

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

LUAN LEONARDO CORRÊA LOURINHO  
RAFAELLA ABRAHÃO DO COUTO

COMPARAÇÃO DA ALTURA ENTRE PACIENTES COM  
PUBERDADE PRECOCE DEPENDENTE DE  
GONADOTROFINAS APÓS 2 ANOS DE TRATAMENTO COM  
AGNRH ISOLADAMENTE E EM ASSOCIAÇÃO COM GH.

BELÉM  
2019

LUAN LEONARDO CORRÊA LOURINHO  
RAFAELLA ABRAHÃO DO COUTO

COMPARAÇÃO DA ALTURA ENTRE PACIENTES COM  
PUBERDADE PRECOCE DEPENDENTE DE  
GONADOTROFINAS APÓS 2 ANOS DE TRATAMENTO COM  
AGNRH ISOLADAMENTE E EM ASSOCIAÇÃO COM GH.

Trabalho de Conclusão de Curso  
apresentado para obtenção do grau  
em Medicina pela Universidade  
Federal do Pará.

**Orientadora:** Prof. Dra. Karem Mileo Felício

BELÉM  
2019

LUAN LEONARDO CORRÊA LOURINHO  
RAFAELLA ABRAHÃO DO COUTO

COMPARAÇÃO DA ALTURA ENTRE PACIENTES COM  
PUBERDADE PRECOCE DEPENDENTE DE  
GONADOTROFINAS APÓS 2 ANOS DE TRATAMENTO COM  
AGNRH ISOLADAMENTE E EM ASSOCIAÇÃO COM GH.

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado para obtenção do grau em Medicina pela  
Universidade Federal do Pará.

**Banca examinadora:**

---

Orientador

---

Nome / Instituição

---

Nome / Instituição

Aprovado em: \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_

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

Dedicamos esse trabalho ao nosso Deus que nos guarda, caminha lado a lado e nos faz acreditar que tudo é possível, inclusive o dia de hoje. Aos nossos familiares, amigos, mas em especial aos nossos companheiros de vida (Daniel Haber e Diego Andrade). Eles nos fizeram seguir firmes. Entenderam nossas ausências. Foram parceiros nos dias felizes e ombro amigo para os dias nublados. Sonhando juntos e vivendo cada momento dessa escrita. Por todo amor e generosidade: Muito obrigado!

## **AGRADECIMENTOS**

Algumas pessoas marcam a nossa vida para sempre, umas porque nos vão ajudando na construção, outras porque nos apresentam projetos de sonho e outras ainda porque nos desafiam a construí-lo, Dra Karem Miléo Felício, nossa orientadora, que marcou nossas vidas é uma mistura de tudo isso. Muito obrigado, por nos receber como filhos, por acreditar em nós e fazer com que esse projeto fosse possível. Nosso eterno agradecimento.

Agradecemos ao Dr. João Felício, por disponibilizar seu tempo e seu conhecimento, adquiridos durante anos, para a realização dessa pesquisa. Sua inteligência e humildade são admiráveis.

Agradecemos também a todos os colegas e funcionários do setor de Pesquisa Clínica do Hospital João de Barros. Em especial à Luisa Corrêa Janaú, por toda paciência, disponibilidade e ajuda necessária para finalizar nosso trabalho. Você e sua habilidade com análise estatística foram essenciais. Muito obrigado!

Sem dúvida, nosso maior agradecimento é para a Universidade Federal do Pará, complexo hospitalar João de Barros Barreto e seus pacientes. Berço de nossa formação que mesmo em meio a tantas dificuldades de infraestrutura e gestão, comuns ao serviço público brasileiro, conseguiram exercer seu papel. Contribuíram, dentro de suas limitações, para que esse projeto assim como tantos outros fosse possível. Dias melhores virão. Nossa universidade e nossos hospitais merecem.

*“Todas as vitórias ocultam uma abdicação”.*

**Simone de Beauvoir**

## RESUMO

A puberdade precoce dependente de gonadotrofinas (PPDG) é uma condição rara, mais comum em meninas, na qual ocorre o desenvolvimento dos caracteres sexuais secundários em idade inapropriada e, também, a aceleração do crescimento e da idade óssea, prejudicando drasticamente a altura final dessa criança. O tratamento com os análogos do hormônio liberador de gonadotrofinas (aGnRH) para estabilização da idade óssea está consagrado na literatura, principalmente nos casos em que o diagnóstico ocorre precocemente e o tratamento é iniciado antes dos seis anos de idade. **Objetivos:** o presente trabalho buscou avaliar se o uso associado do hormônio do crescimento (rGH) foi superior ao uso isolado do aGnRH em relação a melhorar a altura predita. **Método:** Estudo longitudinal retrospectivo analítico de prontuários de pacientes com puberdade precoce dependente de gonadotrofinas atendidos no ambulatório de endocrinologia do Hospital Universitário João de Barros Barreto. Após feito o diagnóstico clínico, laboratorial ou por imagem da PPDG, dividiu-se os pacientes em dois grupos de acordo com o tipo de tratamento ao que foram submetidos e avaliou-se descritivamente a casuística e analiticamente os dados coletados. **Resultados:** o grupo submetido ao tratamento com associação aGnRH e rGH (n=27) era menor que o grupo tratado apenas com aGnRH (n= 88), contudo, no grupo de tratamento associado, a proporção de meninos foi maior (29%) quando comparado ao grupo apenas com análogo (5%), além disso estes pacientes apresentaram menor avanço de idade óssea com aumento médio de altura em 14,1 cm ao longo de 2 anos de seguimento versus 11,1 cm no grupo com aGnRH isolado no mesmo período. Adicionalmente, a altura predita no grupo rGH + aGnRH aumentou significativamente em média 7,4 cm em 2 anos de tratamento, enquanto o grupo em uso do análogo isolado também melhorou, porém, apenas 3,7 cm após 2 anos de bloqueio puberal. **Conclusão:** Tanto o tratamento com análogo isolado, como em associação com o hormônio do crescimento foram benéficos para a melhora da altura predita, porém no grupo com uso associado desta última droga observou-se maior benefício, mesmo em pacientes que iniciaram tardiamente o tratamento, sendo assim, apesar do alto custo e da necessidade de mais estudos, ao menos nos pacientes com diagnóstico tardio da puberdade precoce dependente de gonadotrofinas o uso do hormônio de crescimento deve ser considerado.

Palavras-chave: Puberdade Precoce; Hormônio liberador de Gonadotropinas agonistas; Hormônio do Crescimento; Estatura.

## ABSTRACT

Gonadotrophin-dependent precocious puberty (GDPP) is a rare condition, more common in girls, in which occurs the development of secondary sexual characters at inappropriate age, associated with the acceleration of growth, as well as bone age, drastically impairing height the child's ultimate goal. Treatment with gonadotrophin releasing hormone (aGnRH) analogues for bone age stabilization is well established in the literature, especially in cases of early diagnoses and treatment is started before the age of six years. **Objective:** The present study aimed to evaluate if the associated use of growth hormone (rGH) was superior to the isolated use of aGnRH in relation to improving predicted height. **Method:** Retrospective longitudinal study of patients' medical records with precocious puberty dependent on gonadotropins attended at the endocrinology clinic of the University Hospital João de Barros Barreto. After clinical, laboratory or imaging diagnosis of GDPP, the patients were divided into two groups according to the type of treatment they underwent, and the data was analyzed descriptively and analytically. **Results:** The group treated with aGnRH and rGH combination (n = 27) was smaller than the group treated with aGnRH alone (n = 88), however, in the associated treatment group, the proportion of boys was higher (29%) when compared to the group with only analogues (5%). In addition, these patients had a lower bone age increase with a mean height increase of 14.1 cm over a 2-year follow-up versus 11.1 cm in the aGnRH group alone in the same period. In addition, the predicted height in the rGH + aGnRH group increased significantly by an average of 7.4 cm in 2 years of treatment, while the group in use of the isolated analog also improved, but only 3.7 cm after 2 years of pubertal block. **Conclusion:** Both the treatment with the isolated analogue and in combination with growth hormone were beneficial to improve the predicted height, but in the group with associated drugs, a greater benefit was observed, even in patients who started treatment late, Thus, despite the high cost and the need for further studies, the use of growth hormone should be considered at least in patients with late diagnosis of precocious gonadotrophin-dependent puberty.

Key-words: Puberty, Precocious; Gonadotropin-Releasing Hormone agonists; Growth Hormone; Body Height.

## SUMÁRIO

1.	<b>INTRODUÇÃO</b>	9
1.1	OBJETIVO GERAL	11
1.2	OBJETIVOS ESPECÍFICOS	11
2.	<b>REVISÃO DE LITERATURA</b>	12
3.	<b>CASUÍSTICA/ MATERIAL E MÉTODO</b>	17
3.1	ASPECTOS ÉTICOS	17
3.2	TIPO DE PESQUISA	17
3.3	COLETA DE DADOS	18
3.4	AMOSTRA	18
3.5	CRITÉRIOS DE INCLUSÃO E EXCLUSÃO	18
3.6	COLETA DE DADOS	18
3.7	ASPECTOS CLÍNICOS	19
3.8	ANÁLISE ESTATÍSTICA	19
4.	<b>RESULTADOS</b>	20
5.	<b>DISCUSSÃO</b>	23
6.	<b>CONCLUSÃO</b>	26
	<b>REFERÊNCIAS</b>	27
	<b>APÊNDICES</b>	31
	<b>ANEXOS</b>	43

## 1. INTRODUÇÃO

Define-se puberdade como o período de maturação sexual e desenvolvimento da capacidade reprodutiva, marcada pelo aparecimento dos caracteres sexuais secundários, a produção dos gametas maduros e o estirão do crescimento linear. Esse fenômeno ocorre pela secreção pulsátil do hormônio liberador de gonadotrofinas (GnRH) pelo hipotálamo e consequente ativação do eixo hipotálamo-hipófise-gonadal. Os pulsos de GnRH estimulam a produção das gonadotrofinas, hormônio luteinizante (LH) e hormônio folículo-estimulante (FSH), pela hipófise anterior, que, por sua vez, promovem a produção dos gametas maduros e a síntese dos esteroides sexuais pelas gônadas (MACEDO et al., 2014).

