (altura alvo).¹

Nos Estados Unidos, a puberdade precoce afeta um a cada grupo de 5.000 crianças e é 10 vezes mais comum em meninas do que em meninos.²

Os valores de corte para definição da idade limite para puberdade precoce a partir do aparecimento de caracteres sexuais secundários foram definidos por Marshall e Tanner^{3,4} com base na coleta de dados num estudo na região metropolitana de Londres em 1969 e 1970. Estes valores até recentemente, mas precisamente até a década de 90, eram amplamente aceitos.^{5,6}

Em 1997, Herman-Giddens *et al*⁷ fizeram um estudo nos Estados Unidos que avaliou mais de 17.000 meninas de diversas etnias, tendo como um dos objetivos, reavaliar a idade limite para puberdade precoce. As justificativas para esta nova reavaliação se devem ao fato de que as antigas conclusões de Marshall e Tanner foram analisadas em um grupo de apenas 192 meninas brancas britânicas que foram avaliadas em intervalos de 3 meses durante a adolescência. Cada uma destas meninas foi fotografada nua em cada avaliação. O estágio do desenvolvimento das mamas e dos pêlos pubianos foi feito através da observação destas fotografias (e não das pacientes). Além disso, havia necessidade de se analisar dados mais recentes. Após analisarem os dados coletados das milhares de meninas que faziam parte do estudo, eles chegaram à conclusão de que o desenvolvimento da mama e/ou de pêlos pubianos foi achado em 27,2% de meninas afro-americanas e em 6,7% de meninas brancas americanas aos 7 anos de idade. Sugerindo assim, que a idade limite para puberdade precoce nas meninas poderia baixar.

No entanto, especialistas tem desafiado essa nova proposta achando ser ainda prematura tal modificação.⁸

Atualmente, muitos médicos ainda aderem ao tradicional limite de idade de 8 anos para as meninas.^{9, 10} A maioria do pediatras endocrinologistas dos Estados Unidos ainda executam avaliações completas em todas as meninas com começo do desenvolvimento sexual antes dos 6 anos e na maioria das meninas com idades entre 7 e 8 anos.⁵

Até que se façam mais estudos prospectivos para se definir a idade normal para o desenvolvimento puberal, idades limites definitivas não podem ser declaradas com total certeza.⁵

A puberdade precoce pode ser classificada como: central, também conhecida como verdadeira ou GnRH-dependente. E pode ser periférica, ou também chamada de GnRH-independente.^{1, 5, 11}

Na maioria dos casos, é devido a ativação precoce do eixo gonadotrófico ou eixo hipotalâmico hipofisário gonadal (EHHG), com secreção pulsátil do hormônio liberador de gonadotrofinas (GnRH) hipotalâmico, levando a um aumento da secreção de hormônio luteinizante (LH) e também aumento, embora menos importante, do nível de secreção do hormônio folículo estimulante (FSH). Este é o mecanismo básico da puberdade precoce central de causa idiopática (PPCI).¹² A PPCI corresponde a 95% dos casos de puberdade precoce central (PPC) em meninas e 50% nos meninos.¹³

Fisiopatologicamente, o que ocorre é que normalmente, no período pré-puberal, as concentrações plasmáticas de gonadotrofinas (LH e FSH) e esteróides sexuais (estradiol e testosterona) estão em níveis baixos. O mecanismo pelo qual o hipotálamo se torna ativado para iniciar a puberdade antes do tempo normal é desconhecido. O começo da puberdade ocorre com o aumento da secreção de LH e pulsos frequentes de gonadotrofinas que levam a um aumento do esteróides sexuais.^{5, 14}

Os esteróides sexuais são produzidos pelos testículos e ovários e pelas glândulas adrenais. Estrogênios, estradiol em particular, são responsáveis pelo crescimento e desenvolvimento dos órgãos reprodutivos femininos, glândulas mamárias e maturação óssea. Androgênios são responsáveis por espermatogênese e o crescimento dos órgãos reprodutivos masculinos, pêlos sexuais secundários, músculos e ossos.⁵

Nos casos de origem não idiopática, as anormalidades responsáveis pela PPC incluem tumores hipotalâmicos (hamartomas, astrocitomas, neurofibromas), hidrocefalia, traumatismo crânio-encefálico, anóxia perinatal, quimioterapia, e/ou radioterapia do sistema nervoso

central (SNC), síndromes convulsivas, infecções do SNC ou ainda maturação hipotalâmica secundária à exposição precoce aos esteróides sexuais (ES) endógenos ou exógenos.^{1, 11}

Na puberdade precoce periférica (PPP), a puberdade é independente da ativação do eixo gonadotrófico. O que ocorre é que o evento primário é o aumento da secreção de esteróides sexuais gonadais ou adrenais, ou ainda exposição a esteróides exógenos.⁶ Entre as causas mais comuns de PPP no sexo masculino destacam-se: tumor produtor de gonadotrofina coriônica, tumor das células de Leydig e testotoxicose. Nas meninas entre as causas mais freqüentes de PPP estão os cistos e tumores de ovário. Em ambos os sexos, as seguintes causas também promovem a PPP: hiperplasia adrenal congênita, tumor adrenal, síndrome da resistência ao cortisol, síndrome de McCune-Albright e hipotireoidismo.¹³

O diagnóstico de puberdade precoce é clínico^{15, 16} e se baseia em dados populacionais de normalidade, que são imprecisos já que se trata de uma ciência biológica.¹⁶

Deve-se considerar, além do aparecimento dos caracteres sexuais secundários, a velocidade de progressão dos mesmos para os estágios subseqüentes de Tanner. A curva de crescimento é elemento de fundamental importância, pois a velocidade de crescimento costuma estar aumentada para a faixa etária, e é um dos critérios que pode interferir na conduta terapêutica.¹⁵

Além da clínica apresentada pela criança, podem-se usar critérios laboratoriais. A abordagem laboratorial nos permite diferenciar a puberdade de acordo com a sua origem (se central ou periférica) e ajuda a confirmar a suspeita clínica.¹⁶

A dosagem das gonadotrofinas basais (LH e FSH) é um bom parâmetro para complementar o diagnóstico, pois possuem a tendência de aumentar os seus valores na ocorrência de puberdade. As faixas que definem os limites normais dos valores destes hormônios no organismo humano dependem do ensaio utilizado. Há quatro métodos de dosagem de LH e FSH. São eles: o RIE (técnica por radioimunoensaio), o IRMA (utiliza ensaios imunoradiométricos), o IFMA (ensaios imunofluorométricos), e o ICMA (ensaios imunoquimioluminométricos). Estes exames tem boa sensibilidade e especificidade, com graus diferentes de acordo com a metodologia de cada um. Valores aumentados de LH e FSH são presenciados em situação de puberdade, seja precoce ou não. Sendo que o aumento de LH é mais fidedigno para o diagnóstico de PPC, já que muitas meninas pré-púberes apresentam níveis elevados de FSH.¹⁶

A relação LH/FSH pode ajudar no diagnóstico de puberdade precoce. Quando seu valor é inferior a 1 esta relação é sugestiva de secreção gonadotrófica em níveis pré-puberais. Porém, se os valores dosados de LH estiverem acima da faixa limítrofe pré-puberal, e a relação LH/FSH for superior a 1, o diagnóstico de PPC pode ser feito. Inclusive, muitas vezes, sem a necessidade do teste de estímulo com o GnRH.¹⁷

O teste de estímulo com o GnRH é considerado o mais importante exame laboratorial para identificar a ativação do eixo hipotálamo-hipófise-gonadal (EHHG).^{11, 16} A metodologia do exame consiste em coletar amostra sanguínea previamente à administração de GnRH para controle basal e, após esta etapa, é feita a infusão endovenosa de 100µg de GnRH e em seguida coleta-se amostras sanguíneas nos tempos 15, 30, 45, 60, 90 e 120 minutos para dosar os níveis séricos de LH e FSH.¹⁸

Níveis de LH superiores a 6,9 UI/L (em ensaios IFMA) nas meninas ou superiores a 9,6 UI/L nos meninos são claramente indicativos de estimulação do eixo. Níveis entre 4 e 8 UI/L indicam pelo menos uma estimulação transitória do eixo.¹⁹

A dosagem de esteróides sexuais também faz parte da avaliação laboratorial. A testosterona elevada em meninos é um achado adicional que pode ser utilizado na avaliação da puberdade precoce.^{16,20} Níveis superiores a 19 ng/dL apontam para diagnóstico de puberdade.¹⁶ Já o valor do estradiol é limitado e por isso não é tão útil, pois metade das meninas com PPC mostra este hormônio em níveis pré-puberais.²⁰

Os exames de imagem também ajudam a classificar a etiologia do processo de puberdade precoce. A tomografia computadorizada (TC) de alta resolução e a ressonância magnética (RM) são fundamentais nessa definição etiológica da PPC. A RM é o método de escolha.²¹⁻²⁵ Ela permite evidenciar alterações não visualizadas na TC. Todos os pacientes deveriam idealmente submeter-se à avaliação por imagem da região hipotálamo – hipofisária, restringir essa avaliação por imagem a certos grupos de pacientes com PPC, não parece prudente, pois lesões intracranianas podem estar presentes em ambos os sexos e em qualquer grupo etário.^{21, 22}

