



UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARÁ  
INSTITUTO DE CIÊNCIAS DA SAÚDE  
FACULDADE DE MEDICINA

LAERCIO DEZINHO DA SILVA

TIAGO FRANCO DAVID

**EFEITOS DO TRATAMENTO COM ANÁLOGOS DO GNRH SOBRE O  
ÍNDICE DE MASSA CORPÓREA EM PACIENTES COM PUBERDADE  
PRECOCE DEPENDENTE DE GONADOTROFINAS**

BELÉM

2019



UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARÁ  
INSTITUTO DE CIÊNCIAS DA SAÚDE  
FACULDADE DE MEDICINA

LAERCIO DEZINHO DA SILVA

TIAGO FRANCO DAVID

**EFEITOS DO TRATAMENTO COM ANÁLOGOS DO GNRH SOBRE O  
ÍNDICE DE MASSA CORPÓREA EM PACIENTES COM PUBERDADE  
PRECOCE DEPENDENTE DE GONADOTROFINAS**

Monografia de Conclusão de Curso apresentado a Faculdade de Medicina, do Instituto de Ciências da Saúde, da Universidade Federal do Pará. Orientado pela Profa. Msc. Ana Carolina Contente Braga de Souza. Co-orientado pela Profa. Dra. Karem Miléo Felício.

BELÉM

2019

LAERCIO DEZINHO DA SILVA

TIAGO FRANCO DAVID

**EFEITOS DO TRATAMENTO COM ANÁLOGOS DO GNRH SOBRE O ÍNDICE DE MASSA CORPÓREA EM PACIENTES COM PUBERDADE PRECOCE DEPENDENTE DE GONADOTROFINAS**

Monografia de Conclusão de Curso apresentado a Faculdade de Medicina, do Instituto de Ciências da Saúde, da Universidade Federal do Pará. Orientado pela Profa. Msc. Ana Carolina Contente Braga de Souza. Co-orientado pela Profa. Dra. Karem Miléo Felício.

Banca Examinadora:

---

Profa. Msc. Ana Carolina Contente Braga de Souza (UFPA)  
(Orientadora)

---

Prof.  
(Membro)

---

Prof.  
(Membro)

---

Prof.  
(Membro Suplente)

Apresentado em: \_\_\_\_ / \_\_\_\_ / \_\_\_\_.

Conceito: \_\_\_\_\_

*Aos meu queridos pais, Givan e Alzenir, que sempre me incentivaram desde a infância a conquistar meus objetivos. Nossos momentos de felicidade foram minha inspiração.*

*À minha amada esposa, Diene, e ao meu precioso filho, Otávio, que estiveram do meu lado a cada dia, demonstrando amor e compreensão, me apoiando e ajudando a vencer cada etapa. As adversidades não foram obstáculos com vocês ao meu lado.*

*Aos meu queridos irmãos, sobrinhas, cunhados, sogro e sogra, por sempre acreditarem que eu conseguiria.*

*Aos meus amigos universitários, por compartilharem bons momentos e conhecimentos que me ajudaram a concluir esta etapa.*

*Laercio Dezinho da Silva*

*Aos meus pais, Jocimar e Suellen por serem os meus maiores apoiadores em tudo que faço. Se conquistei algo na vida, não seria possível sem o apoio de vocês.*

*Aos meus avós, Fátima e Canêjo por serem referências na minha vida em amor e dedicação.*

*À minha madrinha Marister, por ser minha primeira inspiração no caminho da Medicina.*

*A todos os mestres que contribuíram com a minha formação, obrigado por todo o conhecimento passado.*

*Aos amigos, novos e antigos, por todo o companheirismo nos momentos mais necessários, e por compartilhar a felicidade nos momentos de alegria.*

*Tiago Franco David*

## AGRADECIMENTOS

*Às doutoras Carolina Contente e Karem Felício, toda a nossa gratidão pela orientação, paciência e todos os ensinamentos passados ao longo do desenvolvimento desta pesquisa. Mais do que somente orientadoras, foram grandes mestras, que nos ensinaram como fazer pesquisa de forma proveitosa, apesar de todos os obstáculos que esse campo de trabalho impõe. As suas contribuições ficarão para sempre na nossa memória.*

*Ao doutor João Felício, pela contribuição indispensável à esta pesquisa, desde a concepção do projeto de pesquisa, até o momento da análise da monografia. Que pelo menos um pouco de sua experiência e conhecimentos em pesquisa e Endocrinologia tenha sido absorvida por nós durante estes anos.*

*Aos colegas do grupo de pesquisa em endocrinologia, por toda a ajuda ao longo dos anos no desenvolvimento do projeto, coleta de dados e pesquisa de artigos para referencial teórico. Agradecimento especial à Luísa Janaú, que além de tudo já citado, foi essencial na análise estatística dos dados obtidos. Que os frutos deste trabalho sejam colhidos por todos nós, obrigado.*

*Ao hospital Barros Barreto, em especial ao setor de Pesquisa Clínica em Endocrinologia e todos os seus funcionários pelo excelente e valioso trabalho. Seria impossível dar andamento à pesquisa sem o trabalho de vocês.*

*A todos que de alguma forma tenham contribuído com o desenvolvimento desta pesquisa, e da elaboração desta monografia. O mérito é de todos, muito obrigado.*

*“O começo de todas as ciências é o espanto de  
as coisas serem o que são”.*  
(Aristóteles)

## RESUMO

**INTRODUÇÃO:** Os uso de análogos do GnRH (aGnRH), principal terapia utilizada no tratamento da puberdade precoce dependente de gonadotrofina, e os seus efeitos sobre o índice de massa corpórea (IMC) e o risco de obesidade, têm sido alvo de alguns estudos com resultados conflitantes. **OBJETIVO:** Avaliar efeito do aGnRH sobre o *status* ponderal de pacientes com puberdade precoce dependente de gonadotrofinas no 1º e 2º anos de tratamento. **METODOLOGIA:** Foi realizado estudo epidemiológico, observacional e de caráter longitudinal retrospectivo, por meio de seleção, revisão dos prontuários e registro de dados demográficos (sexo e idade cronológica), antropométricos, clínicos, hormonais, e idade óssea. O IMC e Z-IMC (índice Z do IMC) foram avaliados durante dois anos de tratamento com aGnRH nos tempos 0, 12 e 24 meses após início de uso da medicação. **RESULTADOS:** Obteve-se dados de 82 pacientes de ambos os sexos, sendo 78 meninas e 4 meninos, diagnosticados com PP dependente de gonadotrofina, dos quais 52% apresentavam DP-IMC acima do normal para a idade cronológica. Não foi encontrada diferença estatisticamente significativa ao compararmos o DP-IMC inicial versus 1 ano ( $1,2 \pm 1,2$  versus  $1,2 \pm 1$ , respectivamente,  $p=0,1$ ) e versus 2 anos ( $1,2 \pm 1,2$  versus  $0,9 \pm 1$ , respectivamente,  $p=0,1$ ) de tratamento com aGnRH. Todavia quando os pacientes foram avaliados de acordo com o *status* do Z- IMC inicial, verificamos que aqueles com peso normal ao início do tratamento apresentaram aumento significativo do Z-IMC com 1 ano de terapia ( $-1,1 \pm 0,7$  ao início versus  $0,5 \pm 1$  ao final do 1º ano), contudo sem diferença no Z-IMC ao final de 2 anos de seguimento. Não foi observada diferença no Z-IMC nos pacientes previamente classificados como sobrepeso ou obesos antes do tratamento em nenhum dos tempos analisados. **CONCLUSÃO:** Não houve mudança significativa no Z-IMC ao longo de 2 anos de tratamento com análogos de GNRH em pacientes com PP dependente de gonadotrofinas. Entretanto, os pacientes com *status* ponderal normal pré-tratamento apresentaram aumento significativo no Z-IMC no primeiro ano de tratamento. Ao final de 2 anos, essa diferença não foi observada.

**Palavras-Chave:** Puberdade Precoce Dependente de Gonadotrfinas. aGnRH, Obesidade.

## ABSTRACT

**INTRODUCTION:** The effect of GnRH agonists(aGnRH), main course of treatment in Gonadotrophin-dependent Precocious Puberty, on the BMI and risk of developing obesity has been the subject of several studies with controversial results. **OBJECTIVES:** Assess the effect of aGnRH on the weight and BMI of Gonadotrophin-dependent Precocious Puberty patients over the first and second years of treatment. **METHODS:** This is an epidemiological, individualized, observational and retrospective longitudinal study. Data collection took place in four stages: (1) selection of medical records; (2) review of medical records; (3) recording the data. After the selection of the medical records, the demographic data (sex and chronological age), clinical, hormonal, bone age and anthropometric data were recorded before treatment with any drug at the first visit 6, 12 and 24 months after starting treatment with aGnRH. **RESULTS:** The study analyzed 82 patients of both sexes, 78 girls and 4 boys, diagnosed with gonadotrophin-dependent PP, who initially presented mean age of  $8.1 \pm 1.5$  years and mean BMI of  $18.6 \pm 2.7$  kg / m<sup>2</sup>, submitted to aGnRH treatment. It was observed that 52% of the individuals had above-normal Z-BMI for chronological age. Patients were observed for weight, height, BMI and Z-BMI over 2 years of aGnRH treatment. No statistically significant difference was found when we compared the baseline Z-BMI versus 1 year versus 2 years of treatment. **CONCLUSION:** There was no change in the Z-BMI over 2 years of treatment with aGnRH on patients with gonadotrophin-dependent Precocious Puberty. However, the patients with normal weight and BMI before treatment had a significant increase in Z-BMI in the first year of treatment. By the end of the second year, this difference was not found

**Key-Words:** Gonadotrophin-dependent Precocious Puberty. aGnRH, Obesity.

## LISTA DE FIGURAS

- Figura 1.** Fluxograma de investigação laboratorial e diagnóstico diferencial da puberdade precoce.....20
- Figura 2.** Representação esquemática do estágio puberal, por Marshall e Tanner, em ambos os sexos. ....25
- Figura 3.** Prevalência de sobrepeso e obesidade em pacientes tratados com a-GNRH.....28

## LISTA DE TABELAS

<b>Tabela 1.</b> Valores de corte de LH basal, LH após estímulo com GnRH ou Leuprolida, FSH, LH/FSH, Estradiol e Testosterona, utilizados no diagnóstico de Puberdade Precoce. ....	25
<b>Tabela 2.</b> Dados antropométricos dos pacientes antes do início de aGnRH. ....	27
<b>Tabela 3.</b> Distribuição dos pacientes de acordo com DP-IMC ao início do tratamento com aGnRH. ....	28
<b>Tabela 4.</b> Características clínicas dos pacientes tratados com aGnRH ao longo de 2 anos. ...	28
<b>Tabela 5.</b> Análise do DP-IMC dos pacientes tratados com aGnRH ao longo de 2 anos de seguimento, estratificados conforme IMC inicial.....	29
<b>Tabela 6.</b> Análise da Correlação com Z-IMC final. ....	29
<b>Tabela 7.</b> Análise da Correlação com ganho de Z-IMC em 2 anos.....	30

## **LISTA DE ABREVEATURAS E SIGLAS**

aGnRH – Análogo do Hormônio liberador de gonadotrofina

DEXA - Densitometria por dupla emissão de raios-X

DP – Desvio Padrão

FSH – Hormônio folículo-estimulante

GnRH - Hormônio liberador de gonadotrofina

HHG - Eixo hipotálamo-hipófise-gonadal

HUJBB – Hospital Universitário João de Barros Barreto

IC – Idade Cronológica

IMC – Índice de Massa Corpórea

IO – Idade óssea

LH – Hormônio luteinizante

PP – Puberdade Precoce

PPC - puberdade precoce central

PPP – Puberdade precoce periférica

UFPA – Universidade Federal do Pará

## SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO.....	14
1.1 OBJETIVOS.....	17
1.1.1 Objetivo Geral.....	17
1.1.2 Objetivos Específicos.....	17
2 REVISÃO DA LITERATURA.....	17
2.1 PUBERDADE PRECOCE.....	17
2.2 DIAGNÓSTICO DA PUBERDADE PRECOCE.....	18
2.3 TRATAMENTO DA PUBERDADE PRECOCE.....	21
2.3.1 Análogos de GnRH.....	21
3 METODOLOGIA.....	22
3.1 ASPECTOS ÉTICOS.....	22
3.2 TIPO DE ESTUDO.....	23
3.3 LOCAL E PERÍODO DO ESTUDO.....	23
3.4 AMOSTRA.....	23
3.4.1 Critérios de Inclusão.....	23
3.4.2 Critérios de Exclusão.....	24
3.5 COLETA DE DADOS.....	24
3.5.1 Procedimentos.....	24
3.5.1.1 Avaliação Clínica.....	24
3.5.1.2 Avaliação Hormonal.....	25
3.5.1.3 Avaliação da Idade Óssea.....	26
3.5.1.4 Avaliação Antropométrica.....	26
3.6 ANÁLISE DOS DADOS.....	27
4 RESULTADOS.....	27
5 DISCUSSÃO.....	30
6 CONCLUSÃO.....	33
7 REFERÊNCIAS.....	34
APÊNDICE A.....	38
APÊNDICE B.....	42
ANEXO A.....	52

## 1 INTRODUÇÃO

A puberdade é o período de transição entre a infância e a vida adulta, caracterizado por modificações endócrinas e psicológicas que resultam na maturação sexual e no desenvolvimento da capacidade reprodutiva (BRITO, LATRONICO, 2013; MARCEDO *et al.*, 2014). O tempo de puberdade é um conceito relativo e refere-se ao estado puberal de um indivíduo comparado a um padrão de normalidade estabelecido (LI *et al.*, 2017).

Essa transição é um evento complexo e multifatorial que inclui, além dos moduladores neurais, os fatores genéticos, metabólicos, ambientais, étnicos, geográficos e econômicos (BRITO *et al.*, 2016). Inicia-se devido ao aumento da secreção pulsátil do GnRH, que estimula a secreção hipofisária das gonadotrofinas, necessárias para a maturação sexual, produção dos gametas maduros, secreção dos esteroides sexuais, aparecimento dos caracteres sexuais secundários, aceleração do crescimento e fertilidade (GADELHA *et al.*, 2013).

O desenvolvimento puberal inicia-se normalmente entre 8 e 13 anos para as meninas e entre os 9 e 14 anos para os meninos. Esse evento é marcado e pode ser estadiado pelo desenvolvimento das mamas, dos testículos e pelos pubianos (SNYDER, 2016). A puberdade é definida como precoce quando esses marcadores ocorrem antes dos 8 anos de idade na menina e dos 9 anos no menino (OLIVEIRA, FRUTUOSO, GAMBARDELLA, 2014; SHIN, 2016).

Esse estado puberal atencipado pode ser classificado de duas formas: puberdade precoce central (PPC), também chamada de verdadeira ou dependente de gonadotrofinas; e a puberdade precoce periférica (PPP), também chamada de pseudopuberdade precoce ou independente de gonadotrofinas (GADELHA *et al.*, 2013; NEELY, CROSSEN, 2014). A PPC geralmente é benigna e ocorre com o aumento de esteroides sexuais pela ativação precoce do eixo hipotálamo-hipófise-gonadal (HHG). Em contrapartida, a PPP sempre é patológica e ocorre devido a produção autônoma desses esteroides sexuais (CHULANI, GORDON, 2014).