Quando tal ativação ocorre antes dos 8 anos em meninas e 9 anos nos meninos, define-se puberdade precoce, a qual é de 10 a 23 vezes mais frequente em meninas do que em meninos (SAENGER et al., 2009). A incidência verificada em um estudo populacional na Dinamarca é de 20 casos para cada 10.000 meninas e de cinco casos para cada 10.000 meninos (TEILMANN et al., 2005). São frequentemente associadas a alterações neurológicas, como tumores do sistema nervoso central (SNC), hamartomas hipotalâmicos, hidrocefalia, doenças inflamatórias ou infecções do SNC. Em meninas, a maior parte dos casos é idiopática. Em meninos, 2/3 dos casos estão associados a anormalidades neurológicas e, destes, 50% dos casos estão relacionados a tumores (PARENT et al., 2003).

O eixo hipotálamo-hipófise-gonadal é ativado de maneira prematura, de forma semelhante ao desenvolvimento fisiológico, porém em idade cronológica inadequada, podendo ser classificada como verdadeira quando a puberdade precoce é dependente de gonadotrofinas (PPDG) (MACEDO et al., 2014).

A puberdade precoce GnRH-dependente tem como consequências a progressão dos caracteres puberais, aumento significativo da velocidade de crescimento (VC) e avanço desproporcional da idade óssea (IO), determinando redução da estatura final prevista. (MONTE; LONGUI; CALLIARI, 2001). Além disso, mudanças no eixo GH-IGF podem ser identificadas (MARTINELLI JR; CUSTÓDIO; AGUIAR-OLIVEIRA, 2008).

A puberdade é um período de elevada velocidade de ganho estatural, seguido de nova desaceleração, à medida que a maturação óssea se completa e o indivíduo atinge sua estatura final. Os hormônios, particularmente os componentes do eixo GH-sistema IGF (hormônio de crescimento – fatores de crescimento insulina-símile ou *insulin-like growth factors*), juntamente com a herança genética constituem o grupo de fatores que diretamente influencia o crescimento (MARTINELLI JR; CUSTÓDIO; AGUIAR-OLIVEIRA, 2008).

O GH é produzido pelos somatotrofos da hipófise anterior e em sua forma predominante corresponde a aproximadamente 75% do GH circulante. A secreção do GH ocorre em pulsos e é controlada pelo hipotálamo por meio do hormônio liberador do GH (GnRH), da somatostatina e da ghrelina. A somatostatina exerce um efeito inibitório, enquanto o GnRH e a ghrelina estimulam a secreção de GH por intermédio de receptores específicos distintos acoplados à proteína G (ROSICKA et al., 2002).

Seus mecanismos de ação são bastante complexos e podem ser divididos em ações diretas, que são mediadas pela cascata de sinalizações intracelulares, desencadeadas pela ligação do GH ao seu receptor na membrana plasmática; e ações indiretas, mediadas principalmente pela regulação da síntese dos fatores de crescimento semelhantes à insulina (IGF, insulin-like growth factors) e de suas proteínas transportadoras plasmáticas IGFBP, insulin-like growth factorbinding proteins (CRUZAT et al., 2008).

Entre os efeitos indiretos do GH, o mais importante é a modulação da síntese do IGF-1. O IGF-1, que antigamente era chamado de somatomedina C, é o grande mediador dos efeitos anabólicos do GH, principalmente relacionados ao crescimento em estatura (TIRAPEGUI et al., 2005).

Crianças com puberdade precoce têm um pico de crescimento inicial devido ao aumento de GH-IGF1 mediado por esteroides gonadais, seguido de fechamento precoce da epífise devido ao excesso de estrogênio (SPERLING, 2015). Nesse contexto, o órgão efector do crescimento é o osso, cujo potencial total de ganho de estatura depende do grau de maturação da placa de crescimento. Quando as placas atingem sua maturação completa, cessa-se a possibilidade de crescimento, e o estrógeno seria o responsável pela maturação óssea, impedindo o crescimento linear (DAMIANI, 2007).

O controle da progressão puberal pode reduzir o grau de ansiedade dos familiares e o risco de abuso sexual a que estas crianças estão sujeitas. Podem ainda atuar de maneira benéfica na fertilidade futura e na redução do risco de câncer de mama associado à menarca precoce. (MONTE; LONGUI; CALLIARI, 2001).

O tratamento dos pacientes com puberdade precoce GnRH-dependente consiste na utilização dos análogos agonistas hiperativos do GnRH (aGnRH). Primeiramente, estes fármacos causam estímulo inicial de poucos dias, seguido de supressão mantida da secreção de gonadotrofinas. Isto ocorre inicialmente por uma redução do número de receptores do GnRH (*down-regulation*) nos gonadotrofos hipofisários, seguida da dessensibilização dos receptores. Sendo o objetivo do tratamento manter completamente suprimida a liberação das gonadotrofinas (MONTE; LONGUI; CALLIARI, 2001).

Apesar do tratamento com o bloqueio puberal, outros fatores influenciam na altura adulta final dos pacientes com puberdade precoce dependente de gonadotrofinas (PPDG) tratados com aGnRH, como: idade cronológica e óssea avançadas no início e término da terapia e o atraso para início do bloqueio puberal. Sendo assim, o início tardio do tratamento, pode não levar a recuperação da altura alvo final (BRITO et al., 2008).

Pacientes com PPDG tendem a perder potencial de atingir a altura alvo genética, então uma alternativa para prever a altura adulta é o método de Bayley e Pinneau (BP). Este método estima a altura adulta como uma porcentagem da altura atual, baseada na IO e na relação desta com a idade cronológica (IC) (BRITO et al., 2008). Ressaltando-se que o Bayley e Pinneau foi desenvolvido para crianças sem puberdade precoce, sendo a acurácia em crianças com PPDG, cujas idades ósseas são avançadas, ainda discutível. Nas tabelas de BP a altura predita (AP) para IO avançada é maior comparada com outra em que a IO esteja atrasada. Isso ocorre devido à acelerada velocidade de crescimento nas crianças com PPDG, porém ressalta-se que o fechamento prematuro das epífises ósseas desses pacientes prejudica a altura final devido ao menor tempo para o crescimento (TARIM, 2016).

A baixa estatura, podendo ser consequência da PPDG, tem se constituído na maior causa de procura ao endocrinologista pediátrico. A estatura é tida como sinônimo de sucesso, e mesmo que tal afirmação não seja verdadeira, é papel pediatra e do endocrinologista pediátrico permitir que ocorra a expressão plena do potencial de crescimento de cada indivíduo (DAMIANI, 2007).

Alguns estudos sugerem que uma ferramenta para recuperar a altura alvo final desses pacientes com puberdade precoce dependente de gonadotrofinas seria a terapia combinada aGnRH e rhGH (*growth hormone releasing hormone*). Por outro lado, algumas sociedades, como a de endocrinologia pediátrica europeia, sugerem que a adição de GH não deve ser feita rotineiramente. Sendo assim, são necessários novos estudos avaliando a eficácia e benefícios da terapia combinada na recuperação altura alvo. (WANG, 2016).

### 1.1. OBJETIVO GERAL

Avaliar a eficiência do uso do GH em associação com o aGnRH na melhora da altura predita dos pacientes com puberdade precoce dependente de gonadotrofinas em comparação ao tratamento apenas com o uso do aGnRH.

### 1.2. OBJETIVOS ESPECÍFICOS

Dividir os pacientes com PPDG em grupos, tendo o primeiro realizado bloqueio puberal com aGnRH e o segundo submetido à terapia combinada de aGnRH e rhGH;

Identificar o perfil clínico epidemiológico dos pacientes de cada grupo;

Analisar a altura predita ao final de dois anos, em relação ao início do tratamento;

Comparar o efeito do tratamento de cada grupo para a altura predita.

## **2. REVISÃO DE LITERATURA**

### **Puberdade:**

A puberdade é um período de transição física, hormonal e psicológica da infância para a idade adulta, com crescimento linear acelerado e conquista da função reprodutiva. É um processo complexo e multifatorial que inclui fatores genéticos, metabólicos, ambientais, étnicos, geográficos e econômicos e resulta na reativação do eixo hipotálamo-hipófise-gonadal (BRITO et al., 2016).

Entre as modificações observadas nesse período, destacam-se o aparecimento dos caracteres sexuais secundários, a produção dos gametas maduros e o estirão do crescimento linear. Em meninas, o início da puberdade é definido clinicamente por aparência de mamas, enquanto que em meninos, o crescimento do testículo é o primeiro sinal puberal. Em ambos os sexos, o aparecimento de pêlos púbico pode começar antes, juntamente com, ou após o início clínico da puberdade (PARENT et al., 2003).

O início da puberdade é marcado pelo aumento gradual dos picos de LH e FSH, inicialmente durante a noite e depois durante todo o dia. O LH estimula as células da teca interna, que sintetizam os precursores androgênicos. O FSH aumenta a síntese de aromatase, que converte os precursores em estrogênio. Os ovários crescem em volume e adquirem um aspecto multifolicular (STANHOPE et al., 1985).

No período que precede a menarca, o aumento dos pulsos de FSH em intensidade e frequência e o aumento da sensibilidade ovariana ao estímulo das gonadotrofinas levam ao aumento da secreção de estradiol. Sob o estímulo estrogênico, tornam-se evidentes os caracteres sexuais secundários e a sequência de eventos do desenvolvimento puberal (NEINSTEIN; KAUFMAN, 1996).

Após a menarca, os ciclos menstruais tendem a ser anovulatórios e, portanto, irregulares. Com o passar do tempo ocorre à maturidade do eixo e instala-se o feedback bifásico entre o estradiol e o LH, sendo que em baixas doses ele é negativo e em altas doses é positivo, levando a pico de LH no meio do ciclo, o que detona a ovulação. A ciclicidade da ovulação leva à

regularidade menstrual e marca o final da puberdade. Pode haver variações individuais quanto à sequência destes eventos (CABRAL, 2014).