A puberdade aumenta a velocidade de crescimento e a maturação óssea, levando a fusão das epífises e prejuízo na altura final.²⁶ A altura final (AF) é caracterizada por idade óssea maior ou igual a 16 anos nas meninas e maior ou igual a 18 anos nos meninos ou velocidade de crescimento menor ou igual a 0,5 cm/ano, estimada por meio de duas medidas consecutivas tomadas com intervalo entre 6 e 12 meses.²⁷

Tanto estrogênios (estradiol), quanto androgênios (testosterona principalmente) aceleram a maturação óssea e promovem o fechamento da placa de crescimento.⁵

O mecanismo pelo qual o estrogênio promove a fusão das epífises não é conhecido. O que se argumenta em estudos prévios é que os estrogênios aceleram a ossificação da placa de crescimento por estimulação vascular e invasão das células ósseas da cartilagem da placa de crescimento, causando ossificação e avançando além da zona hipertrófica para a zona proliferativa e zona de reserva.²⁸

O tratamento da PPC é realizado através do uso de agonistas de liberação lenta de hormônio liberador de gonadotrofinas (GnRHa), que se tornaram o tratamento de escolha para a PPC. O seu efeito supressivo sobre o eixo hipófise – gonadal tem sido bem documentado ao longo dos anos.²⁹⁻³⁴

Os GnRHa após um curto período de ação estimuladora, bloqueiam a secreção hipofisária de gonadotrofinas, ocupando os receptores e evitando a ação estimuladora intermitente do GnRH endógeno. Procura-se usar as formas de ação prolongada de GnRHa, que permitem injeções mensais, aumentando a aderência ao tratamento.³⁵

Um considerável número de pacientes com PPC tratados com GnRHa durante anos tem alcançado AF maior em comparação com os não tratados.^{20, 36}

Este estudo foi proposto com o objetivo de identificar a AF de pacientes portadores de PPC atendidos no serviço de endocrinologia pediátrica do Hospital Infantil Joana de Gusmão (SEP-HIJG) e comparar com os dados da literatura.

2 OBJETIVOS

2.1 Objetivo geral

Identificar a altura final (AF) de pacientes com Puberdade Precoce Central atendidos no SEP-HIJG.

2.2 Objetivos específicos

- Identificar a frequência de PPC em relação ao sexo dos pacientes.
- Identificar a etiologia da PPC.
- Identificar a idade cronológica das crianças no momento do início e término do tratamento.
- Identificar a idade óssea das crianças no início e término do tratamento.
- Identificar a altura das crianças no início e término do tratamento.
- Identificar o tempo de tratamento e acompanhamento até a altura final.
- Identificar a idade cronológica dos pacientes quando atingida a altura final.
- Verificar a medicação utilizada para o tratamento.
- Comparar a altura final obtida pelo paciente com a sua altura alvo (AA) e com os dados do NCHS/CDC 2000 (escore z).

3 MÉTODOS

3.1 Tipo de estudo

Pesquisa descritiva, retrospectiva.

3.2 População de estudo

A população de estudo foi composta por pacientes com diagnóstico de PPC que atingiram a altura final e que foram tratados e acompanhados no Serviço de Endocrinologia Pediátrica do Hospital Infantil Joana de Gusmão (SEP-HIJG), no período de 1997 a 2007.

3.2.1 Critérios de inclusão

Foram incluídos no estudo os pacientes com o diagnóstico de PPC que já alcançaram a altura final. Esta é caracterizada por idade óssea maior ou igual a 16 anos nas meninas e idade óssea maior ou igual a 18 anos nos meninos ou velocidade de crescimento menor ou igual a 0,5 cm/ano, estimada por meio de duas medidas consecutivas tomadas com intervalo entre 6 e 12 meses.

3.2.2 Critérios de exclusão

Foram excluídas do presente estudo as crianças com PPC que não atingiram a altura final.

Foram analisados os prontuários de 264 pacientes registrados nos arquivos do SEP-HIJG com diagnóstico de PPC, obtidos no serviço de arquivo médico e estatístico (SAME) do HIJG. Destes, cinquenta e seis haviam atingido a altura final e preenchiam os critérios de inclusão.

3.3 Procedimentos

Os nomes dos pacientes e seus respectivos números de registro foram obtidos no livro de registros de pacientes com diagnóstico de PPC atendidos no SEP-HIJG. Os dados foram coletados dos prontuários no SAME deste hospital.

Foram verificadas as seguintes variáveis:

- Sexo.
- Idade cronológica no momento do diagnóstico.
- Idade cronológica no início do tratamento.
- Idade cronológica no término do tratamento.
- Idade óssea no início do tratamento.
- Previsão de altura final no início do tratamento pelo método de Bayley-Pinneau^{37, 38}.
- Idade óssea no término do tratamento.
- Previsão de altura final no término do tratamento pelo método de Bayley-Pinneau^{37, 38}.
- Altura no início do tratamento.
- Altura no término do tratamento.
- Altura final.
- Idade cronológica na ocasião da altura final.
- Altura alvo (baseada na altura do país)^{39, 40}.
- Duração do tratamento.
- Tratamento utilizado.

As alturas foram medidas em centímetros (cm), e as aferições da altura final foram transformadas em escore z (desvio padrão da média) de acordo com os dados do NCHS/CDC 2000 utilizando-se o programa SISCREs⁴¹.

A altura-alvo foi calculada através da seguinte fórmula^{39, 40}:

- para as meninas: $AA = \frac{(\text{altura do pai} - 13) + \text{altura da mãe}}{2}$
- para os meninos: $AA = \frac{(\text{altura da mãe} + 13) + \text{altura do pai}}{2}$

Todos os dados foram colhidos pelo pesquisador e registrados em ficha de coleta de dados previamente estabelecida (Apêndice).

3.4 Delineamento

O estudo foi delineado de acordo com as Diretrizes e Normas Regulamentadoras de Pesquisa envolvendo Seres Humanos (Resoluções 196/96 e 251/97 do Conselho Nacional de Saúde)^{42, 43} e o projeto de estudo foi previamente submetido e aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa com Seres Humanos, do HJG, sendo registrado sob o número 023/2007, em oito de maio de 2007. Parecer consubstanciado 011/2007 (Anexo).

3.5 Análise de dados

As observações foram armazenados em um banco de dados, utilizando-se o programa Microsoft® Excel 2002, e sofreram análise através do EpInfo 6.04 por meio de cálculos de médias, proporções e score z de altura, gerando tabelas.

4 RESULTADOS

Foram avaliados 56 pacientes que atingiram a altura final.

Tabela 1- Frequência dos casos de PPC que atingiram a altura final atendidos no SEP-HIJG, em relação ao sexo.

Sexo	PPC	
	n	%
Masculino	2	3,6
Feminino	54	96,4
Total	56	100

Proporção entre os sexos foi de 27 meninas para cada menino

Tabela 2- Frequência dos casos de PPC que atingiram a altura final atendidos no SEP-HIJG, em relação ao sexo e etiologia.

Sexo	Etiologia	PPC	
		n	%
Masculino	Neurogênica	2	100
	Idiopática*	0	0
Feminino	Neurogênica	5	9,25
	Idiopática*	49	90,75

*A etiologia idiopática foi encontrada em 87,5% dos pacientes, considerando ambos os sexos

Tabela 3- Idade cronológica ao início do tratamento dos pacientes com PPC atendidos no SEP-HIJG, segundo o sexo.

Sexo	n	Idade cronológica ao início do tratamento (anos)	
		Média	DP
Masculino	2	8,8	1,8
Feminino	54	7,6	1,6
Total	56	7,7	1,6

DP= desvio padrão.

Tabela 4- Idade cronológica ao término do tratamento dos pacientes com PPC atendidos no SEP-HIJG, segundo o sexo.

Sexo	n	Idade cronológica ao término do tratamento (anos)	
		Média	DP
Masculino	2	11,5	1,4
Feminino	54	10,9	0,6
Total	56	10,9	0,7

DP= desvio padrão.

Tabela 5- Tempo de tratamento dos pacientes com PPC atendidos no SEP-HIJG, segundo o sexo.

Sexo	n	Tempo de tratamento (anos)	
		Média	DP
Masculino	2	2,7	0,3
Feminino	54	3,1	1,6
Todos	56	3,1	1,5

DP= desvio padrão.

Tabela 6- Idade óssea ao início do tratamento dos pacientes com PPC atendidos no SEP-HIJG, segundo o sexo.

Sexo	n	Idade óssea ao início do tratamento (anos)	
		Média	DP
Masculino	2	9,7	1,4
Feminino	54	9,6	4,6
Total	56	9,6	2,2

DP= desvio padrão.

Tabela 7- Idade óssea ao término do tratamento dos pacientes com PPC atendidos no SEP-HIJG, segundo o sexo.