O tratamento para puberdade precoce depende da sua classificação. Mas, em geral, seus objetivos são a supressão do eixo HHG, da secreção de gonadotrofinas e dos esteroides gonadais; regressão dos caracteres sexuais secundários; desaceleração do ritmo de avanço de maturação óssea; recuperação da velocidade de crescimento normal; e normalização dos problemas psicossociais (SPINOLA-CASTRO, IVIERO-MIACHON, 2017).

A terapia baseada no uso de análogos do GnRH (aGnRH) é utilizada no tratamento para PPC. Esses fármacos atuam na hipófise anterior, ligando-se aos receptores de GnRH de maneira competitiva com o GnRH endógeno, o que provoca dessensibilização e redução no número de

receptores de GnRH, suprimindo conseqüentemente o eixo HHG, a secreção de gonadotrofinas e dos esteroides sexuais (BRITO, LATRONICO, 2013; NEELY, CROSSEN, 2014).

Essa terapia provoca o bloqueio puberal, levando a parada ou redução das características sexuais. Para o ideal controle dos resultados, é recomendado o monitoramento do tratamento através de avaliação clínica trimestral, constituída de exame físico, verificação do estadiamento puberal, avaliação antropométrica (peso e altura), cálculo da velocidade de crescimento, exame do local de aplicação da medicação e avaliação da idade óssea (BRITO, LATRONICO, 2013).

O monitoramento da administração de aGnRH é necessário para a identificação da sua eficácia, bem como de seus efeitos colaterais e indesejados, entre eles alterações ponderais que aumentam o risco de obesidade (LATRONICO, BRITO, CAREL, 2016). Os efeitos do uso do aGnRH sobre o índice de massa corpórea (IMC) e o risco de obesidade têm sido objeto de diversos trabalhos, com resultados conflitantes (PALMERT *et al.*, 1999; CAREL *et al.*, 2009; POOMTHAVORN *et al.*, 2011).

Nos últimos anos evidencia-se um aumento no número de casos de puberdade precoce no mundo, por razões ainda desconhecidas na sua totalidade, mas que incluem fatores genéticos, ambientais e a exposição a interferentes endócrinos. O aumento dessa prevalência começou a ser bem relatada nos EUA nos anos de 1990, mas agora também na Europa e na Ásia (MOURITSEN *et al.*, 2010; ÖZEN, DARCAN, 2011; KIM, 2015).

Esses achados epidemiológicos sugerem que o aumento do diagnóstico de puberdade precoce pode levar ao excesso de intervenções farmacológicas, principalmente por aGnRH (WILLEMSEN *et al.*, 2014). Por esse motivo, associado ao aumento de crianças diagnosticadas com puberdade precoce, há um aumento das preocupações dos efeitos colaterais e indesejados a curto e longo prazo da administração de aGnRH, tais como: reação alérgica local; dor no local da aplicação; cefaleia; sangramento vaginal; náuseas e sintomas vasomotores; e a risco para obesidade (BRITO, LATRONICO, 2013; KIM, 2015).

Os aGnRH representam a terapia de primeira escolha no tratamento da puberdade precoce central. Todos os aGnRH disponíveis têm mostrado eficácia e segurança apesar das diferentes vias de administração, dosagem, duração da ação e tempo de tratamento. No entanto, a dose aGnRH necessária para a supressão gonadal ainda não tem um consenso, visto que doses mais elevadas são usadas nos EUA em comparação com os países europeus, mas ambas tendo a secreção de esteroides sexuais igualmente inibida (PIENKOWSKI, TAUBER, 2016).

Estudos apontam que essas intervenções a curto prazo parecem ser seguras, mas faltam dados mais fidedignos sobre seus resultados a longo prazo, pois além da dosagem administrada,

há também diferenças de protocolos quanto a duração e o ponto de cessação do tratamento, que variam entre diferentes países e grupos étnicos, gerando relatos de resultados inconsistentes e limitados (WILLEMSSEN *et al.*, 2014; KIM, 2015).

Essas diferenças entre protocolos de tratamento chamam atenção para os efeitos secundários oriundos da terapia, como a obesidade e a síndrome metabólica (CAREL, 2009; PIENKOWSKI, TAUBER, 2016). Estudos afirmam que é evidente associação da PPC e o aumento do IMC e da adiposidade antes, durante e após o tratamento com aGnRH (PALMERT, 1999; PATERSON *et al.*, 2004; MUL, HUGHES, 2008). No entanto, outros autores afirmam que esses valores podem se manter ou até mesmo reduzir após a terapia (ARRIGO *et al.*, 2007; POOMTHAVORN *et al.*, 2011; THORNTON *et al.*, 2014).

Essas controversas podem estar associadas ao fato de que 42% das pacientes com puberdade precoce mostram sobrepeso antes do início do tratamento com aGnRH (MARCEDO, 2014). O que pode ser um fator de confusão. Além disso, o uso IMC isoladamente talvez não seja um parâmetro ideal para avaliar esse efeito, visto que estudos demonstram aumento da massa gorda total no seguimento longitudinal de pacientes, avaliada pela densitometria por dupla emissão de raios-X (DEXA), mesmo sem efeitos significativos sobre o IMC (CAREL *et al.*, 2009; CHIOCCA *et al.*, 2009).

Isso mostra que os dados existentes atualmente na literatura ainda são controversos, que necessitam ser melhor esclarecidos para uma tomada de decisão terapêutica segura. Essa necessidade justifica-se devido o entendimento de que o aumento do IMC na infância e na adolescência estar relacionado ao aumento do risco cardiovascular e metabólico do adulto (LEE *et al.*, 2016).

Além disso, a obesidade é um problema de saúde pública, que afeta grupos de diversas faixas etárias, sendo que nas crianças e nos adolescentes que ela desempenha um papel mais importante, dada a complexidade do tratamento, a alta probabilidade de persistência na vida adulta e a associação com o surgimento precoce de doenças crônicas (DANIELS, HASSINK, 2015).

As controversas existentes na literatura científica sobre impacto do tratamento para puberdade precoce no estado ponderal, fortalecem a indicação de pesquisas similares ao presente estudo, que buscam identificar e compreender os efeitos a curto e longo prazo do tratamento com aGnRH sobre estado ponderal em crianças com puberdade precoce. Esse entendimento é de fundamental importância para dar mais respaldo e segurança na administração da medicação, evitando o agravo de um quadro de obesidade instalada, comum

na puberdade precoce, ou a promoção de um aumento de peso e adiposidade central após o tratamento.

## 1.1 OBJETIVOS

### 1.1.1 Objetivo Geral

- Avaliar efeito do aGNRH sobre o estado ponderal de pacientes com puberdade precoce dependente de gonadotrofinas no 1º e 2º anos de tratamento.

### 1.1.2 Objetivos Específicos

- Avaliar o IMC e Z-IMC antes e após (12 e 24 meses) do uso de aGNRH em pacientes com PP dependente de gonadotrofinas.

## 2 REVISÃO DA LITERATURA

### 2.1 PUBERDADE PRECOCE

A puberdade é período de transição entre a infância e a vida adulta, identificada pelo surgimento dos caracteres sexuais secundários, aceleração do crescimento linear e maturação gonadal. Esse processo é constituído de dois eventos fisiológicos: a adrenarca, que é o aumento de andrógenos adrenais; e a gonadarca, caracterizada pela ativação do eixo HHG. Essa ativação inicia-se com aumento da secreção pulsátil do GnRH que estimula a síntese de hormônio luteinizante (LH) e hormônio folículo estimulante (FSH), pela hipófise anterior, promovendo a produção dos gametas maduros e a síntese dos esteroides sexuais (BRITO, LATRONICO, 2013; MARCEDO *et al.*, 2014). Esses eventos normalmente iniciam-se entre 8 e 13 anos para as meninas e entre os 9 e 14 anos para os meninos (SNYDER, 2016).

O desenvolvimento puberal pode ser antecipado por diversos fatores, tais como genéticos, metabólicos (obesidade), ambientais (disruptores endócrinos), étnicos, geográficos e econômicos (CHAUHAN, GRISSOM, 2013). A puberdade precoce é o início puberal antes dos

8 anos de idade para as meninas e antes dos 9 anos de idade para os meninos (KLEIN *et al.*, 2017). Pode ser classificada como puberdade precoce central (PPC), também chamada de verdadeira ou dependente de gonadotrofinas; e a puberdade precoce periférica (PPP), chamada de pseudopuberdade precoce ou independente de gonadotrofinas (GADELHA *et al.*, 2013; NEELY, CROSSEN, 2014).

Estima-se que a prevalência da puberdade precoce seja de um caso para cada 5000 a 10000 crianças nascidas normais, sendo prevalente em cerca de 0,2% das meninas e 0,05 dos meninos (JUQUA, 2013). A PPC representa cerca de 80% dos casos de puberdade precoce, mais prevalente em meninas e 95% das mesmas é de origem idiopática (ATTA *et al.*, 2014; FERRI, 2016). Já a PPP representa uma condição mais rara que a PPC, chegando a acometer menos de 20% dos casos de puberdade precoce (BRITO, LATRONICO, 2013; AGUIAR, JORGE, 2011).

Na PPC, os caracteres sexuais secundários são concordantes com o sexo do paciente (isossexual). Ao contrário, a PPP pode levar ao padrão isossexual ou heterossexual (feminização de meninos ou virilização de meninas), além da progressão desordenada dos caracteres sexuais secundários, podendo a menarca ser a primeira manifestação. Em ambas as formas de puberdade precoce, os esteroides sexuais determinam aceleração da velocidade de crescimento e da maturação esquelética (MACEDO *et al.*, 2014).

As consequências da puberdade precoce, quando não diagnóstica e tratada adequadamente, incluem: uma estatura final inferior ao padrão genético familiar, inadequação psicossocial, tais como distúrbios comportamentais, imaturidade emocional e retardo mental. Além disso, aumento da prevalência de síndrome metabólica, dislipidemia, eventos cardiovasculares, hiperandrogenismo e risco para câncer de mama (BRITO, LATRONICO, 2013; KUMAR *et al.*, 2015; SPINOLA-CASTRO, IVIERO-MIACHON, 2017).

## 2.2 DIAGNÓSTICO DA PUBERDADE PRECOCE

A investigação para o diagnóstico da puberdade precoce deve questionar primeiramente a etiologia da doença, pois ambos os tipos de puberdade precoce apresentaram caracteres sexuais secundários antecipados ao esperado para idade e sexo, com caráter progressivo, velocidade de crescimento e idade óssea aumentadas (BRITO, LATRONICO, 2013).

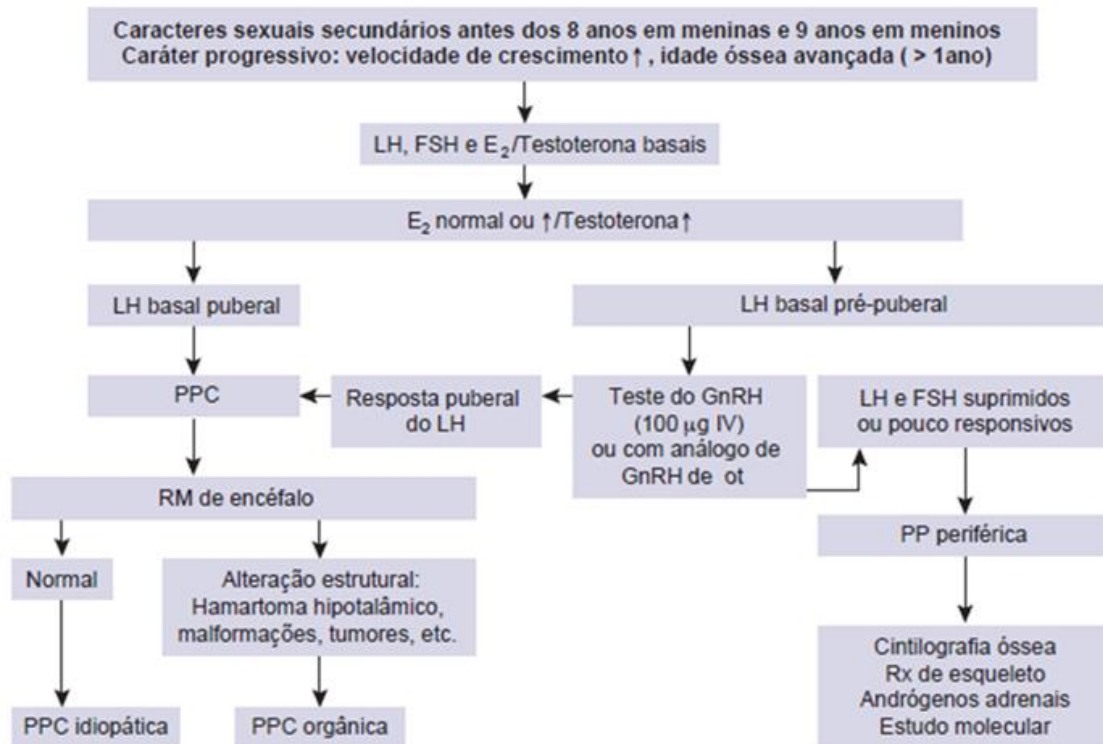
O diagnóstico clínico preciso é fundamental e deve incluir história clínica e exame físico detalhado. Na anamnese deve-se determinar idade do início das manifestações e sua velocidade de progressão, pesquisar antecedentes mórbidos (infecções do sistema nervoso central - SNC, traumatismo craniano, exposição a esteroides sexuais) e questionar sobre sintomas neurológicos ou sugestivos de hipotireoidismo (LINS, VILLAR, 2013; CUKIER *et al.*, 2013).

No exame físico deve-se verificar altura, peso, estadiamento puberal (critérios de Marshall e Tanner), manifestações de excesso de androgênios, bócio e alterações cutâneas (LINS, VILLAR, 2013). Além disso, deve-se realizar o exame neurológico, para investigar patologias do SNC que possam levar a puberdade precoce; e exame do abdômen, na busca de massas palpáveis indicativas de neoplasias ovarianas ou adrenais (STYME, GRUMBACH, 2003; STANHOPE, TRAGGIAI, 2004).

A distinção entre PPC e PPP tem implicação direta na opção terapêutica, devendo ser o primeiro passo frente ao quadro clínico de puberdade precoce progressiva. Para isso, a dosagem de gonadotrofinas (basais e/ou estimuladas) é o exame de escolha para iniciar esse processo diagnóstico (DAMIANI, 2002; BRITO, LATRONICO, 2013).

Segundo o Ministério da Saúde (2017), em ambos os sexos, valores basais de LH maiores que 0,3 UI/L por ensaio imunoquimilumétrico (ICMA) e maior que 0,6 UI/L por ensaio imunofluorométrico (IFMA) confirma o diagnóstico de PPC, mas em meninas pode existir sobreposição importante de valores de LH basal pré-puberal e puberal inicial. Por isso, é indicado para diagnóstico o teste de estímulo com GnRH, 100 mcg endovenoso, com aferições 0, 30 e 60 minutos após, tanto em meninos quanto em meninas acima de 3 anos de idade. Os valores de pico do LH maior que 5 UI/L confirmam o diagnóstico em ambos os sexos com os ensaios laboratoriais acima referidos.

Na impossibilidade do teste do GnRH, o teste com um agonista do GnRH (leuprorelina), 2 a 3 h após estímulo com 3,75 mg, com resposta puberal sugerida maior que 10,0 UI/L por IFMA ou maior que 8,0 UI/L por quimio e eletroquimioluminescência pode ser realizado. A relação LH/FSH maior que 1 é mais frequente na puberdade, sendo útil na distinção entre puberdade precoce central progressiva e não progressiva, que não requer terapia hormonal (BRASIL, 2017).



