



**UNIVERSIDADE FEDERAL DO CEARÁ
FACULDADE DE MEDICINA
PRÓ-REITORIA DE PESQUISA E PÓS-GRADUAÇÃO**

**AVALIAÇÃO ULTRA-SONOGRÁFICA DO EFEITO DA
TERAPIA SUPRESSIVA COM ANÁLOGO DE GnRH EM MENINAS
PORTADORAS DE PUBERDADE PRECOCE CENTRAL IDIOPÁTICA.
ESTUDO DE 18 CASOS**

Angela Clotilde Ribeiro Falanga e Lima

Fortaleza
2004

Angela Clotilde Ribeiro Falanga e Lima

AVALIAÇÃO ULTRA-SONOGRÁFICA DO EFEITO DA
TERAPIA SUPRESSIVA COM ANÁLOGO DE GnRH EM MENINAS
PORTADORAS DE PUBERDADE PRECOCE CENTRAL IDIOPÁTICA.
ESTUDO DE 18 CASOS

Dissertação apresentada ao Curso de Mestrado
em Tocoginecologia da Faculdade de Medicina
da Universidade Federal do Ceará como
requisito parcial para obtenção do Título de
Mestre.

Orientadora: Prof.^a Dr.^a Zenilda Vieira Bruno

Fortaleza
2004

Angela Clotilde Ribeiro Falanga e Lima

AVALIAÇÃO ULTRA-SONOGRÁFICA DO EFEITO DA
TERAPIA SUPRESSIVA COM ANÁLOGO DE GnRH EM MENINAS
PORTADORAS DE PUBERDADE PRECOCE CENTRAL IDIOPÁTICA.
ESTUDO DE 18 CASOS

Dissertação apresentada ao Curso de Mestrado em Tocoginecologia da Faculdade de Medicina da Universidade Federal do Ceará como requisito parcial para obtenção do Título de Mestre.

Aprovada em: 27 / 12 / 2004.

BANCA EXAMINADORA:

Prof.^a Dr.^a Zenilda Vieira Bruno - UFC
(Orientadora)

Prof. Dr. Carlos Augusto Alencar Júnior - UFC

Prof. Dr. Renan Magalhães Montenegro Júnior - UFC

Dedico este trabalho

*aos meus pais, **DANTE e DULCIMAR**, pela presença e dedicação em todos os momentos de minha vida;*

*ao meu marido, **TAUZER**, e meus filhos, **LUCAS** e **LARISSA**, que são a razão do meu viver;*

*às minhas tias **NISEMAR, IRISMAR** e **DORISMAR**, pelo amor, carinho e confiança que sempre me dedicam.*

AGRADECIMENTOS

Os meus sinceros agradecimentos a todos os que me auxiliaram e incentivaram na realização deste trabalho, em especial:

a **DEUS**, pelo dom da vida e por todas as graças concedidas e Jesus e Maria, que iluminam os meus caminhos e ajudam a superar todas as dificuldades da vida.

À Prof.^a Dr.^a Zenilda Vieira Bruno, orientadora desta dissertação, a quem devo os meus conhecimentos em Ginecologia Infanto-puberal quando trabalhei no ambulatório de Adolescente da Maternidade-Escola Assis Chateaubriand, da Universidade Federal do Ceará; pela sua amizade, disponibilidade, compreensão e incentivo em todos os momentos, o meu muito obrigado.

Ao Prof. Dr. Carlos Augusto Alencar Jr., pelo carinho e incentivo demonstrados, cuja dedicação ao ensino e à pesquisa é um exemplo a ser seguido.

À Prof.^a Rosa Salani Mota, pela sua inteligência, sugestões oportunas e análise estatística da pesquisa.

Aos Drs. Francisco Edson de Lucena Feitosa e Renan Magalhães Montenegro Júnior, pela valiosíssima colaboração na qualificação desta dissertação.

Ao Dr. Renan Montenegro, chefe do Ambulatório de Endocrinologia do Hospital Walter Cantídio e toda sua equipe, especialmente às Dr.^{as} Angela Delmiro e Eveline Gadelha, que me receberam com muito carinho e selecionaram e encaminharam as pacientes para os exames.

À Dr.^a Rita de Cássia Sena, chefe do Ambulatório de Puberdade Precoce do Instituto de Diabetes e Hipertensão, por tão bem me receber e contribuir na seleção das pacientes.

À Dr.^a Maria do Carmo Mota Seabra, a quem eu devo os meus conhecimentos em Ultrassonografia, pelo carinho, amizade, apoio e colaboração constantes.

Ao Prof. Dr. Eugênio Paccelli de Barreto Teles, coordenador do Mestrado em Tocoginecologia, pelo apoio e compreensão.

Às funcionárias do setor de ultra-som da Maternidade-Escola Assis Chateaubriand, Delma, Jesus e Magda, pela colaboração no atendimento, agendamento e organização dos exames, sem os quais estes não teriam sido viáveis.

Ao meu querido filho Lucas, que muitas vezes interrompeu seus estudos e brincadeiras para ajudar-me nas dificuldades com a tecnologia do computador.

Aos professores e colegas do mestrado, pelo companheirismo e apoio no decorrer do curso.

À Srta. Norma de Carvalho Linhares, diretora da Biblioteca de Ciências da Saúde da UFC e sua equipe, pelo apoio e colaboração.

À bibliotecária Eliene Moura, pela normalização deste trabalho.

Ao Prof. Vianney Mesquita pela revisão da língua portuguesa.

Às pacientes, o meu mais profundo respeito e gratidão.

A todos os que, de modo direto ou indireto, contribuíram para a realização desta dissertação, os meus sinceros agradecimentos.

“Os mestres ideais são os que se fazem de pontes, que convidam seus seguidores a atravessarem-nas, e, depois, tendo facilitado a travessia, desmoram-se com prazer, encorajando-os a criarem suas próprias pontes”

Nikos Kazantzakis

RESUMO

Puberdade precoce central em meninas é definida como desenvolvimento puberal causado pela ativação do eixo hipotálamo-hipófise-gonadal antes de 8 anos de idade. Nestas condições, a estimulação das gonadotrofinas produz aumento dos ovários e a secreção de estrogênio resulta em aumento uterino. O exame de ultrassom pélvico prova ser um método preciso e não invasivo na investigação da genitália interna de pacientes do sexo feminino. Ultra-sonografia pélvica foi sistematicamente realizada em 18 meninas com diagnóstico de puberdade precoce central idiopática para avaliar o impacto do tratamento com análogo de GnRH na genitália interna feminina. Antes e, em média, 3 meses após o início do tratamento, foram avaliados os volumes uterino e ovarianos, o diâmetro longitudinal do útero, eco endometrial e grau de maturidade de Tanner. Os nossos dados demonstraram que o útero e os ovários estão aumentados na época do diagnóstico. Após, aproximadamente 3 meses de terapia, ambos os volumes, uterino e ovarianos, reduziram seus valores, o comprimento do útero diminuiu e houve uma regressão quanto ao estágio puberal de Tanner. Quanto ao eco endometrial não houve mudança significativa. Os nossos resultados confirmam a ecografia pélvica como uma ferramenta confiável para investigação da genitália interna em meninas com puberdade precoce e como valioso método para avaliação da eficácia do tratamento com análogo de GnRH.

Palavras-chave: puberdade precoce, ultra-sonografia pélvica, análogo de GnRH.

ABSTRACT

Central precocious puberty in girls is defined as pubertal development caused by activation of the hypothalamic-pituitary-gonadal axis before 8 years old. In this condition, gonadotropin stimulation produces ovarian enlargement and estrogen secretion results in uterine enlargement. Pelvic ultrasound has proven to be an accurate and noninvasive technique for investigation of internal genitalia in female patients. Pelvic ultrasonography was systematically performed on 18 girls with idiopathic central precocious puberty to investigate the impact of treatment with gonadotropin-releasing hormone analogues on female internal genitalia. Before and after three months of treatment were evaluated ovarian and uterine volumes, uterine length, endometrial stripe and Tanner staging. Our data demonstrated that ovaries and uterus are enlarged at the time of diagnosis. Later, average 3 months of treatment, both ovarian and uterine volumes decreased, the uterine length decreased and the Tanner staging regressed. The endometrial echogenicity did not show changes. Our results confirmed pelvic ultrasonography as a reliable tool for investigation of internal genitalia in girls with precocious puberty and as a valid method for evaluation of the efficacy of treatment with gonadotropin-releasing hormone analogues.

Keywords: precocious puberty, pelvic ultrasonography, gonadotropin-releasing hormone analogues.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 - Desenvolvimento mamário de acordo com os estádios de Tanner	28
Figura 2 - Desenvolvimento dos pêlos pubianos de acordo com os estádios de Tanner	28
Figura 3 - Imagem ultra-sonográfica das medidas do ovário esquerdo	47
Figura 4 - Imagem ultra-sonográfica das medidas do útero	48
Figura 5 - Imagem ultra-sonográfica da espessura do eco endometrial	48

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 - Classificação e causas da puberdade precoce no sexo feminino	35
Tabela 2 - Análogos de GnRH usados no tratamento da PPC	53
Tabela 3 - Número de doses do análogo de GnRH administrado às pacientes do estudo	66
Tabela 4 - Volume uterino das pacientes do estudo antes e após a administração do análogo de GnRH	68
Tabela 5 - Diâmetro longitudinal uterino das pacientes do estudo antes e após a administração do análogo de GnRH	69
Tabela 6 - Volume ovariano (cm ³) das pacientes do estudo antes e após a administração do análogo de GnRH	70
Tabela 7 - Espessura do eco endometrial (mm) das pacientes do estudo antes e após a administração do análogo de GnRH	72

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

PP – puberdade precoce

GnRH – hormônio liberador das gonadotrofinas

DP – desvio-padrão

PPC – puberdade precoce central

HHG- hipotálamo-hipófise-gonadal

LH – hormônio luteinizante

FSH – hormônio folículo estimulante

SNC – Sistema Nervoso Central

NPY – neuropeptídeo hipotálamo Y

IGF-1 – fator de crescimento insulina-like

Gh – hormônio de crescimento

IGFBP – proteína ligadora do fator de crescimento insulina-like

DHEA – dehidroepiandrosterona

US – ultra-som

RIE – radioimunoensaio

IRMA – imunorradiométrico

IFMA – imunofluorimétrico

ICMA – imunoquimioluminométrico

IO – idade óssea

IC – idade cronológica

RM – ressonância magnética

HH – hamartoma hipotalâmico

V – volume

L – diâmetro longitudinal

T – diâmetro transversal

AP – diâmetro ântero-posterior

IM – intramuscular

SC – subcutânea

IN – intranasal

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO	14
2 REVISÃO DE LITERATURA	18
2.1 Puberdade normal	19
2.1.1 Modificações hormonais da puberdade	22
2.1.2 Modificações físicas da puberdade	25
2.2 Puberdade precoce	30
2.2.1 Definição	30
2.2.2 Classificação	33
2.2.3 Diagnóstico	36
2.2.3.1 Ultra-sonografia na puberdade precoce	45
2.2.4 Tratamento	51
3 OBJETIVOS	57
3.1 Objetivo geral	58
3.2 Objetivos específicos	58
4 METODOLOGIA	59
4.1 Desenho do estudo	60
4.2 População	61
4.3 Critérios para a seleção das pacientes	61
4.3.1 Critérios de inclusão	61
4.3.2 Critérios de exclusão	61

4.3.3 Variáveis estudadas	62
4.4 Análise estatística dos dados	63
5 RESULTADOS	65
6 DISCUSSÃO	73
7 CONCLUSÕES	80
REFERÊNCIAS	82
APÊNDICE	90
ANEXO	92

~~INTRODUÇÃO~~



1 INTRODUÇÃO

A puberdade é uma fase de desenvolvimento humano que compreende o período de transição entre a infância e a vida adulta, na qual ocorre uma seqüência de modificações neurológicas, hormonais e físicas que resultam na maturação sexual, permitindo ao organismo atingir sua forma e capacidade funcionais de adulto capacitado para a reprodução (MANIERI, 1998).

A maioria dos trabalhos sobre puberdade faz a descrição dos fenômenos físicos do crescimento e desenvolvimento antes de apresentar as considerações sobre a endocrinologia puberal. Talvez isto decorra do fato de que a compreensão dos fenômenos neuro-hormonais veio bem depois da descrição dos seus eventos morfológicos. Foi no fim dos anos de 1960 que a complexa fisiologia hormonal da puberdade começou a ser mais bem compreendida, sobretudo com o advento do radioimunoensaio que acelerou, nos anos de 1970, as pesquisas sobre os hormônios do eixo hipotálamo-hipófise-gonadal (HHG), até então dificilmente dosáveis.

Uma característica fundamental da puberdade é que os primeiros fenômenos físicos, como o aparecimento dos caracteres sexuais secundários, têm seu início somente algum tempo após ocorrerem as primeiras modificações hormonais. Estas modificações dizem respeito ao eixo HHG e também ao eixo hipotálamo-hipófise-adrenal e seus respectivos hormônios.

É preciso que este eixo passe por um longo caminho de maturação, que envolve mudanças no padrão (qualitativo e quantitativo) de secreção de seus

hormônios, antes que a secreção de seus hormônios sexuais pelas gônadas estimuladas atinja o nível crítico capaz de produzir, nos órgãos-alvos, mudanças que representarão os primeiros fenômenos físicos da puberdade. A maturação do eixo e a estimulação das gônadas prosseguirão durante toda a puberdade, até que a gametogênese e a conseqüente aquisição da fertilidade marquem o padrão adulto de funcionamento.

A compreensão da complexa fisiologia neuroendócrina do processo puberal, e das correlações entre as variações hormonais e os eventos somáticos, levaram à conceituação da puberdade não como um processo único, mas um conjunto de vários processos interligados e interdependentes.

Alguns hormônios (por exemplo, gonadotrofinas, hormônios sexuais, hormônio do crescimento) são objetos de mudanças acentuadas durante o período puberal; outros mostram pouca ou nenhuma variação. Na fisiologia hormonal da puberdade, entretanto, todos os hormônios são insubstituíveis pois, mesmo não estando alguns deles envolvidos diretamente na gênese dos eventos puberais, ajudam a manter um meio interno apropriado para o suporte do processo puberal propriamente dito. O papel do eixo HHG é, sem dúvida, preponderante neste processo.

Muitos autores identificam o início da adolescência com o advento da puberdade. A adolescência é marcada por um importante crescimento e desenvolvimento físico, cognitivo, afetivo, moral e social. O rápido e intenso crescimento físico que caracteriza o estirão da puberdade, num certo sentido, é análogo ao processo de modificações psicossociais.

Alterações durante o processo puberal e sua dimensão psicossocial são os principais motivos de consulta médica nesta faixa etária.

O crescimento antecipado dos caracteres sexuais acarreta importantes alterações no comportamento infantil. A criança sente-se rejeitada pelos companheiros da mesma idade, o que leva a se isolar. Às vezes, torna-se agressiva por não aceitar a transformação de seu corpo. A maturação psicológica não acompanha o desenvolvimento somático e fica exposta a um grave problema que é o estupro (KAPLOWITZ, 2002). Por outro lado, boa parte das crianças que iniciam prematuramente a puberdade apresenta evidências de perda progressiva da estatura final prevista (LONGUI; CALLIARI; MONTE, 2001).

O diagnóstico de puberdade precoce não se baseia somente no aparecimento de caracteres sexuais secundários, mas também na aceleração da velocidade de crescimento e no grau de maturação óssea, que leva finalmente à fusão epifisária e, em alguns casos, à baixa estatura (MERICQ, 2002).