Sexo	n	Idade óssea ao término do tratamento (anos)	
		Média	DP
Masculino	2	13,3	0,3
Feminino	54	11,9	0,6
Total	56	12	0,7

DP= desvio padrão.

Tabela 8- Diferença entre idade óssea no início do tratamento e idade cronológica no início do tratamento (idade óssea menos idade cronológica) dos pacientes com PPC atendidos no SEP- HIJG, segundo o sexo.

Sexo	n	Diferença entre IO e IC ao início do tratamento (anos)	
		Média	DP
Masculino	2	0,9	2,7
Feminino	54	1,9	1,2

DP= desvio padrão; IO= idade óssea; IC= idade cronológica.

Tabela 9- Diferença entre idade óssea no término do tratamento e idade cronológica no término do tratamento (idade óssea menos idade cronológica) dos pacientes com PPC atendidos no SEP- HIJG, segundo o sexo.

Sexo	n	Diferença entre IO e IC ao término do tratamento (anos)	
		Média	DP
Masculino	2	1,7	1,1
Feminino	54	1,1	0,7

DP= desvio padrão; IO= idade óssea; IC= idade cronológica.

Tabela 10- Altura no início do tratamento dos pacientes com PPC atendidos no SEP-HIJG, segundo o sexo.

Sexo	n	Altura no início do tratamento (cm)	
		Média	DP
Masculino	2	133,5	10,6
Feminino	54	129,8	11,5

DP= desvio padrão.

Tabela 11- Altura no término do tratamento dos pacientes com PPC atendidos no SEP-HIJG, segundo o sexo.

Sexo	n	Altura no término do tratamento (cm)	
		Média	DP
Masculino	2	153,5	2,8
Feminino	54	147,5	6,3

DP= desvio padrão.

Tabela 12- Altura alvo dos pacientes com PPC atendidos no SEP-HIJG, segundo o sexo.

Sexo	n	Altura-alvo (cm)	
		Média	DP
Masculino	2	176,5	4,9
Feminino	48	158,7	4,6

DP= desvio padrão; zAA= escore-z da altura alvo.

Tabela 13- Altura predita pelo método de Bayley-Pinneau no início do tratamento dos pacientes com PPC atendidos no SEP-HIJG, segundo o sexo.

Sexo	n	Altura BP no início do tratamento (cm)	
		Média	DP
Masculino	2	172,9	7,5
Feminino	50	155,2	10

DP= desvio padrão; BP= Bayley-Pinneau

Tabela 14- Altura predita pelo método de Bayley-Pinneau no término do tratamento dos pacientes com PPC atendidos no SEP-HIJG, segundo o sexo.

Sexo	Altura BP no término do tratamento (cm)		
	n	Média	DP
Masculino	2	180,2	5,9
Feminino	54	160,5	3,7

DP= desvio padrão; BP= Bayley-Pinneau.

Tabela 15- Diferença entre altura BP no término do tratamento e altura BP no início do tratamento dos pacientes com PPC atendidos no SEP-HIJG, segundo o sexo.

Sexo	Diferença entre altura BP no término do tratamento e altura BP no início do tratamento (cm)		
	n	Média	DP
Masculino	2	7,3	6,2
Feminino	50	5,6	5,5

DP= desvio padrão; BP= Bayley-Pinneau.

Tabela 16- Altura final dos pacientes com PPC atendidos no SEP-HIJG, segundo o sexo.

Sexo	Altura final (cm)						
	n	Média	DP	Mínimo	Mediana	Máximo	zAF (DP)
Masculino	2	171,2	1,7	170	171,2	172,5	-0,55 (0,1)
Feminino	54	160,7	5,6	148	159	176	0,04 (0,8)

DP= desvio padrão; zAF= escore-z da altura final.

Tabela 17- Idade cronológica na ocasião da altura final dos pacientes com PPC atendidos no SEP-HIJG, segundo o sexo.

Sexo	Idade cronológica na ocasião da altura final (anos)		
	n	Média	DP
Masculino	2	15,1	0,9
Feminino	54	14,2	0,8

DP= desvio padrão.

Tabela 18- Diferença entre altura final e altura no término do tratamento (altura final menos altura no final do tratamento) dos pacientes com PPC atendidos no SEP-HIJG, segundo o sexo.

Sexo	Diferença entre altura final e altura no término do tratamento (cm)		
	n	Média	DP
Masculino	2	17,7	1
Feminino	54	13,2	4,6

DP= desvio padrão.

Tabela 19- Diferença entre altura final e altura alvo (altura final menos altura alvo) dos pacientes com PPC atendidos no SEP- HIJG, segundo o sexo.

Sexo	Diferença entre altura final e altura alvo (cm)		
	n	Média	DP
Masculino	2	- 5,2	3,1
Feminino	48	2,4	5,3

DP= desvio padrão; zAF-zAA= escore-z da altura final menos escore-z da altura alvo.

Todos os pacientes foram tratados com GnRHa: Acetato de Leuprolida ou Triptorelina, ambos na dose de 3,75 mg intra muscular a cada 28 dias.

Seis meninas ficaram sem o cálculo da altura alvo por serem adotivas, e 4 pacientes do sexo feminino foram diagnosticadas com IO abaixo de 7 anos e por isso não apresentaram o cálculo da ABPI.

5 DISCUSSÃO

A puberdade precoce é uma condição que apresenta diversas e importantes conseqüências por afetar a criança e seus familiares. O impacto do desenvolvimento puberal provoca mudanças físicas e psicológicas, e em virtude do curso rápido e dinâmico da doença é necessário fazer o diagnóstico correto e sem atraso.²⁰

Uma das maiores conseqüências da puberdade precoce não tratada ou não diagnosticada é a diminuição da altura adulta.^{1, 12, 15} Por isso, o tratamento bem indicado traz benefícios aos pacientes acometidos. O uso de GnRHa é o tratamento de escolha^{1-2, 5-6, 11-12} e seu uso tem sido bem documentado desde 1981.^{44, 45} Por bloquear a atividade do EHHG, o GnRHa impede que a puberdade avance, evitando a continuidade de suas manifestações precoces. Isto possibilita o crescimento adequado e na faixa etária considerada normal para o desenvolvimento hormonal.⁴⁶

Meninos e meninas são acometidos de puberdade precoce em diferentes proporções sendo que há predominância da incidência no sexo feminino. Kappy *et al.*⁴⁷ em seu estudo sobre avanços no tratamento da puberdade precoce, relataram uma distribuição de acordo com o sexo da ordem de 3:1 (meninas:meninos). Cesario *et al.*² descrevem uma proporção de 10 meninas para cada menino em sua revisão de literatura. Bridges *et al.*⁴⁸ publicaram em seu estudo a respeito da incidência e etiologia de alterações precoces sexuais uma proporção de 23:1 em favor das meninas.

No presente estudo, o resultado foi ainda maior. A distribuição do número de meninas em comparação ao número de meninos foi da ordem de 27:1 (Tabela 1). Não há um consenso a respeito da distribuição entre os sexos. Sabe-se com certeza que o número de meninas acometidas é superior ao de meninos. Aguiar *et al.*⁴⁹ apresentaram em sua casuística de 265 pacientes a taxa de 89,4% de crianças do sexo feminino. No presente estudo, 96,4% eram meninas (Tabela 1).

Com relação à etiologia, a causa mais comum é idiopática.¹¹⁻¹³ No presente trabalho, 90,75% das pacientes femininas apresentaram puberdade precoce central de origem idiopática. Outros estudos chegam a relatar um percentual de 95%.^{1, 11} Carel *et al.*¹² publicaram que apenas 20% das meninas apresentam causas neurogênicas, atribuindo a

porcentagem de 80% para origem idiopática. Brown *et al.*⁶ comparou estudos e apresentou resultados que relatavam uma incidência de causa idiopática variando entre 69 - 98% para as meninas. No sexo masculino, a comparação entre estes estudos referiu que a puberdade precoce de origem idiopática entre os meninos variou de 0 a 60%.

Bertelloni *et al.*⁵⁰ em seu estudo composto apenas por pacientes do sexo masculino, publicou que 55,6% dos seus pacientes apresentaram etiologia neurogênica contra 44,4% de causa idiopática.

No presente estudo, cem por cento dos meninos apresentaram causa neurogênica. Este resultado está em discordância com a literatura. O fato de haver apenas dois meninos nesta casuística provavelmente é a razão deste resultado.

Quanto à idade cronológica de início do tratamento (ICI), este estudo encontrou a média de $7,6 \pm 1,6$ anos para as meninas e $8,8 \pm 1,8$ anos para os meninos (Tabela 3). A idade cronológica de término do tratamento (ICT) ficou na média de $10,9 \pm 0,6$ anos nas meninas e $11,5 \pm 1,4$ anos nos meninos (Tabela 4). O tempo médio de tratamento no presente trabalho ficou em $3,1 \pm 1,6$ anos para as meninas e $2,7 \pm 0,3$ anos para os meninos (Tabela 5).