**Figura 1.** Fluxograma de investigação laboratorial e diagnóstico diferencial da puberdade precoce.

Fonte: Brito, Latronico, 2013.

Além disso, inclui-se na investigação a radiografia de punho e mão não dominantes para avaliação da idade óssea em ambos os sexos. Para as meninas, a ultrassonografia pélvica é necessária para avaliação do volume ovariano e uterino. Para os meninos, a dosagem de testosterona, é indicado para complementar a avaliação. A ressonância magnética encefálica é útil para o diagnóstico diferencial entre as formas orgânica ou idiopática (COELHO, 2017). Na Figura 1, observa-se o fluxograma para diagnóstico diferencial da puberdade precoce.

## 2.3 TRATAMENTO DA PUBERDADE PRECOCE

Os principais objetivos do tratamento da puberdade precoce são: a supressão do eixo HHG, da secreção de gonadotrofinas e dos esteroides gonadais; regressão dos caracteres sexuais secundários, inclusive menstruações; desaceleração do ritmo de avanço de maturação óssea; recuperação da velocidade de crescimento normal, buscando o melhor prognóstico de altura final; e normalização dos problemas psicossociais (BRITO, LATRONICO, 2013; FUQUA, 2013; SPINOLA-CASTRO, IVIERO-MIACHON, 2017).

Para a PPC a base do tratamento são os aGnRH. Este grupo de drogas proporciona constantes níveis séricos de atividade do GnRH e, assim, substitui a pulsatilidade de GnRH endógena. Em contrapartida, o tratamento da PPP depende da doença de base, sendo os aGnRH contraindicados, já que não existe envolvimento do eixo HHG. Por isso, o tratamento clínico da PPP inclui a administração de fármacos que bloqueiem a síntese ou a ação dos esteroides sexuais., tais como: agentes progestacionais, antiandrogênicos, derivados imidazólicos, moduladores seletivos do receptor de estrógeno e inibidores da aromatase (FUQUA, 2013; SPINOLA-CASTRO, IVIERO-MIACHON, 2017).

### 2.3.1 Análogos de GnRH

Os aGnRH começaram a ser sintetizados a partir dos anos de 1980. Trata-se de um composto decapeptídeo sintético, com substituições na posição 6, na extremidade amino-terminal e carboxi-terminal, que protegem da proteólise e aumentam a afinidade pelo receptor. Por esses motivos, possuem uma meia vida mais longa que o GnRH nativo (PARKER, SCHIMMER, 2012).

Essas drogas, entre elas o Acetato de Leuprorelina e a Triptorelina, atuam na hipófise anterior, ligando-se aos receptores de GnRH, competindo com o GnRH endógeno. A competição gera dessensibilização e redução no número de receptores de GnRH. Inicialmente, os aGnRH estimulam a síntese e secreção de gonadotrofinas, porém quando administrado cronicamente resultam na supressão da produção desses hormônios, com consequente supressão da produção dos esteroides sexuais pelas gônadas (BRITO, LATRONICO, 2013).

Essa terapia é a primeira escolha para PPC. Todos os aGnRH disponíveis demonstram eficácia e segurança apesar das diferentes vias de administração, dosagem, duração da ação e

tempo de tratamento. No entanto, a dose aGnRH necessária para a supressão gonadal diferem entre os protocolos mundiais, mas todos tendo a secreção de esteroides sexuais igualmente inibida (PIEŃKOWSKI, TAUBER, 2016).

O uso de aGnRH possui um melhor resultado sobre a altura futura quando iniciado em crianças diagnosticadas antes 6 e 8 anos de idade, tendo pouco benefício quando iniciado após a idade de 8 anos. Geralmente devem ser continuados até a idade de 11 anos, quando a progressão da puberdade proporcional ao esperado é mais provável (KUMAR *et al.*, 2015).

A dose recomendada de aGnRH utilizada para tratar PPC é de 75 a 100 µg/kg, o que corresponde a 3,75 mg administrados por via intramuscular ou subcutânea a cada 28 dias. No entanto, grupos americanos recomendem doses maiores de aGnRH (200-300 µg / kg) com uma dose mensal de 7,5 mg (BRITO *et al.*, 2016; PIEŃKOWSKI, TAUBER, 2016). Isso revela diferenças de protocolos, que além da dosagem administrada, inclui-se a duração e o ponto de cessação do tratamento (WILLEMSSEN *et al.*, 2014; KIM, 2015).

A distinção entre os métodos de tratamento chama atenção para os efeitos colaterais e secundários à terapia, que variam de leve a grave, tais como dor no local da aplicação; cefaleia; sangramento vaginal após a primeira dose do aGnRH, obesidade e síndromes metabólicas (CAREL, 2009; BRITO, LATRONICO, 2013; PIEŃKOWSKI, TAUBER, 2016).

### **3 METODOLOGIA**

#### **3.1 ASPECTOS ÉTICOS**

O estudo foi realizado a partir do aceite da orientadora Profa. Msc. Ana Carolina Contente Braga de Souza (Apêndice I); da autorização do responsável pelo ambulatório de endocrinologia do Hospital Universitário João de Barros Barreto (HUIBB) (Apêndice II), respeitando os preceitos propostos pelo código de Nuremberg e pela declaração de Helsinque que rege pesquisas em seres humanos, que consta de todas as informações acerca da pesquisa. Todo o estudo somente iniciou após a aprovação do Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) do HUIBB (Anexo I).

### 3.2 TIPO DE ESTUDO

Trata-se de um estudo epidemiológico individuado, observacional e de caráter longitudinal retrospectivo.

### 3.3 LOCAL E PERÍODO DO ESTUDO

O estudo foi realizado a partir do levantamento de prontuários que constituem a base de dados do serviço ambulatorial de endocrinologia do HUIBB da Universidade Federal do Pará (UFPA). Todo o estudo foi realizado período de Novembro de 2017 a Maio de 2019.

### 3.4 AMOSTRA

A população alvo foi constituída de pacientes com puberdade precoce central assistidos no serviço ambulatorial de endocrinologia do Hospital Universitário João de Barros Barreto (HUIBB) no período de Janeiro de 2006 a dezembro de 2016.

#### **3.4.1 Critérios de Inclusão**

Foram incluídos no estudo: 1) Pacientes com história de desenvolvimento puberal antes dos 8 anos para meninas e antes dos 9 anos para meninos que apresentavam critérios laboratoriais e de imagem para PP dependente de gonadotrofinas; 2) pacientes em tratamento para PP com aGnRH por no mínimo 2 anos; 3) Crianças com registro mínimo dos seguintes dados na primeira consulta, 6, 12 e 24 meses após o início da terapia: peso, altura, IMC, e Idade Óssea.

### **3.4.2 Critérios de Exclusão**

Foram excluídos do estudo: 1) pacientes com puberdade precoce associada a síndromes genéticas; 2) com um tempo de tratamento com bloqueio puberal inferior a dois anos; 3) Pacientes com diagnóstico de Puberdade Precoce Periférica submetidos a tratamento aGnRH.

## **3.5 COLETA DE DADOS**

A coleta de dados foi desenvolvida após a autorização formal previa para a apropriação dos dados pela pesquisa, conforme recomendação do CEP do HUIBB. A partir disso, a coleta de dados ocorreu por meio da revista de prontuários que compõe o banco de dados do ambulatório de endocrinopatias pediátricas do HUIBB. Essa coleta de dados ocorreu em quatro etapas: (1) seleção dos prontuários; (2) revisão dos prontuários; (3) registro dos dados. Todas essas etapas foram realizadas no período de Novembro de 2017 a Novembro de 2018.

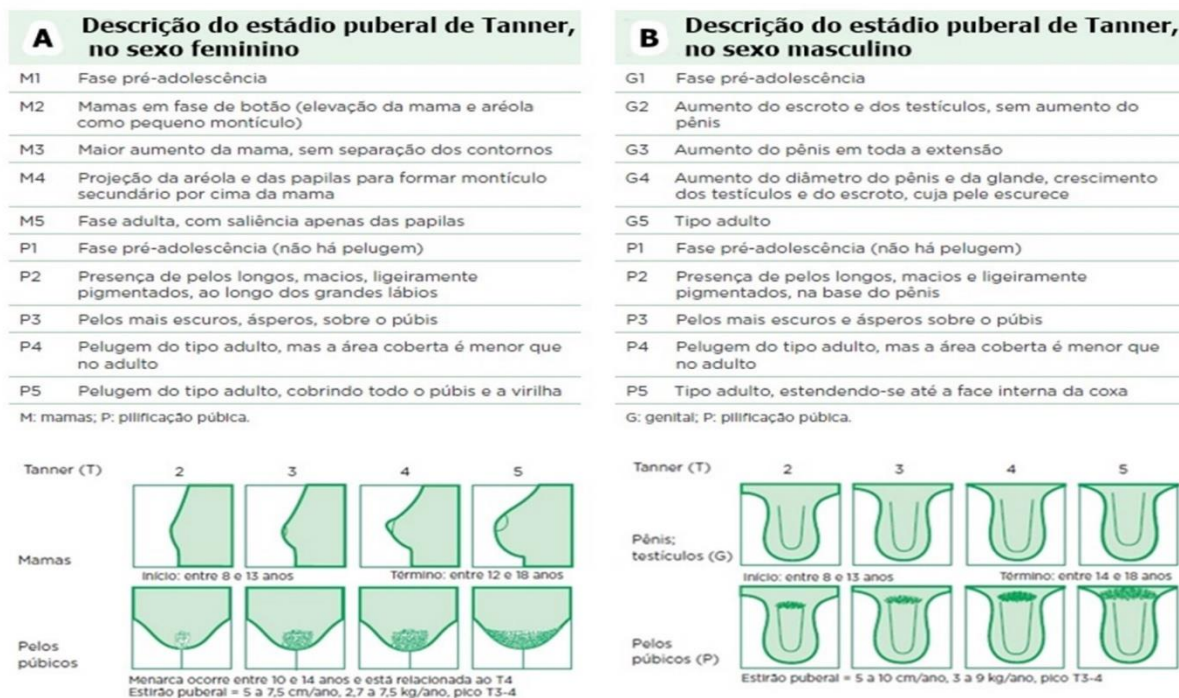
### **3.5.1 Procedimentos**

A seleção foi direcionada apenas aos prontuários referentes a pacientes com puberdade precoce central, dentre as demais patologias endócrinas atendidas pelo serviço. Após a seleção, iniciou a revisão entre os prontuários de pacientes com puberdade precoce que realizaram no mínimo dois anos de tratamento com aGnRH.

Posterior a seleção dos prontuários, foram registrados os dados demográficos (sexo e idade cronológica), clínicos, hormonais, idade óssea e antropométricos, antes do tratamento com qualquer droga, na primeira consulta, 6, 12 e 24 meses após o início do tratamento com aGnRH. Consta no registro do estudo, também o tipo de aGnRH, a dose inicial e final além do tempo de uso. Todos esses dados foram registrados na ficha de preenchimento de dados (Apêndice A).

#### **3.5.1.1 Avaliação Clínica**

Neste trabalho o diagnóstico de puberdade precoce dependente de gonadotrofinas foi estabelecido quando o paciente apresentou história clínica de início puberal antes dos 8 anos de idade para as meninas e antes dos 9 anos de idade para os meninos. Sobre o exame físico, foi obtida a descrição dos caracteres sexuais secundários, incluindo a medida dos testículos nos meninos e o desenvolvimento mamário nas meninas, classificando-os de acordo com os critérios de Marshall e Tanner, conforme a Figura 2.



**Figura 2.** Representação esquemática do estágio puberal, por Marshall e Tanner, em ambos os sexos.

Fonte: Castro, Siviero-Miachon (2017).

### 3.5.1.2 Avaliação Hormonal

O diagnóstico diferencial laboratorial entre as formas de precocidade sexual baseou-se nas dosagem hormonais de LH, FSH, estradiol (meninas), testosterona total (meninos), teste de estímulo com GnRH, ou teste com aGnRH com dosagem de LH 2 horas após injeção intramuscular da medicação, seguindo os valores de corte apresentados na Tabela 1.

**Tabela 1.** Valores de corte de LH basal, LH após estímulo com GnRH ou Leuprolida, FSH, LH/FSH, Estradiol e Testosterona, utilizados no diagnóstico de Puberdade Precoce.

Protocolo	Tempo (min) de pico de LH	Método	Valor de Corte
LH Basal	-	ICMA	> 0,3 UI/L
LH Basal	-	IFMA	> 0,6 UI/L

Pico de LH após GnRH (100 ug)	30	ICMA	> 5,0 UI/L
Pico de LH após GnRH (100 ug)	30 a 45	ICMA	> 3,3 UI/L (meninas) > 4,1 UI/L (meninos)
Pico de LH após GnRH (100 ug)	30 a 45	IFMA	> 6,9 UI/L (meninas) > 9,6 UI/L (meninos)
LH 2h após leuprolida <i>depot</i> (3,75 mg)	120	ICMA	> 8,0 UI/L
LH 2h após leuprolida <i>depot</i> (3,75 mg)	120	IFMA	> 10,0 UI/L
FSH	-	IFMA	> 3,0 UI/L
LH/FSH	-	-	> 1
Estradiol	-	IFMA	> 21 pg/mL (meninas)
Testosterona Total	-	IFMA	> 19 ng/dL (meninos)

Fonte: Damiani (2002); Gadelha *et al.* (2013); Castro, Siviero-Miachon (2017).

### 3.5.1.3 Avaliação da Idade Óssea

A idade óssea foi estabelecida através da radiografia de punho e mão não dominante, em ambos os sexos, possível através do método Greulich-Pyle, um método simples e rápido, o mais conhecido e difundido, que consiste em um atlas com fotos de radiografias da mão e punho, com o qual o profissional compara a do paciente e atribui a idade óssea, considerando aquela que mais se aproxima da investigada.

### 3.5.1.4 Avaliação Antropométrica

As variáveis antropométricas incluídas foram: peso em quilogramas (kg), mensurado usando uma balança devidamente calibrada; altura em centímetros (cm), mensurada em um estadiômetro de Harpenden; Índice de Massa Corpórea (IMC) em kg/m<sup>2</sup>, estabelecido através da relação entre o peso (kg) e o quadrado da altura (m), pela fórmula  $[\text{peso}/(\text{altura})^2]$ ; escore Z da altura pela idade cronológica e óssea; escore Z do IMC pela idade óssea e cronológica (WHO, 2006).

### 3.6 ANÁLISE DOS DADOS

Foi realizada uma análise descritiva da caracterização da amostra. As variáveis quantitativas contínuas foram primeiramente submetidas ao teste Kolmogorov-Smirnov para análise da distribuição de normalidade. Foi aplicado o teste de ANOVA para as variáveis contínuas de distribuição normal, e para as variáveis com distribuição não normal foi aplicado o Teste de Friedman, ambos destinados a comparar dados pareados de uma amostra obtidos em ocasiões distintas: antes da terapia, 6 meses, 12 meses e 24 meses após o início da terapia com análogos do GnRH. Além disso, foi utilizado o Teste de Correlação de Spearman. Todas as análises foram realizadas no software SPSS 20.0, respeitando o nível de significância de 5% ( $p \leq 0,05$ ).

## 4 RESULTADOS

O estudo analisou 82 pacientes de ambos os sexos, sendo 78 meninas e 4 meninos, diagnosticados com PP dependente de gonadotrofina, que apresentaram inicialmente média de idade de  $8,1 \pm 1,5$  anos e média de IMC de  $18,6 \pm 2,7$  kg/m<sup>2</sup>, submetidos ao tratamento com aGnRH. Os demais dados antropométricos das crianças estão expostos na Tabela 2.