Paralelamente ao início da secreção de GnRH, mas independentemente dele, observa-se a ativação da zona reticular das suprarrenais, que recebe o nome de adrenarca. Inicia-se a secreção dos hormônios androgênicos, principalmente a deidroepiandrosterona (DHEA), o sulfato de deidroepiandrosterona (DHEA-S). Observa-se o crescimento dos pelos pubianos (pubarca), dos axilares (axilarca) e a secreção das glândulas sebáceas (GRUMBACH, 2002).

A adrenarca ocorre geralmente dois anos antes do estirão de crescimento e da elevação das gonadotrofinas e dos estrogênios. Não depende de GnRH, de gonadotrofinas ou da função ovariana (CABRAL, 2014).

### **Puberdade Precoce:**

Classicamente, a puberdade precoce é definida como o desenvolvimento de caracteres sexuais secundários antes dos oito anos em meninas e nove anos nos meninos (PARENT *et al.*, 2003). No entanto, o limite cronológico do início da puberdade tem sido objeto de intensa discussão, uma vez que um estudo americano com 17 mil meninas demonstrou que 27,3% das meninas afro-americanas e 6,7% das meninas caucasianas apresentaram início da puberdade aos sete anos de idade, sugerindo um ajuste na média de idade de início da puberdade (HERMAN-GIDDENS *et al.*, 1997).

Estudo realizado, no Brasil, no período de 2000 a 2005, sobre casos de puberdade precoce mostrou que o diagnóstico mais frequente foi à puberdade precoce central. A idade de início, em cerca de 50% dos casos, ocorre entre os seis e sete anos, mas em 25% dos casos pode ocorrer entre dois e seis anos. Antes dos dois anos aparece em 18% dos casos. Em relação às etiopatogenias, a maioria dos casos de puberdade precoce central foi idiopática, apenas em uma criança a ativação do eixo hipotálamo-hipófise-ovariano (HHO) foi secundária a hiperplasia adrenal congênita, forma não clássica. Em relação à raça, apesar da negra apresentar predisposição para o desenvolvimento puberal mais precoce, preponderou à raça branca na casuística, devido à predominância deste grupo racial na população estudada, correspondente a 58 pacientes com suspeita diagnóstica de puberdade precoce (CARVALHO *et al.*, 2007).

A puberdade precoce pode ocorrer como resultado da secreção de esteroides sexuais, independentemente da ativação do eixo gonadotrófico (puberdade precoce independente de gonadotrofinas ou puberdade precoce periférica) ou, mais comumente, por uma ativação prematura do eixo hipotálamo-hipófise-gonadal, de forma semelhante ao desenvolvimento fisiológico, porém em idade cronológica inadequada- puberdade precoce dependente de gonadotrofinas ou puberdade precoce central – PPC (MACEDO *et al.*, 2014).

Na PPC, os caracteres sexuais secundários são concordantes com o sexo do paciente (isossexual). Ao contrário, a puberdade precoce periférica 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. A avaliação laboratorial é útil no diagnóstico diferencial das formas de precocidade sexual (MACEDO et al., 2014).

A idade de aparecimento dos caracteres sexuais secundários e sua velocidade de progressão devem ser questionadas na história clínica dos pacientes com desenvolvimento sexual prematuro. Outras questões importantes incluem a presença de casos semelhantes na família, idade de menarca ou desenvolvimento puberal dos familiares mais próximos, uso de medicamentos, principalmente aqueles contendo esteroides, história de trauma craniano, infecções e outras lesões em sistema nervoso central, presença de cefaleia, alterações visuais e convulsões (MACEDO et al., 2014).

O exame físico geral deve ser detalhado, incluindo características faciais (oleosidade da pele, acne, presença de comedões e estigmas sindrômicos), presença de odor e pelos axilares, palpação de tireoide, palpação abdominal, desenvolvimento muscular, exame antropométrico (peso e altura), cálculo da idade estatural e do desvio-padrão da altura em relação à idade cronológica, utilizando tabelas apropriadas (MARSHALL e TANNER, 1969). Os caracteres sexuais secundários (mamas e pelos pubianos) devem ser classificados segundo os critérios de Marshall e Tanner (1969).

O diagnóstico laboratorial confirma a suspeita clínica de puberdade precoce. Utiliza-se a dosagem de LH, com limite de detecção de no mínimo 0,1 unidades internacionais (UI)/L (CAREL *et al.*, 2009). Em ambos os sexos, valores basais de LH maiores que 0,3 UI/L por ensaio imunoquimilumétrico (ICMA) (SATHASIVAM et al., 2010) e maior que 0,6 UI/L por ensaio imunofluorométrico (IFMA) (RESENDE et al., 2007) confirma o diagnóstico de PPC. Contudo, em meninas pode existir sobreposição importante de valores de LH basal pré-puberal e puberal inicial (CAREL et al., 2009).

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. Valores de pico do LH maior que 5 UI/L confirmam o diagnóstico em ambos os sexos com os ensaios laboratoriais acima referidos (CAREL et al., 2009). Na impossibilidade do teste do GnRH, o teste com um agonista do GnRH (leuprorrelina), 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. (BRITO et al., 2016). A relação

LH/FSH maior que um também é mais frequente em indivíduos púberes e pode auxiliar na diferenciação entre PPC progressiva e não progressiva (CAREL et al., 2009).

A ultrassonografia pélvica em meninas auxilia a avaliação dos volumes uterino e ovarianos, além de possibilitar a análise de cistos e processos neoplásicos no diagnóstico diferencial de puberdade precoce. Outro exame de imagem importante é a ressonância magnética do sistema nervoso central, com ênfase na região hipotálamo-hipofisária, visando à detecção de tumores e malformações, tais como os hamartomas hipotalâmicos. Não menos importante, a avaliação laboratorial das gonadotrofinas, principalmente do LH, em condição basal e/ou após estímulo com GnRH de ação curta ou com análogos de GnRH de ação prolongada é utilizada para determinar a ativação do eixo gonadotrófico, sendo útil no diagnóstico diferencial das formas de puberdade precoce (MACEDO et al., 2014).

A secreção prematura dos hormônios sexuais leva à aceleração do crescimento e à fusão precoce das epífises ósseas, o que antecipa o final do crescimento e pode comprometer a estatura final [previsão de altura final abaixo do percentil 2,5; previsão de altura final abaixo da estatura-alvo ( $\pm 8$  cm); desvio-padrão (dp) da altura para a idade óssea abaixo de -2; perda de potencial de altura durante o seguimento] (CAREL et al., 2009). Porém, mesmo com início prematuro, em algumas crianças, a puberdade é de lenta evolução e não compromete a altura final (PALMERT; BOEPPLE, 2001). Por isso, a avaliação da progressão por 3-6 meses pode auxiliar na definição de necessidade ou não de tratamento nos casos de estágio iniciais de puberdade, especialmente em meninas entre 6-8 anos (CAREL et al., 2009).

O tratamento da puberdade precoce é feito com agonistas de GnRH. Esses medicamentos têm como objetivo bloquear a evolução puberal e, com isso, promover a regressão dos caracteres sexuais secundários, diminuir a velocidade de crescimento e a progressão da idade óssea. Esses medicamentos suprimem a secreção de gonadotrofinas hipofisárias e assim evitam a produção de esteroides sexuais (TONINI et al., 1995).

Os mais utilizados no Brasil são: Triptorelina, Leuprorelina e a Goserrelina. Estes bloqueiam a secreção hipofisária de gonadotrofinas, ocupando os receptores e evitando a ação estimuladora intermitente de GnRH endógeno, uma substância neuro-hormonal produzida pelo hipotálamo e levada à hipófise pelo sistema porta-hipofisário que estimula a síntese e liberação de gonadotrofinas, hormônio luteinizante (LH) e hormônio folículo estimulante (FSH), visando retardar os efeitos causados por tal patologia. Não há superioridade terapêutica do uso trimestral sobre o mensal (CAREL et al., 2009).

Os dados da literatura que embasam essa terapia são na sua maioria de estudos observacionais. Estudos demonstram que meninas tratadas antes dos 6 anos parecem ser o

grupo que mais se beneficia desse tratamento, com ganho estatural de cerca de 9 a 10 cm. No caso de meninas com idade de início da puberdade de 6 a 8 anos este benefício é atenuado (ganho de cerca de 4 a 7 cm), e para meninos esse benefício não está claramente demonstrado (CAREL et al., 2009).

Os análogos de GnRH são considerados bem tolerados em crianças e adolescentes. Na primeira administração, pode haver sangramento vaginal. Ocasionalmente podem ocorrer cefaleia e fogachos, mas de curta duração. Reações locais podem ser vistas em 10%-15% dos indivíduos e, em menor proporção, podem ocasionar abscessos estéreis (BRITO et al., 2008). Contudo, o uso dessas medicações traz efeitos como reversão completa do bloqueio do eixo hipotálamo-hipófise-gonadal; prevalência aumentada de ovários policísticos, a qual foi encontrada em meninas que usaram GnRH e hormônio do crescimento (GH) associados. A Densidade Mineral Óssea (DMO) está frequentemente aumentada para a idade, por ocasião do diagnóstico de puberdade precoce, declinando durante o tratamento agonista ou não modificado. Não se percebe ganho de peso em crianças, embora a obesidade seja frequente em pacientes com puberdade precoce (SILVA; ADAN, 2003).

Raros casos de anafilaxia foram descritos. Apesar de dados limitados na literatura, não há relato de prejuízo da função ovariana ou de infertilidade após descontinuidade do tratamento (CAREL et al., 2009).

O tratamento é realizado do período do diagnóstico até idade cronológica normal para o desenvolvimento de puberdade, considerando idade óssea, idade estatural, previsão de estatura final e aspectos psicossociais. Sugere-se avaliar interrupção do tratamento com idade óssea próxima de 12,5 anos nas meninas e de 13,5 anos nos meninos (BRITO et al., 2008).