Heger *et al.*²⁹ avaliaram 50 meninas com relação a altura final, mudanças corporais, função reprodutiva e densidade mineral óssea. Semelhantemente ao presente trabalho, das 50 meninas que compunham a casuística, noventa por cento apresentavam puberdade precoce central idiopática e a ICI ficou em $6,2 \pm 2$ anos, enquanto que a ICT foi de 11 anos. O tempo de tratamento, em média, para estas meninas foi de 4,8 anos. A diferença entre a média de ICI foi primordial para quantificar o tempo de tratamento, já que o mesmo deve ser feito até a idade considerada normal para desenvolvimento da puberdade fisiológica, onde se espera que o organismo assuma o controle hormonal. Por isso a média de idade cronológica ao término do tratamento foi semelhante para as meninas entre o presente estudo e o estudo supracitado.

Adan *et al.*⁵¹ avaliaram meninas com puberdade precoce central e obtiveram em seu trabalho uma média de $7,9 \pm 0,2$ anos para a ICI. No término a média foi de $10,8 \pm 0,2$ anos e o tempo de tratamento ficou em média 2,9 anos. Estes resultados são semelhantes aos encontrados pelo presente estudo.

Bertelloni *et al.*⁵⁰ publicaram em seu estudo com nove pacientes italianos do sexo masculino que a ICI foi de $6 \pm 1,8$ anos. Já Carel *et al.*⁵² em um estudo multicêntrico na França, encontraram em seus oito pacientes do sexo masculino a média de $9,1 \pm 1,7$ anos para ICI, e $13,8 \pm 1,8$ anos em média ao término do tratamento levando a um tempo de tratamento

médio de $4,7 \pm 1,8$ anos. A explicação para a diferença na média de idade ao término do tratamento entre meninos e meninas se deve ao fato de que os meninos iniciam a puberdade mais tardiamente podendo levar o tratamento mais adiante. Carel *et al.*⁵² explicam que por se tratar de um estudo multicêntrico, houve grande variabilidade entre os médicos quanto a decisão de interrupção do tratamento, e cita ainda que a falta de guidelines precisos na questão que refere ao tempo de tratamento e o momento de interrupção do mesmo afeta os resultados do estudo.

A avaliação da idade óssea é fundamental para o diagnóstico de puberdade precoce e costuma estar elevada.^{1, 6, 12} No presente estudo a média de IO no início do tratamento (IOI) foi de $9,6 \pm 4,6$ anos para as meninas e $9,7 \pm 1,4$ anos para os meninos (Tabela 6). A idade óssea ao término do tratamento (IOT) teve valores médios de $11,9 \pm 0,6$ anos nas meninas e $13,3 \pm 0,3$ anos nos meninos (Tabela 7).

No presente trabalho, encontramos uma diferença média entre a IOI e ICI de $1,9 \pm 1,2$ anos para as meninas e $0,9 \pm 2,7$ anos para os meninos (Tabela 8). Ao término do tratamento esta diferença foi de $1,1 \pm 0,7$ anos nas meninas e $1,7 \pm 1,1$ anos nos meninos (Tabela 9).

Klein *et al.*³⁶ apresentaram em seu estudo com meninos e meninas para avaliar a melhora da altura final em paciente com puberdade precoce central após uso de GnRHa, uma IOI média de $10 \pm 2,7$ anos em meninas e $10,3 \pm 3,8$ anos em meninos, resultado semelhante entre os sexos. Mas mesmo com o tratamento adequado para ambos os sexos, o estudo mostrou que a IOT média nas meninas foi de $12,8 \pm 1,1$ anos e $14,4 \pm 1,3$ anos nos meninos. Mostrando a dificuldade de frear o aumento da IO em meninos, também presenciada neste trabalho. Carel *et al.*⁵² também chegou a mesma conclusão em seu estudo, a média de IOI foi de $10,1 \pm 1,5$ anos nas meninas e $11,6 \pm 1,7$ anos nos meninos e a IOT média foi de $12,2 \pm 0,8$ anos nas meninas e $14,3 \pm 0,7$ anos nos meninos.

No presente estudo, a diferença média entre a IOI e ICI e também a diferença média entre a IOT e ICT demonstram que as pacientes tiveram uma redução na diferença entre IO/IC, provando que o tratamento com GnRHa permitiu que a IO tivesse um avanço menor que a IC. O mesmo não aconteceu com os meninos, onde observamos que a IO avançou mais do que a IC.

Esta situação não foi encontrada por Carel *et al.*⁵² que acharam a diferença entre IOI e ICI nas meninas em média de 2,6 anos e nos meninos 2,5 anos. A diferença entre IOT e ICT foi de 1 ano para as meninas e 0,5 ano para os meninos. O fato de haver apenas 0,5 ano de

diferença entre a IOT e ICT nos meninos talvez se deva a IO inicial destes pacientes que foi em média $11,6 \pm 1,7$ anos, configurando um padrão já avançado em casos de puberdade precoce.

No que diz respeito à altura ao início do tratamento (AIT) e altura ao término do tratamento (ATT), o presente estudo encontrou médias de $133,5 \pm 10,6$ cm nos meninos e $129,8 \pm 11,5$ cm nas meninas para AIT (Tabela 10). Já a ATT teve médias de $153,5 \pm 2,8$ cm para os meninos e $147,5 \pm 6,3$ cm para as meninas (Tabela 11).

Bertelloni *et al.*⁵⁰ encontraram uma média de $120,6 \pm 12,3$ cm para AIT nos meninos de sua casuística, uma média muito abaixo do presente estudo. Porém, deve-se ressaltar a diferença entre a média de ICI entre os dois estudos. Enquanto no estudo de Bertelloni *et al.*⁵⁰ os meninos começaram o tratamento aos $6 \pm 1,8$ anos, no presente trabalho os meninos iniciaram o tratamento com $8,8 \pm 1,8$ anos.

Em seu estudo com 76 crianças japonesas que apresentaram puberdade precoce central, Tanaka *et al.*⁵³ encontraram uma AIT média de $129,1 \pm 12,4$ cm para as meninas. Este resultado é semelhante ao do presente trabalho e ao se comparar a ICI entre os estudos, encontramos outra semelhança. A média neste estudo foi de $7,6 \pm 1,5$ anos, enquanto as meninas japonesas tinham média de $7,7 \pm 2,2$ anos ao iniciarem o tratamento. Isto porque quanto mais jovem é a média de idade no início do tratamento, menor também será a média da altura inicial dos pacientes a serem avaliados. No estudo japonês a ATT média nas meninas foi de $146,7 \pm 6,8$ cm (resultado que se aproxima do presente estudo) e nos meninos $157,5 \pm 11,7$ cm. Aguiar *et al.*⁴⁹ publicaram uma média de ATT muito semelhante ao presente trabalho em sua casuística composta por meninas brasileiras, o resultado foi de $147,7 \pm 5,8$ cm.

Alguns métodos foram desenvolvidos para se tentar prever a altura adulta de cada indivíduo. Entre estes métodos, dois se destacam e são os mais utilizados. A altura alvo (AA) é um deles. Ela apenas coloca a criança diante de uma tendência, comparando-a com as alturas dos pais. Seu cálculo é feito somando-se a altura materna com a altura paterna e à esta soma devemos adicionar a constante 13, se o paciente for masculino, ou subtrair a constante 13, se o paciente for feminino. Ao final, faz-se a divisão por 2 e o resultado será a altura alvo do paciente.⁴⁰ O outro método é a altura predita por Bayley-Pinneau (ABP).^{37, 38} Este método utiliza tabelas de constantes criadas por seus autores, que se baseiam na avaliação da idade óssea pelo Atlas desenvolvido por Greulich e Pyle.⁵⁴ A altura da criança deve ser dividida por estas constantes, e o resultado é a previsão da altura futura. Na maioria dos estudos, o cálculo

pelo método de Bayley-Pinneau é feito no início e término do tratamento, utilizando a estatura da criança em cada um destes momentos.

No presente estudo, a média de altura alvo (AA) foi de $176,5 \pm 4,9$ cm para os meninos e $158,7 \pm 4,6$ cm para as meninas (Tabela 12).

Existem muitos estudos apresentando resultados quanto à média de AA de seus pacientes. Brown *et al.*⁶ afirma que os pacientes tratados por puberdade precoce são um grupo heterogêneo e por isso os mais diferentes resultados são apresentados para as variáveis estudadas. Não é diferente no caso da altura alvo. Oostdijk *et al.*⁵⁵ em seu estudo sobre a avaliação de altura final em crianças holandesas com puberdade precoce central publicou a média de AA em meninos de 178 cm numa amostra de 5 meninos, enquanto que nas meninas a média foi de 168,7 cm em 31 meninas, já Galluzzi *et al.*⁵⁶ relataram uma média de 174,5 cm nos 11 meninos que compunham sua casuística e nas 22 meninas que foram inseridas no mesmo estudo, a média ficou em 163,5 cm. Carel *et al.*⁵⁷ analisaram 8 meninos e obtiveram uma média de 171,8 cm. Nas meninas a média foi de 160,1 cm em 58 meninas avaliadas, números muito próximos à amostra do presente estudo em pacientes femininas. Kauli *et al.*⁵⁸ apresentaram uma média ainda mais próxima ao presente trabalho. Em seu estudo a média de AA nas meninas foi de 157,7 cm em 48 pacientes.