A ultra-sonografia pélvica é um método valioso de diagnóstico em crianças e adolescentes com diferentes desordens endócrinas como puberdade precoce, amenorréia e hirsutismo. Além de ser um exame relativamente sem riscos, tem a vantagem de estabelecer o *status* da morfologia dos órgãos genitais internos no momento de sua realização, enquanto que os resultados dos testes hormonais podem demorar, às vezes, até uma semana, dependendo da técnica utilizada (IVARSSON; NILSSON; PERSSON, 1983).

O nosso trabalho enfoca a importância do diagnóstico e tratamento da puberdade precoce, enfatizando a propedêutica ultra-sonográfica como instrumento essencial no acompanhamento de seu curso clínico.

~~REVISÃO DE LITERATURA~~



2 REVISÃO DE LITERATURA

2.1 Puberdade normal

Puberdade não é um evento novo, faz parte de uma seqüência que começa na vida embrionária. A sucessão de modificações no eixo HHG, controlada por fatores neuroendócrinos, que ocorrerá nesta fase, será expressa fisicamente pelo surgimento de modificações corporais.

O processo puberal se desenvolve de forma bastante semelhante entre os dois sexos, sendo as diferenças mais acentuadas nos aspectos físicos e não hormonais. Essas transformações ocorrem como conseqüência do ressurgimento da estimulação episódica do hormônio liberador das gonadotrofinas-GnRH (também chamado de LHRH) pelo hipotálamo, resultando em um aumento da freqüência e da amplitude da liberação, também pulsátil, das gonadotrofinas hipofisárias, especialmente do hormônio luteinizante (LH) como também do hormônio folículo estimulante (FSH) (LEE, 1999).

A puberdade é caracterizada por um aumento na velocidade de crescimento e no aparecimento de notáveis mudanças somáticas. O início dessas mudanças antecede o aparecimento das características sexuais secundárias em poucos anos. Assim, a maturação sexual é consideravelmente um processo mais longo do que as mudanças visíveis, provocada por um marcado aumento dos hormônios gonadais (KULIN; MULLER, 1996).

Embora o principal determinante na cronologia da puberdade seja genético, outros fatores – tais como nutrição, saúde geral, localização geográfica, exposição à luz e fatores psicológicos – influenciam a idade de início e a velocidade de progressão da puberdade. Por exemplo, crianças com uma história familiar de puberdade ocorrendo cedo realmente tendem a ter puberdade mais cedo. Há uma correlação razoável entre as idades da menarca de mães e filhas e entre irmãs. Crianças que moram em baixas altitudes, em áreas urbanas, e crianças levemente obesas apresentam puberdade mais cedo do que as que moram em grandes altitudes, zonas rurais e possuem peso normal, respectivamente (SPEROFF; GLASS; KASE, 1991).

A complexidade das influências ambientais e psicológicas na puberdade são evidentes nas várias síndromes de privação na anorexia nervosa. O papel da quantidade dos constituintes corporais, como gordura ou proteína influenciando o início da puberdade, permanece hipotético (KULIN; MULLER, 1996). Meninas com baixo índice de gordura corporal possuem um retardo significativo na menarca (BLONDELL; FOSTER; DAVE, 1999). Estudos sugerem que meninas com excesso de peso entram na puberdade mais cedo do que meninas com peso normal (PARADIMITRION, 2001).

Atividade física excessiva durante a infância e adolescência pode atuar negativamente no crescimento e desenvolvimento puberais (ROGOL; CLARK; ROEMMICH, 2000). Grandes perdas de energia, como ocorre em dançarinas de balé e atletas de competição, também podem influenciar no tempo da maturidade sexual (KULIN; MULLER, 1996).

Estudos mostram que a deficiência de energia (falta de gordura) é acompanhada da supressão de hormônios do eixo reprodutivo. Ambas, anorexia nervosa e atividade física intensiva, estão associadas com redução dos níveis de gonadotrofinas (GALLER; SCHUSTER; KIESS, 2001).

Existe crescente evidência sugerindo a leptina como reflexo da quantidade de gordura do corpo e desencadeante da ativação puberal pelo hipotálamo (ONG; AHMED; DUNGER, 1999).

A leptina é um peptídeo de 16 kilodaltons, secretado pelas células gordurosas, os adipócitos. Circula no sangue, provavelmente ligada a uma família de proteínas carreadoras, e atua no Sistema Nervoso Central (SNC) regulando o comportamento da ingestão alimentar e o balanço energético. Interage com muitas moléculas mensageiras no cérebro. Ela suprime a ação do neuropeptídeo hipotalâmico Y (NPY). Um aumento na atividade do NPY tem um efeito inibitório no eixo das gonadotrofinas e representa um mecanismo direto na inibição da maturação sexual e da função reprodutiva em condições de má nutrição ou gasto energético. Visto que a leptina altera a liberação de NPY, uma secreção normal de leptina é necessária para o processo normal da função reprodutiva (HEYMSFIELD, 1997; KIESS *et al.* 2000) Uma elevação transitória nos níveis de leptina sinaliza o início da puberdade (AHMED *et al.*, 1999). A administração de leptina induz a redução do peso corporal, gordura corporal e restaura o eixo gonadal (DELEMARRE-VAN DE WAAL; VAN COEVERDEN; ENGELBREGT, 2002).

Uma leve obesidade está associada com ligeiro avanço na idade óssea e início mais cedo na puberdade. Teorias sob a ação da leptina e seu papel na

regulação do peso corporal, puberdade e fertilidade estão evoluindo rapidamente (NAKAMOTO, 2000).

Uma das marcas da puberdade é o estirão de crescimento da adolescência. A regulação hormonal do estirão de crescimento e as alterações na composição corporal dependem da liberação das gonadotrofinas, leptina, esteróides sexuais e hormônio de crescimento (ROGOL; ROEMMICH; CLARK, 2002).

2.1.1 Modificações hormonais da puberdade

O eixo HHG tem seu primeiro pico de ação durante os dois últimos trimestres da gestação (promovendo a diferenciação sexual) e na infância inicial torna-se hipofuncionante, assim se mantendo durante toda a infância (LEE, 1999).

A partir de 10 semanas de gestação, o GnRH está presente no hipotálamo e funcionalmente ativo depois de 20 semanas. A hipófise responde por meio da secreção de FSH e LH. Ao nascimento, os níveis de gonadotrofinas e hormônios sexuais são altos mas diminuem após poucos dias. Em resposta à queda dos níveis circulantes dos esteróides sexuais originários da placenta, os níveis de gonadotrofinas começam a elevar-se novamente na primeira semana de vida. As gonadotrofinas e os esteróides sexuais atingem um pico aos 2,3 meses de idade para depois caírem para níveis muito baixos por vários anos. A queda dos níveis de gonadotrofinas ocorre não somente em razão do mecanismo de *feedback* negativo mas também por um controle do SNC (LALWANI; REINDOLLAR; DAVIS, 2003).

A liberação do *feedback* do GnRH pulsátil e da inibição negativa central pré-puberis resulta em concentrações aumentadas de gonadotrofinas e esteróides sexuais (SPEROFF; GLASS; KASE, 1991). Inicialmente, esse aumento das gonadotrofinas ocorre somente no período noturno de um ciclo de 24 horas, sendo o ritmo diurno estabelecido próximo ao início da puberdade (WU *et al.*, 1991).

O início da puberdade é precedido pelo aumento noturno da secreção pulsátil do LH. Com o progresso do desenvolvimento puberal, o LH torna-se mensurável também durante o dia. Um aumento gradual na frequência e amplitude do pulso de LH é observado com o claro padrão diurno-noturno. No adulto, este padrão de secreção tem desaparecido (SCHROOR *et al.*, 1999).

Embora os hormônios secretados pelo eixo HHG sejam os primeiros moduladores das mudanças somáticas que aparecem na puberdade, outros hormônios também fazem parte.

Particularmente, o hormônio de crescimento é necessário para o completo efeito na indução de crescimento pelos esteróides gonadais. Este efeito é mediado pelas somatomedinas, principalmente o fator de crescimento insulina-like I (IGF-I). Durante a puberdade, este peptídeo atinge um pico aproximadamente três vezes maior do que a concentração no adulto. Esta mudança é secundária a um aumento do hormônio de crescimento, que resulta, por sua vez, da elevação da quantidade dos esteróides sexuais. Estes últimos podem estimular os fatores de crescimento diretamente na cartilagem (KULIN; MULLER, 1996).

Esteróides sexuais podem regular a sensibilidade à insulina; a progesterona e o estradiol aumentam a resistência à insulina. Mudanças na sensibilidade insulínica podem ter um impacto no eixo HHG. A diminuição da

sensibilidade à insulina pode acelerar a maturação do eixo, resultando em um desenvolvimento puberal mais cedo em meninas (GUERGIO *et al.*, 2003).

A puberdade está associada com mudanças na ação, secreção e sensibilidade da insulina, as quais são importantes para um desenvolvimento normal. Um crescimento normal na puberdade é resultado do aumento da secreção do hormônio de crescimento (GH) e do fator I de crescimento insulina-like (IGF-I). A insulina possui um importante papel na regulação da proteína ligadora do fator de crescimento insulina-like (IGFBP). A resistência à insulina, própria da puberdade, induz a uma hiperinsulinemia compensatória, a qual suprime os níveis circulantes de IGFBP-I. Os baixos níveis de IGFBP-I aumentam a biodisponibilidade da fração livre do IGF-I. Assim, o papel essencial da insulina no crescimento é efetuado diretamente via seu receptor e indiretamente pela modulação do sistema GH - IGF-I. (CAPRIO, 1999).

Os níveis de tiroxina não mudam com a puberdade, mas existe uma ação permissiva a respeito de um máximo crescimento linear. O hormônio da tireóide parece agir como primeiro estimulante da maturação óssea. Uma idade óssea atrasada, resultado da deficiência de tiroxina, também pode estar associada com um retardo na neuro-regulação do início puberal, contudo, sem razões explicáveis, o hipotireoidismo primário em crianças pode estimular as gonadotrofinas e, paradoxalmente, pode causar puberdade precoce com atraso da idade óssea (KULIN; MULLER, 1996).

O aumento da produção adrenal de substâncias fracamente androgênicas representado pelo aumento na circulação de dehidroepiandrosterona (DHEA) e sulfato de dehidroepiandrosterona (DHEA-S) e a excreção urinária de 17-cetoesteróides geralmente ocorre dois anos antes da ativação puberal pela secreção

gonadal dos esteróides sexuais. Os andrógenos adrenais não são necessários para o pico de crescimento puberal mas atuam no desenvolvimento de pêlos pubianos e axilares em meninas (KULIN; MULLER, 1996).

O excesso de glicocorticóides, endógeno ou exógeno, quase sempre está associado com diminuição da velocidade de crescimento e atraso puberal.

Os níveis de prolactina pouco mudam durante a infância, mas o aumento dos níveis de estrógenos causa incremento de seus níveis em meninas púberes. Provavelmente não possui nenhum papel sobre o início da maturação sexual (KULIN; MULLER, 1996).

2.1.2 Modificações físicas da puberdade

A puberdade é um estado fisiológico que leva à capacidade produtiva a partir da ovulação no sexo feminino. Alterações físicas importantes ocorrem durante esse processo, levando ao desenvolvimento dos caracteres sexuais secundários, alteração na massa muscular, na distribuição de gordura corporal e aceleração na maturação esquelética que culmina com a fusão das epífises e estatura final adulta (VASCONCELOS, 1992).

O curso da puberdade é extremamente variável, não só quanto ao início mas também quanto à duração. Em cerca de 50% das meninas, o fenômeno cursa 4 anos, em outras 18 meses ou até mesmo 5 anos (VASCONCELOS, 1992).

Durante a puberdade, os principais hormônios que influenciam o crescimento são o hormônio de crescimento e os esteróides sexuais gonadais,

ambos participantes do estirão de crescimento puberal (LOKE; VINER, 2003). O crescimento da criança é convencionalmente monitorado por uma série de medidas da altura do corpo (HERMANUSSEN *et al.*, 2002).

O crescimento estatural na infância é mediado basicamente pelo hormônio de crescimento. Com o advento da puberdade, a liberação de esteróides sexuais potencializa o efeito do hormônio de crescimento, levando ao estirão puberal que ocorre nas meninas entre 9,5 e 14 anos de idade, com média aos 12 anos, durando de 24 a 36 meses (WHEELER, 1991). A idade em que ocorre o pico de velocidade de crescimento é geralmente dentro de dois anos após o início da puberdade (LIU; WIKLAND; KARLBERG, 2000).

Após a primeira menstruação, o ganho médio de altura é de aproximadamente 7 cm (NAKAMOTO, 2000; BRAUNER, 2003).

Ao final de seu crescimento estatural, a menina terá atingido uma porcentagem de gordura corpórea em torno de 25%, o que equivale ao dobro de gordura adquirida pelos meninos. Ao contrário do ganho de gordura, a velocidade do crescimento muscular ocorre junto com o pico de velocidade de crescimento estatural e, entre 11 e 16 anos, as meninas apresentam um acréscimo de 50% na massa muscular, enquanto os meninos terão o dobro (KULIN; MULLER, 1996).

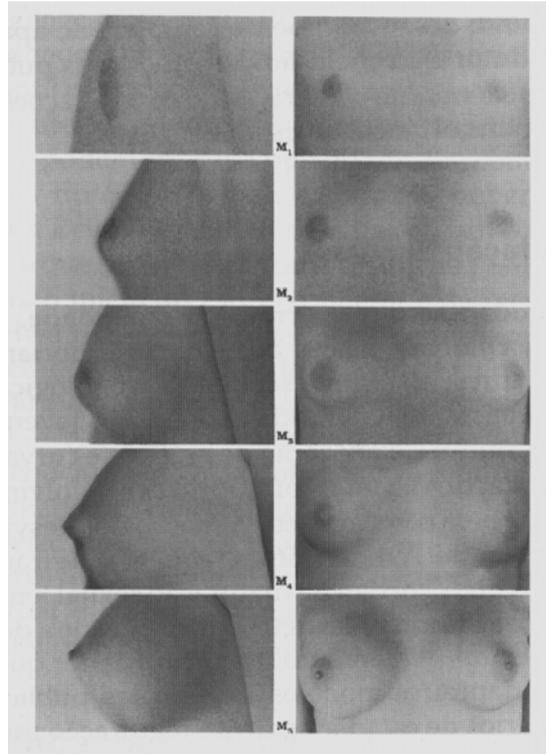
Na puberdade propriamente dita, ocorre maior crescimento dos grandes lábios, que se tornam mais pigmentados e enrugados. Os pequenos lábios também crescem e se tornam mais espessos. A vagina, que na infância media em torno de 5 cm, atinge de 10 a 12 cm próximos à menarca. A secreção vaginal torna-se mais copiosa e a flora vaginal inclui grande número de lactobacilos, responsáveis pela mudança do PH alcalino para ácido (MANIERI, 1998).

Os ovários da menina pré-púbere possuem aproximadamente 0,5 cm³ de volume. Seu volume aumentará gradualmente em resposta à ação das gonadotrofinas. Um volume de 1 cm³ ou mais indica ação gonadotrófica e, conseqüentemente, início da puberdade, fase na qual rapidamente atingirá um volume de 4 cm³ (MANIERI, 1998).

O útero é um órgão do aparelho reprodutor feminino que apresenta crescimento mais intenso durante a puberdade. Seu volume aumenta de 1 cm³ aos 7 anos de idade até cerca de 25 cm³ na época da menarca. O corpo uterino, que na infância é menor do que o colo, cresce mais, de forma a ter volume semelhante próximo da menarca e, ao fim da puberdade, atinge um tamanho três vezes maior do que o colo.