#### **Puberdade precoce, análogo de GnRH e GH:**

Na puberdade precoce, o aumento dos esteroides sexuais leva ao aumento da velocidade de crescimento e da taxa de maturação esquelética. Como consequência, ocorre a fusão epifisária prematura, levando à condição paradoxal de estatura elevada para idade na infância e baixa estatura na idade adulta. Sendo assim, o objetivo primordial do tratamento é reduzir a taxa de crescimento linear e a maturação esquelética para possibilitar a aquisição da estatura final de acordo com o potencial genético (CARVALHO et al., 2007).

O tratamento com análogo de GnRH resulta em pouco ou nenhum aumento na altura adulta final, quando o tratamento é iniciado após oito anos de idade; outra questão é saber se o tratamento com GH combinado melhora os resultados de crescimento de meninas com puberdade precoce (LAZAR et al., 2007). Análises detalhadas do eixo hormônio de crescimento (GH) - fator de crescimento semelhante a insulina 1 (IGF-1) revelou que o

tratamento com análogo de GnRH pode diminuir os níveis biologicamente ativos de IGF-1 livre (CARA et al., 1989).

O GH estimula a produção hepática de IGF-1 e o libera para a circulação. Para compensar a redução espontânea ou estimulada da secreção de GH e IGF-1 durante o tratamento com análogo de GnRH, seria lógico adicionar uma recombinação humana de GH em associação com análogo GnRH (WALVOORD; PESCOVITZ, 1999).

Alguns estudos demonstraram eficácia no tratamento associado, entretanto a adição de GH não deve ser recomendada como terapia de rotina devido à falta de sistemas randomizados em larga escala que avaliam a eficácia desse tipo de tratamento (CAREL et al., 2009). Além disso, não é elucidado se os efeitos do tratamento adjuvante com análogo de GnRH e GH, em relação à altura, são influenciados por fatores demográficos, incluindo idade e duração do tratamento do paciente (WANG, 2002).

Além de que alguns aspectos éticos importantes devem ser considerados, entre os quais a severidade da baixa estatura que justifique a indicação do tratamento. Além disso, deve-se considerar o potencial benefício para a criança e não a pressão exercida pela angústia dos pais. Deixar claro à família e ao paciente o real impacto que o tratamento pode ter sobre a estatura final, com grande espectro de respostas, significando que parte dos pacientes poderá não apresentar benefício satisfatório ao final da terapia, especialmente se a expectativa de grande incremento na estatura final estiver presente (LONGUI, 2008).

### **3. CASUÍSTICA E MÉTODO**

#### **3.1 ASPECTOS ÉTICOS**

O estudo foi realizado a partir do aceite da orientadora Profa. Dra. Karem Mileo Felício; da autorização do responsável pelo ambulatório de endocrinologia do Hospital Universitário João de Barros Barreto (HUIBB). Todos os pacientes da presente pesquisa serão estudados segundo os preceitos da declaração de Helsinki e do Código de Nuremberg, respeitando as Normas de Pesquisa envolvendo Seres Humanos (Res. CNS 196/96) do Conselho Nacional de Saúde. A pesquisa foi iniciada após aprovação do anteprojeto pelo Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) do Hospital Universitário João de Barros Barreto (HUIBB), sob o CAAE: 61106916.8.0000.0017 (Anexo A).

#### **3.2 TIPO DE PESQUISA**

Trata-se de um estudo longitudinal retrospectivo e analítico de prontuários, de pacientes

com puberdade precoce central, provenientes do ambulatório de endocrinologia do HUIBB.

### 3.3 COLETA DE DADOS

O estudo foi realizado por meio dos dados levantados 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 correspondeu aos pacientes com puberdade precoce dependente de gonadotrofinas atendidos no serviço ambulatorial de endocrinologia do Hospital Universitário João de Barros Barreto (HUIBB) da Universidade Federal do Pará (UFPA) no período de janeiro de 2006 a dezembro de 2017.

### 3.5 CRITÉRIOS DE INCLUSÃO E EXCLUSÃO

Foram incluídos no estudo pacientes com diagnóstico de puberdade precoce dependente de gonadotrofinas, diagnosticados clinicamente, laboratorialmente ou por método de imagem; com tratamento prévio para puberdade precoce com aGnRH isoladamente por no mínimo 2 anos. Também foram incluídos pacientes que fizeram tratamento combinado de aGnRH e GH em dose plena. Com registro dos seguintes dados na primeira consulta, antes do início do tratamento: sexo, estadiamento puberal de Tanner, idade cronológica, idade óssea e altura. Foram excluídos pacientes com puberdade precoce associada a síndromes genéticas ou periférica e com tempo de tratamento com bloqueio puberal inferior a dois anos.

### 3.6 COLETA DE DADOS

A coleta de dados foi desenvolvida após a autorização formal prévia 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 três etapas: seleção dos prontuários; revisão dos prontuários e registro dos dados. Todas essas etapas foram realizadas no período de novembro de 2017 a novembro de 2018.

A seleção foi direcionada apenas aos prontuários referentes a pacientes com puberdade precoce dependente de gonadotrofinas, dentre as demais patologias endócrinas atendidas pelo serviço. Após a seleção, iniciou-se a revisão entre os prontuários de pacientes com puberdade precoce que realizaram no mínimo 2 anos de tratamento com aGnRH e também 2 anos de

aGnRH associado a GH.

Foram registrados os dados demográficos, clínicos e antropométricos na primeira consulta e 24 meses após o início do tratamento com aGnRH e GH. As variáveis demográficas incluídas foram: sexo, idade e naturalidade. As variáveis clínicas-antropométricas incluídas foram: estágio puberal de Tanner & Marshal, peso, altura, IMC, desvio padrão da altura, estatura do pai, estatura da mãe e estatura alvo. Constou no registro do estudo, também o tipo de aGnRH e GH, a dose inicial e final além do tempo de uso. Todos esses dados foram registrados na ficha de preenchimento de dados (Apêndice A).

### 3.7 ASPECTOS CLÍNICOS

O diagnóstico da puberdade precoce dependente de gonadotrofinas foi baseado no desenvolvimento de caracteres sexuais secundários antes dos 8 anos de idade nas meninas e dos 9 anos nos meninos, de acordo com o desenvolvimento mamário e do volume testicular de acordo com a classificação de Marshall e Turner (MARSHALL e TANNER, 1969). A altura foi obtida em centímetros (cm). A idade óssea foi obtida pelo raio x de mãos e punhos, avaliada por comparação com atlas de idade óssea de Greulich & Pyle; a altura predita foi mensurada por meio da tabela de Bayley e Pinneau para idade óssea avançada no início e após 24 meses de terapia.

### 3.8 ANÁLISE ESTATÍSTICA

Todas as informações da coleta de dados foram armazenadas em planilhas e analisadas de forma descritiva. Os pacientes foram divididos em dois grupos, o primeiro realizou apenas bloqueio puberal com análogo de GnRH (grupo controle) e o outro fez tratamento associado do bloqueio com hormônio do crescimento (rhGH). Na análise estatística, as variáveis que apresentaram distribuição normal foram descritas como média  $\pm$  desvio padrão. O teste “t” de Student para médias independentes foi utilizado para comparação de médias variáveis com distribuição normal entre grupos diferentes. O teste de Mann-Whitney foi utilizado para a comparação de médias de grupos cujas variáveis não apresentaram distribuição normal. O teste de Willcoxon, por sua vez, foi utilizado para a comparação de médias de um mesmo grupo cujas variáveis não apresentaram distribuição normal. O teste “t” de Student para médias pareadas foi utilizado para comparação de médias de variáveis com distribuição normal em um mesmo grupo. Ambos destinados a comparar dados pareados de uma amostra obtidos em ocasiões distintas: antes da terapia e 24 meses após o início da mesma. Todas as análises foram realizadas no software SPSS 20.0, o nível de significância foi configurado em 5% ( $p \leq 0,05$ ).

#### 4. RESULTADOS

Foram analisados no presente estudo pacientes com puberdade precoce dependente de gonadotrofinas (PPDG), obtendo-se dois grupos, o primeiro foi composto por 88 pacientes, que foram submetidos apenas ao bloqueio puberal, utilizando análogo de GnRH (grupo aGnRH); e o segundo grupo formado por 27 pacientes que, além do bloqueio, também foram submetidos ao tratamento com o hormônio do crescimento (grupo GH). O grupo aGnRH foi composto por 84 meninas e apenas 4 meninos (4,5%), sendo que 25 pacientes fizeram menos de 2 anos de tratamento. Por outro lado, o grupo GH foi composto por 19 meninas e 8 meninos (29%) e apenas 2 pacientes não completaram 2 anos de terapia.

TABELA 1 – Características clínicas dos pacientes com PP tratados ao longo de 2 anos.

	Grupo aGnRH + GH		Grupo aGnRH		p-valor
	N=27		N=88		
	Inicial	2 anos	Inicial	2 anos	
<b>IC (anos)</b>	8,9 ± 1,9	11 ± 2	8 ± 1,5	9,9 ± 1,5	<0,001†‡
<b>IO (anos)</b>	11 ± 2,1	12,1 ± 2,1	10,2 ± 1,9	11,2 ± 1,6	<0,05†‡
<b>Altura (cm)</b>	133,2 ± 14	147,3 ± 13,7	131,1 ± 10,8	142,2 ± 11	<0,001†‡
<b>AP (cm)</b>	157,2 ± 11,6	164,6 ± 10,5	155,9 ± 8,9	159,6 ± 8,8	<0,05†
<b>Z ALT IC (SD)</b>	0,3 ± 1,2	0,5 ± 1,2	0,8 ± 1,1	0,7 ± 1,2	=0,05†
<b>VC (cm/mês)</b>	-	0,5 ± 0,3	-	0,2 ± 1,1	NS ‡
<b>VC (cm/ano)</b>		6		2,4	NS ‡

Fonte: Protocolo de pesquisa.

PPDG= Puberdade Precoce Dependente de Gonadotrofinas. aGnRH = Análogo do Hormônio liberador de gonadotrofina. GH= Hormônio do Crescimento. IC = Idade cronológica. IO = Idade óssea. Z ALT IC = Escore Z da Altura para a Idade Cronológica. DP = Desvio padrão. AP = Altura Predita. VC = Velocidade de crescimento. NS = Não Significativo.