No que diz respeito à altura predita pelo método de Bayley-Pinneau no início do tratamento (ABPI) e ao término (ABPT), neste estudo a ABPI foi de $155,2 \pm 10$ cm para as meninas e $172,9 \pm 7,5$ cm para os meninos (Tabela 13). E a ABPT foi em média de $160,5 \pm 3,7$ cm para as meninas e $180,2 \pm 5,9$ cm nos meninos (Tabela 14).

Arrigo *et al.*⁵⁹ encontraram, para as 71 meninas italianas em seu estudo sobre fatores que afetam a altura final em pacientes do sexo feminino com puberdade precoce central e tratadas com GnRHa, valores semelhantes ao presente trabalho. A média de ABPI foi de $155,5 \pm 7$ cm e para ABPT o resultado foi de $160,7 \pm 6,7$ cm. Klein *et al.*³⁶ encontraram ABPI média de $149,3 \pm 9,6$ cm e ABPT de $161,2 \pm 8,9$ cm para as 80 meninas americanas presentes em seu estudo.

Em relação aos 18 meninos pertencentes à mesma casuística, Klein *et al.*³⁶ observaram a média de ABPI de $156,1 \pm 14,2$ cm e a ABPT de $173,7 \pm 11,6$ cm. Estes resultados são diferentes aos do presente estudo, especialmente em relação a ABPI. Oostdijk *et al.*⁵⁵ encontraram valores médios mais próximos em seus 5 meninos. A ABPT, em seu trabalho, para os garotos holandeses foi de 177,4 cm. No estudo de Paul *et al.*³³ a média para

ABPI foi de 172,8 cm nos 6 meninos que compunham sua casuística, muito semelhantes ao presente estudo.

A diferença entre a ABPT e ABPI (ABPT menos ABPI) também é um parâmetro importante para avaliação do tratamento. No presente trabalho a média foi de $7,3 \pm 6,2$ cm para os meninos e $5,6 \pm 5,5$ cm para as meninas (Tabela 15). O resultado positivo para cada sexo indica que o tratamento fez aumentar a expectativa da previsão de altura final.

Resultados positivos foram encontrados na maioria dos trabalhos publicados na literatura. Heger *et al.*²⁹ apresentaram números semelhantes ao presente estudo para as meninas. As 50 meninas de sua casuística apresentaram média de $5,9 \pm 8,5$ cm de diferença entre ABPT e ABPI. Bertelloni *et al.*⁶⁰ em estudo avaliando apenas meninas, encontrou uma média de 5 cm nas 14 meninas italianas de sua casuística. Oostdijk *et al.*⁵⁵ encontraram um valor menor para as meninas, a média em seu estudo ficou em 3,4 cm.

Com relação aos meninos, Klein *et al.*³⁶ encontraram uma diferença muito maior para os 18 meninos analisados em seu estudo, a diferença entre ABPT e ABPI para eles ficou em 17,6 cm. Carel *et al.*⁵² encontraram valores menores em seu trabalho, a média dos meninos foi de apenas 1,1 cm.

No que diz respeito à altura final (AF), o presente estudo encontrou para as meninas a média de $160,7 \pm 5,6$ cm e para os meninos a média foi de $171,2 \pm 1,7$ cm (Tabela 16).

Heger *et al.*²⁹ encontraram valores muito semelhantes para as meninas em comparação ao presente trabalho no que diz respeito a AF, as 50 pacientes femininas chegaram a média de $160,6 \pm 8$ cm. Antoniazzi *et al.*⁶² também apresentaram resultados próximos, sua média também foi de $160,6 \pm 5,7$ cm para as meninas. Paul *et al.*³³ relataram uma média de $160,5 \pm 6,6$ cm para as pacientes femininas de seu estudo. Mul *et al.*⁶³ apresentou os resultados de 162,5 cm em 87 meninas holandesas após um estudo multicêntrico naquele país. Bouvattier *et al.*²⁶ chegaram a média de $157,6 \pm 3,9$ cm em 20 meninas que participaram de seu estudo.

Nos meninos, os resultados são mais variáveis do que nas meninas. Oostdijk *et al.*⁵⁵ apresentou uma altura final média nos meninos de 171,5 cm. Semelhante resultado apresentou o presente trabalho. Rizzo *et al.*⁶⁴ estudaram 12 meninos com puberdade precoce central e obtiveram uma média de $176,1 \pm 6,1$ cm para AF, número considerado alto. Galluzzi *et al.*⁵⁶ também relataram uma média alta para os pacientes do sexo masculino, o resultado foi de 175,5 cm. Lazar *et al.*⁶⁵ encontrou uma média de $172,2 \pm 7$ cm em seu estudo destinado a avaliar a ação dos análogos e seus efeitos sobre a AF. Mul *et al.*⁶³ apresentou resultados

excelentes com as meninas em seu trabalho, porém a altura final dos meninos ficou um pouco abaixo dos demais estudos com média de 170,8 cm.

A organização mundial de saúde (OMS) recomenda que para a análise de crescimento de uma população, esta seja comparada aos dados de uma amostra de referência, como a obtida do National Center of Health Statistics/Center for Disease Control and Prevention (NCHS/CDC) de 2000. Esta comparação pode ser feita utilizando-se várias escalas, sendo que as mais comuns são as de percentil e escore z.

O escore z é definido como o número de desvios padrão (DP) que o dado obtido está afastado de sua média de referência.⁶¹ A OMS define como adequado a criança situada entre -2 e +2 DP da média para aquela idade. Optamos por transformar a AF em escore-z para comparar os resultados com os dados da literatura.

Neste estudo, a média de escore-z para AF (zAF) nas meninas ficou em $0,04 \pm 0,8$ desvios padrão da média. Nos meninos o valor encontrado foi de $-0,55 \pm 0,1$ desvios padrão da média (Tabela 16).

O escore-z também foi calculado em alguns trabalhos na literatura. Klein *et al.*³⁶ encontraram valores de zAF semelhantes entre os sexos. A média masculina foi de $-0,8 \pm 1,3$, e a feminina foi de $-0,6 \pm 1,2$. O presente estudo apresentou valores diferentes (zAF nas meninas = $0,04 \pm 0,8$ e zAF nos meninos = $-0,55 \pm 0,1$). Bertelloni *et al.*⁶⁰ apresentaram valores de zAF no sexo feminino de $-0,1 \pm 0,8$. Este valor está mais próximo a média feminina do presente trabalho. Bertelloni *et al.*⁵⁰ em outro estudo, destinado a avaliar a altura final de meninos com puberdade precoce central e que foram tratados com GnRH α , encontrou um zAF de $-0,4 \pm 1,1$. Valores muito próximos à este estudo.

Calculamos também a idade cronológica na ocasião da AF. Nos pacientes do sexo masculino, a média foi de $15,1 \pm 0,9$ anos, enquanto que nas meninas a média foi de $14,2 \pm 0,8$ anos (Tabela 17). Carel *et al.*⁵² encontraram uma média de idade maior. As meninas de seu estudo alcançaram a AF aos $15,3 \pm 1,4$ anos e os meninos aos $17,2 \pm 1$ anos. Bertelloni *et al.*⁵⁰ em seu estudo avaliando apenas meninos, apresentaram uma média de $16,7 \pm 1,5$ para os seus pacientes. Em outro trabalho, os mesmos autores avaliaram apenas meninas, neste caso, as pacientes alcançaram a altura final em média aos $13,6 \pm 0,8$ anos.⁶⁰ Tanaka *et al.*⁵³ encontraram em seu estudo com crianças japonesas a média de $15,1 \pm 1,2$ anos no sexo feminino e $16,5 \pm 1,2$ anos no sexo masculino.

A idade cronológica média na ocasião da altura final foi variável entre os estudos. Isto porque além dos aspectos peculiares de cada população, há diferentes condutas entre os

médicos quanto ao tempo de tratamento. Quanto maior o tempo de tratamento, maior será o retardo na idade óssea, e conseqüentemente, mais tarde o paciente alcançará a altura final. Porém, na literatura citada e discutida pelo presente trabalho, não foi encontrada uma relação entre maior tempo de tratamento e melhores resultados para altura final.

A diferença entre AF e ATT também foi calculada. O presente estudo encontrou a média de $17,7 \pm 1$ cm nos pacientes do sexo masculino e $13,2 \pm 4,6$ cm nas pacientes femininas (Tabela 18).

Carel *et al.*⁵² encontraram uma diferença menor. Em seu trabalho, a média feminina ficou em $11,1 \pm 4,7$ cm e a média masculina ficou em $9,9 \pm 3,3$ cm. Isto se deve a diferença entre os dois estudos com relação à idade cronológica média ao término do tratamento. Os pacientes do presente trabalho terminaram o tratamento antes (meninas com média de $10,8 \pm 0,6$ anos e meninos com $11,5 \pm 1,4$ anos), enquanto que no estudo comparado a média ficou em $11,2 \pm 1$ anos para as meninas e $13,8 \pm 1,5$ anos para os meninos. Quanto mais tardio o término do tratamento, mais alta criança estará e, por conseguinte, a diferença entre AF e ATT será menor. Os meninos tendem a crescer mais em valores absolutos, isto explica porque esta diferença é menor nos meninos no estudo comparado. No presente estudo, a diferença entre AF e ATT é menor nas meninas. Quanto mais tempo houver de tratamento, mais os meninos irão crescer em valores absolutos comparados às meninas, por isso a diferença entre AF e ATT tende a ser cada vez menor nos meninos e não tão menor nas meninas.