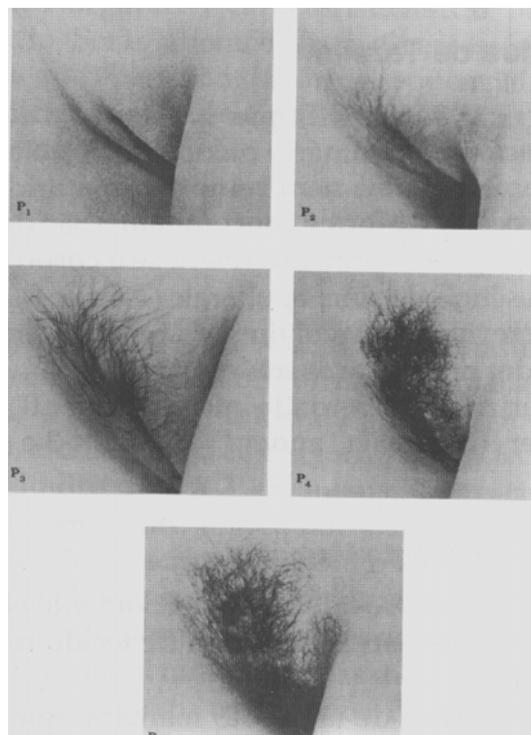
As mamas, sob ação estrogênica, crescem à custa de depósito de gordura e proliferação do estroma e dos ductos mamários. Em um segundo momento, ocorrerá o desenvolvimento de lóbulos e ácinos sob ação da progesterona (MANIERI, 1998).

Tanner e Marshall (1969) descreveram as mudanças puberais em uma escala de acordo com o desenvolvimento mamário e de pêlos pubianos nas meninas. Essa descrição baseia-se na evolução de crescimento mamário e dos pêlos pubianos separadamente, pois nem sempre a maturidade de ambos ocorre de forma concomitante. São descritos cinco estádios: o primeiro refere-se ao corpo infantil (Tanner I), o quinto descreve o desenvolvimento puberal completo e os três estádios intermediários caracterizam a puberdade inicial (Tanner II), média (Tanner III) e final (Tanner IV) (FIGURA 1 e 2).



Fonte: Manieri (1998).

FIGURA 1 – Desenvolvimento mamário de acordo com os estádios de Tanner



Fonte: Manieri (1998).

FIGURA 2 – Desenvolvimento dos pêlos pubianos de acordo com os estádios de Tanner

Desenvolvimento mamário:

- M1 – mamas pré-adolescentes, somente elevação das papilas;
- M2 – presença do broto mamário e aumento do diâmetro da aréola;
- M3 – aumento da mama sem separação dos contornos entre a aréola e a mama;
- M4 – projeção da aréola e da papila, formando uma elevação acima do nível da mama;
- M5 – estágio de adulto.
- Desenvolvimento dos pêlos:
 - P1 – pêlos pubianos ausentes;
 - P2 – crescimento de pêlos longos, finos, ao longo dos grandes lábios;
 - P3 – pêlos pubianos mais pigmentados, mais espessos e mais encaracolados, estendendo-se na sínfise púbica, em pequena quantidade;
 - P4 – pêlos do tipo adulto, porém em quantidade menor, não atingindo a superfície interna da coxa;
 - P5 – pêlos adultos, atingindo a superfície interna da coxa.

O primeiro sinal visível da puberdade é o surgimento do brôto mamário chamado de telarca. O aparecimento dos pêlos pubianos (pubarca) normalmente ocorre alguns meses após a telarca, mas em um terço das meninas os pêlos podem surgir antes. O primeiro sinal, seja telarca ou pubarca, aparece entre as idades de 8 e 13 anos em 95% das meninas e as mamas atingem a maturidade entre 11 e 18 anos de idade. O botão mamário persiste por 6 meses a 2 anos e a média de

intervalo entre o início do desenvolvimento mamário e a menarca é de $2,3 \pm 0,9$ anos, mas observa-se uma variação de 6 meses a 5 anos e 9 meses. A média de intervalo entre o início do desenvolvimento mamário e o pico de velocidade de crescimento é de $1,01 \pm 0,12$ anos. O estirão puberal sempre ocorre antes da menarca. Em 90% as meninas têm menstruado antes de atingir a maturidade do desenvolvimento mamário (CHIPKEVITCH, 1994).

A idade da menarca é associada com o peso de nascimento, a classe social, o meio ambiente familiar e a altura pré-puberal (MULLIGAN *et al.*, 1999). Se o crescimento pré-natal foi normal, meninas com início da puberdade aos 8 anos de idade parecem progredir em média, lentamente e apresentar a menarca em seu tempo normal. Em contraste, em um crescimento pré-natal reduzido com início de puberdade aos 8 anos de idade, as meninas experimentam uma menarca antecipada e a altura final reduzida (IBANEZ, *et al.*, 2000). Muitos estudos mostram que crianças que nascem pequenas para a idade gestacional (PIG) iniciam sua puberdade relativamente mais cedo dentro da variável normal (HOKKEN-KOELEGA, 2002).

2.2 Puberdade precoce

2.2.1 Definição

Baseados em dados epidemiológicos, diversos autores consideram como precoce o aparecimento de caracteres sexuais secundários antes dos oito anos em

meninas e antes de nove anos em meninos, idades abaixo de dois desvios-padrão da média de seu início normal (BORGES; NOMELINI; FERREIRA, 1998). A incidência da precocidade sexual é estimada entre 1 em 5.000 a 10.000 casos, com 2000 casos novos diagnosticados por ano (dados americanos) (KAPLAN; GRUMBACH, 1990; DIAZ; DANON, 2000).

Existe grande discussão quanto à idade normal para o início da puberdade. Recentemente, foi sugerido que o desenvolvimento puberal seja mais precoce do que anteriormente proposto.

O estudo mais freqüentemente citado para definir a normalidade é um estudo publicado por Tanner e Marshall (1969), envolvendo 192 meninas britânicas, que foram avaliadas em intervalos de três meses durante a adolescência entre oito e dezoito anos de idade. Em cada visita, a paciente foi fotografada sem roupa e o acompanhamento do desenvolvimento puberal dos pêlos pubianos e mamas foi realizado examinando-se as fotografias e utilizando-se o estadiamento empregado por Tanner. Dessa forma, a puberdade precoce foi definida como início puberal antes de oito anos em meninas.

Reconhecendo a ausência de dados mais recentes e envolvendo a geografia e composição étnica para avaliar o início do desenvolvimento puberal em meninas, Herman-Giddens *et al.* (1997) realizaram um grande estudo transversal em 65 clínicas localizadas nos subúrbios de vários estados dos EUA, onde os autores avaliaram aproximadamente 17.000 meninas entre 3 e 12 anos de idade. Este estudo foi denominado "American Academy of Pediatrics Research in Office Settings (PROS) network". O estadiamento mamário foi realizado apenas por inspeção e, quando comparados aos previamente descritos por Tanner, o estágio 2 para as

mamas foi observado um ano mais cedo para meninas caucasianas e dois anos mais cedo para as afro-americanas. Não foi observada nenhuma mudança na idade da menarca.

Kaplowitz e Oberfield (1999) publicaram um artigo com novas diretrizes, recomendando considerar puberdade precoce quando o desenvolvimento mamário e de pêlos pubianos iniciar antes de 7 anos, em meninas brancas, e 6 anos, em meninas afro-americanas.

Importantes centros de Endocrinologia Pediátrica consideram ainda prematura a conclusão de que a puberdade normal tenha início mais precoce. Admite-se que grande parte das crianças avaliadas nesta idade limítrofe não necessita de tratamento, mas é enfatizada a associação de telarca ou puberdade precoce com futuras anormalidades endócrino-metabólicas, que necessitam de segmento clínico-longitudinal (ROSENFELD *et al.*, 2000).

Uma rigorosa adesão às novas diretrizes e a exclusão da avaliação endocrinológica de meninas entre 6 e 8 anos de idade com desenvolvimento de caracteres sexuais secundários irá causar um subdiagnóstico e subtratamento nesta faixa etária (MIDYETT; MOORE; JACOBSON, 2003).

Para avaliar os dados dentro dos Estados Unidos, foram realizadas comparações com os estudos NHES (National Health and Examinations Surveys) de 1963 a 1970 e NHANES III (National Health and Nutrition Examination Survey) de 1988 a 1994. Em relação à idade de início do desenvolvimento mamário (Tanner II), os dados do NHANES se sobrepõem aos dados do estudo PROS. A média de idade que alcança o estágio Tanner II da mama é de 9,5 anos no estudo PROS e 9,7 anos para o estudo NHANES. A idade da menarca parece não se modificar segundo os

dados de ambos os estudos. A idade da menarca é, em média de 12 anos, a mesma para os estudos NHES, NHANES III e PROS. A idade para alcançar o estágio Tanner V também é a mesma nos três estudos.

Então, mesmo que os dados sugiram um desenvolvimento puberal com início mais cedo, a idade da menarca parece não haver modificado; tampouco afetado a estatura final. Apesar da introdução de novas recomendações para avaliação de puberdade precoce, deve-se avaliar uma amostra dentro da comunidade estudada e provavelmente incluir um segmento para confirmar a puberdade e sua progressão normal (MERICQ, 2002).

2.2.2 Classificação

Do mesmo modo que o conceito, a classificação da puberdade precoce não é uniforme. Existem várias propostas na literatura.

A puberdade precoce pode ser classificada :

- puberdade completa, central, verdadeira ou dependente do GnRH (LHRH dependente), conseqüente a uma reativação prematura do eixo hipotálamo-hipófise-gonadal, semelhante à puberdade normal; e
- puberdade incompleta, periférica, pseudopuberdade ou independente do GnRH (LHRH independente), conseqüente à produção hormonal ovariana ou adrenal; ou à exposição aos esteróides sexuais. A

puberdade precoce incompleta pode se apresentar sob duas formas clínicas: isossexual e heterossexual (COUNTS; CUTLER, 1992).

Dentre as causas freqüentes de precocidade sexual são incluídas as variações do desenvolvimento normal que são a telarca e a pubarca precoces. São duas variantes benignas que parecem puberdade precoce mas não são progressivas ou muito lentamente progressivas. A telarca precoce refere-se ao aparecimento isolado do desenvolvimento mamário, geralmente em meninas que têm menos de três anos de idade. Pubarca precoce refere-se ao aparecimento de pêlos pubianos sem qualquer outro sinal puberal em meninas antes de sete anos de idade. Uma rigorosa anamnese e um cuidadoso exame físico com avaliação da curva de crescimento podem distinguir as variações normais da verdadeira precocidade sexual (KAPLOWITZ, 2002).

A puberdade precoce central é, em 80% dos casos, de causa idiopática nas meninas e em virtude de uma lesão intracraniana nos meninos (BRAUNER, 2003).

Várias causas são responsabilizadas pela puberdade precoce sexual. A Tabela 1 mostra a classificação da puberdade precoce e suas respectivas causas.

TABELA 1 - Classificação e causas da puberdade precoce no sexo feminino.

I – Puberdade Precoce Central

- A. Constitucional
 - B. Puberdade precoce verdadeira idiopática
 - C. Tumores do Sistema Nervoso Central (SNC) :
 - 1. hamartomas
 - 2. outros tumores hipotalâmicos
 - a. Gliomas (associação freqüente com neurofibromatose)
 - b. Astrocitomas
 - c. Ependimomas
 - D. Outros distúrbios do SNC : meningites, encefalites, granulomas, abscessos cerebrais, cistos supra-selares, hidrocefalia, trauma craniano
 - E. Hipotireoidismo grave
 - F. Insuficiência adrenal crônica
 - G. Exposição androgênica
-

II - (Pseudo) Puberdade Precoce Periférica

- A. Síndrome de Mc Cune-Albright
 - B. Cistos foliculares
 - C. Tumores ovarianos: tumores de células da granulosa, tumores lipóides, cistoadenomas, carcinomas ovarianos, gonadoblastomas
 - D. Tumores adrenais
 - E. Estrógeno exógeno
-

III - Variações do desenvolvimento puberal

- A. Telarca precoce
 - B. Pubarca precoce
 - C. Menarca precoce
-

IV – Desenvolvimento heterossexual

- A. Hiperplasia adrenal congênita
 - B. Neoplasias adrenais virilizantes
 - C. Neoplasias ovarianas virilizantes
-

Fonte: WHEELER; STYNE, 1990.

2.2.3 Diagnóstico

Boa parte das crianças que iniciam prematuramente a puberdade apresentam evidências de perda progressiva da estatura final prevista ou desajustes psicossociais. Neste grupo de pacientes, a idade cronológica de apresentação da doença é muito variável e há grande sobreposição com as crianças normais. Essas controvérsias criam uma situação muito difícil, na qual o diagnóstico da puberdade precoce é realizado em crianças normais ou pode desvalorizar ou retardar a avaliação de crianças com puberdade precoce verdadeira, que seriam beneficiadas pelo tratamento clínico. Portanto, é necessário que se considere nas meninas uma idade intermediária (entre 6 e 8 anos), na qual a necessidade de investigação e o uso de medicamentos devam estar na dependência não apenas do simples aparecimento de mamas, mas da velocidade da progressão da puberdade e do potencial de comprometimento da estatura final. A presença de sintomas específicos (doenças do Sistema Nervoso Central, doenças genéticas etc.) ou repercussões psicossociais secundárias ao processo puberal precoce representam aspectos importantes na decisão de investigar ou tratar a paciente (MONTE; LONGUI; CALLIARI, 2001).

O critério diagnóstico de puberdade precoce para o médico tem duas preocupações: detectar uma anomalia do Sistema Nervoso Central e uma baixa estatura na vida adulta. Devemos recordar que o enfoque clínico com um exame cuidadoso, história familiar de desenvolvimento puberal, exame físico da paciente com acompanhamento da progressão clínica do desenvolvimento e da velocidade de crescimento permanecem como a primeira e a mais útil ferramenta no diagnóstico

de puberdade normal ou patológica. Por outro lado, só se deve realizar uma extensa avaliação, e provavelmente terapia, naqueles casos em que a puberdade progride inapropriadamente rápido e que suas características de desenvolvimento são claramente excessivas para a idade, com impacto psicossocial importante e com diminuição no potencial de crescimento (MERICQ, 2002).

A questão básica é que a puberdade pode iniciar-se em idade absolutamente “normal” e ser patológica, enquanto pode iniciar-se em idade mais precoce e ser normal. Ambas as condições são freqüentemente encontradas. Como expresso anteriormente, um aspecto que deve ser observado é a velocidade dos eventos puberais; uma puberdade que evolua muito rapidamente, mesmo em idade normal, pode ser patológica e merecer alguma investigação. Por outro lado, avaliar uma criança que aos oito anos inicie sua puberdade não quer dizer, necessariamente, que esta criança apresentará puberdade precoce patológica com indicação de tratamento. Trazer as idades-limites para patamares mais baixos pode deixar sem diagnóstico (e sem tratamento) crianças que poderiam se beneficiar com algum tipo de intervenção. É claro que a contrapartida é que estaríamos submetendo a exames laboratoriais e de imagem crianças normais sem puberdade precoce (DAMIANI, 2002). Diante desta escolha, acreditamos que as idades clássicas devem ser respeitadas e, mais que isso, a velocidade dos eventos puberais deve ser cuidadosamente avaliada, como proposta por Lee (1999).

O diagnóstico de puberdade precoce procura caracterizar a etiologia (se central ou periférica), evidenciar o estágio da puberdade para avaliação do prognóstico da estatura definitiva e definir a melhor conduta terapêutica.