**Tabela 2.** Dados antropométricos dos pacientes antes do início de aGnRH.

<b>N = 82</b>	<b>Inicial</b>
IC (anos)	$8,1 \pm 1,5$
IO (anos)	$10,5 \pm 1,9$
Altura (cm)	$132,4 \pm 10,8$
Peso (kg)	$32,9 \pm 7,6$
IMC (kg/m <sup>2</sup> )	$18,6 \pm 2,7$
Z-IMC (IC)	$1,2 \pm 1,2$
Z-IMC (IO)	$0,7 \pm 1,2$

IC = Idade cronológica. IO = Idade óssea. Z = Índice Z. GnRH = Hormônio liberador de gonadotrofina.

IMC = Índice Massa Corporal. PP= Puberdade Precoce.

Fonte: Protocolo de pesquisa

A distribuição dos pacientes da amostra quanto ao *status* ponderal antes do início do tratamento está representada na Tabela 3. Os pacientes foram classificados quanto ao Z-IMC

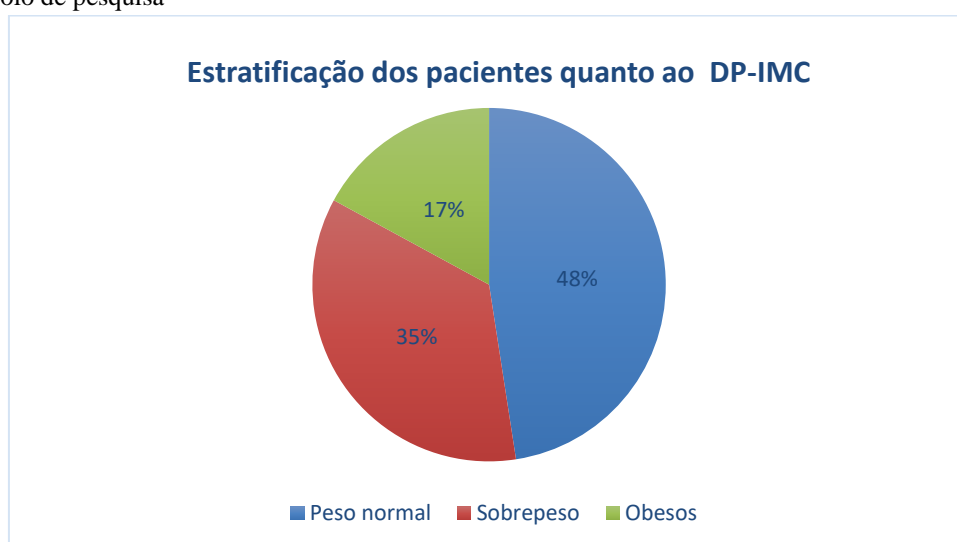
em: peso normal (Z-IMC entre  $\geq -2$  a  $< +1$ ); sobrepeso (Z-IMC  $\geq +1$  a  $< +2$ ) e obesos (Z-IMC  $\geq +2$ ). Observamos que 52% dos indivíduos apresentavam Z-IMC acima do normal para a idade cronológica (Figura 3).

**Tabela 3.** Distribuição dos pacientes de acordo com Z-IMC ao início do tratamento com aGnRH.

	N=82	IMC (kg/m <sup>2</sup> )	Z-IMC inicial
Peso normal	39	15,9 ± 1,5	-1,1 ± 0,7
Sobrepeso	29	19,3 ± 1,1	1,6 ± 0,3
Obesos	14	22,4 ± 1,4	2,6 ± 0,6

Z = Índice Z. GnRH = Hormônio liberador de gonadotrofina. IMC = Índice Massa Corporal. PP= Puberdade Precoce.

Fonte: Protocolo de pesquisa



**Figura 3.** Prevalência de sobrepeso e obesidade em pacientes tratados com a-GnRH.

Adicionalmente, os pacientes foram observados quanto ao peso, altura, IMC e Z-IMC ao longo de 2 anos de tratamento com aGnRH. Foi detectado aumento significativo do peso e altura ao final do 1º e 2º anos, contudo não foi encontrada diferença estatisticamente significativa ao compararmos o Z-IMC inicial versus 1 ano ( $1,2 \pm 1,2$  versus  $1,2 \pm 1$ , respectivamente,  $p=0,1$ ) e inicial versus 2 anos de tratamento ( $1,2 \pm 1,2$  versus  $0,9 \pm 1$ , respectivamente,  $p=0,1$ ) (Tabela 4).

**Tabela 4.** Características clínicas dos pacientes tratados com aGnRH ao longo de 2 anos.

N = 82	Inicial	1 ano	2 anos	p-valor
IC (anos)	8,1 ± 1,5	9,3 ± 1,5	10,3 ± 1,5	<0,001
IO (anos)	10,5 ± 1,9	11,4 ± 1,8	11,6 ± 1,6	<0,001
Altura (cm)	132,4 ± 10,8	139,8 ± 11,1	144,6 ± 11	<0,001
Peso (kg)	32,9 ± 7,6	38,5 ± 9,4	41,6 ± 10,1	<0,001

IMC (kg/m <sup>2</sup> )	18,6 ± 2,7	19,6 ± 2,9	19,3 ± 3,2	<0,001
Z-IMC (IC)	1,2 ± 1,2	1,2 ± 1	0,9 ± 1	0,100
Z-IMC (IO)	0,7 ± 1,2	0,7 ± 0,9	0,5 ± 1	0,700

IC = Idade cronológica. IO = Idade óssea. Z = Índice Z. GnRH = Hormônio liberador de gonadotrofina. IMC = Índice Massa Corporal. PP= Puberdade Precoce.

Fonte: Protocolo de pesquisa

Quando avaliamos o Z-IMC de acordo com a estratificação do IMC inicial em pacientes normais, sobrepeso e obesos, verificamos que os pacientes com peso normal apresentaram aumento significativo do Z-IMC com 1 ano de tratamento (-1,1 ± 0,7 ao início versus 0,5 ± 1 ao final do 1º ano), contudo sem diferença no Z-IMC ao final de 2 anos de seguimento. Nos pacientes classificados inicialmente como sobrepeso e obesos não foram observada mudança no Z-IMC com 1 ano e 2 anos de tratamento (Tabela 5).

**Tabela 5.** Análise do Z-IMC dos pacientes tratados com aGnRH ao longo de 2 anos de seguimento, estratificados conforme IMC inicial

	N	Inicial	1 ano	2 anos	p-valor
Peso normal	39	-1,1 ± 0,7	0,5 ± 1	0,3 ± 0,8	<0,001*
Sobrepeso	29	1,6 ± 0,3	1,5 ± 0,7	1,4 ± 0,7	NS (0,522)
Obesos	14	2,6 ± 0,6	2,1 ± 0,6	2,2 ± 0,6	NS (0,237)

NS = não significativo. \*= p<0,05 em inicial vs 1 ano

Fonte: Protocolo de pesquisa

Adicionalmente, avaliamos a existência de possíveis correlações entre as variáveis antropométricas ao início do tratamento com o Z-IMC final e ganho de Z-IMC em 2 anos. Não encontramos relação entre idade cronológica, idade óssea, peso e altura iniciais com o Z-IMC final e ganho de Z-IMC. Entretanto, foi detectada correlação entre o IMC e Z-IMC iniciais com o Z-IMC final e com o ganho de Z-IMC em 2 anos, sugerindo que esses fatores sejam os principais determinantes para o status ponderal ao final de 2 anos de acompanhamento deste pacientes (Tabelas 6 e 7).

**Tabela 6.** Análise da Correlação com Z-IMC final.

Variáveis	R	P
IC inicial (anos)	0,124	NS (0,258)
IO inicial (anos)	-0,001	NS (0,991)
Altura inicial (cm)	0,000	NS (0,997)
IMC inicial (kg/m <sup>2</sup> )	0,796	<0,001*
Z-IMC inicial	0,863	<0,001*

NS = não significativo. \*= p<0,05. Teste Correlação de Spearman.

Fonte: Protocolo de pesquisa

**Tabela 7.** Análise da Correlação com ganho de Z-IMC em 2 anos.

Variáveis	R	P
Sexo	-0,219	0,044
IC inicial (anos)	-0,186	NS (0,088)
IO inicial (anos)	-0,177	NS (0,122)
Altura inicial (cm)	-0,089	NS (0,421)
IMC inicial (kg/m <sup>2</sup> )	-0,467	<0,001*
Z-IMC inicial	-0,454	<0,001*

IC = Idade cronológica. IO = Idade óssea. Z = Índice Z. IMC = Índice Massa Corporal. NS = não significativo. \* = p<0,05. Teste Correlação de Spearman. Fonte: Protocolo de pesquisa

## 5 DISCUSSÃO

A prevalência de obesidade está aumentando progressivamente no mundo todo, assim todos os tratamentos que podem agravá-la tornam-se indesejáveis. Uma questão frequentemente encontrada por endocrinologistas é qual o risco de evolução para obesidade durante o tratamento com aGnRH em pacientes com PP dependente de gonadotrofinas.

O uso de aGnRH no tratamento da puberdade precoce exige o devido acompanhamento devido os seus efeitos colaterais e indesejados, entre eles alterações ponderais que aumentam o risco de obesidade (LATRONICO, BRITO, CAREL, 2016). As consequências do uso do aGnRH sobre o IMC têm sido motivo de diversas pesquisas, com resultados ainda controversos (PALMERT *et al.*, 1999; CAREL *et al.*, 2009; POOMTHAVORN *et al.*, 2011).

No presente estudo, a prevalência de indivíduos com sobrepeso e obesidade foi elevada na amostra, 35% e 17% respectivamente. No estudo por ARCARI *et al.* (2016), 117 pacientes com PP, a prevalência de sobrepeso e obesidade era de 37% e 15%, respectivamente.

É descrito na literatura que as crianças com PP têm maior prevalência de sobrepeso e obesidade, no entanto, a dúvida se a puberdade precoce é causa ou consequência do aumento do peso permanece não esclarecida (LORDELO *et al.*, 2007; CHEN *et al.*, 2017). Não está claro, o quanto a exposição precoce aos esteroides gonadais que ocorrem em crianças com PP interferem no IMC, porém é reportado que esses pacientes têm maior altura e peso comparados às crianças sem PPC de mesma idade (PALMERT *et al.* 1999).

Alguns estudos têm comparado a composição corporal de pacientes antes e após uso de aGnRH, e devido a longa duração da terapia (média de 5 a 6 anos), vários fatores podem interferir nestes resultados. A fim de obter mais informações sobre este assunto, este estudo avaliou mudanças no peso, IMC e DP-IMC em 82 pacientes tratados com aGnRH por 2 anos.

Na amostra geral, nossos dados não detectaram mudança no estado ponderal em crianças com PP dependente de gonadotrofinas tratadas com a-GNRH. Esse resultado é semelhante ao encontrado por Borges *et al.* (2016), Colmenares *et al.* (2014) e Arani *et al.* (2015), que também investigaram o efeito da administração do aGnRH no IMC e na prevalência de obesidade e não observaram efeito do mesmo sobre o peso.

Os resultados obtidos assemelham-se ao de Yoon *et al.* (2017), que em seus estudos com 145 meninas com PPC também não detectou aumento no DP-IMC ao longo do tratamento. Entretanto, outros autores apresentaram resultados diferentes, como o trabalho de Arcari *et al.* (2016) que observou mudança significativa no Z-IMC em 117 meninas com PP idiopática durante dois anos de seguimento em uso de aGnRH. A divergência entre os resultados citados anteriormente, sobre o efeito do aGnRH sobre o estado ponderal pode relacionar-se a heterogeneidade das populações investigadas, quer seja nos grupos de portadores de PP, quer seja nos grupos controle (ARCARI *et al.* 2016).

Vale ressaltar que os trabalhos que mostraram aumento no Z-IMC durante o tratamento com aGnRH incluíam elevada proporção de pacientes com peso normal, enquanto que os estudos que não detectaram aumento no Z-IMC eram baseados em populações predominantemente sobrepeso ou obesas. Estes resultados sugerem que o uso de análogos tem efeito diferente de acordo com a composição corporal dos pacientes antes do tratamento.

No presente estudo, estratificamos os pacientes de acordo com o IMC basal e encontramos mudanças significativas no Z-IMC somente no primeiro ano de tratamento com aGnRH. Os pacientes com peso normal apresentaram um aumento significativo no Z-IMC no primeiro ano de terapia, enquanto os pacientes com sobrepeso e obesidade não apresentaram mudança no Z-IMC. Tal resultado está em acordo com estudo de Paterson *et al.* (2004), o qual encontrou que a média de Z-IMC retornou ao status pré-tratamento 3 anos após término do bloqueio puberal, sugerindo que o aumento no peso é um fenômeno transitório.

Nossos resultados encontrados no grupo de pacientes com peso normal no primeiro ano de tratamento estão em concordância ao observado por Lee *et al.* (2012) que avaliou um grupo de meninas (n=38) com PPC durante 18 meses de tratamento com aGnRH e demonstrou um aumento significativo no Z-IMC, maior nas pacientes não obesas quando comparadas as obesas.

Resultados similares foram reportados em outros estudos, contudo o mecanismo por trás deste fenômeno não foi elucidado (ARCARI *et al.*, 2016; KIM *et al.*, 2017; LEE *et al.*, 2016; YANG *et al.*, 2017).

Wolters *et al.* (2012) sugerem que o aGnRH atue no peso por reduzir os hormônios sexuais, o que resulta em ganho de peso por meio do aumento na gordura corporal e na massa muscular durante o tratamento. Entretanto, isto é insuficiente para explicar a diferença no DP-IMC ao final do 1º ano de tratamento entre os pacientes com peso normal e crianças com sobrepeso e obesidade.

Assim como nesta pesquisa, Yang *et al.* (2017) também reportou que pacientes sobrepeso e obesos mostram tendência a manter o Z-IMC enquanto que os normais aumentam durante o tratamento, e sugerem que esta diferença possa ser atribuída a não homogeneidade no crescimento estatural entre os pacientes normais, sobrepeso e obesos. No trabalho desses autores, o ganho de altura foi mais significativo que o ganho de peso nos pacientes com sobrepeso e obesos. Estudos prospectivos seriam necessários para elucidar a hipótese de que atrasar a puberdade com aGnRH resultaria em desfecho mais favorável no pacientes com PPC que são sobrepeso ou obesos antes do tratamento.

Durante o período pré-puberal as crianças obesas têm velocidade de crescimento maior que as com peso normal (DE LEONIBUS *et al.* 2012). A hiperinsulinemia induzida pela obesidade promove geração de IGF-1, independente do GH, aumentando os níveis de IGF-1 livre e reduzindo IGFBP1, além de atuar diretamente estimulando o receptor de IGF-1, o que resulta em aceleração do crescimento linear. Observa-se ainda aumento dos níveis de leptina, a qual também atua como um fator de crescimento ósseo. Adicionalmente, o excesso de adiposidade resulta em aumento da aromatização de androgênios em estrogênios que também contribui no crescimento linear. Todavia, a altura final em crianças obesas não parece diferir da altura final naquelas não obesas (BAHANSALI *et al.*, 2016).

Além disso, Pitch *et al.* (2015) reportaram que pacientes obesos pré-tratamento demonstraram tendência a reconhecer sua condição clínica e modificar fatores de risco como dieta, sono e atividade física. Nosso estudo, entretanto, não pôde avaliar esses fatores.