†P<0,05 Inicial vs após 2 anos (Grupo Gh)

‡ P<0,05 Inicial vs após 2 anos (Grupo aGnRH)

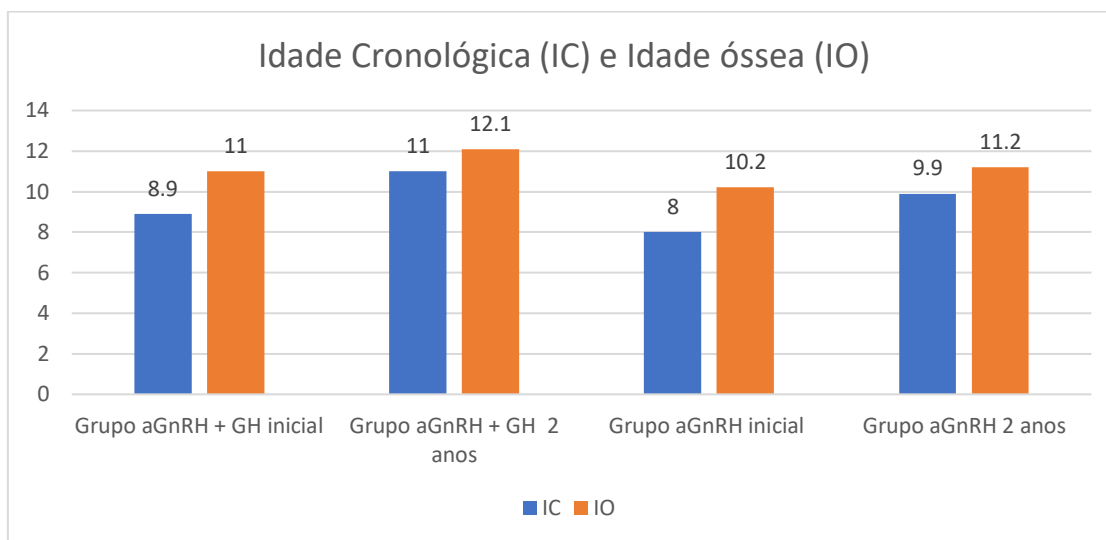
□ P<0,05 Inicial vs inicial (Grupo Gh vs Grupo aGnRH)

\* P<0,05 Após 2 anos vs após 2 anos (Grupo Gh vs Grupo aGnRH)

#### 4.1. Idade Cronológica (IC) x Idade Óssea (IO):

Inicialmente o grupo aGnRH possuía média de IC inferior à do grupo GH, assim como também de IO. Após dois anos de tratamento, houve aumento significativo na IC e IO de ambos os grupos. Apesar disso, comparativamente não houve diferença estatística entre as idades cronológicas e ósseas entre os grupos, tanto no início, como ao final dos dois anos de tratamento, como descrito na tabela 1 e observado no gráfico 1.

GRÁFICO 1 – Relação IC vs IO ao longo dos dois anos de tratamento.



Fonte: Protocolo de pesquisa.

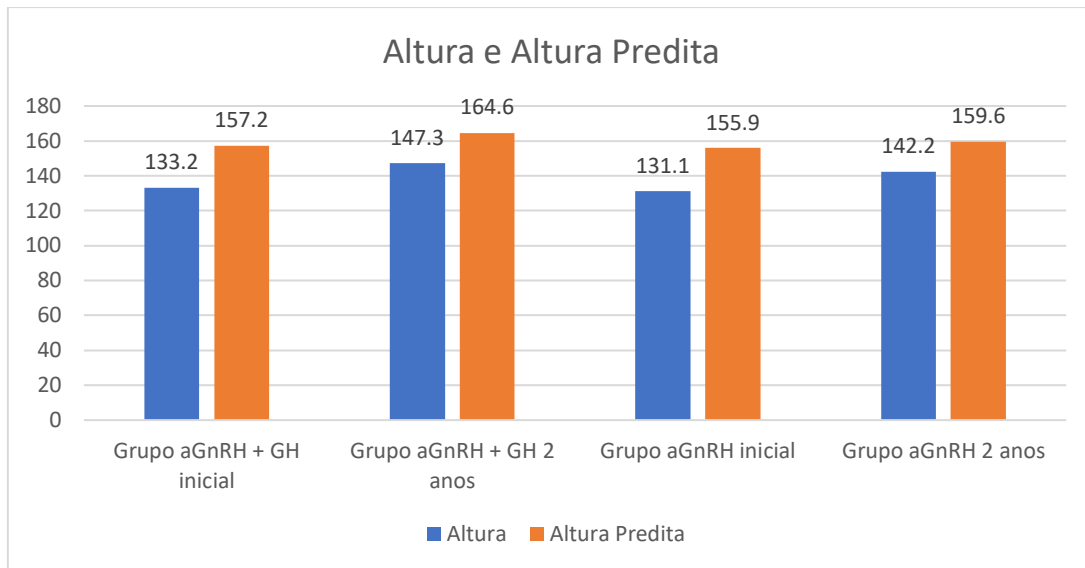
#### 4.2. Altura:

A média inicial da altura do grupo aGnRH foi menor que a do grupo GH, ambas aumentaram significativamente ao longo de dois anos de tratamento. O grupo GH cresceu 14,1 cm e o grupo aGnRH 11,1 cm depois de dois anos. Porém não houve importância estatística entre os ganhos de cada grupo comparativamente.

#### 4.3. Altura Predita (AP):

No que diz respeito à altura predita (pelo método Bayley-Pinneau), ambos os grupos possuíam previsões diferentes, sendo a do grupo aGnRH menor que a do grupo GH. Após dois anos de tratamento as médias das alturas preditas dos grupos melhoraram. A AP do grupo aGnRH aumentou 3,7 cm e a do grupo GH obteve incremento de 7,4 cm após dois anos de terapia combinada. A melhora, porém, foi estatisticamente significativa apenas para o grupo GH. As informações a respeito da altura em cm e da altura predita estão na tabela 1 e demonstradas no gráfico 2 abaixo.

Gráfico 2- Evolução da altura e altura predita ao longo dos dois anos de tratamento.

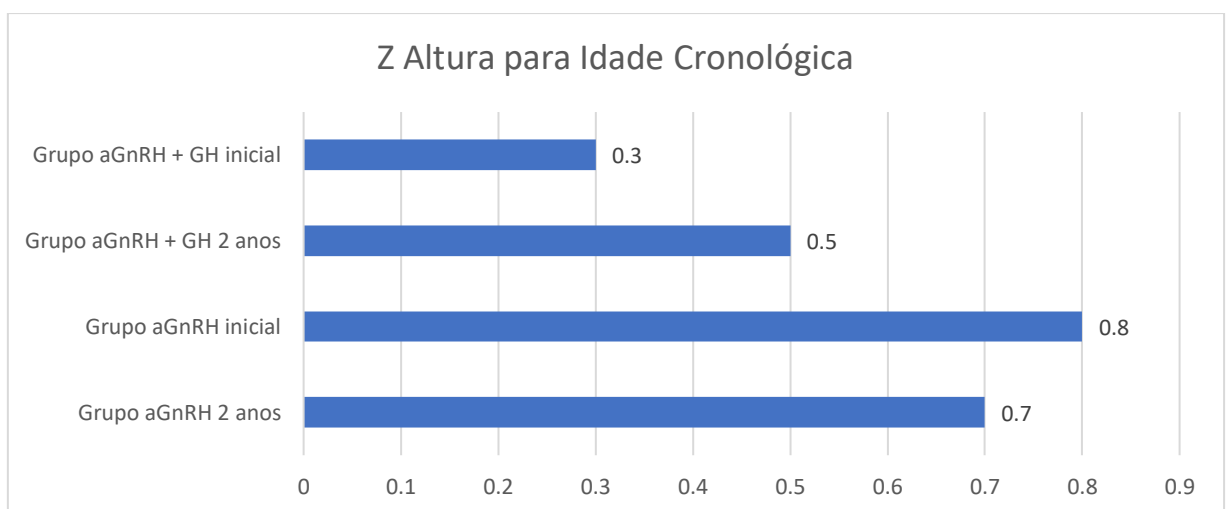


Fonte: Protocolo de pesquisa.

#### 4.3. Escore Z da altura para idade cronológica (Z ALT IC):

Como observado na tabela 1, o grupo GH obteve ganho significativo no escore em dois anos de tratamento. O grupo análogo, por sua vez, obteve um pequeno decréscimo nesse índice, sem diferença estatística em comparação ao início, o que traduz estabilização do escore Z para o grupo em questão.

Gráfico 3 – Evolução do escore Z da altura para idade cronológica ao longo dos dois anos de tratamento.



Fonte: Protocolo de pesquisa.

#### 4.5. Velocidade de Crescimento (VC):

Ao final de dois anos de tratamento, o grupo GH obteve uma média de VC maior que a do grupo aGnRH, porém apesar, de como observado na tabela 1, a VC do grupo GH ser 3,6 cm/ano superior do grupo análogo, comparativamente a diferença entre os grupos foi não significativa.

## 5. DISCUSSÃO

O uso dos análogos do GnRH (aGnRH) já está estabelecido há décadas para o tratamento da puberdade precoce dependente de gonadotrofinas (PPDG). O uso dessa medicação é considerado seguro e eficiente tanto para bloqueio puberal e, conseqüentemente, evitar os problemas psicológicos que poderiam ocorrer devido a incongruência entre o desenvolvimento psicológico e físico, como também para a interrupção da maturação óssea e diminuição da perda da altura final (KIM, 2015). Ou seja, o uso do aGnRH é consagrado na literatura, porém como citado previamente, caso o tratamento tenha início tardio, a altura adulta poderá ser fortemente prejudicada. Sendo assim, o presente trabalho buscou avaliar se o uso do hormônio do crescimento (GH) associado ao bloqueio seria uma alternativa para recuperar a altura final.