A anamnese deve ser cuidadosa, interrogando desde as condições de parto, passado de infecções, trauma craniano, convulsões, contaminação hormonal, cefaléias. Importante também é a cronologia dos eventos puberais, como telarca, pubarca, menarca e estirão do crescimento (uma progressão muito rápida faz suspeitar de tumor). A história familiar completa pode revelar antecedentes de puberdade precoce. O exame físico identificará a etapa do desenvolvimento por intermédio dos estádios de Tanner, da presença de manifestações isoladas, da identificação de manchas cutâneas ou de características heterossexuais. Outros aspectos incluem: o aumento do depósito de gordura no monte de Vênus, grandes lábios e cintura pélvica, coloração rósea do vestibulo vulvar, espessamento da parede himenal e trofismo vaginal. A palpação abdominal pode evidenciar a presença de tumor. A determinação do peso, altura e da velocidade de crescimento são indispensáveis. Os exames neurológico e oftalmológico completam a avaliação física (EMANS; LAUFER; GOLDSTEIN, 1998).

Como a primeira informação de utilidade para caracterizar uma puberdade precoce é saber se ela é central ou periférica, a dosagem de gonadotrofinas (basais e/ou estimuladas) é o exame de escolha para iniciarmos a investigação (DAMIANI, 2002).

Tanto em condições basais quanto após estímulo com GnRH nativo ($75\mu\text{g}/\text{m}^2$, máximo de $100\mu\text{g}$ E.V. em bolo), as concentrações de LH e FSH são parcialmente superponíveis em crianças pré-púberes e púberes. Este fato limita a utilidade das determinações hormonais como método a ser empregado no diagnóstico de puberdade precoce em um caso individual. Embora ineficazes no diagnóstico do início puberal, após o diagnóstico clínico de puberdade, tais

determinações hormonais são importantes no reconhecimento do mecanismo gerador do processo (central ou periférico) (MONTE; LONGUI; CALLIARI, 2001).

A avaliação de níveis basais de LH e FSH passa pela análise das técnicas empregadas em sua dosagem; os primeiros ensaios usavam anticorpos policlonais em técnicas de radioimunoensaio (RIE), o que não contribuía para uma boa sensibilidade e especificidade. O desenvolvimento de novas técnicas de dosagem, utilizando ensaios imunorradiométricos (IRMA), modelo de ensaio não competitivo no qual o componente radioativo é o anticorpo e não o antígeno, abriu caminhos para sistemas de dosagem em que marcadores não radioativos começam a ser utilizados. Os ensaios imunofluorimétricos (IFMA), utilizando marcadores fluorescentes com metais raros e os ensaios imunoquimioluminométricos (ICMA) que utilizam marcadores que produzem um sinal quimioluminescente, passaram a ser empregados. Esses métodos utilizam uma técnica “em sanduíche” que melhora a sensibilidade e a especificidade das dosagens, utilizando dois anticorpos monoclonais, cada um dos quais reconhece uma subunidade gonadotrófica específica. As faixas normais das gonadotrofinas dependem do ensaio utilizado e, por conseqüência, nenhum valor específico é diagnóstico em todos os casos (DAMIANI, 2002).

As elevações das gonadotrofinas no período puberal são mais marcantes pelo aumento do hormônio luteinizante (LH) do que pelo aumento do hormônio folículo-estimulante (FSH) (LINCOLN; ZUBER, 1998).

Em meninas, o FSH é secretado em grandes quantidades no período pré-puberal; os níveis de LH são baixos ou abaixo dos limites detectáveis e uma relação LH/FSH inferior a 1 é sugestiva de secreção gonadotrófica pré-puberal (LEE, 1999).

Desta forma, uma elevação significativa do LH (basal ou após estímulo) caracteriza a puberdade como de origem central ou GnRH dependente, significando que o eixo hipotálamo-hipófise-gonadal esteja ativado. Para que o aumento do LH seja considerado significativo, deve-se considerar o tipo de ensaio para sua quantificação. Nos antigos radioimunoensaios (RIE), nos quais eram utilizados anticorpos policlonais, apenas elevações de LH superiores a 25mU/ml eram considerados como diagnósticos de eixo ativado. Nos ensaios imunorradiométricos (IRMA), tal limite foi estimado em 10mU/ml. Ensaio utilizando o método imunofluorimétrico (IFME) apresentam valores de corte ainda mais baixos e diferentes para os dois sexos, sendo de 9,6mU/ml nos meninos e 6,9mU/ml nas meninas. Em virtude da sua especificidade e da alta sensibilidade, o IFME parece ser capaz de reconhecer o início puberal mesmo em condições basais, onde se elevam os valores de LH > 0,6mU/ml (LONGUI; CALLIARI; MONTE, 2001).

Tem-se postulado a idéia de que, se o LH estiver acima da faixa pré-puberal e a relação LH/FSH for superior a um, o diagnóstico de puberdade precoce central pode ser feito sem a necessidade de teste de estímulo com GnRH (LEE, 1999).

Na avaliação de uma puberdade precoce, o teste de estímulo com o hormônio liberador de gonadotrofinas continua sendo o mais importante para identificar a ativação do eixo hipotálamo-hipófise-gonadal. O teste requer cinco amostras de sangue, incluindo a primeira basal para dosagem de LH, FSH e estradiol e, subsequentemente a cada trinta minutos, após injeção intravenosa de cem microgramas de GnRH (Relisorm-L) para dosagem de LH, FSH em 30, 60 e 90 minutos e, para LH, FSH e estradiol, em 120 minutos (WACHARASINDHU *et al.*, 2000).

Interessante é ressaltarmos o fato de que o pico de LH é atingido por volta de 15 a 20 minutos após o estímulo, de modo que única dosagem entre 15 e 60 minutos pode dar a informação de que o eixo esteja ou não ativado (DAMIANI, 2002).

Na tentativa de diminuir os custos e o tempo consumido na realização do teste de estímulo com GnRH, Wacharasindhu *et al.* (2000) fizeram um estudo com 27 meninas que apresentaram diferentes graus de puberdade precoce e descreveram os níveis de LH e FSH durante o teste. Eles descobriram que as amostras de sangue de 90 a 120 minutos após o estímulo não são necessárias. A proporção basal LH/FSH $> 0,2$, 30 minutos após GnRH, LH/FSH $> 0,9$ e um pico LH/FSH > 1 podem ser usados no diagnóstico de puberdade precoce central com um valor preditivo positivo (VPP) de 87,3, 89,4 e 93,8 por cento, respectivamente.

Já a avaliação de FSH não é útil para o diagnóstico de puberdade precoce. A faixa de pico do FSH após GnRH em meninas com puberdade precoce central sobrepõe-se às faixas encontradas na pré-puberdade.

Cuidado especial deve ser tomado na interpretação dos níveis de gonadotrofinas em crianças até 2 anos de idade, já que, nesta faixa etária, independentemente de qualquer processo puberal, os níveis tanto de LH quanto de FSH tendem a estar mais elevados e poderiam conduzir a um falso diagnóstico de puberdade precoce central.

Tem-se valorizado a relação LH/FSH como excelente indicador de puberdade precoce central, mas a maior responsável pela mudança dessa relação é a elevação de LH. Embora um nível de FSH estimulado possa corroborar um

diagnóstico de telarca prematura em crianças jovens, é a ausência de elevação de LH após GnRH que tem valor diagnóstico (DAMIANI, 2002).

Nas meninas, a quantificação do estradiol não é um método confiável para a identificação do início puberal. Níveis elevados, excedendo 20 pg/ml geralmente indicam puberdade, mas muitas garotas claramente púberes podem ter níveis de estradiol abaixo de 20 pg/ml, isto é, níveis normais não excluem puberdade. A presença de tumores ou cistos ovarianos eleva os níveis de estradiol acima de 100 pg/ml (KAPLOWITZ, 2002). Níveis de estrógenos maiores do que 20 pg/ml em precocidade sexual são associados com redução do potencial de altura, necessitando tratamento. Puberdade precoce lentamente progressiva é associada com níveis de estrógenos de aproximadamente 10-20 pg/ml, podendo ser observadas sem tratamento (ALONSO; ROSENFELD, 2002).

Em situações em que um tumor adrenal seja suspeitado, lembrar que o sulfato de dehidroepiandrosterona (DHEA) é um excelente marcador com níveis muitos elevados (KAPLOWITZ, 2002).

É preciso considerar também a dosagem de 17OH-progesterona para avaliar função adrenal e excluir hiperplasia adrenal congênita. Uma vez estabelecido o diagnóstico de puberdade precoce central (PPC), é importante lembrarmos que, em situações especiais, esta PPC pode ter decorrido de uma puberdade precoce periférica que, em avançando a maturação hipotalâmica (refletida pela maturação óssea avançada), desencadeou um processo de ativação do eixo hipotálamo-hipófise-gonadal. Dessa forma, ao bloquearmos a puberdade precoce central com uso de análogos de GnRH, não estaremos evitando o progressivo avanço da idade

óssea e da própria puberdade, com a conseqüente perda de estatura final (DAMIANI, 2002).

Uma situação especial são os casos de hipotiroidismo primário graves, em que os níveis muito elevados de TRH, TSH e prolactina sensibilizam os receptores gonadais de gonadotrofinas e desencadeiam puberdade (Síndrome de Van Wyk-Grumbach) e fogem do padrão “clássico” de puberdade atrasada que acompanha os hipotiroidismos. Esta é a única situação em que a puberdade precoce se acompanha de desaceleração de crescimento, mostrando a importância dos hormônios tireoideanos no desenvolvimento estatural. Níveis baixos de T4 livre e elevados de TSH (mesmo não se detectando níveis elevados de LH e FSH) dão suporte ao diagnóstico. Em decorrência da elevação da prolactina, pode ocorrer galactorrêia (DAMIANI, 2002).

Como um dos grandes problemas das puberdades centrais é o comprometimento estatural que podem acarretar, a idade óssea (IO) é o exame inicial, de imagem, para avaliar que grau de avanço já houve. Muitas vezes, a percepção de sinais puberais por parte da família dá a impressão de que o processo começou recentemente. A presença de avanço importante da IO indica que, na verdade, o processo está presente há mais tempo.

A idade óssea é obtida por intermédio de uma radiografia de punho e mão esquerda e avaliada por um radiologista infantil e revisada por um endocrinologista infantil. Podem ser utilizados diferentes parâmetros, sendo os mais usados os de Greulich & Pyle e de Tanner. A idade óssea e a altura são utilizadas para cálculo da predição de estatura final. O método de Bailey-Pinneau é o melhor para estabelecer o prognóstico de estatura nos casos de puberdade precoce (GARCIA *et al.*, 2003).

Na puberdade precoce central, o avanço da idade óssea é desproporcionalmente maior do que o aumento da velocidade de crescimento (VC), promovendo fechamento prematuro da cartilagem de crescimento, o que determina perda da estatura final. O método escolhido para determinação da idade óssea é de grande relevância. O método de Greulich & Pyle é simples e rápido, porém limitado por oferecer grande intervalo entre os padrões de idade. Este fato impossibilita a análise longitudinal comparativa entre idade cronológica (IC) e o ritmo de progressão da IO. O método de escolha deve ser o de Tanner-Whitehouse (TW-20) para 20 núcleos das mãos e punhos. Em condições ideais de avaliação, duas radiografias com intervalo mínimo de seis meses devem ser examinadas pelo mesmo observador (MONTE; LONGUI; CALLIARI, 2001).

Na puberdade precoce, a idade óssea está geralmente acelerada mais do que dois desvios-padrão acima da idade cronológica (FAHMY *et al.*, 2000).

Em geral, os métodos de investigação por imagem são de pouca utilidade para o diagnóstico da puberdade precoce, mas de grande importância na investigação etiológica do processo. Na avaliação da puberdade precoce GnRH-dependente, a tomografia de alta resolução, e especialmente a ressonância magnética (RM), têm papel fundamental. A RM tem boa resolução para regiões do Sistema Nervoso Central (SNC) habitualmente envolvidas no mecanismo desencadeante da puberdade, como o hipotálamo, III^o e IV^o ventrículos e região pineal, podendo evidenciar anormalidades não visibilizadas na tomografia convencional (LONGUI; CALLIARI; MONTE, 2001).

Puberdade precoce é o mais freqüente sinal associado com hamartoma hipotalâmico (HH). O HH é uma malformação congênita não neoplásica que consiste

em uma massa heterotópica originada de tecido nervoso normal, localizada no hipotálamo posterior. Especialmente em pequenos hamartomas, a puberdade precoce pode ser o único sinal. As novas técnicas de avaliação do SNC (tomografia computadorizada e, mais recente, a ressonância magnética) têm provado serem fundamentais para o diagnóstico de puberdade precoce causada por HH. Sela vazia é outra entidade patológica associada com hiperfunção do eixo hipotálamo-hipófise-gonadal e puberdade precoce central diagnosticada por meio da RM. Sendo assim, a RM é recomendada como método de escolha, particularmente na investigação de pequenas lesões do SNC (CASSIO *et al.*, 2000).

2.2.3.1 Ultra-sonografia na puberdade precoce

A ultra-sonografia pélvica e abdominal é um método simples e rápido na triagem inicial de cistos ou tumores gonadais e adrenais. Uma ultra-sonografia para avaliação de útero, ovários e adrenais é um exame útil. Um exame pélvico inicial normal não exclui o diagnóstico de puberdade precoce em virtude da coincidência dos achados com meninas normais, mas, em conjunto com os achados clínicos e laboratoriais, tem considerável valor no diagnóstico diferencial de precocidade sexual (GRIFFIN; DONALDSON, 1997).

Uma adequada distensão da bexiga permite boa transmissão do som para visibilização das estruturas profundas da pelve. O conhecimento das variações anatômicas normais do útero e dos ovários em crianças é importante para evitar erro diagnóstico.

A correlação da ultra-sonografia com *doppler* para análise fluxométrica das artérias uterinas e ovarianas e o diagnóstico de puberdade precoce tem sido recentemente motivo de vários estudos (CIOTTI *et al.*, 1995; BATTAGLIA *et al.*, 2002).

Ao nascimento, os ovários podem ser encontrados em qualquer localização entre a borda inferior do rim e o ligamento largo. Eles medem aproximadamente 15mm de comprimento, 3mm de largura e 2,5mm de espessura. Durante a infância a largura e a espessura aumentam mais do que o comprimento. O volume, em centímetros cúbicos, é calculado usando a fórmula da elipse, isto é, medindo os três diâmetros, multiplicando-os entre si e com uma constante 0,523. (FIGURA 3) (fórmula da elipse $V = L \times AP \times T \times 0,5233$; onde V = volume, L = diâmetro longitudinal, AP = diâmetro ântero-posterior e T = diâmetro transversal) A média do volume ovariano é relativamente estável e varia entre 0,75 e 0,86 cm³ até 5 anos de idade. Aproximadamente aos 6 anos de idade, o volume começa a aumentar e, entre 6 a 11 anos, a média do volume ovariano varia entre 1,19 e 2,52 cm³. Pelo menos um ovário é identificado em 90% das pacientes acima de 5 anos de idade enquanto que ambos os ovários são identificados em 80% delas. Em sua grande maioria os ovários normais possuem uma ecotextura homogênea mas pequenos folículos de menos de 9 mm de diâmetro podem ser identificados. Em resposta à estimulação das gonadotrofinas na puberdade, os ovários adquirem um formato oval, descem para a profundidade da pelve e são alvo de um rápido crescimento. As medidas ovarianas pós-puberais são de 2,5-5,0 cm de comprimento, 1,5-3,0 cm de largura e 0,6-1,5 cm de espessura com um volume de 1,8-5,7 cm³ (SIEGEL, 1991).