Neste trabalho encontramos ainda correlação significativa entre o IMC e Z-IMC iniciais com o Z-IMC final e com o ganho de DP-IMC final, porém não foram detectadas correlações destas variáveis com peso, altura, idade óssea e idade cronológica antes do tratamento. O estudo de Kim *et al.* (2017) obteve resultados concordantes ao desta pesquisa, que identificaram que o

*status* ponderal no início do tratamento foi o único fator que afetou as mudanças na composição corporal ao final do tratamento.

Nosso estudo tem algumas limitações. Em primeiro lugar, não temos grupo controle, pois a maioria das crianças com PPC tratadas no serviço onde o estudo foi realizado foi submetida a tratamento com aGnRH. Além disso, apesar do IMC ser uma ferramenta válida para avaliar obesidade, tem limitação como medida indireta de gordura corporal. Não obtivemos dados a respeito da adiposidade corporal: como medida de circunferência da cintura, prega cutânea ou densitometria de corpo inteiro. Também não analisamos o perfil metabólico destes pacientes, apesar do estudo de Colmenares *et al.* (2014) não ter encontrado diferenças na glicose e perfil lipídico entre o basal e follow-up nas crianças tratadas com análogos. Um seguimento a longo prazo, incluindo período após a descontinuação do aGnRH, está sendo realizado pela equipe de nosso projeto.

## 6. CONCLUSÃO

No presente estudo não foi detectada mudança significativa no Z-IMC ao longo de 2 anos de tratamento com análogos de GNRH em pacientes com PP dependente de gonadotrofinas. Entretanto, ao estratificarmos os pacientes quanto ao *status* ponderal pré-tratamento, verificou-se um aumento significativo no Z-IMC em pacientes previamente classificados com peso normal quando comparados aqueles com sobrepeso e obesidade no primeiro ano de tratamento. Ao final de 2 anos, essa diferença não foi observada.

Esta pesquisa apresenta limitações inerentes ao seu tipo de estudo, como a ausência de grupo controle, e a dificuldade em acompanhar o desfecho em toda a amostra. Idealmente, um estudo de coorte ou caso-controle seria mais adequado para acompanhar a mudança no estado ponderal das crianças, e desta forma, obter resultados mais significativos do que os encontrados neste estudo.

## 7 REFERÊNCIAS

AGUIAR, A. JORGE, C. Puberdade e Seus Distúrbios. In: OLIVEIRA, C. **Manual de Ginecologia**. Lisboa: Permanyer Portugal, 2011.

ARCARI, A. J. GRYNGARTEN, M. G., FREIRE, A. V. et al. Body mass index in girls with idiopathic central precocious puberty during and after treatment with GnRH analogues. **International Journal of Pediatric Endocrinology**. 2016; 2016: 15.

ARRIGO, T. DE LUCA, F. ANTONIAZZI, F. GALLUZZI, F. IUGHETTI, L. PASQUINO, AM. SALERNO, MC. MARSEGLIA, L. CRISAFULLI, G. Menstrual cycle pattern during the first gynaecological years in girls with precocious puberty following gonadotropin-releasing hormone analogue treatment. **European Journal of Pediatrics**. v. 166, n. 1, p.73-74, 2007.

ATTA, I. LAGHARI, T. KHAN, Y. LONE, S. IBRAHIM, M. RAZA, J. Precocious Puberty in Children. **Journal of the College of Physicians and Surgeons Pakistan**. v. 25, n. 2, p. 124-128, 2014.

BHANSALI, A. AGGARWAL, A. PARTHAN, G. GOGATE, Y. Disorders of growth and development: clinical perspectives. **Clinical Rounds in Endocrinology**. v. 2, p. 14, 2016.

BORGES, M. FRANCISCON, P. CAMBRAIA, T. Evaluation of central precocious puberty treatment with GnRH analogue at the Triangulo Mineiro Federal University (UFTM). **Arquivos Brasileiros de Endocrinologia & Metabologia**. v. 59, n. 6, p. 515-522, 2015.

BRITO, V. LATRONICO, A. Manuseio da Puberdade Precoce. *In*: VILAR, Lucio et al. **Endocrinologia clínica**. 5ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2013.

BRITO, V. SPINOLA-CASTRO, A. KOCHI, C. KOPACEK, C. SILVA, P. GUERRA-JR, G. Central precocious puberty: revisiting the diagnosis and therapeutic management. **Archives of Endocrinology and Metabolism**. v. 60, n. 2, p. 163-173, 2016.

CAREL, J. EUGSTER, E. A. ROGOL, A. GHIZZONI, L. PALMERT, M. Consensus Statement on the Use of Gonadotropin-Releasing Hormone Analogs in Children. **Pediatrics**. v. 123, n. 4, p. 752-762, 2009.

CHAUHAN, A. GRISSOM, M. Disorders of childhood growth and development: precocious puberty. **FP Essentials**. v. 410, p. 25-31, 2013.

CHEN, C. ZHANG, Y. SUN W. CHEN, Y. *et al.* Investigating the relationship between precocious puberty and obesity: a cross-sectional study in Shanghai, China. **BMJ Open** 2017;7:e014004. doi: 10.1136/bmjopen-2016-014004.

CHIOCCA, E. DATI, E. BARONCELLI, G I. MORA, S. PARRINI, D. BERTELLONI, P. Body Mass Index and Body Composition in Adolescents Treated with Gonadotropin-Releasing Hormone Analogue Triptorelin Depot for Central Precocious Puberty: Data at Near Final Height. **Neuroendocrinology**. v. 89, n. 4, p. 441-447, 2009.

CHULANI, Veenod L. GORDON, Lonna P. Adolescent Growth and Development. **Primary Care**. v. 41, n. 3, p. 465-487, 2014.

COELHO, G. Crescimento e Puberdade. *In*: SOCIEDADE BRASILEIRA DE PEDIATRIA. **Tratado de Pediatria**. 4ed. Barueri: Manole, 2017.

COLMENARES, A. GUNCZLER, P. LANES, R. Higher prevalence of obesity and overweight without an adverse metabolic profile in girls with central precocious puberty compared to girls

with early puberty, regardless of GnRH analogue treatment. **International Journal of Pediatric Endocrinology** 2014 (1): 5, 2014.

CUKIER, P. CASTRO, L. BANASKIWITZ, N. et al. The benign spectrum of hypothalamic hamartomas: infrequent epilepsy and normal cognition in patients presenting with central precocious puberty. **Seizure**, v. 22, p. 28–32, 2013.

DAMIANI, D. Diagnóstico Laboratorial da Puberdade Precoce. **Arquivos Brasileiros de Endocrinologia**. v. 46, n. 1, p. 85-90, 2002.

DANIELS, S. R. HASSINK, S. The role of the pediatrician in primary prevention of obesity. **Pediatrics**, v. 136, n. 1, p. 275-292, 2015.

DE LEONIBUS, C. MARCOVECCHIO, ML. CHIARELLI, F. Update on statural growth and pubertal development in obese children. **Pediatr Rep** 2012;4:e35. 27.

FERRI, F. **Ferri's Clinical Advisor 2014**. Philadelphia: Elsevier Mosby, 2014.

FUQUA, J. Treatment and Outcomes of Precocious Puberty: An Update. **Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism**. v. 98, n. 1, p. 2198–2207, 2013.

GADELHA, P. COSTA, E. LATRONICO, A. MENDONÇA, B. Manuseio do Retardo Puberal. *In: VILAR, Lucio et al. Endocrinologia clínica*. 5ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2013.

GUARALDI, F. BECCUTI, G. GORI, D. GHIZZONI, L. Management Of Endocrine Disease: Long-term outcomes of the treatment of central precocious puberty. **European Journal of Endocrinology**. v. 174, n. 3, p. R79-R87, 2016.

KIM, H. NAM, H. RHIE, Y. LEE, K. Treatment outcomes of gonadotropin-releasing hormone agonist in obese girls with central precocious puberty. **Ann Pediatr Endocrinol Metab**, v. 22, n. 1, p. 259-265, 2017..

KLEIN, D. A. EMERICK, J. E. SYLVESTER, J. E. VOGT, K. Disorders of Puberty: An Approach to Diagnosis and Management. **American Family Physician**. v. 96, n. 9, p. 590-599, 2017.

KUMAR, M. MUKHOPADHYAY, S. DUTTA, D. Challenges and controversies in diagnosis and management of gonadotropin dependent precocious puberty: An Indian perspective. **Indian Journal of Endocrinology and Metabolism**. v. 19, n. 2, p. 228-235, 2015.

LATRONICO, A. BRITO, V. CAREL, J. Causes, diagnosis, and treatment of central precocious puberty. **The Lancet Diabetes & Endocrinology**. v. 4, n. 3, p. 265-274, 2016.

LEE, H.YOON, J. ROH, J. HWANG, J. Changes in body mass index during gonadotropin-releasing hormone agonist treatment for central precocious puberty and early puberty. **Endocrine**. v. 54, n. 2, p. 497-503. 2016.

LEE, S. J., YANG, E. M., SEO, J. Y., JONG, K. C. Effects of gonadotropin-releasing hormone agonist therapy on body mass index and height in girls with central precocious puberty. **Chonnam Medical Journal**. v. 48, n. 1, p. 27-31, 2012.

LI, W. LIU, Q. DENG, X. CHEN, Y. LIU, S. STORY, M. Association between Obesity and Puberty Timing: A Systematic Review and Meta-Analysis. **International Journal of Environmental Research and Public Health**. v. 14, n. 10, p. 1266, 2017.

LINS, T. VILLAR, L. Manuseio da Puberdade Precoce. *In*: VILAR, Lucio. **Endocrinologia Clínica**. 5ª ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2013.

LORDELO, R. MANCINI, M. CERCATO, C. HALPERN, A. Eixos Hormonais na Obesidade: Causa ou Efeito?. **Arquivos Brasileiros de Endocrinologia & Metabologia**. v. 51, n. 1, p. 34-41. 2007.

MACEDO, D. CUKIER, P. MENDONCA, B. LATRONICO, A. BRITO, V. Avanços na etiologia, no diagnóstico e no tratamento da puberdade precoce central. **Arquivos Brasileiros de Endocrinologia e Metabologia**. v. 58, n. 2, p. 108-117, 2014.

MOURITSEN, A. AKSGLAEDE, L. SØRENSEN, K. MOGENSEN, S. Sloth. LEFFERS, H. MAIN, K. M. FREDERIKSEN, H. ANDERSSON, A. M. SKAKKEBAEK, N. E. JUUL, A. Hypothesis: exposure to endocrine-disrupting chemicals may interfere with timing of puberty. **International Journal of Andrology**. v. 33, n. 2, p. 346-59, 2010.

MUL, D. HUGHES, I. The use of GnRH agonists in precocious puberty. **European Journal of Endocrinology**. v. 159, s.1, p. s3-s8, 2008.

NEELY, K. CROSSEN, S. Precocious puberty. **Current Opinion in Obstetrics and Gynecology**. v. 26, n. 5, p. 332-338, 2014.

OLIVEIRA, J. FRUTUOSO, M. GAMBARDELLA, A. Associação entre maturação sexual, excesso de peso e adiposidade central em crianças e adolescentes de duas escolas de São Paulo. **Revista Brasileira de Crescimento e Desenvolvimento Humano**. v. 24, n. 2, p. 201-207, 2014.

ÖZEN, S. DARCAN, F. Effects of Environmental Endocrine Disruptors on Pubertal Development. **Journal of Clinical Research in Pediatric Endocrinology**, v. 3, n. 1, p.1-6, 2011.

PALMERT, M. MANSFIELD, J. CROWLEY JR, W. CRIGLER JR., J. CRAWFORD , J D. BOEPPLE, P. s Obesity an Outcome of Gonadotropin-Releasing Hormone Agonist Administration? Analysis of Growth and Body Composition in 110 Patients with Central Precocious Puberty. **Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism**. v. 84, n. 12, p. 4480–4488, 1999.

PARKER, K. SCHIMMER, B. Introdução a Endocrinologia: O eixo hipotálamo-hipófise. *In*: BRUNTON, Laurence, L. *et al.* **As Bases Farmacológicas Terapêuticas Goodman & Gilman**. Porto Alegre: AMHG, 2012.

PATERSON, W. F. MCNEILL, E. YOUNG, D. DONALDSON, M. .D. Auxological outcome and time to menarche following long-acting goserelin therapy in girls with central precocious or early puberty. **Clinical Endocrinology**. v. 61, n. 5, p. 626-634, 2004.

PICH J, BIBILONI Mdel M, PONS A, TUR JA. Weight self-regulation process in adolescence: the relationship between control weight attitudes, behaviors, and body weight status. **Frontiers in Nutrition**. 2015.

POOMTHAVORN, P. SUPHASIT, R. MAHACHOKLERTWATTANA, P. Adult height, body mass index and time of menarche of girls with idiopathic central precocious puberty after gonadotropin-releasing hormone analogue treatment. **Journal Gynecological Endocrinology**. v. 27, n. 8, p. 524-528, 2011.

SHIN, Y. An update on the genetic causes of central precocious puberty. **Annals of Pediatric Endocrinology & Metabolism**. v. 21, n. 2, p. 66-69, 2016.

SNYDER, C. Puberty: An Overview for Pediatric Nurses. **Journal of Pediatric Nursing**. v. 31, n. 6, p. 757-759, 2016.

SPINOLA-CASTRO, A. SIVIERO-MIACHON, A. Distúrbio Puberais. *In*: SOCIEDADE BRASILEIRA DE PEDIATRIA. **Tratado de Pediatria**. 4ed. Barueri: Manole, 2017.

STANHOPE, R.; TRAGGIAI, C. Precocious puberty (complete, partial). **Endocrine Development**. v. 7, p. 608-636, 2004.

STYME, D. M.; GRUMBACH, M. M. Puberty: ontogeny, neuroendocrinology, physiology, and disorders. *In*: LARSEN, P.R.; KRONENBERG, H.M.; MELMED, S.; POLONSKY, K.S. (eds). **Williams Textbook of Endocrinology**. 10th ed. Philadelphia: W.B. Saunders. 2003. p. 1115-1186.

THORNTON, P. SILVERMAN, [L.A.](#) GEFFNER, M. DANOFF, T. NEELY, E. K. GOULD, E. Review of outcomes after cessation of gonadotropin-releasing hormone agonist treatment of girls with precocious puberty. **Pediatric Endocrinology Reviews**. v. 1, n. 3, p. 306-317. 2014.

WILLEMSSEN, R. ELLERI, D. WILLIAMS, R M. ONG, K. DUNGER, D. **Nature Reviews Endocrinology**. v. 10, n. 6, p. 352-363, 2014.

WHO Multicentre Growth Reference Study Group (2006). WHO Child Growth Standards: **Length/height-for-age, weight-for-age, weight-for-length, weight-for-height and body mass index-for-age: Methods and development**. Geneva: World Health Organization; pp 312.

WOLTERS B, LASS N, REINEHR T. Treatment with gonadotropin-releasing hormone analogues: different impact on body weight in normal-weight and overweight children. **Hormone Research in Paediatrics**, v. 78, n. 6, p. 304-311, 2012.

YANG, W. KO, K. LEE, K, *et al*. The different effects of gonadotropin-releasing hormone agonist therapy on body mass index and growth between normal-weight and overweight girls

with central precocious puberty. **Annals of Pediatric Endocrinology & Metabolism**. v, 22, n, 1, p. 49-54. 2017.

YOON, J. PARK, H.. LEE, J. KIM, J . The influence of gonadotropin-releasing hormone agonists on anthropometric change in girls with central precocious puberty. **Korean Journal Pediatric**, v, 60, n. 12, p. 395-402, 2017.