Os resultados deste trabalho, por sua vez, demonstram que a média de idade cronológica (IC) e idade óssea (IO) foram maiores nos pacientes do grupo GH, mesmo que estatisticamente essas diferenças não tenham sido significativas. Isso fala a favor do critério para a adição do GH ao tratamento ser a idade cronológica maior e conseqüentemente idade óssea avançada, ou seja, diagnóstico e tratamento tardios. Alguns estudos, como demonstrado por Carel et al. (2009) reportam que o benefício do uso do aGnRH é maior em meninas com menos de 6 anos de idade, possuindo ganho médio de 9 a 10 cm na predição de altura antes do tratamento, em comparação com o grupo de 6 a 8 anos, que obteve ganho médio de 4 a 5 cm. Novos estudos comparativos entre grupos de início precoce e tardio de tratamento devem ser realizados, para demonstrar se apenas o uso do bloqueio puberal isolado seria suficiente para a recuperação da altura alvo final.

Estatisticamente houve aumento significativo da IO nos dois anos para ambos os grupos. Porém apenas um ano em média para os dois anos do tratamento, o que ainda é aceitável para afirmar que o bloqueio foi efetivo e, além disso, nenhum grupo evoluiu mais em idade óssea do que o outro. O bloqueio puberal adequado resulta em estabilização ou regressão do estadiamento puberal das mamas, redução da velocidade de crescimento e da maturação óssea,

o que contribui para a melhora da previsão de estatura final (MACEDO et al., 2014). Assim sendo, o GH não foi prejudicial para a estabilização da idade óssea, podendo ser feito seguramente em associação ao bloqueio.

Pela realidade da região onde o estudo foi realizado ser de alto índice de doenças infecciosas e parasitárias e do atendimento especializado ser restrito, a maioria dos diagnósticos de PPDG foram tardios. A média de IC encontrada no início do tratamento foi superior a 6 anos em ambos os grupos. Porém o grupo GH possuía IC e IO ainda mais avançadas, apesar das idades ósseas não terem sido diferentes significativamente entre os grupos. É importante, também, ressaltar que o grupo GH foi composto por maior porcentagem de meninos do que o grupo aGnRH, o que fala a favor do maior impacto social da altura final para o sexo masculino. O valor social da altura é uma preocupação para os pais, nas consequências futuras, devido a uma conotação pejorativa da baixa estatura. Tal comportamento pode causar danos psicológicos ao menor, principalmente para os meninos (HOINEFF, 2011). Outro ponto importante que está de acordo a literatura foi que a maioria dos pacientes da casuística foi composta por meninas (89,5%).

Li et al. (2014) sugeriu em seu estudo que a terapia com aGnRH pode ter um efeito positivo na altura adulta final em meninas com puberdade precoce, entretanto o tratamento com a adição de GH demonstra mais vantagens. O estudo ressalta também que a interpretação dos resultados requer extrema cautela, devido à complexidade da análise dos mesmos. O ganho de altura final indica ser uma medida mais apropriada da eficácia do tratamento em qualquer caso. Porém vale destacar a escassez de estudos que acompanharam os pacientes até a idade adulta para obterem a altura final.

Ambos os grupos ganharam significativamente centímetros de altura, sendo que o grupo GH cresceu em média 14,1 cm em dois anos, o que foi acompanhado pelo escore Z da altura que obteve aumento estatisticamente significativo para a idade cronológica. O grupo bloqueio (aGnRH) por sua vez, cresceu em média 11,1 cm ao final dos dois anos, o que foi significativo, porém obtendo um escore Z menor que o do início, sem significância, ou seja, não cresceu o esperado nesse período para a idade cronológica e o escore Z permaneceu estável. O crescimento do grupo GH apesar de superior nas médias, ainda não foi maior comparativamente ao do grupo GnRH, como demonstrado pela estatística. Esse exposto pode ser explicado pelo fato do aGnRH bloquear a maturação óssea e reduzir a velocidade de crescimento, que anteriormente estava acelerada desproporcionalmente à idade óssea (MACEDO et al., 2014).

No que diz respeito à velocidade de crescimento (VC), ambos os grupos devem ter diminuído o ritmo do crescimento, de acordo com a efetividade do bloqueio puberal, em que o

aGnRH diminui os níveis da fração livre e biologicamente ativa de IGF-1 e do GH (WANG, 2016). Observa-se que com o bloqueio a velocidade costuma cair para níveis menores que 4 cm/ano e a VC em crianças normais, sem puberdade precoce, varia de 8-12 cm/ano (MONTE; LONGUI; CALLIARI, 2001). No presente estudo, a velocidade do grupo aGnRH foi em média 2,4 cm/ano (0,2 cm/mês) e do grupo GH, por outro lado foi maior, 6 cm/ano (0,5 cm/ano). Apesar de não ter sido significativamente superior ao grupo análogo, a VC do grupo GH aproximou-se mais da média de VC normal de uma criança sem PPDG. Este fato demonstra ter havido compensação no crescimento do grupo GH. Monte; Longui e Calliari (2001) também sugerem que o tratamento apenas com análogo do GnRH causa grande redução na VC, o que compromete a previsão estatural, sendo assim, este autor sugere a associação com o GH nesses casos.

Outros autores demonstraram melhora na velocidade de crescimento em pacientes que fizeram bloqueio associado ao GH. Silva (2015) comparou a velocidade de crescimento das pacientes que fizeram o bloqueio isoladamente com as pacientes que fizeram bloqueio associado ao GH, notou-se uma diminuição significativa da velocidade de crescimento no primeiro ano de tratamento nas pacientes que usaram apenas aGnRH.

Brito et al. (2008) por sua vez, acompanhou 54 pacientes tratados apenas com aGnRH até alcançarem altura final adulta, em que 81% das meninas atingiram a altura alvo e 89% dos meninos também alcançaram a altura alvo (AA) genética. Este estudo em questão demonstra que a maioria dos pacientes recuperaram a altura alvo, porém não foi possível para todos os pacientes, sugerindo que provavelmente a parcela que não atingiu a AA iniciou tardiamente o tratamento, com idades ósseas avançadas, tendo dificuldade em atingir o alvo genético apenas com o uso do bloqueio.

Sendo assim, faz-se necessários novos estudos incluindo um grupo que além do bloqueio, também faça uso de GH e que ambos os grupos sejam acompanhados até a altura adulta, para então avaliar se o GH seria efetivo em recuperar a altura alvo dos pacientes que iniciaram tardiamente o tratamento.

A média da altura predita inicial do grupo GH foi maior que a do grupo aGnRH, isso pode estar relacionado à maior proporção de meninos no grupo GH, bem como também a uma maior média inicial da IO neste grupo, já que idade óssea avançada se relaciona a maior altura predita. De acordo com as tabelas de Balyley-Pinneau a altura predita é maior para os pacientes com idade óssea avançada, porém estes pacientes possuem crescimento acelerado e fechamento das epífises ósseas prematuramente, o que prejudica a altura final real, pois o tempo para o crescimento é menor (TARIM, 2016). Sendo assim, caso o bloqueio não fosse prontamente

instituído, haveria ainda mais perda no potencial da altura final.

Quanto à evolução da altura predita ao final dos dois anos de tratamento, houve ganho de 3,7 cm grupo aGnRH e um acréscimo de 7,4 cm no grupo GH no mesmo período. Sendo assim, ambos os grupos alcançaram alturas preditas maiores que as iniciais ao longo dos dois anos de tratamento, todavia, apenas a melhora do grupo GH foi estatisticamente significativa. Comparativamente a melhora no grupo GH foi superior à do grupo aGnRH, ou seja, mesmo possuindo idade óssea inicial mais avançada, o grupo que utilizou GH obteve a oportunidade de melhorar ainda mais sua altura predita, possivelmente aproximando-se das alturas alvo genéticas.

O estudo realizado por Pucarelli et al. (2003) nos pacientes com terapia combinada (aGnRH e rhGH) demonstrou estar de acordo com a presente pesquisa, pois encontrou a estatura final aproximadamente 7 cm maior do que a estatura prevista antes do tratamento. Já para o grupo controle, tratado somente com análogo de GnRH, o ganho encontrado foi ao redor de 4 cm na estatura adulta. Ainda no mesmo estudo, Pucarelli et al. (2003) recomenda precaução ao utilizar um tratamento tão invasivo e de alto custo econômico e reitera a necessidade de mais estudos antes do uso clínico disseminado do rhGH fora de um ambiente de pesquisa.

Tendo em vista os conhecimentos atuais sobre o assunto, devemos ser cuidadosos para não criar falsas expectativas e frustrar o paciente com relação a sua altura final com o término do tratamento, uma vez que ainda há controvérsias com relação ao uso de GnRH e GH na tentativa de melhorar a estatura final de pacientes com puberdade precoce. Por outro lado, a indicação correta da terapêutica pode fazer a diferença e talvez a enorme controvérsia existente na literatura se deva a casuísticas não comparáveis, muitas vezes com amostras pequenas e indicações duvidosas.

É importante destacar também que cada indivíduo possui características genéticas únicas, que devem ser respeitadas e valorizadas. Sendo assim, o potencial genético dos pacientes deve ser respeitado. Porém, é necessário compreender que altura não é pré-requisito para o sucesso é uma tarefa árdua que nós, como pesquisadores, especialistas ou médicos temos a obrigação de enfatizar.

## **6. CONCLUSÃO**

O presente estudo demonstrou que tanto o tratamento com o aGnRH quanto a associação deste com GH foram capazes de melhorar a altura predita comparando o início com o final de 2 anos de tratamento. A melhora do grupo com GH foi estatisticamente significativa. O uso GH

mostrou-se válido, pois melhorou a altura predita mesmo em pacientes que iniciaram o tratamento com idade óssea avançada. Sendo assim, ao menos nos pacientes com início tardio do tratamento, a terapia combinada deve ser considerada, pois o ganho de cada centímetro é valioso para a altura adulta final desses pacientes.

## REFERÊNCIAS

SPERLING, M. A. *Pediatric Endocrinology*, 4.ed. Brasil: Elsevier, 2015. p. 978-81, 322, 2813-4.

BRITO, V. N. *et al.* Update on the etiology, diagnosis and therapeutic management of sexual precocity. **Arq. Bras. Endocrinol. Metabol.** 2008.