Neste trabalho, a diferença entre AF e altura alvo (AA) foi de $-5,2 \pm 3,1$ cm nos meninos e $2,4 \pm 5,3$ cm nas meninas (Tabela 19). Os resultados desta diferença são os mais variados na literatura, tanto para meninos, quanto para meninas. Oostdijk *et al.*⁵⁵ encontrou uma média semelhante ao presente estudo. Em seu trabalho, a diferença é de $-6,5$ cm nos pacientes do sexo masculino. Mul *et al.*⁶³ ficaram ainda mais aquém da altura alvo. A média apresentada para os meninos foi de $-8,2$ cm. Já Rizzo *et al.*⁶⁴ relataram que os 12 meninos que compunham sua casuística alçaram uma média de AF que ficou acima $1,9$ cm da AA.

Arrigo *et al.*⁵⁹, estudando apenas pacientes do sexo feminino, encontraram uma média semelhante ao presente trabalho, o resultado foi $2,8 \pm 6,6$ cm. Kauli *et al.*⁵⁸ encontraram uma média de $1,9$ cm para as meninas. Na literatura, também existem muito trabalhos nos quais as meninas não conseguiram atingir a média de AA. Bertelloni *et al.*⁶⁰ publicaram que a diferença entre AF e AA foi de $-2,9$ cm. Para Galluzzi *et al.*⁵⁶ a diferença foi ainda mais significativa, a média das pacientes do sexo feminino foi de -5 cm.

Partsch *et al.*²⁰ descreve que aproximadamente 40% dos pacientes com PPC irão alcançar sua altura alvo e mais de 90% terão uma altura final maior que 150 cm.

Apesar dos resultados variáveis apresentados pelos diversos estudos na literatura, é importante frisar a importância do tratamento com GnRHa. Pois através do diagnóstico e tratamento precoces possibilita-se que estas crianças atinjam uma altura final mais adequada e tenham uma adaptação psico-social melhor.

Haja vista os resultados benéficos com o tratamento é dever do médico estar atento aos sinais de puberdade precoce, saber reconhecê-los e dar importância ao quadro. A investigação da etiologia do processo pode muitas vezes salvar a vida da criança e a instituição do tratamento em tempo oportuno possibilitará a melhoria de sua estatura e trará efeitos positivos em sua auto estima. Estas simples medidas melhoram a qualidade de vida do paciente, e este sempre deve ser o objetivo principal de todo médico.

6 CONCLUSÕES

- 1 A média de AF foi de 171,2 cm no sexo masculino e 160,7 cm no sexo feminino.
- 2 Há predomínio da PPC em pacientes do sexo feminino (27:1). A porcentagem de meninas foi de 96,4 % e destas 90,75 % apresentaram etiologia idiopática.
- 3 A ICI média foi de 8,8 anos para os meninos e 7,6 anos para as meninas, enquanto que a ICT foi de 11,5 anos nos pacientes do sexo masculino e 10,8 anos em pacientes do sexo feminino.
- 4 A IOI dos pacientes masculinos ficou em média de 9,7 anos e nas pacientes femininas ficou em 9,6 anos. A IOT teve médias de 13,3 anos nos meninos e 11,9 anos nas meninas.
- 5 O tempo de tratamento foi em média de 2,7 anos nos meninos e 3,1 anos nas meninas.
- 6 As pacientes do sexo feminino atingiram a AF com idade cronológica média de 14,2 anos, enquanto que os pacientes masculinos alcançaram aos 15,1 anos.
- 7 As medicações utilizadas foram o Acetato de Leuprolida ou Triptorelina, na dose de 3,75mg e com intervalos de 28 dias.
- 8 A diferença entre altura final (AF) e altura alvo (AA) no sexo masculino foi de -5,2 cm e nas meninas foi de 2,4 cm.
- 9 O zAF no sexo masculino ficou em -0,55, e no sexo feminino, o resultado foi de 0,04.

REFERÊNCIAS

1. Klein KO. Precocious puberty: who has it? Who should be treated? *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*. 1999 Feb;84(2):411-4.
2. Cesario SK, Hughes LA. Precocious puberty: a comprehensive review of literature. *J Obstet Gynecol Neonatal Nurs*. 2007 May-Jun;36(3):263-74.
3. Marshall WA, Tanner JM. Variations in the pattern of pubertal changes in girls. *Archives of disease in childhood*. 1969 44,291–303.
4. Marshall WA, Tanner JM. Variations in the pattern of pubertal changes in boys. *Archives of disease in childhood*. 1970 45,13–24.
5. Nield LS, Cakan N, Kamat D. A practical approach to precocious puberty. *Clinical pediatrics*. 2007 May;46(4):299-306.
6. Brown JJ, Warne GL. Growth in precocious puberty. *Indian journal of pediatrics*. 2006 Jan;73(1):81-8.
7. Herman-Giddens ME, Slora EJ, Wasserman RC, Bourdony CJ, Bhapkar MV, Koch GG, 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*. 1997 Apr;99(4):505-12.
8. Kaplowitz PB, Oberfield SE. Reexamination of the age limit for defining when puberty is precocious in girls in the United States: implications for evaluation and treatment. *Drug and Therapeutics and Executive Committees of the Lawson Wilkins Pediatric Endocrine Society*. *Pediatrics*. 1999 Oct;104(4 Pt 1):936-41.
9. Ng SM, Kumar Y, Cody D, Smith CS, Didi M. Cranial MRI scans are indicated in all girls with central precocious puberty. *Archives of disease in childhood*. 2003 May;88(5):414-8; discussion -8.
10. Stanhope R. Gonadotrophin-dependent [correction of dependant] precocious puberty and occult intracranial tumors: which girls should have neuro-imaging? *The Journal of pediatrics*. 2003 Oct;143(4):426-7.
11. Monte O, Longui CA, Calliari LEP. Puberdade precoce: dilemas no diagnóstico e tratamento. *Arquivos Brasileiros de Endocrinologia & Metabologia*. 2001. Mar;vol.45, n. 4, ISSN 0004-2730.
12. Carel JC, Lahlou N, Roger M, Chaussain JL. Precocious puberty and statural growth. *Human reproduction update*. 2004 Mar-Apr;10(2):135-47.
13. Cristiane Kochi CAL. Puberdade precoce. In: Osmar Monte CAL, Luis Eduardo Calliari, Cristiane Kochi, ed. *Endocrinologia para o pediatra*. São Paulo: Atheneu 2006:157-166.

14. Partsch CJ, Sippell WG. Pathogenesis and epidemiology of precocious puberty. Effects of exogenous oestrogens. Human reproduction update. 2001 May-Jun;7(3):292-30
15. Silva, ACCS, Adan LFF. Crescimento em meninos e meninas com puberdade precoce. Arquivos Brasileiros de Endocrinologia & Metabologia. 2003. Ago:vol.47, n. 4, ISSN0004-2730.
16. Damiani D. Diagnóstico Laboratorial da Puberdade Precoce. Arquivos Brasileiros de Endocrinologia & Metabologia, 2002. Fev:vol.46, n. 1, ISSN 0004-2730.
17. Lee PA. Central precocious puberty. An overview of diagnosis, treatment, and outcome. Endocrinology and metabolism clinics of North America. 1999 Dec;28(4):901-18, xi.
18. Soares JLMF, Pasqualotto AC, Rosa DD, Leite VRS, ed. *Métodos diagnósticos*. São Paulo: Artmed 2002:418-9.
19. Neely EK. Precocious puberty. International symposium on a current review of pediatric endocrinology. The Lawson Wilkins Pediatric Endocrine Society. Serono Symposia 1999;15-25.
20. Partsch CJ, Heger S, Sippell WG. Management and outcome of central precocious puberty. Clinical endocrinology. 2002 Feb;56(2):129-48.
21. Chalumeau M, Chemaitilly W, Trivin C, Adan L, Bréart G, Brauner R. Central precocious puberty in girls: an evidence-based diagnosis tree to predict central nervous system abnormalities. Pediatrics 2002;109:61-7.
22. Chemaitilly W, Trivin C, Adan L, Gall V, Sainte-Rose C, Brauner R. Central precocious puberty: clinical and laboratory features. Clinical endocrinology 2001;54:289-94.
23. Kornreich L, Horev G, Blaser S, Daneman D, Kauli R, Grunebaum M. Central precocious puberty: evaluation by neuroimaging. Pediatric radiology. 1995;25(1):7-11.
24. Gupta R, Ammini AC. Precocious puberty with pituitary gland hyperplasia: two cases in one family. Pediatric radiology. 1996. 26(6):418-20.
25. Kao SC, Cook JS, Hansen JR, Simonson TM. MR imaging of the pituitary gland in central precocious puberty. Pediatric radiology. 1992;22(7):481-4.
26. Bouvattier C, Coste J, Rodrigue D, Teinturier C, Carel JC, Chaussain JL, et al. Lack of effect of GnRH agonists on final height in girls with advanced puberty: a randomized long-term pilot study. The Journal of clinical endocrinology and metabolism. 1999 Oct;84(10):3575-8.
27. Tanner JM WR, Marshall WA, Healy MJR, Goldstein H. Assessment of skeletal maturity and prediction of adult height (TW2 Method). London: Academic Press. 1975.