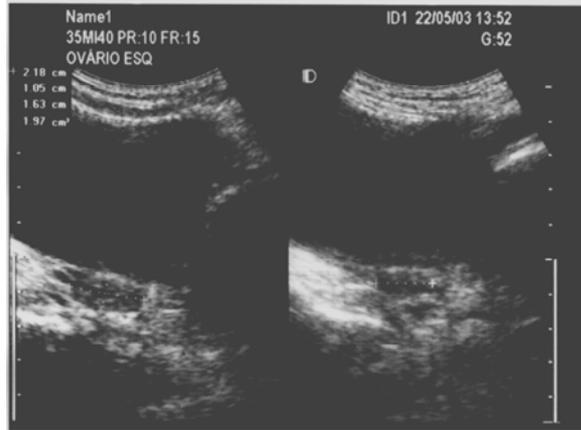


FIGURA 3 – Imagem ultra-sonográfica das medidas do ovário esquerdo

As média dos volumes ovarianos encontrados por Orsini *et al.* (1984), segundo a faixa etária, foram de :

2 a 8 anos ----- $0,9 \pm 0,3 \text{ cm}^3$

9 anos ----- $2,0 \pm 0,8 \text{ cm}^3$

10 anos ----- $2,2 \pm 0,7 \text{ cm}^3$

11 anos ----- $2,5 \pm 1,3 \text{ cm}^3$

12 anos ----- $3,8 \pm 1,4 \text{ cm}^3$

13 anos ----- $4,2 \pm 2,3 \text{ cm}^3$

O útero neonatal é uma estrutura tubular com um comprimento de 2,3-4,6 cm (média de 3,4 cm), a largura do fundo de 0,8-2,1 cm (média de 1,2 cm) e a largura da cérvix de 0,8-2,2 cm (média de 1,4 cm). Quase sempre é visualizado um eco endometrial. Imediatamente após o período neonatal, o útero diminui de tamanho em razão da queda dos níveis dos hormônios maternos e o corpo torna-se menor do que a cérvix. Até aproximadamente 7 anos de idade, o tamanho uterino apresenta uma pequena mudança, com um comprimento de 2,5-3,3 cm, a largura do

fundo de 0,4-1,0 cm e a largura da cérvix de 0,6-1,0 cm. Geralmente, na criança o formato do útero é semelhante a uma gota de lágrima. Após 7 anos de idade, ocorrem mudanças nas dimensões uterinas. Nesta ocasião, o crescimento do corpo uterino é impressionante, sendo mais rápido que qualquer outro órgão feminino. O fundo torna-se mais largo do que a cérvix e o útero adquire o formato de pera. Na menina pós- púbere, o comprimento uterino varia entre 5-8 cm e sua largura entre 1,6-3,0 cm.

O volume uterino na idade pediátrica também é calculado como o dos ovários, como se fosse uma elipse, utilizando a fórmula $V = L \times AP \times T \times 0,523$ (FIGURA 4 e 5).

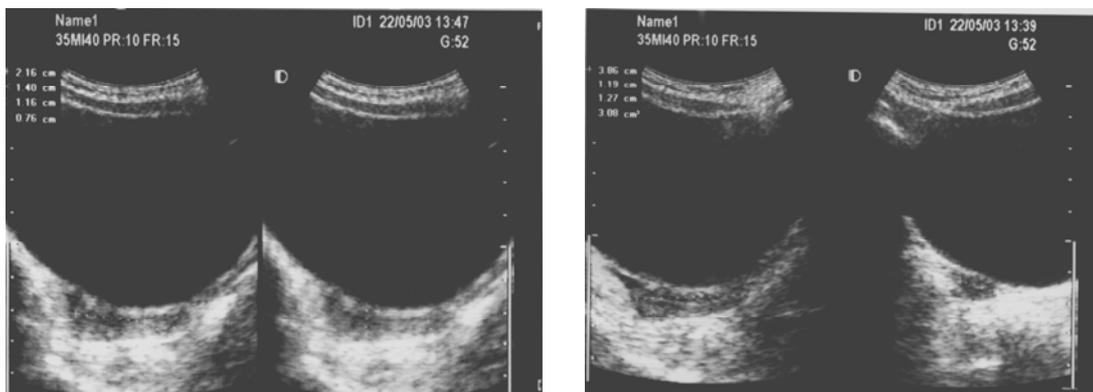


FIGURA 4 – Imagem ultra-sonográfica das medidas do útero



FIGURA 5 – Imagem ultra-sonográfica da espessura do eco endometrial

De acordo com Orsini *et al.* (1984), o volume uterino de 2 a 13 anos de idade é:

2 a 7 anos ----- $2,0 \pm 1,2 \text{ cm}^3$

8 anos ----- $3,1 \pm 1,5 \text{ cm}^3$

9 anos ----- $3,7 \pm 1,6 \text{ cm}^3$

10 anos ----- $6,5 \pm 3,8 \text{ cm}^3$

11 anos ----- $6,7 \pm 2,9 \text{ cm}^3$

12 anos ----- $16,2 \pm 9,2 \text{ cm}^3$

13 anos ----- $13,2 \pm 5,6 \text{ cm}^3$

Salardi *et al.* (1985), estudando 114 meninas normais na pré-menarca assinalaram que, a partir dos 7 anos de idade, o útero inicia o seu desenvolvimento, independentemente da presença dos caracteres sexuais secundários. Enquanto a maioria dos outros órgãos se desenvolve harmonicamente com o crescimento somático, o útero, assim como a genitália externa, aumenta apreciavelmente na puberdade. Tal fato pode significar que o desenvolvimento uterino é o primeiro sinal da puberdade, antecedendo a telarca. O útero cresce mais rapidamente na puberdade, em relação ao desenvolvimento somático do indivíduo como um todo. No espaço de alguns anos, o volume uterino aumenta de 5 a 6 vezes.

A ultra-sonografia pélvica provou ser uma técnica não invasiva e precisa na avaliação da genitália interna de meninas com puberdade precoce central. A morfologia e o volume uterino são os parâmetros ultra-sonográficos mais fidedignos. O aumento da relação corpo-colo e a presença de eco endometrial são considerados indicadores do efeito da secreção estrogênica (CASSIO *et al.*, 2000).

De acordo com Griffin e Donaldson (1997), os achados ultra-sonográficos mais indicativos de puberdade precoce são a presença de eco endometrial e comprimento uterino maior do que dois desvios-padrão para a média da idade específica; ambos com especificidade de 98% e 95%, respectivamente, e uma sensibilidade de 42% e 46%, respectivamente.

Segundo Ambrosino *et al.* (1994), o diâmetro longitudinal do útero é melhor indicativo do *status* hormonal do que o cálculo do volume uterino, e a ecogenicidade endometrial só é útil quando ausente.

Por outro lado, Battaglia *et al.* (2002) reafirmaram o valor diagnóstico do aumento do volume uterino e a presença do eco endometrial, mostrando uma adequada especificidade (90% e 80%, respectivamente) mas uma baixa sensibilidade (78% e 56%, respectivamente). Estes dados coincidem com os de Griffin e Donaldson (1997).

Haber, Wollmann e Ranke (1995) mostraram que as medidas do volume uterino têm uma sensibilidade e especificidade de 100%, confirmando a ultra-sonografia como método de detecção precoce das alterações puberais.

Griffin *et al.* (1995) encontraram um aumento significativo nos volumes uterino e ovarianos nas pacientes com puberdade precoce, comparados com a população, sendo confirmado posteriormente por um estudo realizado por Buzi *et al.* (1998).

Em meninas, a ultra-sonografia pélvica é usada para determinar se as mudanças puberais aconteceram nos ovários e útero e também para procurar grandes cistos e tumores ovarianos. Na puberdade precoce central, os ovários e

útero estão aumentados de volume e o útero pode apresentar uma configuração pós-puberal, sendo ele mais bolboso e maior do que a cérvix. Na telarca prematura, o útero e os ovários permanecem pré-púberes. Na puberdade precoce incompleta, as mudanças no útero e nos ovários podem ocorrer mas não são tão grandes como na puberdade precoce central. A ultra-sonografia pélvica pode monitorizar se essas mudanças puberais estão regredindo após tratamento. Durante o exame ultra-sonográfico, a glândula adrenal pode ser avaliada, pesquisando-se o aumento de tamanho ou a presença de tumor. Na telarca prematura unilateral ou assimétrica, uma ultra-sonografia mamária pode ser utilizada para excluir outras massas (FAHMY *et al.*, 2000).

No início da puberdade precoce central, não há nenhum achado típico ultra-sonográfico que nos deixe habilitado para dar um diagnóstico de certeza em consequência da superposição de aspectos entre meninas normais e com puberdade precoce. Embora os achados ultra-sonográficos representem útil ferramenta na avaliação da puberdade precoce, freqüentemente um único exame inicial não determina o diagnóstico. São, com efeito, recomendados uma observação clínica e exames ultra-sonográficos repetidos nas pacientes (CASSIO *et al.*, 2000).

2.2.4 Tratamento

O tratamento da puberdade precoce central está indicado para prevenir a progressão da puberdade, o inoportuno crescimento estatural, os possíveis distúrbios psicossociais que a criança pode apresentar e a baixa estatura (LEE, 1999).

A puberdade precoce central representa um heterogêneo grupo de pacientes, de maneira que não é fácil estabelecer consensos e indicações apropriadas a todos os casos. Existem muitas variáveis a considerar, como a idade do início, a idade óssea, a velocidade de progressão puberal e o impacto psicológico na paciente e sua família. Por isso, a decisão terapêutica é essencialmente individual e deve ser tomada em conjunto com a paciente e sua família com a assistência do médico endocrinologista infantil (GARCIA *et al.*, 2003).

O avanço desproporcional da maturação óssea, secundária ao efeito dos esteróides sexuais, determina o fechamento prematuro da cartilagem de crescimento e reduz a estatura final. Em idade adequada, o bloqueio da liberação das gonadotrofinas e a conseqüente supressão da liberação dos esteróides gonadais são capazes de prevenir, ou mesmo recuperar, a perda da estatura. O controle da progressão puberal pode reduzir o grau de ansiedade dos familiares e o risco de abuso sexual a que estas crianças estão sujeitas. Podem, ainda, atuar de maneira benéfica na fertilidade futura e na redução do risco de câncer de mama associado à menarca precoce (MONTE; LONGUI; CALLIARI, 2001).

Para o tratamento de puberdade precoce central, há mais de vinte anos, são utilizados os análogos de GnRH (GARCIA *et al.*, 2003). Paradoxalmente, uma contínua estimulação com GnRH suprime a liberação de LH e FSH e conseqüentemente seus efeitos (LINCOLN; ZUBER, 1998). Esses potentes derivados sintéticos de longa ação, derivados do GnRH nativo, suprimem a produção hipofisária de gonadotrofinas em virtude da sua constante estimulação, enquanto que a hipófise responde somente à estimulação pulsátil do GnRH (KAPLOWITZ, 2002). A substituição química nas posições 6 e 10 da molécula do GnRH faz aumentar a resistência à degradação enzimática e melhorar a afinidade

nos receptores gonadotróficos da hipófise. Muitos análogos de GnRH são 200 vezes mais potentes que o hormônio natural com uma ação prolongada e baixa toxicidade (DIAZ; DANON, 2000).

Os efeitos físicos da supressão com os análogos de GnRH não são limitados ao desenvolvimento ósseo. Na maioria das meninas, não há o aumento das mamas e em 1/3 ocorre regressão para o estágio anterior de Tanner, acompanhado pela redução dos tamanhos do útero e ovários. Muitos estudos sugerem que um grande incremento na estatura final é obtido em crianças que iniciaram o tratamento com uma idade óssea relativamente baixa, indicando a necessidade de um diagnóstico e intervenção precoces (BRADSHAW, 1997).

A dose e a via de administração dos análogos de GnRH variam segundo o fármaco utilizado. A dose pode ser administrada diariamente por via subcutânea, intramuscular (na forma de depósito) a cada 21 a 28 dias de intervalo, e intranasal, praticamente abandonada em consequência da sua má absorção e aceitabilidade (TABELA 2).

TABELA 2 - Análogos de GnRH usados no tratamento da PPC.

Nome	Dose	Via
Acetato de leuprolide	140-300µg/kg (7,5-15mg) cada 28 dias	IM
Acetato de leuprolide	20-25µg/kg/dia	SC
Neo-decapeptil	60µg/kg cada 21 a 28 dias	IM
Acetato de nafalarin	1,6-1,8mg/dia	IN

PPC= puberdade precoce central; IM= intramuscular; SC= subcutâneo; IN= intranasal
 Fonte: Lee (1999).

A terapia com análogo de GnRH é a de escolha no tratamento de puberdade precoce central mas ainda é discutível o seu uso concomitante com o

hormônio de crescimento para melhorar a estatura final. Essa combinação deve ser usada com cautela e individualizada. A combinação de hormônio de crescimento e análogos de GnRH é significativamente mais efetiva em melhorar a estatura adulta do que o hormônio de crescimento isolado em meninas com baixa estatura e um início puberal normal ou antecipado. Este tratamento tem sido proposto para puberdade precoce central (PASQUINO *et al.*, 2000).

A base teórica para usar esta terapia combinada é que o hormônio de crescimento manteria uma velocidade de crescimento satisfatória no período puberal em que esta geralmente está diminuída (MANIATI-CHRISTIDI *et al.*, 2003).

Recentes estudos mostram que geralmente os fatores preditivos para a estatura final são a altura no início e no fim do tratamento e também a idade óssea no início e final do tratamento. O início do tratamento deve ser em uma idade óssea mais jovem possível. As chances de um ganho substancial na altura são melhores com menor avanço de idade óssea (PARTSCH *et al.*, 2000).

Heger, Partsch e Sipell (1999) realizaram um estudo multicêntrico, no qual avaliaram os benefícios, efeitos adversos e resultados a longo prazo da terapia com análogos de GnRH para tratar puberdade precoce verdadeira. Eles concluíram que o tratamento preserva o potencial genético de altura, previne uma desfavorável desproporção corporal e melhora a estatura final. Nenhum efeito negativo na densidade mineral óssea e na função reprodutiva foi encontrado. Não houve agravamento da obesidade e a situação psicossocial permaneceu dentro dos limites normais.

Um estudo longitudinal de van der Sluis *et al.* (2002) também sugere que o pico de massa óssea não é prejudicado em crianças com história de terapia com análogos de GnRH.

Na monitorização do tratamento, deve-se controlar a velocidade de crescimento, a involução dos caracteres sexuais e as modificações da idade óssea a cada seis meses. Em meninas, o desenvolvimento mamário regride significativamente e os sinais de estrogenização dos genitais externos desaparecem. Como método adicional para avaliar a frenação hipofisária, realiza-se uma ecografia pélvica para medição do volume ovariano, que diminui, desaparecendo também o aspecto multifolicular. Para confirmar esta frenação, realiza-se um teste de GnRH três semanas depois da segunda dose do análogo e também dosa-se o estradiol matinal. A alternativa mais simples é determinar os níveis de FSH e LH 12 horas após a terceira dose do análogo. Se os parâmetros mostram frenação insuficiente, deve-se considerar o aumento da frequência ou da dose do medicamento (GARCIA *et al.*, 2003).

Para suspensão do tratamento, devem ser consideradas a idade cronológica da paciente, a idade óssea e a projeção da estatura final. O tratamento ideal para preservar a estatura deve ser no mínimo de dois anos. O prognóstico da estatura é mais favorável nas pacientes com maior altura no início do tratamento e com menor avanço da idade óssea ao iniciar e suspender a terapia. Os melhores resultados se obtêm ao suspender a medicação entre 11 e 12 anos nas meninas (GARCIA *et al.*, 2003).