\_\_\_\_\_. Central precocious puberty: revisiting the diagnosis and therapeutic management. **Arch. Endocrinol. Metabol.** 2016.

CABRAL, Z. A. F. *Manual de Ginecologia Infanto Juvenil*. São Paulo: **Federação Brasileira das Associações de Ginecologia e Obstetrícia (FEBRASGO)**, 2014.

CARA, J. F. *et al.* Growth hormone deficiency impedes the rise in plasma insulinlike growth factor I levels associated with precocious puberty. **J Pediatr**, v. 115, p. 64–68, 1989.

CAREL, J. C. *et al.* Consensus statement on the use of gonadotropin-releasing hormone analogs in children. **Pediatrics**, 2009.

CARVALHO, M. N. *et al.* Puberdade precoce: a experiência de um ambulatório de Ginecologia Infanto-Puberal. **Ver. Bras. de Ginecol. e Obst.**, 2007.

CAVALCANTE, C. J. W; CORREIA, L. L.; DAMIANI, D. Puberdade precoce: condições associadas. **Rev. Bras. em Promoção da Saúde**, v. 27, n. 2, p. 153-162, 2014.

CRUZAT, V, F. *et al.* Hormônio do crescimento e exercício físico: considerações atuais. **Rev. Bras. de ciências farmacêuticas**, v. 44, n. 4, p. 549-562, 2008.

DAMIANI, D; DAMIANI, D. Manejo farmacológico da baixa estatura: o papel dos inibidores da aromatase. **J. Pediatr.** v. 83, p. 172-177, 2007.

GRUMBACH, M. M. The neuroendocrinology of human puberty revisited. **Horm. Res.** 2002.

HERMAN-GIDDENS, M. E. *et al.* Secondary sexual characteristics and menses in young girls seen in office practice: a study from the Pediatric Research in Office settings network. **Pediatrics**, 1997.

HOINEFF, C. Baixa estatura. **Rev. de pediatria SOPERJ**, v. 12, n. 1, p. 58-61, 2011.

LAZAR, L. *et al.* Growth pattern and final height after cessation of gonadotropin-suppressive therapy in girls with central sexual precocity. **J Clin Endocrinol Metab**, v. 92, p. 3483-9, 2007.

KIM, EY. Long-term effects of gonadotropin-releasing hormone analogs in girls with central precocious puberty. **Korean journal of pediatrics**, v. 58, n. 1, p. 1, 2015.

LI, P. *et al.* Gonadotropin releasing hormone agonist treatment to increase final stature in children with precocious puberty: a meta-analysis. **Medicine**, v. 93, n. 27, 2014.

LONGUI, C.A. Uso de GH em Pacientes com Baixa Estatura Idiopática. **Arq. Bras. Endocrinol. Metabol.**, 2008.

MACEDO, D. B. *et al.* Avanços na etiologia, no diagnóstico e no tratamento da puberdade precoce central. **Arq. Bras. Endocrinol. Metabol.**, v. 58, n. 2, p. 108-117, 2014.

MARTINELLI JÚNIOR, C. E.; CUSTÓDIO, R. J.; AGUIAR-OLIVEIRA, M.H. Fisiologia do eixo GH-sistema IGF. **Arq. Bras. Endocrinol. Metabol.**, v. 52, n. 5, p. 717-725, 2008.

MARSHALL, W. A.; TANNER, J. M. Variations in pattern of pubertal changes in girls. **Arch. Dis. Child.**, 1969.

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

NEINSTEIN, L. S.; KAUFMAN, F. R. Normal growth and development. **Adolescent health care. A practical guide.** 3 ed., 1996.

PALMERT, M. R.; BOEPPLE, P.A. Variation in the timing of puberty: clinical spectrum and genetic investigation. **J. Clin. Endocrinol. Metab.**, 2001.

PARENT, A. S. *et al.* The timing of normal puberty and the age limits of sexual precocity: variations around the world, secular trends, and changes after migration. **Endocr. Rev.**, 2003.

PUCARELLI, L. *et al.* Effects of combined gonadotropin-releasing hormone agonist and growth hormone therapy on adult height in precocious puberty: a further contribution. **J. Clin. Endocrinol. Metab.**, 2003.

RESENDE, E. A. *et al.* Assessment of basal and gonadotropin-releasing hormone-stimulated gonadotropins by immunochemiluminometric and immunofluorometric assays in normal children. **J. Clin. Endocrinol. Metab.**, 2007.

SAENGER, P. *et al.* Overview of precocious puberty. 2009.

SATHASIVAM, A. *et al.* Leuprolide stimulation testing for the evaluation of early female sexual maturation. **Clin. Endocrinol. (Oxf)**, 2010.

SILVA, A. C. C. S.; ADAN, L. F. F. Crescimento em meninos e meninas com puberdade precoce. **Arq. Bras. Endocrinol. Metab.**, 2003.

SILVA, A. P. F. Puberdade precoce central idiopática em meninas: características clínicas e laboratoriais. Curitiba, 2015.

STANHOPE, R. *et al.* Pelvic ultrasound assessment in normal children, idiopathic precocious puberty, and during low dose pulsatile gonadotropin releasing hormone treatment of hypogonadotropic hypogonadism. **Arch. Dis. Child.**, 1985.

TARIM, O. Height predictions by Bayley-Pinneau method may misguide pediatric endocrinologists. **Turk. J. Pediatr.**, v. 55, n. 1, p. 485-92, 2013.

TEILMANN, G. *et al.* Prevalence and incidence of precocious pubertal development in Denmark: an epidemiologic study based on national registries. **Pediatrics**, 2005

TIRAPÉGUI, J. *et al.* Nutrição, metabolismo e suplementação na atividade física. São Paulo: Atheneu, p.119-130, 2005.

TONINI, G. *et al.* Local reactions to luteinizing hormone releasing hormone analog therapy. **J. Pediatrics**, 1995.

WALVOORD, E. C.; PESCOVITZ, O. H. Combined use of growth hormone and gonadotropin-releasing hormone analogues in precocious puberty: theoretic and practical considerations. **Pediatrics**, v. 104, p. 1010–1014, 1999.

WANG, M. *et al.* The efficacy of GnRH $\alpha$  alone or in combination with rhGH for the treatment of Chinese children with central precocious puberty. **Kor. J. of pediatrics**, v. 6, p. 24259, 2016.

WANG, Y. Is obesity associated with early sexual maturation? A comparison of the association in American boys versus girls. **Pediatrics**, 2002.

## APÊNDICE A - FICHA DE PREENCHIMENTO DE DADOS

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

<b>USG PÉLVICO:</b>			
<b>CARIÓTIPO:</b>			
<b>TESTES DE ESTÍMULO</b>			
<b>ITT DATA:</b>		<b>CLONIDINA DATA:</b>	
<b>/ LAB:</b>		<b>/LAB:</b>	
<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>LEUCÓCITOS:</b>		
<b>Ht:</b>	<b>HCM:</b>	<b>RDW:</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:	Mg <sup>2+</sup> :		
TGP:	Zn <sup>2+</sup> :		
ALBUMINA	FERRITINA:		
PROTEÍNAS TOTAIS:	ANTI-GH		
HbA1c:	HEMÁCIAS:		
Hb:	VCM:	CHCM:	LEUCÓCITOS:
Ht:	HCM:	RDW:	PLAQUETAS:

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:	
Ht:		HCM:		RDW:	
				LEUCÓCITOS:	
				PLAQUETAS:	
EAS					

## APÊNDICE B – ARTIGO CIENTÍFICO

### RESUMO

**INTRODUÇÃO:** A puberdade precoce dependente de gonadotrofinas (PPDG) é uma condição rara caracterizada pelo desenvolvimento dos caracteres sexuais secundários em idade inapropriada, ocorrendo também aceleração do crescimento e da idade óssea, o que prejudica drasticamente a altura final dessa criança. O tratamento com os análogos do hormônio liberador de gonadotrofinas (aGnRH) para estabilização da idade óssea está consagrado na literatura, principalmente nos casos em que o diagnóstico e tratamento são precoces.

**OBJETIVOS:** O presente trabalho buscou avaliar se o uso associado do hormônio do crescimento (rGH) foi superior ao uso isolado do aGnRH em melhorar a altura predita.

**MÉTODO:** Estudo longitudinal retrospectivo análico de prontuários de um hospital universitário. Após feito o diagnóstico clínico, laboratorial ou por imagem da PPDG, dividiu-se os pacientes em dois grupos de acordo com o tipo de tratamento ao que foram submetidos ao longo de dois anos e avaliou-se descritivamente a casuística e analiticamente os dados coletados.

**RESULTADOS:** O grupo submetido ao tratamento com associação aGnRH e rGH (n=27) teve aumento médio de 14,1 cm na altura e melhora significativa na altura predita (7,4 cm) em dois anos de tratamento. Enquanto o grupo tratado apenas com aGnRH (n= 88) obteve 11,1 cm de crescimento e aumento não significativo da altura predita em 3,7 cm no mesmo período.

**CONCLUSÃO:** A terapia combinada foi estatisticamente superior ao uso apenas do análogo no incremento da altura predita, mesmo em pacientes com diagnóstico e tratamento tardios.

**Palavras-chave:** Puberdade Precoce; Hormônio liberador de Gonadotropinas agonistas; Hormônio do Crescimento; Estatura.

### INTRODUÇÃO

Define-se puberdade como o período de maturação sexual e desenvolvimento da capacidade reprodutiva, marcada pelo aparecimento dos caracteres sexuais secundários, a produção dos gametas maduros e o estirão do crescimento linear. Esse fenômeno ocorre pela secreção pulsátil do hormônio liberador de gonadotrofinas (GnRH) pelo hipotálamo e conseqüente ativação do eixo hipotálamo-hipófise-gonadal. Os pulsos de GnRH estimulam a produção das gonadotrofinas, hormônio luteinizante (LH) e hormônio folículo-estimulante (FSH), pela hipófise anterior, que, por sua vez, promovem a produção dos gametas maduros e a síntese dos esteroides sexuais pelas gônadas (1).