**APÊNDICE A**

**FICHA DE PREENCHIMENTO DE DADOS**

**TÍTULO: ANÁLISE RETROSPECTIVA ACERCA DA ETIOLOGIA,  
TRATAMENTO E EVOLUÇÃO DOS PACIENTES COM PUBERDADE PRECOCE  
CENTRAL ATENDIDOS NO HJBB NOS ÚLTIMOS 10 ANOS**

<b>DATA COLETA:</b>		<b>COLETADORES:</b>	
<b>NOME PCTE:</b>			
<b>RESPONSÁVEL:</b>			
<b>SEXO:</b>		<b>MATRÍCULA:</b>	<b>DATA DE NASCIMENTO:</b>
<b>ENDEREÇO/CEP:</b>			
<b>CONTATO:</b>			
<b>PP ( )SIM ( ) NÃO</b>		<b>TIPO: ( ) CENTRAL ( ) PERIFÉRICA</b>	<b>DGH: ( ) SIM ( ) NÃO</b>
<b>BLOQUEIO ( )SIM ( )NÃO</b>		<b>REPOSIÇÃO GH ( )SIM ( ) NÃO</b>	
<b>REGISTRO INICIAL</b>		<b>DATA DADOS:</b>	<b>DATA EXAMES/LAB:</b>
<b>PESO NASC:</b>	<b>COMP. NASC.:</b>	<b>INTERCORR. PRE/PÓS-PARTO ( )SIM ( )NÃO</b>	
<b>CLASSIFICAÇÃO DO RN (PIG, AIG, GIG):</b>			
<b>PÚBERE ( )SIM ( ) NÃO</b>		<b>IDADE ICSS:</b>	<b>TANNER:</b>
<b>IC ATUAL:</b>		<b>IC INICIAL:</b>	<b>IO:</b>
<b>ALTURA ABSOLUTA:</b>		<b>ALTURA PERCENTIL:</b>	<b>ALTURA DP:</b>
<b>ENVERGADURA:</b>		<b>ESTATURA PAI:</b>	<b>ÍNDICE Z (ATUAL):</b>
<b>ESTATURA ALVO:</b>		<b>ESTATURA MÃE:</b>	<b>ÍNDICE Z (FAMÍLIA):</b>
<b>PESO ABSOLUTO:</b>		<b>PESO PERCENTIL:</b>	<b>PESO DP:</b>
<b>IMC ABSOLUTO:</b>		<b>IMC PERCENTIL:</b>	<b>IMC DP:</b>
<b>VC ABSOLUTA:</b>		<b>VC PÉRCENTIL:</b>	
<b>LH:</b>		<b>GLICEMIA:</b>	
<b>FSH:</b>		<b>COLESTEROL TOTAL:</b>	
<b>ESTRADIOL:</b>		<b>COLESTEROL HDL:</b>	
<b>CORTISOL:</b>		<b>COLESTEROL LDL:</b>	
<b>TESTOSTERONA TOTAL:</b>		<b>COLESTEROL VLDL:</b>	
<b>TESTOSTERONA LIVRE:</b>		<b>COLESTEROL NÃO-HDL:</b>	
<b>PROGESTERONA:</b>		<b>TRIGLICERÍDEOS:</b>	
<b>ANDROSTENEDIONA:</b>		<b>UREIA:</b>	
<b>17-a-OH-PROGESTERONA:</b>		<b>CREATININA:</b>	
<b>S-DHEA</b>		<b>CÁLCIO TOTAL</b>	
<b>DHEA</b>		<b>CÁLCIO IONIZADO:</b>	
<b>25-OH-VITAMINA D:</b>		<b>FÓSFORO:</b>	
<b>TSH:</b>		<b>FOSFATASE ALCALINA:</b>	
<b>T4 L:</b>		<b>Na+:</b>	
<b>IGF-1:</b>		<b>K+:</b>	
<b>IGFBP3:</b>		<b>Cl-:</b>	
<b>TGO:</b>		<b>Mg2+:</b>	
<b>TGP:</b>		<b>Zn2+:</b>	
<b>ALBUMINA</b>		<b>FERRITINA:</b>	
<b>PROTEÍNAS TOTAIS:</b>		<b>ANTI-GH</b>	
<b>HbA1c:</b>		<b>HEMÁCIAS:</b>	
<b>Hb:</b>	<b>VCM:</b>	<b>CHCM:</b>	<b>LEUCÓCITOS:</b>
<b>Ht:</b>	<b>HCM:</b>	<b>RDW:</b>	<b>PLAQUETAS:</b>
<b>EAS</b>			
<b>RNM:</b>			

<b>USG PÉLVICO:</b>			
<b>CARIÓTIPO:</b>			
<b>TESTES DE ESTÍMULO</b>			
<b>ITT DATA:</b>		<b>CLONIDINA DATA:</b>	
/ LAB:		/LAB:	
<b>TEMPO</b>	<b>VALOR</b>	<b>TEMPO</b>	<b>VALOR</b>
0		0	
15		30	
30		60	
45		90	
60		120	
90			

<b>REGISTRO PÓS 6 MESES</b>		<b>DATA DADOS:</b>		<b>DATA EXAMES/LAB:</b>	
<b>TANNER:</b>		<b>IC:</b>		<b>IO:</b>	
<b>ALTURA ABSOLUTA:</b>		<b>ALTURA PERCENTIL:</b>		<b>ALTURA DP:</b>	
<b>ENVERGADURA:</b>		<b>ÍNDICE Z (PACIENTE):</b>		<b>IGF-1:</b>	
<b>PESO ABSOLUTO:</b>		<b>PESO PERCENTIL:</b>		<b>PESO DP:</b>	
<b>IMC ABSOLUTO:</b>		<b>IMC PERCENTIL</b>		<b>IMC DP:</b>	
<b>VC ABSOLUTA:</b>			<b>VC PÉRCENTIL:</b>		
<b>LH:</b>			<b>GLICEMIA:</b>		
<b>FSH:</b>			<b>COLESTEROL TOTAL:</b>		
<b>ESTRADIOL:</b>			<b>COLESTEROL HDL:</b>		
<b>CORTISOL:</b>			<b>COLESTEROL LDL:</b>		
<b>TESTOSTERONA TOTAL:</b>			<b>COLESTEROL VLDL:</b>		
<b>TESTOSTERONA LIVRE:</b>			<b>COLESTEROL NÃO-HDL:</b>		
<b>PROGESTERONA:</b>			<b>TRIGLICERÍDEOS:</b>		
<b>ANDROSTENEDIONA:</b>			<b>UREIA:</b>		
<b>17-a-OH-PROGESTERONA:</b>			<b>CREATININA:</b>		
<b>S-DHEA</b>			<b>CÁLCIO TOTAL</b>		
<b>DHEA</b>			<b>CÁLCIO IONIZADO:</b>		
<b>25-OH-VITAMINA D:</b>			<b>FÓSFORO:</b>		
<b>TSH:</b>			<b>FOSFATASE ALCALINA:</b>		
<b>T4 L:</b>			<b>Na+:</b>		
<b>IGF-1:</b>			<b>K+:</b>		
<b>IGFBP3:</b>			<b>Cl-:</b>		
<b>TGO:</b>			<b>Mg2+:</b>		
<b>TGP:</b>			<b>Zn2+:</b>		
<b>ALBUMINA</b>			<b>FERRITINA:</b>		
<b>PROTEÍNAS TOTAIS:</b>			<b>ANTI-GH</b>		
<b>HbA1c:</b>			<b>HEMÁCIAS:</b>		
<b>Hb:</b>		<b>VCM:</b>		<b>CHCM:</b>	
<b>Ht:</b>		<b>HCM:</b>		<b>RDW:</b>	
				<b>LEUCÓCITOS:</b>	
				<b>PLAQUETAS:</b>	
<b>EAS</b>					

REGISTRO PÓS 1 ANO		DATA DADOS:		DATA EXAMES/LAB:	
TANNER:		IC:		IO:	
ALTURA ABSOLUTA:		ALTURA PERCENTIL:		ALTURA DP:	
ENVERGADURA:		ÍNDICE Z (PACIENTE):		IGF-1:	
PESO ABSOLUTO:		PESO PERCENTIL:		PESO DP:	
IMC ABSOLUTO:		IMC PERCENTIL		IMC DP:	
VC ABSOLUTA:			VC PÉRCENTIL:		
LH:		GLICEMIA:			
FSH:		COLESTEROL TOTAL:			
ESTRADIOL:		COLESTEROL HDL:			
CORTISOL:		COLESTEROL LDL:			
TESTOSTERONA TOTAL:		COLESTEROL VLDL:			
TESTOSTERONA LIVRE:		COLESTEROL NÃO-HDL:			
PROGESTERONA:		TRIGLICERÍDEOS:			
ANDROSTENEDIONA:		UREIA:			
17-a-OH-PROGESTERONA:		CREATININA:			
S-DHEA		CÁLCIO TOTAL			
DHEA		CÁLCIO IONIZADO:			
25-OH-VITAMINA D:		FÓSFORO:			
TSH:		FOSFATASE ALCALINA:			
T4 L:		Na+:			
IGF-1:		K+:			
IGFBP3:		Cl-:			
TGO:		Mg2+:			
TGP:		Zn2+:			
ALBUMINA		FERRITINA:			
PROTEÍNAS TOTAIS:		ANTI-GH			
HbA1c:		HEMÁCIAS:			
Hb:	VCM:	CHCM:	LEUCÓCITOS:		
Ht:	HCM:	RDW:	PLAQUETAS:		
EAS					

REGISTRO PÓS 2 ANOS		DATA DOS DADOS		DATA EXAMES / LAB	
TANNER:		IC:		IO:	
ALTURA ABSOLUTA:		ALTURA PERCENTIL:		ALTURA DP:	
ENVERGADURA:		ÍNDICE Z (PACIENTE):		IGF-1:	
PESO ABSOLUTO:		PESO PERCENTIL:		PESO DP:	
IMC ABSOLUTO:		IMC PERCENTIL		IMC DP:	
VC ABSOLUTA:			VC PÉRCENTIL:		
LH:		GLICEMIA:			
FSH:		COLESTEROL TOTAL:			
ESTRADIOL:		COLESTEROL HDL:			
CORTISOL:		COLESTEROL LDL:			
TESTOSTERONA TOTAL:		COLESTEROL VLDL:			
TESTOSTERONA LIVRE:		COLESTEROL NÃO-HDL:			
PROGESTERONA:		TRIGLICERÍDEOS:			
ANDROSTENEDIONA:		UREIA:			
17-a-OH-PROGESTERONA:		CREATININA:			
S-DHEA		CÁLCIO TOTAL			
DHEA		CÁLCIO IONIZADO:			
25-OH-VITAMINA D:		FÓSFORO:			

TSH:		FOSFATASE ALCALINA:	
T4 L:		Na+:	
IGF-1:		K+:	
IGFBP3:		Cl-:	
TGO:		Mg2+:	
TGP:		Zn2+:	
ALBUMINA		FERRITINA:	
PROTEÍNAS TOTAIS:		ANTI-GH	
HbA1c:		HEMÁCIAS:	
Hb:	VCM:	CHCM:	LEUCÓCITOS: PLAQUETAS:
Ht:	HCM:	RDW:	
EAS			

REGISTRO PÓS TTO:		DATA DADOS:		DATA EXAMES/LAB:	
TANNER:		IC:		IO:	
ALTURA ABSOLUTA:		ALTURA PERCENTIL:		ALTURA DP:	
ENVERGADURA:		ÍNDICE Z (PACIENTE):		IGF-1:	
PESO ABSOLUTO:		PESO PERCENTIL:		PESO DP:	
IMC ABSOLUTO:		IMC PERCENTIL		IMC DP:	
VC ABSOLUTA:			VC PÉRCENTIL:		
LH:			GLICEMIA:		
FSH:			COLESTEROL TOTAL:		
ESTRADIOL:			COLESTEROL HDL:		
CORTISOL:			COLESTEROL LDL:		
TESTOSTERONA TOTAL:			COLESTEROL VLDL:		
TESTOSTERONA LIVRE:			COLESTEROL NÃO-HDL:		
PROGESTERONA:			TRIGLICERÍDEOS:		
ANDROSTENEDIONA:			UREIA:		
17-a-OH-PROGESTERONA:			CREATININA:		
S-DHEA			CÁLCIO TOTAL		
DHEA			CÁLCIO IONIZADO:		
25-OH-VITAMINA D:			FÓSFORO:		
TSH:			FOSFATASE ALCALINA:		
T4 L:			Na+:		
IGF-1:			K+:		
IGFBP3:			Cl-:		
TGO:			Mg2+:		
TGP:			Zn2+:		
ALBUMINA			FERRITINA:		
PROTEÍNAS TOTAIS:			ANTI-GH		
HbA1c:			HEMÁCIAS:		
Hb:	VCM:	CHCM:	LEUCÓCITOS: PLAQUETAS:		
Ht:	HCM:	RDW:			
EAS					

**APÊNDICE B**  
**ARTIGO CIENTÍFICO**

**EFEITOS DO TRATAMENTO COM ANÁLOGOS DO GNRH SOBRE O ÍNDICE DE  
MASSA CORPÓREA EM PACIENTES COM PUBERDADE PRECOCE  
DEPENDENTE DE GONADOTROFINAS**

**Laércio Dezinho da Silva, Tiago Franco David, Ana Carolina Contente Braga de Souza,  
Karem Miléo Felício**

**Resumo**

Este artigo tem como objetivo avaliar o efeito do análogo do GnRH(aGnRH), principal terapia empregada no tratamento da Puberdade Precoce Dependente de Gonadotrofina sobre o IMC e o risco de desenvolvimento de obesidade. É um estudo observacional, de caráter longitudinal retrospectivo, por meio da seleção, revisão e coleta de dados de prontuários. Foram coletados dados demográficos, antropométricos, clínicos, hormonais e de idade óssea. Esta pesquisa encontrou mudança significativa no IMC após o primeiro ano de tratamento com aGnRH, porém, ao final do segundo ano, essa diferença não foi observada.

**Palavras-chave:** Puberdade precoce dependente de gonadotrofina. aGnRH. Obesidade

**Abstract**

This article aims to assess the effect of GnRH agonists, the main course of treatment in Gonadotrophin-dependent Precocious Puberty on the BMI and risk of Obesity. It is an observational and longitudinal retrospective study, developed reviewing data from patient chart. Demographic, antropometric, clinical, hormonal and Bone age data were obtained through the review of the charts. By the end of the first year of treatment, a significant change in the BMI was observed. By the end of the second year, this change was no longer significant.

**Keywords:** Gonadotrophin-dependent Precocious Puberty. GnRH. Obesity

**Introdução**

A puberdade é o período de transição entre a infância e a vida adulta, caracterizado por modificações endócrinas e psicológicas que resultam na maturação sexual e no desenvolvimento da capacidade reprodutiva (BRITO, LATRONICO, 2013; MACEDO *et al*,

2014). O tempo de puberdade é um conceito relativo e refere-se ao estado puberal de um indivíduo comparado a um padrão de normalidade estabelecido (LI *et al.*, 2017).

O desenvolvimento puberal inicia-se normalmente entre 8 e 13 anos para as meninas e entre os 9 e 14 anos para os meninos. Esse evento é marcado e pode ser estadiado pelo desenvolvimento das mamas, dos testículos e pelos pubianos (SNYDER, 2016). A puberdade é definida como precoce quando esses marcadores ocorrem antes dos 8 anos de idade na menina e dos 9 anos no menino (OLIVEIRA, FRUTUOSO, GAMBARDELLA, 2014; SHIN, 2016).