É importante salientar que os efeitos dessas drogas são reversíveis. Após a retirada dos análogos de GnRH, as concentrações de gonadotrofinas e esteróides

gonadais reverterem para os níveis antes do tratamento. A recuperação de uma gônada suprimida em meninas tratadas por um longo período é um processo mais gradual. As gonadotrofinas voltam ao normal em média 12 meses após a descontinuação do tratamento com os análogos de GnRH (FEUILLAN *et al.*, 1999).

~~OBJETIVOS~~

3 OBJETIVOS

3.1 Objetivo geral

Avaliar se ocorrem mudanças na genitália interna de meninas com puberdade precoce central idiopática submetidas a tratamento com análogos de GnRH através da ultra-sonografia pélvica.

3.2 Objetivos específicos

- Avaliar as mudanças morfológicas do útero e ovários após o uso dos análogos de GnRH.
- Avaliar os volumes do útero e dos ovários com o uso da medicação.
- Verificar se o diâmetro longitudinal do útero é um bom parâmetro de resposta à terapia supressiva com análogos de GnRH.
- Avaliar a espessura do eco endometrial antes e após o uso dos análogos de GnRH.

~~**METODOLOGIA**~~

4 METODOLOGIA

4.1 Desenho do estudo

Trata-se de um estudo de coorte prospectivo e descritivo envolvendo crianças do sexo feminino com diagnóstico de puberdade precoce central e com indicação para tratamento com análogo de GnRH.

Foram realizados exames de ultra-sonografia pélvica, um antes e outro após um intervalo de, em média, 3 meses após o início da terapia supressiva, no período de maio de 2002 a junho de 2003 no Serviço de Ultra-som da Maternidade-Escola Assis Chateaubriand, vinculada à Universidade Federal do Ceará. A ultra-sonografia pélvica foi realizada e interpretada sempre pelo pesquisador, mediante o método convencional com bexiga repleta, obtida após a administração de fluidos e retenção urinária voluntária.

O estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa do Complexo Hospitalar da Universidade Federal do Ceará (COMEPE) – sob Protocolo n.º 66/02, dentro das normas que regulamentam a pesquisa em seres humanos do Conselho Nacional de Saúde – Ministério da Saúde, de acordo com a resolução nº 196 de 10 de outubro de 1996 e resolução nº 251 de 07 de agosto de 1997, publicadas no Diário Oficial em 16 de outubro de 1996 e 23 de setembro de 1997, respectivamente (ANEXO).

4.2 População

A população de estudo foi recrutada a partir de pacientes atendidas no Ambulatório de Endocrinologia do Hospital Universitário Walter Cantídio, da Faculdade de Medicina da Universidade Federal do Ceará, e do Ambulatório de Puberdade Precoce, do Instituto de Diabetes e Hipertensão do Governo do Estado do Ceará.

O estudo foi iniciado com 40 pacientes, porém, após obedecer aos critérios de exclusão abaixo citados, permaneceram 18 pacientes.

4.3 Critérios para a seleção das pacientes

4.3.1 Critérios de inclusão

- Crianças do sexo feminino com diagnóstico de puberdade precoce verdadeira idiopática.
- Indicação para tratamento clínico com análogo de GnRH.

4.3.2 Critérios de exclusão

- Excluir PP secundária a outras etiologias de precocidade sexual.
- Pacientes que fizeram uso prévio de outra forma de tratamento que não os análogos de GnRH.
- O uso irregular da medicação.

4.3.3 Variáveis estudadas

As variáveis estudadas foram o volume uterino e ovariano, espessura do eco endometrial, diâmetro longitudinal do útero e o desenvolvimento puberal segundo os critérios de Tanner.

Os volumes uterino e ovarianos foram calculados pela fórmula da elipse ($V = L \times AP \times T \times 0,5233$)

Foram utilizados, como padrão de normalidade para as diferentes faixas etárias, os valores citados por Orsini *et al.* (1984) (Quadros 1 e 2).

Quadro 1 – Volume ovariano normal em crianças

Idade (anos)	Volume ovariano (cm ³)		
	Média		DP
2	0,75	±	0,41
3	0,66	±	0,17
4	0,82	±	0,36
5	0,86	±	0,02
6	1,19	±	0,36
7	1,26	±	0,59
8	1,05	±	0,50
9	1,98	±	0,76
10	2,22	±	0,69
11	2,52	±	1,30
12	3,80	±	1,40
13	4,18	±	2,30

Adaptado de Orsini *et al.*, (1984).

Quadro 2 – Volume uterino normal em crianças

Idade (anos)	Diâmetro longitudinal (mm)			Volume uterino (cm ³)		
	Média		DP	Média		DP
2	33,1	±	4,4	1,98	±	1,8
3	32,4	±	4,3	1,63	±	0,81
4	32,9	±	3,3	2,10	±	0,57
5	33,1	±	5,5	2,36	±	1,39
6	33,2	±	4,1	1,80	±	1,57
7	32,3	±	3,9	2,32	±	1,07
8	35,8	±	7,3	3,12	±	1,52
9	37,1	±	4,4	3,70	±	1,62
10	40,3	±	6,4	6,54	±	3,78
11	42,2	±	5,1	6,66	±	2,87
12	54,3	±	8,4	16,18	±	9,15
13	53,8	±	11,4	13,18	±	5,64

Adaptado de Orsini *et al.*, (1984).

4.4 Análise estatística dos dados

Para a análise estatística foram utilizados o teste de Levene para a homogeneidade de variância e o teste de Kolmogorov-Smirnov para a normalidade dos resíduos. Para a comparação das médias, foi empregado o quadro de análise de variância no modelo fatorial com medidas repetidas (período) na mesma unidade experimental.

Nos casos em que não se verificou normalidade nos resíduos, foi feita a transformação da variável por meio do logaritmo neperiano para a possível normalidade da distribuição residual.

Os resultados foram expressos em média \pm desvio-padrão (DP), sendo adotado o nível de significância de 95%, onde $p < 0,05$.

~~RESULTADOS~~

5 RESULTADOS

Todas as participantes do estudo foram avaliadas com ultra-sonografia pélvica imediatamente antes de iniciar o tratamento com análogo do GnRH e após um período de observação. Como este período foi variável, a média de doses foi de 4, com o mínimo de 1 e o máximo de 13 e a mediana de 4 doses (TABELA 3).

TABELA 3 – Número de doses do análogo de GnRH administrado às pacientes do estudo.

Doses do Análogo de GnRH	Nº de doses GnRH		Total
	≤ 4 doses	> 4 doses	
N	12	6	18
Média	3	7	4
Dp	1	3	2
Mínimo	1	5	1
Mediana	4	6	4
Máximo	4	13	13

Dentre as 18 pacientes, 12 usaram 4 ou menos doses do análogo e apenas 6 usaram mais que 4 doses.

As variáveis analisadas serão descritas a seguir:

DESENVOLVIMENTO PUBERAL DE ACORDO COM OS CRITÉRIOS DE TANNER

Nas pacientes com 4 doses ou menos de análogo do GnRH, o grau de Tanner apresentou uma mediana de grau 3 antes e grau 2 depois do uso do análogo.

Nas usuárias de mais de 4 doses, a mediana do desenvolvimento puberal segundo Tanner foi grau 2 antes e também depois.

Na análise da variância para a variável DESENVOLVIMENTO PUBERAL SEGUNDO TANNER, em função das doses do análogo do GnRH e período de observação, nota-se que em média o TANNER difere significativamente, $p=0,0004$, em função dos períodos de observação e, segundo os dados observados, essa diferença não depende do número de doses do análogo do GnRH, $p=0,8336$.

Segundo os dados observados, em média, o DESENVOLVIMENTO PUBERAL SEGUNDO TANNER apresenta um valor superior antes da aplicação do análogo de GnRH, quando comparado com o valor observado após a aplicação do análogo do GnRH.

VOLUME UTERINO

O volume uterino obteve uma média de $5,41\text{cm}^3$ ($\pm 5,22$ DP) antes do uso do análogo do GnRH e $3,06\text{cm}^3$ ($\pm 2,67$ DP) depois do uso, com uma mediana de $3,60\text{cm}^3$ e $2,12\text{cm}^3$, respectivamente, antes e depois. As pacientes que usaram 4 doses ou menos tinham uma média de volume uterino de $5,41\text{cm}^3$ ($\pm 5,84$ DP) antes do uso e $2,40\text{cm}^3$ ($\pm 1,19$ DP) depois, e uma mediana de $3,60\text{cm}^3$ antes e $2,12\text{cm}^3$ depois. Aquelas que usaram mais de 4 doses tinham em média um volume uterino de $5,42\text{cm}^3$ ($\pm 4,17$ DP) antes e $4,39\text{cm}^3$ ($\pm 4,24$ DP) depois do uso, e uma mediana de $3,79\text{cm}^3$ antes e $2,70\text{cm}^3$ depois (TABELA 4).

TABELA 4 – Volume uterino das pacientes do estudo antes e após a administração do análogo de GnRH

Volume uterino (cm ³)	Nº de doses GnRH				Total	
	≤ 4 dose		> 4 dose		antes	depois
	antes	depois	antes	depois		
N	12	12	6	6	18	18
Média	5,41	2,40	5,42	4,39	5,41	3,06
Dp	5,84	1,19	4,17	4,24	5,22	2,67
Mínimo	1,64	0,97	1,64	1,73	1,64	0,97
Mediana	3,60	2,12	3,79	2,70	3,60	2,12
Máximo	23,50	4,67	13,30	12,70	23,50	12,70

Pela análise de variância da variável VOLUME UTERINO, nota-se que em média o volume uterino difere significativamente, $p=0,003$, em função do período de observação e, segundo os dados observados, essa diferença não depende do número de doses do análogo de GnRH, $p=0,418$.

Segundo os dados observados, em média, o ln (volume uterino) apresenta um valor superior (1,44) antes da aplicação do análogo do GnRH, quando comparado com o valor observado após a aplicação do análogo do GnRH (1,19); ainda, fato semelhante observa-se em função dos valores médios do volume uterino, respectivamente, antes e depois da aplicação do análogo do GnRH iguais a 5,41cm³ e 3,06cm³.

DIÂMETRO LONGITUDINAL DO ÚTERO

A medida do diâmetro longitudinal do útero variou em média de 4,25cm ($\pm 0,97$ DP) antes do uso do análogo do GnRH para 3,27cm ($\pm 0,66$ DP) após o uso

com uma mediana de 4,14cm antes e 3,20cm depois do uso; isto nas pacientes que usaram 4 doses ou menos do análogo do GnRH. As usuárias de mais de 4 doses obtiveram uma média de 4,12cm ($\pm 1,20$ DP) antes, 3,82 ($\pm 0,70$ DP) depois, e uma mediana de 3,87cm e 3,85cm, respectivamente, antes e depois do uso. Considerando o total de doses, a média foi de 4,21cm ($\pm 1,02$ DP) antes e 3,45cm ($\pm 0,70$ DP) depois, com uma mediana de 4,00cm antes e 3,39cm depois do uso da medicação (TABELA 5).

TABELA 5 – Diâmetro longitudinal uterino das pacientes do estudo antes e após a administração do análogo de GnRH.

Diâmetro longitudinal uterino (cm)	Nº de doses GnRH				Total	
	≤ 4 dose		> 4 dose		antes	depois
	antes	depois	antes	depois		
N	12	12	6	6	18	18
Média	4,25	3,27	4,12	3,82	4,21	3,45
Dp	0,97	0,66	1,20	0,70	1,02	0,70
Mínimo	3,10	2,20	2,50	2,80	2,50	2,20
Mediana	4,14	3,20	3,87	3,85	4,00	3,39
Máximo	6,80	4,60	5,80	4,90	6,80	4,90

Pela análise da variância para a variável DIÂMETRO LONGITUDINAL DO ÚTERO (cm), nota-se que, em média, difere significativamente, $p=0,010$, em função do período de observação e, segundo os dados observados, essa diferença não depende do número de doses do análogo do GnRH, $p=0,143$.

Segundo os dados observados, em média, o diâmetro longitudinal uterino (cm) apresenta um valor superior (4,21) antes da aplicação do análogo do GnRH,

quando comparado com o valor observado após a aplicação do análogo do GnRH (3,45) (TABELA 5).

VOLUME OVARIANO

Quanto ao volume ovariano, nas pacientes que usaram 4 doses ou menos, a média foi de 2,46cm³ (\pm 1,81 DP) antes e 1,01cm³ (\pm 0,47 DP) depois do uso do análogo de GnRH e a mediana de 1,97 antes e 1,02 depois. Nas usuárias de mais de 4 doses, a média do volume foi de 2,01cm³ (\pm 2,10 DP) antes do uso, 1,73cm³ (\pm 1,08 DP) depois do uso, e a mediana de 1,25 antes e 1,36 depois. Considerando conjuntamente, a média do volume ovariano no início foi de 2,31cm³ (\pm 1,86 DP) e após o uso da medicação diminuiu para 1,25cm³ (\pm 0,78 DP), com uma mediana de 1,78 antes e 1,17 depois (TABELA 6).

TABELA 6 – Volume ovariano (cm³) das pacientes do estudo antes e após a administração do análogo de GnRH.

Volume ovariano (cm ³)	Nº de doses GnRH				Total	
	≤ 4 dose		> 4 dose		antes	depois
	antes	depois	antes	depois		
N	12	12	6	6	18	18
Média	2,46	1,01	2,01	1,73	2,31	1,25
Dp	1,81	0,47	2,10	1,08	1,86	0,78
Mínimo	0,76	0,37	0,29	0,71	0,29	0,37
Mediana	1,97	1,02	1,25	1,36	1,78	1,17
Máximo	7,09	1,68	5,63	3,67	7,09	3,67

Na análise da variância para a variável VOLUME OVARIANO (cm³), nota-se que, em média, segundo os dados observados, o ln (volume ovariano) não difere significativamente, $p=0,200$, em função dos períodos de observação, mas o comportamento médio depende do número de doses do análogo de GnRH, $p=0,018$.

Segundo os dados observados, em média:

- com o número de doses ≤ 4 , o valor médio no período antes apresenta um valor superior (2,46cm³, $\pm 1,81$ DP), quando comparado com o valor observado no período depois (1,01cm³, $\pm 0,47$ DP); e
- com o número de doses > 4 , o valor médio no período antes parece também apresentar um valor superior (2,01cm³, $\pm 2,10$ DP) quando comparado com o valor observado no período depois (1,73cm³, $\pm 1,08$ DP).

ESPESSURA DO ECO ENDOMETRIAL

A espessura do ECO ENDOMETRIAL, medida em milímetros, apresentou uma média de 1,84mm ($\pm 1,65$ DP) antes e 1,22mm ($\pm 0,35$ DP) depois do uso do análogo, com mediana de 1,35 antes e 1,20 depois.

Nas usuárias de 4 doses ou menos, a média foi de 1,88mm ($\pm 1,97$ DP) antes e 1,14mm ($\pm 0,37$ DP) depois, e mediana de 1,30 antes e 1,05 depois. Naquelas que usaram mais de 4 doses, a média foi de 1,73mm ($\pm 0,36$ DP) antes e 1,45mm ($\pm 0,21$ DP) depois, e a mediana de 1,65 antes e 1,45 depois do uso do análogo de GnRH (TABELA 7).

TABELA 7 – Espessura do eco endometrial (mm) das pacientes do estudo antes e após a administração do análogo de GnRH.