28. Weise M, De-Levi S, Barnes KM, Gafni RI, Abad V, Baron J. Effects of estrogen on growth plate senescence and epiphyseal fusion. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. 2001 Jun 5;98(12):6871-6.
29. Heger S, Partsch CJ, Sippell WG. Long-Term Outcome after Depot Gonadotropin-Releasing Hormone Agonist Treatment of Central Precocious Puberty: Final Height, Body Proportions, Body Compositions, Bone Mineral Density and Reproductive Function. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism* 1999 Vol.84 N°.12.
30. Kaplan SL, Grumbach MM. Clinical Review 14: Pathophysiology and treatment of sexual precocity. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*.1990 71:785–789.
31. Conn PM, Crowley WF. Gonadotropin-releasing hormone and its analogs. *Annual review of medicine*. 1994. 45:391–405.
32. Kappy MS, Ganong CS. Advances in the treatment of precocious puberty. *Advances in pediatrics*. 1994. 41:223–261.
33. Paul D, Conte FA, Grumbach MM, Kaplan SL. Long-term effect of gonadotropin-releasing hormone agonist therapy on final and near-final height in 26 children with true precocious puberty treated at a median age of less than 5 years. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*. 1995. 80:546–551.
34. Weise M, Flor A, Barnes KM, Cutler GB, Jr., Baron J. Determinants of growth during gonadotropin-releasing hormone analog therapy for precocious puberty. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*. 2004 Jan;89(1):103-7.
35. Salerno M, Di Maio S, Gasparini N, et al. Central precocious puberty: a single blood sample after gonadotropin-releasing hormone agonist administration in monitoring treatment. *Hormone Research*.1998.50:205-11.
36. Klein KO, Barnes KM, Jones JV, Feuillean PP, Cutler GB, Jr. Increased final height in precocious puberty after long-term treatment with LHRH agonists: the National Institutes of Health experience. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*. 2001 Oct;86(10):4711-6.
37. Hintz RL. Issues in final height prediction. *Acta Paediatrica* 1996.417:51-2.
38. Longui CA. Determinação da idade óssea e previsão da estatura final. In: Osmar Monte CAL, Luis Eduardo Calliari, Cristiane Kochi, ed. *Endocrinologia para o pediatra*. São Paulo: Atheneu 2006:37-60.
39. Hoineff C. Baixa Estatura. In: Erika Paniago Guedes ROM, Alexander Koglin Benchimol, ed. *Endocrinologia*. Rio de Janeiro 2006:271-72.
40. Setian N, Kuperman H, Della Manna T, Damiani D, Dichtchekenian V. Análise crítica da previsão da altura final. *Arquivos Brasileiros de Endocrinologia & Metabologia*. 2003. Dez;vol.47, n. 6, ISSN 0004-2730.

41. Morcillo AM L-MS. SISCREs - Sistema de análise do crescimento. windows ed 2002.
42. Ministério da Saúde. Conselho Nacional de Saúde. Resolução n.196 de 10 out. 1996. Diretrizes e normas regulamentadoras de pesquisa envolvendo seres humanos. Diário Oficial da União 1996 out 16; n. 201, seção 1: 21082-5.
43. Ministério da Saúde. Conselho Nacional de Saúde (BR). Diretrizes e normas Regulamentadoras de pesquisa envolvendo seres humanos [publicação on-line capturada em 14 set. 2006: 8 telas]. Disponível em: <http://www.cepsh.ufsc.br>.
44. Crowley WF, Jr., Comite F, Vale W, Rivier J, Loriaux DL, Cutler GB, Jr. Therapeutic use of pituitary desensitization with a long-acting lhrh agonist: a potential new treatment for idiopathic precocious puberty. The Journal of clinical endocrinology and metabolism. 1981 Feb;52(2):370-2.
45. Comite F, Cutler GB, Jr., Rivier J, Vale WW, Loriaux DL, Crowley WF, Jr. Short-term treatment of idiopathic precocious puberty with a long-acting analogue of luteinizing hormone-releasing hormone. A preliminary report. The New England journal of medicine. 1981 Dec 24;305(26):1546-50.
46. Kelnar CJ, Stanhope R. Height prognosis in girls with central precocious puberty treated with GnRH analogues. Clinical endocrinology. 2002 Mar;56(3):295-6.
47. Kappy MS, Ganong CS. Advances in the treatment of precocious puberty. Advances in pediatrics. 1994;41:223-61.
48. Bridges NA, Christopher JA, Hindmarsh PC, Brook CG. Sexual precocity: sex incidence and aetiology. Archives of disease in childhood. 1994 Feb;70(2):116-8.
49. Aguiar AL, Couto-Silva AC, Freitas I, Cruz T, Rodrigues M, Adan LF. Puberdade precoce central idiopática em meninas no estado da Bahia. Arquivos Brasileiros de Endocrinologia & Metabologia. 2005 Ago;vol.49, n. 4, ISSN 0004-2730.
50. Bertelloni S, Baroncelli GI, Ferdeghini M, Menchini-Fabris F, Saggese G. Final height, gonadal function and bone mineral density of adolescent males with central precocious puberty after therapy with gonadotropin-releasing hormone analogues. European journal of pediatrics. 2000 May;159(5):369-74.
51. Adan L, Chemaitilly W, Trivin C, Brauner R. Factors predicting adult height in girls with idiopathic central precocious puberty: implications for treatment. Clinical endocrinology. 2002 Mar;56(3):297-302.
52. Carel JC, Roger M, Ispas S, Tondu F, Lahlou N, Blumberg J, et al. Final height after long-term treatment with triptorelin slow release for central precocious puberty: importance of statural growth after interruption of treatment. French study group of Decapeptyl in Precocious Puberty. The Journal of clinical endocrinology and metabolism. 1999 Jun;84(6):1973-8.

53. Tanaka T, Niimi H, Matsuo N, Fujieda K, Tachibana K, Ohyama K, et al. Results of long-term follow-up after treatment of central precocious puberty with leuporelin acetate: evaluation of effectiveness of treatment and recovery of gonadal function. The TAP-144-SR Japanese Study Group on Central Precocious Puberty. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*. 2005 Mar;90(3):1371-6.
54. Greulich WW, Pyle SI. Radiographic atlas of skeletal development of the hand and wrist. 2nd ed. Stanford: Stanford University Press, 1959.
55. Oostdijk W, Rikken B, Schreuder S, Otten B, Odink R, Rouwe C, et al. Final height in central precocious puberty after long term treatment with a slow release GnRH agonist. *Archives of disease in childhood*. 1996 Oct;75(4):292-7.
56. Galluzzi F, Salti R, Bindi G, Pasquini E, La Cauza C. Adult height comparison between boys and girls with precocious puberty after long-term gonadotrophin-releasing hormone analogue therapy. *Acta Paediatr*. 1998 May;87(5):521-7.
57. Carel JC, Chaussain JL. Gonadotropin releasing hormone agonist treatment for central precocious puberty. *Hormone research*. 1999;51 Suppl 3:64-9.
58. Kauli R, Galatzer A, Kornreich L, Lazar L, Pertzalan A, Laron Z. Final height of girls with central precocious puberty, untreated versus treated with cyproterone acetate or GnRH analogue. A comparative study with re-evaluation of predictions by the Bayley-Pinneau method. *Hormone research*. 1997;47(2):54-61.
59. Arrigo T, Cisternino M, Galluzzi F, Bertelloni S, Pasquino AM, Antoniazzi F, et al. Analysis of the factors affecting auxological response to GnRH agonist treatment and final height outcome in girls with idiopathic central precocious puberty. *European journal of endocrinology / European Federation of Endocrine Societies*. 1999 Aug;141(2):140-4.
60. Bertelloni S, Baroncelli GI, Sorrentino MC, Perri G, Saggese G. Effect of central precocious puberty and gonadotropin-releasing hormone analogue treatment on peak bone mass and final height in females. *European journal of pediatrics*. 1998 May;157(5):363-7.
61. Cristiane Kochi CAL. Critérios de avaliação do crescimento normal. In: Osmar Monte CAL, Luis Eduardo Calliari, Cristiane Kochi, ed. *Endocrinologia para o pediatra*. São Paulo: Atheneu 2006:31-6.
62. Antoniazzi F, Cisternino M, Nizzoli G, Bozzola M, Corrias A, De Luca F, et al. Final height in girls with central precocious puberty: comparison of two different luteinizing hormone-releasing hormone agonist treatments. *Acta Paediatr*. 1994 Oct;83(10):1052-6.
63. Mul D, Oostdijk W, Otten BJ, Rouwe C, Jansen M, Delemarre-van de Waal HA, et al. Final height after gonadotrophin releasing hormone agonist treatment for central precocious puberty: the Dutch experience. *J Pediatr Endocrinol Metab*. 2000 Jul;13 Suppl 1:765-72.