A terapia baseada no uso de análogos do GnRH (aGnRH) é utilizada no tratamento para PPC. Esses fármacos atuam na hipófise anterior, ligando-se aos receptores de GnRH de maneira competitiva com o GnRH endógeno, o que provoca dessensibilização e redução no número de receptores de GnRH, suprimindo consequentemente o eixo HHG, a secreção de gonadotrofinas e dos esteroides sexuais (BRITO, LATRONICO, 2013; NEELY, CROSSEN, 2014).

Essa terapia provoca o bloqueio puberal, levando a parada ou redução das características sexuais. Para o ideal controle dos resultados, é recomendado o monitoramento do tratamento através de avaliação clínica trimestral, constituída de exame físico, verificação do estadiamento puberal, avaliação antropométrica (peso e altura), cálculo da velocidade de crescimento, exame do local de aplicação da medicação e avaliação da idade óssea (BRITO, LATRONICO, 2013).

Essas diferenças entre protocolos de tratamento chamam atenção para os efeitos secundários oriundos da terapia, como a obesidade e a síndrome metabólica (CAREL, 2009; PIENKOWSKI, TAUBER, 2016). Estudos afirmam que é evidente associação da PPC e o aumento do IMC e da adiposidade antes, durante e após o tratamento com aGnRH (PALMERT, 1999; PATERSON *et al.*, 2004; MUL, HUGHES, 2008). No entanto, outros autores afirmam que esses valores podem se manter ou até mesmo reduzir após a terapia (ARRIGO *et al.*, 2007; POOMTHAVORN *et al.*, 2011; THORNTON *et al.*, 2014).

Além disso, a obesidade é um problema de saúde pública, que afeta grupos de diversas faixas etárias, sendo que nas crianças e nos adolescentes que ela desempenha um papel mais importante, dada a complexidade do tratamento, a alta probabilidade de persistência na vida adulta e a associação com o surgimento precoce de doenças crônicas (DANIELS, HASSINK, 2015).

### **Metodologia**

Trata-se de um estudo epidemiológico individuado, observacional e de caráter longitudinal retrospectivo. O estudo foi realizado a partir do levantamento de prontuários que constituem a base de dados do serviço ambulatorial de endocrinologia do HUIBB da

Universidade Federal do Pará (UFPA). Todo o estudo foi realizado período de Novembro de 2017 a Maio de 2019. A população alvo foi constituída de pacientes com puberdade precoce central assistidos no serviço ambulatorial de endocrinologia do Hospital Universitário João de Barros Barreto (HUJBB) no período de Janeiro de 2006 a dezembro de 2016.

Foram incluídos no estudo: 1) Pacientes com história de desenvolvimento puberal antes dos 8 anos para meninas e antes dos 9 anos para meninos que apresentavam critérios laboratoriais e de imagem para PP dependente de gonadotrofinas; 2) pacientes em tratamento para PP com aGnRH por no mínimo 2 anos; 3) Crianças com registro mínimo dos seguintes dados na primeira consulta, 6, 12 e 24 meses após o início da terapia: peso, altura, IMC, e Idade Óssea.

Foram excluídos do estudo: 1) pacientes com puberdade precoce associada a síndromes genéticas; 2) com um tempo de tratamento com bloqueio puberal inferior a dois anos; 3) Pacientes com diagnóstico de Puberdade Precoce Periférica submetidos a tratamento aGnRH.

Neste trabalho o diagnóstico de puberdade precoce dependente de gonadotrofinas foi estabelecido quando o paciente apresentou história clínica de início puberal antes dos 8 anos de idade para as meninas e antes dos 9 anos de idade para os meninos. Sobre o exame físico, foi obtida a descrição dos caracteres sexuais secundários, incluindo a medida dos testículos nos meninos e o desenvolvimento mamário nas meninas, classificando-os de acordo com os critérios de Marshall e Tanner. A idade óssea foi estabelecida através da radiografia de punho e mão não dominante, em ambos os sexos, possível através do método Greulich-Pyle, um método simples e rápido, o mais conhecido e difundido, que consiste em um atlas com fotos de radiografias da mão e punho, com o qual o profissional compara a do paciente e atribui a idade óssea, considerando aquela que mais se aproxima da investigada.

As variáveis antropométricas incluídas foram: peso em quilogramas (kg), mensurado usando uma balança devidamente calibrada; altura em centímetros (cm), mensurada em um estadiômetro de Harpenden; Índice de Massa Corpórea (IMC) em  $\text{kg}/\text{m}^2$ , estabelecido através da relação entre o peso (kg) e o quadrado da altura (m), pela fórmula  $[\text{peso}/(\text{altura})^2]$ ; escore Z da altura pela idade cronológica e óssea; escore Z do IMC pela idade óssea e cronológica (WHO, 2006).

Foi realizada uma análise descritiva da caracterização da amostra. As variáveis quantitativas contínuas foram primeiramente submetidas ao teste Kolmogorov-Smirnov para análise da distribuição de normalidade. Foi aplicado o teste de ANOVA para as variáveis contínuas de distribuição normal, e para as variáveis com distribuição não normal foi aplicado

o Teste de Friedman, ambos destinados a comparar dados pareados de uma amostra obtidos em ocasiões distintas: antes da terapia, 6 meses, 12 meses e 24 meses após o início da terapia com análogos do GnRH. Além disso, foi utilizado o Teste de Correlação de Spearman. Todas as análises foram realizadas no software SPSS 20.0, respeitando o nível de significância de 5% ( $p \leq 0,05$ ).

### Resultados

O estudo analisou 82 pacientes de ambos os sexos, sendo 78 meninas e 4 meninos, diagnosticados com PP dependente de gonadotrofina, que apresentaram inicialmente média de idade de  $8,1 \pm 1,5$  anos e média de IMC de  $18,6 \pm 2,7$  kg/m<sup>2</sup>, submetidos ao tratamento com aGnRH. Os demais dados antropométricos das crianças estão expostos na Tabela 1.

**Tabela 1.** Dados antropométricos dos pacientes antes do início de aGnRH.

<b>N = 82</b>	<b>Inicial</b>
IC (anos)	$8,1 \pm 1,5$
IO (anos)	$10,5 \pm 1,9$
Altura (cm)	$132,4 \pm 10,8$
Peso (kg)	$32,9 \pm 7,6$
IMC (kg/m <sup>2</sup> )	$18,6 \pm 2,7$
Z-IMC (IC)	$1,2 \pm 1,2$
Z-IMC (IO)	$0,7 \pm 1,2$

IC = Idade cronológica. IO = Idade óssea. Z = Índice Z. GnRH = Hormônio liberador de gonadotrofina. IMC = Índice Massa Corporal. PP= Puberdade Precoce.

Fonte: Protocolo de pesquisa

A distribuição dos pacientes da amostra quanto ao *status* ponderal antes do início do tratamento está representada na Tabela 2. Os pacientes foram classificados quanto ao Z-IMC em: peso normal (Z-IMC entre  $\geq -2$  a  $< +1$ ); sobrepeso (Z-IMC  $\geq +1$  a  $< +2$ ) e obesos (Z-IMC  $\geq +2$ ). Observamos que 52% dos indivíduos apresentavam Z-IMC acima do normal para a idade cronológica (Figura 3).

**Tabela 2.** Distribuição dos pacientes de acordo com Z-IMC ao início do tratamento com aGnRH.

	<b>N=82</b>	<b>IMC (kg/m<sup>2</sup>)</b>	<b>Z-IMC inicial</b>
Peso normal	39	$15,9 \pm 1,5$	$-1,1 \pm 0,7$
Sobrepeso	29	$19,3 \pm 1,1$	$1,6 \pm 0,3$

Obesos	14	22,4 ± 1,4	2,6 ± 0,6
--------	----	------------	-----------

Z = Índice Z. GnRH = Hormônio liberador de gonadotrofina. IMC = Índice Massa Corporal.  
PP= Puberdade Precoce.  
Fonte: Protocolo de pesquisa

Adicionalmente, os pacientes foram observados quanto ao peso, altura, IMC e Z-IMC ao longo de 2 anos de tratamento com aGnRH. Foi detectado aumento significativo do peso e altura ao final do 1º e 2º anos, contudo não foi encontrada diferença estatisticamente significativa ao compararmos o Z-IMC inicial versus 1 ano (1,2 ± 1,2 versus 1,2 ± 1, respectivamente, p=0,1) e inicial versus 2 anos de tratamento (1,2 ± 1,2 versus 0,9 ± 1, respectivamente, p=0,1) (Tabela 3).

**Tabela 3.** Características clínicas dos pacientes tratados com aGnRH ao longo de 2 anos.

N = 82	Inicial	1 ano	2 anos	p-valor
IC (anos)	8,1 ± 1,5	9,3 ± 1,5	10,3 ± 1,5	<0,001
IO (anos)	10,5 ± 1,9	11,4 ± 1,8	11,6 ± 1,6	<0,001
Altura (cm)	132,4 ± 10,8	139,8 ± 11,1	144,6 ± 11	<0,001
Peso (kg)	32,9 ± 7,6	38,5 ± 9,4	41,6 ± 10,1	<0,001
IMC (kg/m <sup>2</sup> )	18,6 ± 2,7	19,6 ± 2,9	19,3 ± 3,2	<0,001
Z-IMC (IC)	1,2 ± 1,2	1,2 ± 1	0,9 ± 1	0,100
Z-IMC (IO)	0,7 ± 1,2	0,7 ± 0,9	0,5 ± 1	0,700

IC = Idade cronológica. IO = Idade óssea. Z = Índice Z. GnRH = Hormônio liberador de gonadotrofina. IMC = Índice Massa Corporal. PP= Puberdade Precoce.  
Fonte: Protocolo de pesquisa

Quando avaliamos o Z-IMC de acordo com a estratificação do IMC inicial em pacientes normais, sobrepeso e obesos, verificamos que os pacientes com peso normal apresentaram aumento significativo do Z-IMC com 1 ano de tratamento (-1,1 ± 0,7 ao início versus 0,5 ± 1 ao final do 1º ano), contudo sem diferença no Z-IMC ao final de 2 anos de seguimento. Nos pacientes classificados inicialmente como sobrepeso e obesos não foram observada mudança no Z-IMC com 1 ano e 2 anos de tratamento (Tabela 4).

**Tabela 4.** Análise do Z-IMC dos pacientes tratados com aGnRH ao longo de 2 anos de seguimento, estratificados conforme IMC inicial

	N	Inicial	1 ano	2 anos	p-valor
Peso normal	39	-1,1 ± 0,7	0,5 ± 1	0,3 ± 0,8	<0,001*

Sobrepeso	29	1,6 ± 0,3	1,5 ± 0,7	1,4 ± 0,7	NS (0,522)
Obesos	14	2,6 ± 0,6	2,1 ± 0,6	2,2 ± 0,6	NS (0,237)

NS = não significativo. \*= p<0,05 em inicial vs 1 ano

Fonte: Protocolo de pesquisa

Adicionalmente, avaliamos a existência de possíveis correlações entre as variáveis antropométricas ao início do tratamento com o Z-IMC final e ganho de Z-IMC em 2 anos. Não encontramos relação entre idade cronológica, idade óssea, peso e altura iniciais com o Z-IMC final e ganho de Z-IMC. Entretanto, foi detectada correlação entre o IMC e Z-IMC iniciais com o Z-IMC final e com o ganho de Z-IMC em 2 anos, sugerindo que esses fatores sejam os principais determinantes para o status ponderal ao final de 2 anos de acompanhamento deste pacientes (Tabelas 5 e 6).

**Tabela 5.** Análise da Correlação com Z-IMC final.

Variáveis	R	P
IC inicial (anos)	0,124	NS (0,258)
IO inicial (anos)	-0,001	NS (0,991)
Altura inicial (cm)	0,000	NS (0,997)
IMC inicial (kg/m <sup>2</sup> )	0,796	<0,001*
Z-IMC inicial	0,863	<0,001*

NS = não significativo. \*= p<0,05. Teste Correlação de Spearman.

Fonte: Protocolo de pesquisa

**Tabela 6.** Análise da Correlação com ganho de Z-IMC em 2 anos.

Variáveis	R	P
Sexo	-0,219	0,044
IC inicial (anos)	-0,186	NS (0,088)
IO inicial (anos)	-0,177	NS (0,122)
Altura inicial (cm)	-0,089	NS (0,421)
IMC inicial (kg/m <sup>2</sup> )	-0,467	<0,001*
Z-IMC inicial	-0,454	<0,001*

IC = Idade cronológica. IO = Idade óssea. Z = Índice Z. IMC = Índice Massa Corporal.

NS = não significativo. \*= p<0,05. Teste Correlação de Spearman. Fonte: Protocolo de pesquisa

## Discussão

O uso de aGnRH no tratamento da puberdade precoce exige o devido acompanhamento devido os seus efeitos colaterais e indesejados, entre eles alterações ponderais que aumentam o risco de obesidade (LATRONICO, BRITO, CAREL, 2016). As consequências do uso do aGnRH sobre o IMC têm sido motivo de diversas pesquisas, com resultados ainda controversos (PALMERT *et al.*, 1999; CAREL *et al.*, 2009; POOMTHAVORN *et al.*, 2011).

No presente estudo, a prevalência de indivíduos com sobrepeso e obesidade foi elevada na amostra, 35% e 17% respectivamente. No estudo por ARCARI *et al.* (2016), 117 pacientes com PP, a prevalência de sobrepeso e obesidade era de 37% e 15%, respectivamente.

É descrito na literatura que as crianças com PP têm maior prevalência de sobrepeso e obesidade, no entanto, a dúvida se a puberdade precoce é causa ou consequência do aumento do peso permanece não esclarecida (LORDELO *et al.*, 2007; CHEN *et al.*, 2017). Não está claro, o quanto a exposição precoce aos esteroides gonadais que ocorrem em crianças com PP interferem no IMC, porém é reportado que esses pacientes têm maior altura e peso comparados às crianças sem PPC de mesma idade (PALMERT *et al.* 1999).

Na amostra geral, nossos dados não detectaram mudança no estado ponderal em crianças com PP dependente de gonadotrofinas tratadas com a-GNRH. Esse resultado é semelhante ao encontrado por Borges *et al.* (2016) e Colmenares *et al.* (2014) e que também investigaram o efeito da administração do aGnRH no IMC e na prevalência de obesidade e não observaram efeito do mesmo sobre o peso.

Os resultados obtidos assemelham-se ao de Yoon *et al.* (2017), que em seus estudos com 145 meninas com PPC também não detectou aumento no DP-IMC ao longo do tratamento. Entretanto, outros autores apresentaram resultados diferentes, como o trabalho de Arcari *et al.* (2016) que observou mudança significativa no Z-IMC em 117 meninas com PP idiopática durante dois anos de seguimento em uso de aGnRH. A divergência entre os resultados citados anteriormente, sobre o efeito do aGnRH sobre o estado ponderal pode relacionar-se a heterogeneidade das populações investigadas, quer seja nos grupos de portadores de PP, quer seja nos grupos controle (ARCARI *et al.* 2016).

No presente estudo, estratificamos os pacientes de acordo com o IMC basal e encontramos mudanças significativas no Z-IMC somente no primeiro ano de tratamento com aGnRH. Os pacientes com peso normal apresentaram um aumento significativo no Z-IMC no primeiro ano de terapia, enquanto os pacientes com sobrepeso e obesidade não apresentaram mudança no Z-IMC. Tal resultado está em acordo com estudo de Paterson *et al.* (2004), o qual

encontrou que a média de Z-IMC retornou ao status pré-tratamento 3 anos após término do bloqueio puberal, sugerindo que o aumento no peso é um fenômeno transitório.