Espessura do eco endometrial (mm)	Nº de doses GnRH				Total	
	≤ 4 dose		> 4 dose		antes	depois
	antes	depois	antes	depois		
n	12	12	6	6	18	18
média	1,88	1,14	1,73	1,45	1,84	1,22
dp	1,97	0,37	0,36	0,21	1,65	0,35
mínimo	0,13	0,80	1,40	1,30	0,13	0,80
mediana	1,30	1,05	1,65	1,45	1,35	1,20
máximo	7,30	1,80	2,20	1,60	7,30	1,80

A análise da variância para a variável ESPESSURA DO ECO ENDOMETRIAL (MM) mostrou que, em média, segundo os dados observados, não ocorre diferença significativa, $p=0,762$, em função do período de observação, bem como o seu comportamento médio não depende do número de doses do análogo de GnRH, $p=0,128$.

~~DISCUSSÃO~~



6 DISCUSSÃO

Com o passar dos anos, a ultra-sonografia vem se tornando um importante instrumento na avaliação de desordens pélvicas na população infantil. Sua habilidade em diferenciar tecidos sólidos e líquidos e obter imagens em múltiplos planos, tanto quanto a ausência de efeitos biológicos, fizeram do método o ideal para avaliar as pelves.

A ultra-sonografia na criança com puberdade precoce é usada principalmente para determinar a morfologia da anatomia da genitália interna (volume das gônadas, tamanho e forma uterinas, relação do comprimento do corpo e do colo uterinos) e também excluir a presença de neoplasias ovarianas.

Salardi *et al.* realizaram, em 1985, o primeiro estudo ultra-sonográfico de tempo real da pelves infantil em 144 crianças normais. O estudo realizado representou marco importante, não só pela casuística, a maior até o momento, como também pelo rigor técnico. Nesse estudo, verificaram que o útero aumenta lenta e progressivamente de tamanho sem a presença dos caracteres sexuais secundários, supondo que o aumento do volume uterino poderia ser o primeiro sinal de puberdade, antecedendo a própria telarca.

Salardi *et al.* (1988) também fizeram um estudo em 151 meninas com diversas desordens do desenvolvimento puberal com ultra-sonografia pélvica e comparou com 131 controles sadios na mesma faixa etária. Seus resultados foram semelhantes aos de Buzi *et al.*, quando dez anos mais tarde, em 1998, mostraram

que as médias dos volumes uterino e ovariano são significativamente maiores nas pacientes com puberdade precoce central do que nos controles.

A ultra-sonografia pélvica é um método valioso de diagnóstico em crianças e adolescentes com diferentes distúrbios endócrinos como puberdade precoce, amenorréia e hirsutismo. Além de ser um exame relativamente sem riscos, tem a vantagem de estabelecer o *status* da morfologia dos órgãos genitais internos no momento de sua realização, enquanto que os resultados dos testes hormonais podem demorar, às vezes, até uma semana, dependendo da técnica utilizada (IVARSSON; NILSSON; PERSSON, 1983).

O nosso trabalho é um estudo prospectivo no qual avaliamos o uso da ultra-sonografia na monitorização da eficácia supressiva da terapia com o análogo do hormônio liberador das gonadotrofinas em meninas com o diagnóstico de puberdade precoce central, por meio da observação das mudanças morfológicas do útero e dos ovários. A evolução da paciente desde o início do diagnóstico faz com que a ultra-sonografia seja capaz de mostrar quando a supressão endocrinológica do eixo é alcançada. Um fato fisiológico é que as alterações ocorridas no útero e ovários associadas com estimulação hormonal são reversíveis. Esta regressão das características morfológicas é normalmente observada em mulheres na menopausa pelo exame ultra-sonográfico.

A tendência atual é de que mesmo uma diminuição do volume ovariano e do comprimento uterino com valores ainda acima do limiar, indica o princípio da supressão (AMBROSINO *et al.*, 1994).

É importante compreender a interação dos hormônios gonadais nas pacientes que fazem uso de análogo de GnRH. Segundo Ambrosino *et al.* (1994),

imediatamente após a instituição da terapia, um efeito estimulador ocorre sobre o eixo hipófise-gonadal antes da dessensibilização dos receptores do GnRH. Por isso, uma subida inicial nos níveis de gonadotrofinas e um efeito transitório de maturação das gônadas devem ser considerados achados esperados e não uma falha terapêutica. Em seu estudo, os autores avaliaram 10 meninas com diagnóstico de puberdade precoce idiopática com ultra-sonografia pélvica e teste de GnRH realizados no dia do diagnóstico, 3 e 6 meses durante o curso da terapia com análogo de GnRH. As médias dos valores dos volumes do útero e ovários e do comprimento do útero, obtidos após três meses de tratamento, não foram significativamente diferentes dos primeiros valores antes de iniciar a terapia. Depois de seis meses, houve aparente resolução dos efeitos estimulativos. Isto indica que intervalos maiores que três meses são necessários para detectar mudanças morfológicas significativas, contudo as mudanças dos valores prévios, mesmo estando acima do limiar infantil, são os primeiros indicadores de sucesso da terapia.

Os nossos dados revelaram resultados semelhantes em relação ao volume ovariano. De cada paciente do estudo, foi calculada a média do volume ovariano com os valores dos volumes dos ovários direito e esquerdo. De acordo com estudos prévios, encontramos aumento do volume ovariano em todas as pacientes com o diagnóstico de puberdade precoce central. Segundo os nossos dados, houve diminuição do volume ovariano em relação aos valores prévios ao tratamento, mas esta redução não foi estatisticamente significativa ($p=0,2000$).

Um estudo recente, realizado por Bridges *et al.* (1995), em concordância com o nosso, mostrou diminuição do volume ovariano com o tratamento com análogo de GnRH em pacientes com PPC que também não foi estatisticamente significativa.

Ao contrário deste estudo, Baek-Jensen *et al.* (1998) encontraram uma significativa redução do volume ovariano tão cedo quanto após três meses de tratamento. Ultra-sonografia pélvica foi sistematicamente realizada em 33 meninas com PPC idiopática para investigar o impacto da terapia com análogo de GnRH na genitália interna feminina. Antes, durante e após o tratamento o exame foi realizado e os volumes do útero e ovários calculados. Os dados demonstraram aumento de útero e ovários na maioria das pacientes com PPC. Dentro de três meses de tratamento, ambos – volumes de útero e ovário – diminuíram significativamente ($p < 0,001$) para os valores próprios para a idade.

Características ultra-sonográficas diferentes são encontradas nos vários tipos de precocidade sexual. Segundo King, Siegel e Solomon (1993), após avaliar meninas com puberdade antecipada, verificaram que a média do volume ovariano obtida foi estatisticamente maior ($p < 0,005$) nas pacientes com puberdade precoce verdadeira e naquelas com pseudopuberdade precoce em relação aos controles da população. Seus resultados mostraram que um aumento bilateral dos volumes ovarianos são indicativos de puberdade precoce verdadeira, enquanto o aumento ovariano assimétrico é típico de pseudopuberdade precoce. Volumes ovarianos normais foram encontrados em adrenarca precoce.

Outro parâmetro avaliado em nossas pacientes foi o desenvolvimento puberal segundo os critérios de Tanner, pois examinamos a paciente no momento dos exames ultra-sonográficos. De acordo com os nossos dados, em média, o desenvolvimento puberal segundo Tanner apresentou um valor superior antes da aplicação do análogo de GnRH, quando comparado com o valor observado no segundo exame e esta diferença foi estatisticamente significativa ($p = 0,0004$). Ao contrário da nossa observação, Ambrosino *et al.* não utilizam o grau de Tanner na

monitorização da terapia com análogo de GnRH em crianças com puberdade precoce, em razão das mudanças serem muito lentas em resposta às alterações hormonais.

Vários autores mostram que a ultra-sonografia pélvica tem, de fato, se tornado um instrumento de rotina na evolução inicial e subsequente da monitorização das mudanças reversíveis à terapia supressiva. O aumento dos volumes do útero e/ou ovários associados às mudanças da morfologia uterina e da estrutura ovariana podem ser considerados como um sinal ultra-sonográfico de puberdade (TEIXEIRA *et al.*, 1999).

A avaliação da anatomia dos órgãos pélvicos pode ser dificultada pela abordagem transabdominal por vários motivos, tais como, obesidade, o desconforto da necessidade de uma bexiga repleta, a presença de alças intestinais dilatadas, os quais podem ser superadas pela via transvaginal. Embora as nossas pacientes estejam impedidas de realizar a ultra-sonografia transvaginal pela própria idade e integridade do hímen, através da via transabdominal, visualizamos o útero em 100% dos casos, os dois ovários em 94% e pelo menos um ovário em 100% dos casos. A presença do eco endometrial foi observada em apenas 77% das pacientes.

Em nosso estudo, observamos que tanto o volume uterino quanto o diâmetro longitudinal do útero tiveram diminuição de seus valores durante a terapia supressiva com análogo de GnRH ($p=0,003$ e $p=0,010$, respectivamente). Em relação à espessura do eco endometrial, não houve nenhuma diferença estatisticamente significativa ($p=0,762$).

Sugerimos que todas estas variáveis sejam consideradas em avaliações ultra-sonográficas de meninas com desordens puberais.

Os nossos resultados, em concordância com a literatura mais recente, reafirmam o valor da ultra-sonografia como instrumento fidedigno na investigação da genitália interna feminina em pacientes com precocidade sexual. A significativa redução do volume uterino e considerável diminuição dos volumes ovarianos durante o tratamento refletem sua utilidade na monitorização da terapia supressiva com análogo de GnRH em meninas com puberdade precoce central.

~~CONCLUSÕES~~



7 CONCLUSÕES

O presente estudo com ultra-sonografia, em meninas portadoras de puberdade precoce central submetidas à terapia supressiva com análogo de GnRH, permitiu-nos concluir que:

1. houve mudanças morfológicas nos órgãos genitais internos avaliados pela ultra-sonografia pélvica, após um período de uso de análogo de GnRH;
2. o volume uterino diminuiu significativamente, independentemente do número de doses de análogo de GnRH, enquanto o volume ovariano diminuiu em relação ao número de doses da medicação, mas essa diferença não foi significativa;
3. houve diminuição significativa do diâmetro longitudinal do útero, sendo um bom parâmetro de resposta à terapia supressiva;
4. houve regressão do desenvolvimento puberal segundo os critérios de Tanner ao estágio anterior; e
5. não houve regressão significativa da espessura do eco endometrial visível à ultra-sonografia pélvica.

REFERÊNCIAS

REFERÊNCIAS

- AHMED, M. L.; ONG, K. K.; MORRELL, D. J.; COX, L.; DRAYER, N.; PERRY, L.; PREECE, M. A.; DUNGER, D. B. Longitudinal study of leptin concentrations during puberty: sex differences and relationship to changes in body composition. **J. Clin. Endocrinol. Metab.**, v. 84, n. 3, p. 899-905, 1999.
- ALONSO, L. C.; ROSENFELD, R. L. Oestrogens and puberty. **Best Pract. Clin. Endocrinol. Metab.**, v. 16, n. 1, p. 13-30, 2002.
- AMBROSINO, M.; HERNANZ-SCHULMAN, M.; GENIESER, N. B.; SKLAR, C. A.; FEFFERMAN, N. R.; DAVID, R. Monitoring of girls undergoing medical therapy for isosexual precocious puberty. **J. Ultrasound Med.**, v. 13, n. 7, p. 501-508, 1994.
- BAEK-JENSEN, A. M.; BROCKS, V.; HOLM, K.; LAURSEN, E. M.; MULLER, J. Central precocious puberty in girls: internal genitalia before, during and after treatment with long-acting gonadotropin-releasing hormone analogues. **J. Pediatr.**, v. 132, n. 1, p. 105-108, 1998.
- BATTAGLIA, C.; REENANI, G.; MANCINI, F.; IUGHETTI, L.; VENTUROLI, S.; FLAMIGNI, C. Pelvic sonography and uterine artery color Doppler analysis in the diagnosis of female precocious puberty. **Ultrasound Obstet. Gynecol.**, v. 19, n. 4, p. 386-391, 2002.
- BLONDELL, R. O.; FOSTER, M. B.; DAVE, K. C. Disorders of puberty. **Am. Fam. Physic.**, v. 60, n. 1, p. 209-224, 1999.
- BORGES, M. F.; NOMELINI, M. B.; F.L.; FERREIRA, B. P. Precocidade sexual: estudo retrospectivo, clínico e laboratorial. **Arq. Bras. Endocrinol. Metab.**, v. 42, n. 2, p. 122-129, 1998.
- BRADSHAW, K. D. Diagnosing and treating precocious puberty. **Hospital Medicine**, v. 33, n. 9, p. 40-49, 1997.
- BRAUNER, P. R. Puberté normale e pathologique. **La Revue du Praticien**, v. 38, n. 3, p. 81-87, 2003.
- BRIDGES, N. A.; COOKE, A.; HEALY, M. J. R.; HINDMARSH, P. C.; BROOK, C. G. D. Ovaries in sexual precocity. **Clin. Endocrinol.**, v. 42, p. 135-140, 1995.
- BUZI, F.; PILOTTA, A.; D.; LOMBARDI, A.; ZAGLIO, S.; ADLARD, P. Pelvic ultrasonography in normal girls and in girls with puberty precocity. **Acta Paediatr.**, v. 87, n. 11, p. 1138-1145, 1998.

CAPRIO, S. Insulin: the other anabolic hormone of puberty. **Acta Paediatr.**, v. 88, suppl. 433, p. 84-87, 1999.

CASSIO, A.; CASSIARI, E.; ZUCCHINI, BÁLSAMO, A.; DREGOLI, M.; ORSINI, F. Central precocious puberty: clinical and imaging aspects. **J. Pediatr. Endocrinol. Metab.**, v. 13, suppl. 1, p. 703-708, 2000.

CHIPKEVITCH, E. **Puberdade & adolescência**: aspectos biológicos, clínicos e psicossociais. São Paulo: Roca, 1994.

CIOTTI, G.; GABRIELLI, O.; CARLONI, I.; GANGALE, A. M.; BEVILACQUA, M.; PRINCIPI, F.; GARZETTI, G. G.; GIORGI, P. L. Studio ecografico eflussiometrico delle ovarie in bambine com pubertà precoce. **Min. Pediátr.**, v. 47, n. 4, p. 107-110, 1995.

COUNTS, D. R.; CUTLER, G. B.; Pathogenesis and therapy of precocious puberty. **Curr. Opin. Pediatr.**, v. 4, p. 674-678, 1992.

DAMIANI, D. Diagnóstico laboratorial da puberdade precoce. **Arq. Bras. Endocrinol. Metab.**, v. 46, n. 1, p. 85-90, 2002.

DELEMARRE-VAN DE WAAL, H. A.; VAN COEVERDEN, S. C. C. M.; ENGELBREET, M. J. T. Factors affecting onset of puberty. **Horm. Res.**, v. 57, suppl. 2, p. 15-18, 2002.

DIAZ, A.; DANON, M. Recent advances in the diagnosis and treatment of precocious puberty. **Indian J. Pediatr.**, v. 67, n. 3, p. 211-215, 2000.

EMANS, S. J.; LAUFER, M. R.; GOLDSTEIN, D. P. Precocious puberty. *In*: _____. **Pediatric and adolescent gynecology**. 4. ed. Local: Lippincott Raven, 1998. cap. 5, p. 141-162.

FAHMY, J. L.; KAMINSKY, C. K.; KAUFMAN, F.; NELSON, M. D.; PARISI, M. T. The radiological approach to precocious puberty. **Br. J. Radiol.**, v. 73, n. 869, p. 560-567, 2000.