64. Rizzo V, De Sanctis V, Corrias A, Fortini M, Galluzzi F, Bertelloni S, et al. Factors influencing final/near-final height in 12 boys with central precocious puberty treated with gonadotrophin-releasing hormone agonists. Italian Study Group of Physiopathology of Puberty. *J Pediatr Endocrinol Metab.* 2000 Jul;13 Suppl 1:781-6.
65. Lazar L, Pertzalan A, Weintrob N, Phillip M, Kauli R. Sexual precocity in boys: accelerated versus slowly progressive puberty gonadotropin-suppressive therapy and final height. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism.* 2001 Sep;86(9):4127-32.

NORMAS ADOTADAS

Foi utilizada a Normatização para os Trabalhos de Conclusão de Curso de Graduação em Medicina, segundo a Resolução aprovada em Reunião do Colegiado do Curso de Graduação em Medicina em 17 de novembro de 2005.

ANEXO



Hospital Infantil Joana de Gusmão
Comitê de Ética em Pesquisa

PARECER CONSUBSTANCIADO N° 011/2007

NOME DO PROJETO: Altura final de pacientes que apresentaram puberdade precoce central	
PESQUISADOR: Eberson José de Sousa	
ORIENTADORA: Marilza Leal Nascimento	
INSTITUIÇÃO RESPONSÁVEL: HIJG	
DATA DO PARECER: 08/05/2007	REGISTRO NO CEP: 023/2007
GRUPO E ÁREA TEMÁTICA: Grupo III – 4.01	

DOCUMENTOS SOLICITADOS	SITUAÇÃO
1.FOLHA DE ROSTO	OK
2.PROJETO DE PESQUISA	OK
3.CURRÍCULO DO PESQUISADOR	OK
4.CARTA DE ENCAMINHAMENTO AO CEP	OK
5.TERMO DE COMPROMISSO ÉTICO	OK
6.CONCORDÂNCIA DO ORIENTADOR	Ok
7.CONCORDÂNCIA DO SERVIÇO	Serviço de Endocrinologia - OK
8.OFÍCIO ASSINADO PELA DIREÇÃO DO HIJG	OK
9.FÓRMULÁRIO DE AVALIAÇÃO ECONÔMICO FINANCEIRA	Isento
10.DECLARAÇÃO PARA FINS DE PUBLICAÇÃO	OK

CEP- HIJG - Rua Rui Barbosa, 152
Bairro Agronômica, Florianópolis, Santa Catarina
Fone: (48) 32519092

Registro aprovado no CONEP, conforme Carta Circular n° 168 CONEP/CNS/MS de 07 de março de 2005.
e-mail: cephijg@saude.sc.gov.br

OBJETIVOS**Geral**

Identificar a altura final (AF) de pacientes com Puberdade Precoce Central (PPC) atendidos no Serviço de Endocrinologia Pediátrica do HIJG.

Específicos

- Descrever aspectos epidemiológicos e clínicos;
- Identificar a idade das crianças no momento do diagnóstico e início do tratamento;
- Identificar o tempo de tratamento até a altura final;
- Identificar a idade cronológica dos pacientes quando atingida a altura final;
- Verificar a medicação utilizada para o tratamento;
- Comparar a altura final obtida pelo paciente com sua altura alvo e com os dados do NCHS/CDC (z-scores).

SUMÁRIO DO PROJETO

Estudo retrospectivo e descritivo, com busca de dados em prontuários de crianças atendidas no ambulatório de Endocrinologia Pediátrica do HIJG, de 1997 a 2007. Os pesquisadores pretendem identificar a altura final de pacientes com PPC e avaliar a eficácia do tratamento instituído, procurando reconhecer fatores que possam estar influenciando num resultado aquém do esperado.

JUSTIFICATIVA

O conhecimento gerado por esta pesquisa poderá avaliar a eficácia do tratamento instituído, esclarecer fatores que podem influenciar nos resultados e, desta forma, fornecer subsídios para otimizar a terapia destes pacientes.

CEP- HIJG - Rua Rui Barbosa, 152
Bairro Agronômica, Florianópolis, Santa Catarina
Fone: (48) 32519092

Registro aprovado no CONEP, conforme Carta Circular nº 168 CONEP/CNS/MS de 07 de março de 2005.
e-mail: cephijg@saude.sc.gov.br

METODOLOGIA

- | |
|--|
| <p>1. DELINEAMENTO – Retrospectivo, descritivo</p> <p>2. CÁLCULO E TAMANHO DA AMOSTRA – Todos os pacientes com PPC atendidos no ambulatório de Endocrinologia Pediátrica.</p> <p>3. PARTICIPANTES DE GRUPOS ESPECIAIS – Menores de 18 anos</p> <p>4. RECRUTAMENTO - Ambulatório do HIJG</p> <p>5. CRITÉRIOS DE INCLUSÃO / EXCLUSÃO – Adequadamente descritos</p> <p>6. ANÁLISE CRÍTICA DOS RISCOS – BENEFÍCIOS - Não descritos</p> <p>7. USO DE PLACEBO – Não se aplica</p> <p>8. MONITORAMENTO DA SEGURANÇA DOS DADOS – Adequados</p> <p>11. AVALIAÇÃO DOS DADOS - Adequados</p> <p>12. PRIVACIDADE E CONFIDENCIALIDADE – Adequadas</p> <p>13. ADEQUAÇÃO AS NORMAS E DIRETRIZES – Adequado</p> <p>14. CRONOGRAMA - OK</p> <p>15. ORÇAMENTO - OK</p> |
|--|

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE ESCLARECIDO (TCLE)
--

Comentário: Os pesquisadores justificam a não obtenção.

PARECER FINAL	APROVADO
----------------------	-----------------

- Conforme Resolução 196/92, capítulo III.2.h, o pesquisador deve apresentar ao CEP relatórios periódicos sobre o andamento da pesquisa e relatório final. Desta forma, seu primeiro relatório está previsto para novembro de 2007.
- Informamos que o presente parecer foi analisado e aprovado em reunião deste comitê, na data de 08/05/2007


JUCÉLIA MARIA GUEDERT Coordenadora do CEP-HIJG

Coordenadora do Comitê de Ética em Pesquisas - HIJG.

CEP- HIJG - Rua Rui Barbosa, 152
 Bairro Agrônômica, Florianópolis, Santa Catarina
 Fone: (48) 32519092

Registro aprovado no CONEP, conforme Carta Circular nº 168 CONEP/CNS/MS de 07 de março de 2005.

APÊNDICE**FICHA DE COLETA DE DADOS**

NOME (Iniciais):

NºPRONT.(Registro):

DATA NASCIMENTO:

PROCEDÊNCIA:

SEXO: () MASCULINO () FEMININO

IDADE AO DIAGNÓSTICO: ____ anos**IDADE CRONOLÓGICA NO INÍCIO DO TRATAMENTO:****IDADE CRONOLÓGICA NO TÉRMINO DO TRATAMENTO:****IDADE ÓSSEA NO INÍCIO DO TRATAMENTO:****IDADE ÓSSEA NO TÉRMINO DO TRATAMENTO:****ALTURA NO INÍCIO DO TRATAMENTO:**

Previsão de altura final no início do tratamento pelo Bayley-Pinneau:

ALTURA NO TÉRMINO DO TRATAMENTO:

Previsão de altura final no término do tratamento pelo Bayley-Pinneau:

ALTURA FINAL :**IDADE CRONOLÓGICA NA OCASIÃO DA ALTURA FINAL:**

ALTURA PAI:

ALTURA MÃE:

ALTURA ALVO:**EXAMES LABORATORIAIS AO DIAGNÓSTICO:**

FSH:

LH:

Estradiol:

EXAME DE IMAGENS AO DIAGNÓSTICO:

US:

RM:

Outro:

MEDICAÇÃO UTILIZADA E DOSES:

Tempo de tratamento:

TEMPO DE ACOMPANHAMENTO ATÉ ALTURA FINAL:

FICHA DE AVALIAÇÃO

A avaliação dos trabalhos de conclusão do Curso de Graduação em Medicina obedecerá os seguintes critérios:

- 1º. Análise quanto à forma ;
- 2º. Quanto ao conteúdo;
- 3º. Apresentação oral;
- 4º. Material didático utilizado na apresentação;
- 5º. Tempo de apresentação:
15 minutos para o aluno;
05 minutos para cada membro da Banca;
05 minutos para réplica

DEPARTAMENTO DE: _____

ALUNO: _____

PROFESSOR: _____

NOTA

1. FORMA

2. CONTEÚDO

3. APRESENTAÇÃO ORAL

4. MATERIAL DIDÁTICO UTILIZADO

MÉDIA: _____ (_____)

Assinatura: _____