Nossos resultados encontrados no grupo de pacientes com peso normal no primeiro ano de tratamento estão em concordância ao observado por Lee *et al.* (2012) que avaliou um grupo de meninas (n=38) com PPC durante 18 meses de tratamento com aGnRH e demonstrou um aumento significativo no Z-IMC, maior nas pacientes não obesas quando comparadas as obesas.

Nosso estudo tem algumas limitações. Em primeiro lugar, não temos grupo controle, pois a maioria das crianças com PPC tratadas no serviço onde o estudo foi realizado foi submetida a tratamento com aGnRH. Além disso, apesar do IMC ser uma ferramenta válida para avaliar obesidade, tem limitação como medida indireta de gordura corporal. Não obtivemos dados a respeito da adiposidade corporal: como medida de circunferência da cintura, prega cutânea ou densitometria de corpo inteiro. Um seguimento a longo prazo, incluindo período após a descontinuação do aGnRH, está sendo realizado pela equipe da pesquisa.

### **Conclusão**

No presente estudo não foi detectada mudança significativa no Z-IMC ao longo de 2 anos de tratamento com análogos de GNRH em pacientes com PP dependente de gonadotrofinas. Entretanto, ao estratificarmos os pacientes quanto ao *status* ponderal pré-tratamento, verificou-se um aumento significativo no Z-IMC em pacientes previamente classificados com peso normal quando comparados aqueles com sobrepeso e obesidade no primeiro ano de tratamento. Ao final de 2 anos, essa diferença não foi observada.

Esta pesquisa apresenta limitações inerentes ao seu tipo de estudo, como a ausência de grupo controle, e a dificuldade em acompanhar o desfecho em toda a amostra. Idealmente, um estudo de coorte ou caso-controle seria mais adequado para acompanhar a mudança no estado ponderal das crianças, e desta forma, obter resultados mais significativos do que os encontrados neste estudo.

### **Referências**

ARCARI, A. J. GRYNGARTEN, M. G., FREIRE, A. V. et al. Body mass index in girls with idiopathic central precocious puberty during and after treatment with GnRH analogues. **International Journal of Pediatric Endocrinology**. 2016; 2016: 15.

ARRIGO, T. DE LUCA, F. ANTONIAZZI, F. GALLUZZI, F. IUGHETTI, L. PASQUINO, AM. SALERNO, MC. MARSEGLIA, L. CRISAFULLI, G. Menstrual cycle pattern during the first gynaecological years in girls with precocious puberty following gonadotropin-releasing hormone analogue treatment. **European Journal of Pediatrics**. v. 166, n. 1, p.73-74, 2007.

- BORGES, M. FRANCISCON, P. CAMBRAIA, T. Evaluation of central precocious puberty treatment with GnRH analogue at the Triangulo Mineiro Federal University (UFTM). **Arquivos Brasileiros de Endocrinologia & Metabologia**. v. 59, n. 6, p. 515-522, 2015.
- BRITO, V. LATRONICO, A. Manuseio da Puberdade Precoce. *In*: VILAR, Lucio et al. **Endocrinologia clínica**. 5ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2013.
- CAREL, J. EUGSTER, E, A. ROGOL, A. GHIZZONI, L. PALMERT, M. Consensus Statement on the Use of Gonadotropin-Releasing Hormone Analogs in Children. **Pediatrics**. v. 123, n. 4, p. 752-762, 2009.
- CHEN, C. ZHANG, Y. SUN W. CHEN, Y. *et al.* Investigating the relationship between precocious puberty and obesity: a cross-sectional study in Shanghai, China. **BMJ Open** 2017;7:e014004. doi: 10.1136/bmjopen-2016-014004.
- COLMENARES, A. GUNCZLER, P. LANES, R. Higher prevalence of obesity and overweight without an adverse metabolic profile in girls with central precocious puberty compared to girls with early puberty, regardless of GnRH analogue treatment. **International Journal of Pediatric Endocrinology** 2014 (1): 5, 2014.
- DANIELS, S. R. HASSINK, S. The role of the pediatrician in primary prevention of obesity. **Pediatrics**, v. 136, n. 1, p. 275-292, 2015.
- LATRONICO, A. BRITO, V. CAREL, J. Causes, diagnosis, and treatment of central precocious puberty. **The Lancet Diabetes & Endocrinology**. v. 4, n. 3, p. 265-274, 2016.
- LEE, H.YOON, J. ROH, J. HWANG, J. Changes in body mass index during gonadotropin-releasing hormone agonist treatment for central precocious puberty and early puberty. **Endocrine**. v. 54, n. 2, p. 497-503. 2016.
- LI, W. LIU, Q. DENG, X. CHEN, Y. LIU, S. STORY, M. Association between Obesity and Puberty Timing: A Systematic Review and Meta-Analysis. **International Journal of Environmental Research and Public Health**. v. 14, n. 10, p. 1266, 2017.
- LORDELO, R. MANCINI, M. CERCATO, C. HALPERN, A. Eixos Hormonais na Obesidade: Causa ou Efeito?. **Arquivos Brasileiros de Endocrinologia & Metabologia**. v. 51, n. 1, p. 34-41. 2007.
- MACEDO, D. CUKIER, P. MENDONCA, B. LATRONICO, A. BRITO, V. Avanços na etiologia, no diagnóstico e no tratamento da puberdade precoce central. **Arquivos Brasileiros de Endocrinologia e Metabologia**. v. 58, n. 2, p. 108-117, 2014.
- MUL, D. HUGHES, I. The use of GnRH agonists in precocious puberty. **European Journal of Endocrinology**. v. 159, s.1, p. s3-s8, 2008.
- NEELY, K. CROSSEN, S. Precocious puberty. **Current Opinion in Obstetrics and Gynecology**. v. 26, n. 5, p. 332-338, 2014.
- OLIVEIRA, J. FRUTUOSO, M. GAMBARDELLA, A. Associação entre maturação sexual, excesso de peso e adiposidade central em crianças e adolescentes de duas escolas de São Paulo. **Revista Brasileira de Crescimento e Desenvolvimento Humano**. v. 24, n. 2, p. 201-207, 2014.

- PALMERT, M. MANSFIELD, J. CROWLEY JR, W. CRIGLER JR., J. CRAWFORD J D. BOEPPLE, P. s Obesity an Outcome of Gonadotropin-Releasing Hormone Agonist Administration? Analysis of Growth and Body Composition in 110 Patients with Central Precocious Puberty. **Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism**. v. 84, n. 12, p. 4480–4488, 1999.
- PATERSON, W. F. MCNEILL, E. YOUNG, D. DONALDSON, M. .D. Auxological outcome and time to menarche following long-acting goserelin therapy in girls with central precocious or early puberty. **Clinical Endocrinology**. v. 61, n. 5, p. 626-634, 2004.
- PIENKOWSKI, C. TAUBER, M. Gonadotropin-Releasing Hormone Agonist Treatment in Sexual Precocity. **Endocr Dev**. 2016;29:214-29. doi: 10.1159/000438893. Epub 2015 Dec 17.
- POOMTHAVORN, P. SUPHASIT, R. MAHACHOKLERTWATTANA, P. Adult height, body mass index and time of menarche of girls with idiopathic central precocious puberty after gonadotropin-releasing hormone analogue treatment. **Journal Gynecological Endocrinology**. v. 27, n. 8, p. 524-528, 2011.
- SHIN, Y. An update on the genetic causes of central precocious puberty. **Annals of Pediatric Endocrinology & Metabolism**. v. 21, n. 2, p. 66-69, 2016.
- SNYDER, C. Puberty: An Overview for Pediatric Nurses. **Journal of Pediatric Nursing**. v. 31, n. 6, p. 757-759, 2016.
- THORNTON, P. SILVERMAN, L A. GEFFNER, M. DANOFF, T. NEELY, E. K. GOULD, E. Review of outcomes after cessation of gonadotropin-releasing hormone agonist treatment of girls with precocious puberty. **Pediatric Endocrinology Reviews**. v. 1, n. 3, p. 306-317. 2014.
- WHO Multicentre Growth Reference Study Group (2006). WHO Child Growth Standards: **Length/height-for-age, weight-for-age, weight-for-length, weight-for-height and body mass index-for-age: Methods and development**. Geneva: World Health Organization; pp 312.
- YOON, J. PARK, H.. LEE, J. KIM, J . The influence of gonadotropin-releasing hormone agonists on anthropometric change in girls with central precocious puberty. **Korean Journal Pediatric**, v, 60, n. 12, p. 395-402, 2017.

## ANEXO A

### APROVAÇÃO DO COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA DO HUIBB

HOSPITAL UNIVERSITÁRIO  
JOÃO DE BARROS BARRETO -  
UFPA



**PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP**

**DADOS DO PROJETO DE PESQUISA**

**Título da Pesquisa:** ANÁLISE RETROSPECTIVA ACERCA DA ETIOLOGIA, TRATAMENTO E EVOLUÇÃO DOS PACIENTES COM PUBERDADE PRECOCE CENTRAL ATENDIDOS NO HUIBB NOS ÚLTIMOS 10 ANOS

**Pesquisador:** Karem Mileo Felicio

**Área Temática:**

**Versão:** 1

**CAAE:** 61106916.8.0000.0017

**Instituição Proponente:** Hospital Universitário João de Barros Barreto - UFPA

**Patrocinador Principal:** Financiamento Próprio

**DADOS DO PARECER**

**Número do Parecer:** 1.793.110

**Apresentação do Projeto:**

O estudo visa avaliar pacientes com diagnóstico de puberdade precoce central em uso ou não de hormônios de crescimento para diferenciar se existe diferença na previsão de altura final destes pacientes. Serão avaliados também massa óssea através de densitometria para determinar se o uso de bloqueadores de puberdade podem levar a uma maior incidência de osteoporose. Este é um estudo retrospectivo e prospectivo no qual serão avaliados pacientes para puberdade precoce atendidos no Hospital Universitário João de Barros Barreto.

**Objetivo da Pesquisa:**

Objetivo Primário: Descrever o perfil epidemiológico dos pacientes com puberdade precoce central atendidos no Hospital Universitário João de Barros Barreto (HUIBB) nos últimos 10 anos. Objetivo Secundário: • Levantar o perfil antropométrico, hormonal e densitométrico dos pacientes que fizeram uso de Análogo de GnRH (aGnRH) em associação com Hormônio do Crescimento Recombinante (GHR).• Verificar o possível incremento no Índice de Massa Corporal (IMC) em pacientes sujeito ao tratamento com aGnRH para bloqueio de puberdade precoce. • Comparar a altura alvo e o ganho na estatura final entre os pacientes submetidos apenas ao bloqueio puberal com aGnRH e aqueles em tratamento de puberdade precoce associada ao uso de GHR. • Contrastar a densidade mineral óssea entre pacientes submetidos ao tratamento isolado para o

**Endereço:** RUA DOS MUNDURUCUS 4487

**Bairro:** GUAMA

**CEP:** 66.073-000

**UF:** PA

**Município:** BELEM

**Telefone:** (91)3201-6754

**Fax:** (91)3201-6663

**E-mail:** cephuijb@yahoo.com.br

Continuação do Parecer: 1.793.110

bloqueio de puberdade e os indivíduos com reposição de GH associada ao uso de aGnRH.

**Avaliação dos Riscos e Benefícios:**

Riscos: Este projeto poderá acarretar como risco, devido às informações requeridas no protocolo, o constrangimento dos pacientes pesquisados, que poderão, em qualquer momento, optar por desistir de participar da pesquisa. Os pesquisadores, em contrapartida, esclarecerão que a identidade dos pacientes será mantida em sigilo e que as informações contidas no protocolo serão de uso exclusivamente científico, sendo criteriosamente comparadas e avaliadas a fim de compor os resultados da pesquisa. A participação dos pacientes nesta pesquisa é voluntária e o consentimento será estabelecido por meio da assinatura do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE). A não assinatura deste implica apenas a não inclusão do sujeito no estudo e não acarreta nenhum prejuízo ao paciente.

Benefícios: Como principal benefício estaria a demonstração da correlação entre maior ganho de altura final e menor perda na densidade mineral óssea nos pacientes que realizaram o tratamento combinado de análogo de GnRH e GHR.

**Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:**

Pesquisa relevante e exequível.

**Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:**

Termos apresentados e de acordo com a Legislação do Sistema CEP/CONEP.

**Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:**

Este Colegiado manifesta-se pela aprovação do estudo.

**Considerações Finais a critério do CEP:**

Diante do exposto, este Colegiado manifesta-se pela APROVAÇÃO do protocolo de pesquisa por estar de acordo com a Resolução nº466/2012 e suas complementares do Conselho Nacional de Saúde/MS.

Ainda em atendimento a Res. 466/2012 esclarecemos que a responsabilidade do pesquisador é indelegável, indeclinável e compreende os aspectos éticos e legais. Além de apresentar o protocolo devidamente instruído ao CEP ou à CONEP, aguardando a decisão de aprovação ética, antes de iniciar a pesquisa; de elaborar o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido;

Cabe ainda ao pesquisador:

- 1- desenvolver o projeto conforme delineado;
- 2- Em acordo com a Resolução 466/12 CNS, ítems X.1.- 3.b. e XI.2.d, os pesquisadores responsáveis deverão apresentar relatórios parcial semestral e final do projeto de pesquisa,

**Endereço:** RUA DOS MUNDURUCUS 4487

**Bairro:** GUAMA

**CEP:** 66.073-000

**UF:** PA

**Município:** BELEM

**Telefone:** (91)3201-6754

**Fax:** (91)3201-6663

**E-mail:** cephujbb@yahoo.com.br

HOSPITAL UNIVERSITÁRIO  
JOÃO DE BARROS BARRETO -  
UFPA



Continuação do Parecer: 1.793.110

contados a partir da data de aprovação do protocolo de pesquisa. Os relatórios deverão ser inseridos no Sistema Plataforma Brasil pelo ícone "Inserir Notificação" disponível para projetos aprovados.

- 3- apresentar dados solicitados pelo CEP ou pela CONEP, a qualquer momento;
- 4- manter os dados da pesquisa em arquivo, físico ou digital, sob sua guarda e responsabilidade, por um período de 05 anos após o término da pesquisa;
- 5- encaminhar os resultados para publicação, com os devidos créditos aos pesquisadores associados e ao pessoal técnico integrante do projeto;
- 6- justificar fundamentadamente, perante o CEP ou a CONEP, interrupção do projeto ou a não publicação dos resultados.

**Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:**

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_PROJETO_806106.pdf	07/10/2016 11:38:50		Aceito
Folha de Rosto	16081600.PDF	07/10/2016 11:30:01	Karem Mileo Felicio	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TCLE.pdf	06/10/2016 15:26:06	Karem Mileo Felicio	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	ProjetoDetalhado.pdf	06/10/2016 15:23:11	Karem Mileo Felicio	Aceito

**Situação do Parecer:**

Aprovado

**Necessita Apreciação da CONEP:**

Não

BELEM, 26 de Outubro de 2016

---

**Assinado por:**  
**Kátia Regina Silva da Fonseca**  
**(Coordenador)**

**Endereço:** RUA DOS MUNDURUCUS 4487  
**Bairro:** GUAMA **CEP:** 66.073-000  
**UF:** PA **Município:** BELEM  
**Telefone:** (91)3201-6754 **Fax:** (91)3201-6663 **E-mail:** cephujbb@yahoo.com.br