FEUILLAN, P. P.; JOPNES, J. V.; BARNES, K.; OERTER-KLEIN, K.; CUTLER, J. B. Reproductive axis after discontinuation of gonadotrofin releasing hormone analog treatment of girls with precocious puberty: long term follow-up comparing girls with hypothalamic hamartoma to those with idiopathic precocious puberty. **J. Clin. Endocrinol. Metab.**, v. 84, n. 1, p. 44-49, 1999.

GALLER, A.; SCHUSTER, V.; KIESS, W. Pubertal adipose tissue: is it really necessary for normal sexual maturation? **Eur. J. Endocrinol.**, v. 147, n. 6, p. 807-808, 2001.

GARCIA, H. B.; YOULTON, R. R.; BURRONS, R. A.; CATANNI, A. D. Consensus on the diagnosis and treatment of central early puberty. **Rev. Med. Chile**, v. 131, n. 1, p. 95-110, 2003.

GRIFFIN, I. J.; COLE, T. J.; DUNCAN, K. A.; HOLLMAN, A. S.; DONALDSON, M. D. C. Pelvic ultrasound findings in different forms of sexual precocity. **Acta Paediatr.**, v. 84, n. 5, p. 544-549, 1995.

GRIFFIN, I. J.; DONALDSON, M. D. Pelvic ultrasonography in sexual precocity. **Eur. J. Pediatr.**, v. 156, n. 1, p. 78-79, 1997.

GUERCIO, G.; RIVAROLA, M. A.; CHARLER, E.; MACEIRAS, M.; BELGOROSKY, A. Relationship between the growth hormone/insuline-like growth factor-I axis, insulin sensitivity, and adrenal androgens in normal prepubertal and pubertal girls. **J. Clin. Endocrinol. Metab.**, v. 88, n. 3, p. 1389-1393, 2003.

HABER, H. P.; WOLLMANN, H. A.; RANKE, M. B. Pelvic ultrasonography: early differentiation between isolated premature thelarch once central precocious puberty. **Eur. J. Pediatr.**, v. 1995, v. 154, 1995.

HEGER, S.; PARTSCH, C. J.; SIPELL, W. G. Long term outcome after depot gonadotropin releasing hormone agonist treatment of central precocious puberty: final height, body composition, bone mineral density and reproductive function. **J. Clin. Endocrinol. Metab.**, v. 84, n. 12, p. 4583-4590, 1999.

HERMAN-GIDDENS, M. E.; SLORA, E. J.; WASSERMAN, R. C. *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, 1997.

HERMANUSSEN, M.; GRASEDYCK, L.; KROMEYER-HAUSCHILD, K.; PROKOPEC, M.; CHRZASTEK-SPRUCH, H. Growth tracs in pre-puberal children. **Ann. Hum. Biol.**, v. 29, n. 6, p. 667-676, 2002.

HEYMSFIELD, S. B. Regulação da composição corpórea com ênfase para as novas descobertas hormonais. **Rev. Bras. Nutr. Clin.**, v. 12, n. 3, p. 82-88, 1997.

HOKKEN-KOELEGA, A. C. S. Timing of puberty and fetal growth. **Best Pract. Res. Clin. Endocrinol. Metabol.**, v. 16, n. 1, p. 65-71, 2002.

IBANEZ, L.; FERRER, A.; MARCOS, M. V.; HIERRO, F. R.; ZEGHER, F. Early puberty: rapid progression and reduced final height in girls with low birth weight. **Pediatrics**, v. 106, n. 5, p. E72, 2000.

IVARSSON, S. A.; NILSSON, K. O.; PERSSON, P. H. Ultrasonography of the pelvic organs in prepubertal and postpubertal girls. **Arch. Des. Childhood**, v. 58, n. 5, p. 352-354, 1983.

KAPLAN, S. L.; GRUMBACH, M. M. Pathogenesis of sexual precocity. *In*: GRUMBACH, M. M. (Ed.). The control of the onset of puberty. Baltimore: Williams and Wilkins, 1990.

KAPLOWITZ, P. B. Precocious puberty. **Med. J.**, v. 3, n. 1, p. 1-15, 2002.

KAPLOWITZ, P. B.; OBERFIELD, S. E. Reexamination of the age limit for defining when puberty is precocious in girls in United States: implications for evaluation and treatment. Drug and Therapeutics and Executive Committees of the Lawson Wilkins Pediatric Endocrine Societ. **Pediatrics**, v. 104, n. 4, pt. 1, p. 936-941, 1999.

KIESS, W.; MULLER, GALLERA, A.; REICH, A.; DEUSTSCHER, J.; KLAMMI, J.; KRATZSH, J. Bot fast mass, leptin and puberty. **J. Pediatr. Endocrinol. Metab.**, v. 13, suppl. 1, p. 717-722, 2000.

KING, L. R.; SIEGEL, M. J.; SOLOMON, A. L. Usefulness of ovarian volume and cysts in female isosexual precocious puberty. **J. Ultrasound Med.**, v. 12, n. 10, p. 577-581, 1993.

KULIN, H. E.; MULLER, J. The biological aspects of puberty. **Pediatrics in Review**, v. 17, n. 3, p. 75-86, 1996.

LALWANI, S.; REINDOLLAR, R. H.; DAVIS, A. J. Normal onset of puberty. Have definitions of onset changed? **Obstet. Gynecol. Clin. North Am.**, v. 30, n. 3, p. 279-286, 2003.

LEE, P. A. Central precocious puberty: an overview of diagnosis, treatment and outcome. **Endocrinol. Metabol. Clin. Pennsylvania**, v. 28, n. 4, p. 901-918, 1999.

LINCOLN, E. A.; ZUBER, T. J. Management of precocious puberty. **Hosp. Pract. (Off Ed)**, v. 33, n. 4, p. 173-176, 1998.

LIU, Y. X.; WIKLAND, K. A.; KARLBERG, J. New reference for the age at childhood onset of growth and secular trend in the timing of puberty in Swedish. **Acta Paediatr.**, v. 89, n. 6, p. 637-643, 2000.

LOKE, K. Y.; VINER, R. M. The perils of puberty. **Ann. Acad. Med. Singapore**, v. 32, n. 1, p. 3-6, 2003.

LONGUI, C. A.; CALLIARI, L. E.; MONTE, O. Revisão crítica do diagnóstico e tratamento da puberdade precoce central. **Arq. Bras. Endocrinol. Metab.**, v. 45, n. 1, p. 48-57, 2001.

MANIATI-CHRISTIDI, M.; LIVADAS, S.; VOUTETAKIS, A.; TOLIS, G.; DACOU-VOUTETAKIS, C. Human growth hormone and gonadotropin releasing hormone analog combination therapy increase predicted height in short normal girls. **Clin. Pediatr. (Phila)**, v. 42, n. 1, p. 59-65, 2003.

MANIERI, A. S. Desenvolvimento puberal. *In*: MAGALHÃES, M. L. C.; ANDRADE, H. H. S. M. **Ginecologia infanto-juvenil**. Rio de Janeiro: MEDSI, 1998. cap. 4, p. 25-36.

MERICQ, V. G. Critérios diagnósticos de puberdade precoce. **Rev. Méd. Clin. Condes**, v. 13, n. 4, p. 141-144, 2002.

MIDYETT, L. K.; MOORE, W. V.; JACOBSON, J. D. Are pubertal changes in girls before age 8 begin? **Pediatrics**, v. 111, n. 1, p. 45-51, 2003.

MONTE, O.; LONGUI, C. A.; CALLIARI, L. E. P. Puberdade precoce: dilemas no diagnóstico e tratamento. **Arq. Bras. Endocrinol. Metab.**, v. 45, n. 4, p. 321-330, 2001.

MULLIGAN, J.; BAYLEY, B. J. R.; VOSS, L. D.; BETTS, P. R. Pubertal growth of the short normal girls. **Horm. Res.**, v. 52, p. 261-268, 1999.

NAKAMOTO, J. M. Myths and variations in normal pubertal development. **West J. Med.**, v. 172, p. 182-185, 2000.

ONG, K. L.; AHMED, M. L.; DUNGER, D. B. The role of leptin in human growth and puberty. **Acta Paediatr.**, v. 88, suppl. 443, p. 95-98, 1999.

ORSINI, L. F.; SALARDI, S.; PILO, G.; BOVICELLI, L.; CACCIARI, E. Pubic organs in premenarcheal girls: real time ultrasonography. **Radiology**, v. 153, p. 113-116, 1984.

PARADIMITRION, A. Sex differences in the secular changes in pubertal maturation. **Pediatrics**, v. 108, n. 4, p. E65, 2001.

PARTSCH, C. J.; HEGER, S.; SIPELL, W. G.; THE GERMAN DECA PEPTYL STUDY GROUP. Treatment of central precocious puberty: lessons from a 15 years prospective trial. **J. Pediatr. Endocrinol. Metab.**, v. 13, suppl. 1, p. 747-758, 2000.

PASQUINO, A. M.; PUCARELLI, I.; ROGGINI, M.; SEENI, M. Adult height in short normal girls treated with gonadotropin releasing hormone analogs and growth hormone. **J. Clin. Endocrinol. Metab.**, v. 85, n. 2, p. 619-622, 2000.

ROGOL, A. D.; CLARK, P. A.; ROEMMICH, J. M. Growth and pubertal development in children and adolescents: effects of diet and physical activity. **Am. Clin. Nutr.**, v. 72, suppl. 2, p. 521S-528S, 2000.

ROGOL, A. D.; ROEMMICH, J. M.; CLARK, P. A. Growth at puberty. **J. Adolesc. Health**, v. 31, suppl. 6, p. 192-200, 2002.

ROSENFELD, R. L.; BACHRACH, L.; CHEMAUSEK, S.; GERTNER, J. M. GOTTSCHALK, M.; HARDIN, D. S. *et al.* Current age of onset of puberty. **Pediatrics**, v. 106, p. 662-665, 2000.

SALARDI, S.; ORSINI, L. F.; CACCIARI, E.; BOVICELLI, L.; TASSONI, P.; REGGIANI, A. Pelvic ultrasonography in premonarcheal girls: relations to puberty and sex hormone concentrations. **Arch. Dis. Child**, v. 60, p. 120-125, 1985.

SALARDI, S.; ORSINI, L. F.; CACCIARI, E.; PARTESOTTI, S.; BRONDELVI, L.; CICOGNANI, A.; FREGAVILLE, E.; PLUCHINOTTA, V.; TONIOLI, S.; BOVICELLI, L. Pediatric ultrasonography in girl with precocious puberty, congenital adrenal hyperplasia, obesity or hirsutism. **J. Pediatr.**, v. 112, n. 6, p. 880-887, 1988.

SCHROOR, E. J.; VON WEISSENBRUCH, M. M.; ENGELBREGT, M.; MARTENS, F.; MEURS, J. M.; WENNINK, J. M. B.; DELEMARRE-VAN DE WAAL, H. A. Bioactivity of luteinizing hormone during normal puberty in girls and boys. **Horm. Res.**, v. 51, n. 5, p. 230-237, 1999.

SIEGEL, M. J. Pediatric gynecologic sonography. **Radiology**, v. 179, n. 3, p. 593-600, 1991.

SPEROFF, L.; GLASS, R. H.; KASE, N. G. Puberdade anormal e problemas de crescimento. *In*: _____. **Endocrinologia ginecológica clínica e infertilidade**. 4. ed. São Paulo: Manole, 1991. cap. 13, p. 479-518.

TANNER, J. M.; MARSHALL, W. A.; Variations in pattern of pubertal changes in girls. **Arch. Dis Child.**, v. 44, p. 291-303, 1969.

TEIXEIRA, R. J.; SILVA, Y. C. G.; FREITAS, J. R.; HENRIQUES, J. L. S.; GUIMARÃES, M. M. Ultrasonografia pediátrica em 140 meninas normais pré e pós-puberais. **Arq. Bras. Endocrinol. Metab.**, v. 43, n. 3, p. 210-216, 1999.

VASCONCELOS, R. C. V. **Puberdade precoce no sexo feminino: sensibilidade e especificidade do diagnóstico ultra-sonográfico**. 1992. 73p. Tese (Doutorado em Endocrinologia) - Faculdade de Medicina, Universidade Federal do Rio de Janeiro, Rio de Janeiro, 1992.

VON DER SLUIS, I. M.; BOOT, A. M.; KRENNING, E. P.; DROP, S. L. S.; MUINCK, KEIZER-SCHRAMA, S. M. P. F. Longitudinal follow-up of bone density and body composition in children with precocious or early puberty before, during and after cessation of GnRH agonist therapy. **J. Clin. Endocrinol. Metab.**, v. 87, n. 2, p. 506-512, 2002.

WACHARASINDHU, S *et al.* A cost-benefit of GnRH stimulation test in diagnosis of central precocious puberty (CPP). **J. Med. Assoc. Thai**. v. 83, n. 9, p. 1105-1111, 2000.

WHEELER, M. D. Physical changes of puberty. **Endocrinol. Metabol. Clin. North Am.** v. 10, p. 1-14, 1991.

WHEELER, M. D.; STYNE, D. M. Diagnosis and management of precocious puberty. **Pediatr. Clin. North Am.** v. 37, n. 6, p. 1255-1271, 1990.

WU, F. C. W. *et al.* Patterns of pulsatile luteinizing hormone and follicle-stimulating hormone secretion in prepubertal (midchildhood) boys and girls and patients with idiopathic hypogonadotropic hypogonadism (Kallmann's syndrome): a study using an ultrasensitivity time-resolved immunofluorometric assay. **J. Clin. Endocrinol. Metab.**, v. 72, n. 6, p. 1229-1237, 1991.

~~APÊNDICE~~



APÊNDICE

Termo de Consentimento Livre e Esclarecido

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO PARA PARTICIPAÇÃO EM PESQUISA

Estou realizando uma pesquisa com a finalidade de obter o título de Mestre em Ginecologia e Obstetrícia. O objetivo é avaliar a importância da ultra-sonografia pélvica no acompanhamento de meninas com puberdade precoce. Esta pesquisa poderá ser útil para melhorar a compreensão sobre o referido exame e a evolução do tratamento clínico.

Você participará respondendo um questionário e permitindo a realização de exames de ultra-sonografia em sua filha. O primeiro antes de iniciar o tratamento clínico e o segundo seis meses após.

É necessário esclarecer que: 1 – A participação de sua filha poderá ser de livre e espontânea vontade. 2 – Ao participar da pesquisa, ela não ficará exposta a nenhum risco. 3 – A sua identificação será mantida em segredo. 4 – Você poderá desistir de participar, a qualquer momento, sem prejuízo de sua assistência. 5 – Será permitido o acesso às informações sobre procedimentos relacionados à pesquisa. 6 – Somente após devidamente esclarecida a ter entendido o que foi explicado, deverá assinar este documento, caracterizando a sua autorização para participarem da pesquisa.

Em caso de dúvidas, poderá comunicar-se com a pesquisadora Ângela Clotilde Ribeiro Falanga e Lima, que reside à Rua Tavares Coutinho, 1739/301, Bairro Varjota, Fortaleza/Ceará, CEP nº 60.155-190. Telefone – 267.1496.

O Comitê de Ética em Pesquisa, encontra-se disponível para reclamações pertinentes à pesquisa pelo telefone: 288.8346.

Fortaleza, _____ de _____ de _____.

ASSINATURA DO RESPONSÁVEL LEGAL PELO SUJEITO DA PESQUISA

ÂNGELA CLOTILDE RIBEIRO FALANGA E LIMA (PESQUISADORA)

~~ANEXO~~



ANEXO

Parecer do Comitê de Ética