Quando tal ativação ocorre antes dos 8 anos em meninas e 9 anos nos meninos, define-se puberdade precoce, a qual é de 10 a 23 vezes mais frequente em meninas do que em meninos (2). A incidência verificada em um estudo populacional na Dinamarca é de 20 casos para cada 10.000 meninas e de cinco casos para cada 10.000 meninos (3). Em meninas, a maior parte dos casos é idiopática. Em meninos, 2/3 dos casos estão associados a anormalidades neurológicas e, destes, 50% dos casos estão relacionados a tumores (4). O eixo hipotálamo-hipófise-gonadal é ativado de maneira prematura, de forma semelhante ao desenvolvimento fisiológico, porém em idade cronológica inadequada, podendo ser classificada como verdadeira quando a puberdade precoce é dependente de gonadotrofinas (PPDG) (1).

A puberdade precoce GnRH-dependente tem como conseqüências a progressão dos caracteres puberais, aumento significativo da velocidade de crescimento (VC) e avanço desproporcional da idade óssea (IO), determinando redução da estatura final prevista. (5). Além disso, mudanças no eixo GH-IGF podem ser identificadas. Os hormônios, particularmente os componentes do eixo GH-sistema IGF (hormônio de crescimento – fatores de crescimento insulina-símile ou *insulin-like growth factors*), juntamente com a herança genética constituem o grupo de fatores que diretamente influencia o crescimento (6).

Crianças com puberdade precoce têm um pico de crescimento inicial devido ao aumento de GH-IGF1 mediado por esteroides gonadais, seguido de fechamento precoce da epífise devido ao excesso de estrogênio (7). Nesse

contexto, o órgão efetor do crescimento é o osso, cujo potencial total de ganho de estatura depende do grau de maturação da placa de crescimento. Quando as placas atingem sua maturação completa, cessa-se a possibilidade de crescimento, e o estrógeno seria o responsável pela maturação óssea, impedindo o crescimento linear (8).

O tratamento dos pacientes com puberdade precoce GnRH-dependente consiste na utilização dos análogos agonistas hiperativos do GnRH (aGnRH). Primeiramente, estes fármacos causam estímulo inicial de poucos dias, seguido de supressão mantida da secreção de gonadotrofinas. Isto ocorre inicialmente por uma redução do número de receptores do GnRH (*down-regulation*) nos gonadotrofos hipofisários, seguida da dessensibilização dos receptores. Sendo o objetivo do tratamento manter completamente suprimida a liberação das gonadotrofinas (5).

Apesar do tratamento com o bloqueio puberal, outros fatores influenciam na altura adulta final dos pacientes com puberdade precoce dependente de gonadotrofinas (PPDG) tratados com aGnRH, como: idade cronológica e óssea avançadas no início e término da terapia e o atraso para início do bloqueio puberal. Sendo assim, o início tardio do tratamento, pode não levar a recuperação da altura alvo final (9).

Pacientes com PPDG tendem a perder potencial de atingir a altura alvo genética, então uma alternativa para prever a altura adulta é o método de Bayley e Pinneau (BP). Este método estima a altura adulta como uma porcentagem da altura atual, baseada na IO e na relação desta com a idade cronológica (IC) (9). Nas tabelas de BP a altura predita (AP) para IO avançada é maior comparada com outra em que a IO esteja atrasada. Isso ocorre devido à acelerada velocidade de crescimento nas crianças com PPDG, porém ressalta-se que o fechamento prematuro das epífises ósseas desses pacientes prejudica a altura final devido ao menor tempo para o crescimento (10).

A baixa estatura, podendo ser consequência da PPDG, tem se constituído na maior causa de procura ao endocrinologista pediátrico. A estatura é tida como sinônimo de sucesso, e mesmo que tal afirmação não seja verdadeira, é papel pediatra e do endocrinologista pediátrico permitir que ocorra a expressão plena do potencial de crescimento de cada indivíduo (8).

Alguns estudos sugerem que uma ferramenta para recuperar a altura alvo final desses pacientes com puberdade precoce dependente de gonadotrofinas seria a terapia combinada aGnRH e rhGH (*growth hormone releasing hormone*). Por outro lado, algumas sociedades, como a de endocrinologia pediátrica europeia, sugerem que a adição de GH não deve ser feita rotineiramente. Sendo assim, são necessários novos estudos avaliando a eficácia e benefícios da terapia combinada na recuperação altura alvo. (11).

Faz-se necessário, avaliar a eficiência do uso do GH em associação com o aGnRH na melhora da altura predita dos pacientes com puberdade precoce dependente de gonadotrofinas em comparação ao tratamento apenas com o uso do aGnRH.

## CASUÍSTICA E MÉTODO

### Casuística

O estudo foi realizado por meio dos dados levantados de prontuários correspondentes a pacientes com puberdade precoce dependente de gonadotrofinas no período de janeiro de 2006 a dezembro de que constituem a base de dados do serviço ambulatorial de endocrinologia do HUIBB da Universidade Federal do Pará (UFPA). Foram incluídos no estudo pacientes com diagnóstico de puberdade precoce dependente de gonadotrofinas, diagnosticados clinicamente, laboratorialmente ou por método de imagem; com tratamento prévio para puberdade precoce com aGnRH isoladamente por no mínimo 2 anos. Também foram incluídos pacientes que fizeram tratamento combinado de aGnRH e GH em dose plena. Com registro dos seguintes dados na primeira consulta, antes do início do tratamento: sexo, estadiamento puberal de Tanner, idade cronológica, idade óssea e altura. Foram excluídos pacientes com puberdade precoce associada a síndromes genéticas ou periférica e com tempo de tratamento com bloqueio puberal inferior a dois anos.

Foram registrados os dados demográficos, clínicos e antropométricos na primeira consulta e 24 meses após o início do tratamento com aGnRH e GH. As variáveis demográficas incluídas foram: sexo, idade e naturalidade. As variáveis clínicas-antropométricas incluídas foram: estágio puberal de Tanner & Marshal, peso, altura,

IMC, desvio padrão da altura, estatura do pai, estatura da mãe e estatura alvo. A altura foi obtida em centímetros (cm). A idade óssea foi obtida pelo raio x de mãos e punhos, avaliada por comparação com atlas de idade óssea de Greulich & Pyle; a altura predita foi mensurada por meio da tabela de Bayley e Pinneau para idade óssea avançada no início e após 24 meses de terapia.

Constou no registro do estudo, também o tipo de aGnRH e GH, a dose inicial e final além do tempo de uso. Todos esses dados foram registrados na ficha de preenchimento de dados.

### Métodos

Trata-se de um estudo longitudinal retrospectivo e analítico de prontuários, de pacientes com puberdade precoce central, provenientes do ambulatório de endocrinologia do HUIBB.

Os pacientes foram divididos em dois grupos, o primeiro realizou apenas bloqueio puberal com análogo de GnRH (grupo controle) e o outro fez tratamento associado do bloqueio com hormônio do crescimento (rhGH). Na análise estatística, as variáveis que apresentaram distribuição normal foram descritas como média  $\pm$  desvio padrão. O teste “t” de Student para médias independentes foi utilizado para comparação de médias variáveis com distribuição normal entre grupos diferentes. O teste de Mann-Whitney foi utilizado para a comparação de médias de grupos cujas variáveis não apresentaram distribuição normal. O teste de Willcoxon, por sua vez, foi utilizado para a comparação de médias de um mesmo grupo cujas variáveis não apresentaram distribuição normal. O teste “t” de Student para médias pareadas foi utilizado para comparação de médias de variáveis com distribuição normal em um mesmo grupo. Ambos destinados a comparar dados pareados de uma amostra obtidos em ocasiões distintas: antes da terapia e 24 meses após o início da mesma. Todas as análises foram realizadas no software SPSS 20.0, o nível de significância foi configurado em 5% ( $p \leq 0,05$ ).

## RESULTADOS

Obteve-se dois grupos, o primeiro foi composto por 88 pacientes, que foram submetidos apenas ao bloqueio puberal, utilizando análogo de GnRH (grupo aGnRH); e o segundo grupo formado por 27 pacientes que, além do bloqueio, também foram submetidos ao tratamento com o hormônio do crescimento (grupo GH). O grupo aGnRH foi composto por 84 meninas e apenas 4 meninos (4,5%), sendo que 25 pacientes fizeram menos de 2 anos de tratamento. Por outro lado, o grupo GH foi composto por 19 meninas e 8 meninos (29%) e apenas 2 pacientes não completaram 2 anos de terapia.

As médias das variáveis avaliadas estão representadas na tabela 1 e nos gráficos 1, 2 e 3.

**TABELA 1** – Características clínicas dos pacientes com PP tratados ao longo de 2 anos.

	Grupo aGnRH + GH N=27		Grupo aGnRH N=88		p-valor
	Inicial	2 anos	Inicial	2 anos	
<b>IC (anos)</b>	8,9 $\pm$ 1,9	11 $\pm$ 2	8 $\pm$ 1,5	9,9 $\pm$ 1,5	<0,001†‡
<b>IO (anos)</b>	11 $\pm$ 2,1	12,1 $\pm$ 2,1	10,2 $\pm$ 1,9	11,2 $\pm$ 1,6	<0,05†‡
<b>Altura (cm)</b>	133,2 $\pm$ 14	147,3 $\pm$ 13,7	131,1 $\pm$ 10,8	142,2 $\pm$ 11	<0,001†‡
<b>AP (cm)</b>	157,2 $\pm$ 11,6	164,6 $\pm$ 10,5	155,9 $\pm$ 8,9	159,6 $\pm$ 8,8	<0,05†
<b>Z ALT IC (SD)</b>	0,3 $\pm$ 1,2	0,5 $\pm$ 1,2	0,8 $\pm$ 1,1	0,7 $\pm$ 1,2	=0,05†
<b>VC (cm/mês)</b>	-	0,5 $\pm$ 0,3	-	0,2 $\pm$ 1,1	NS*
<b>VC (cm/ano)</b>	-	6	-	2,4	NS*

Fonte: Protocolo de pesquisa.

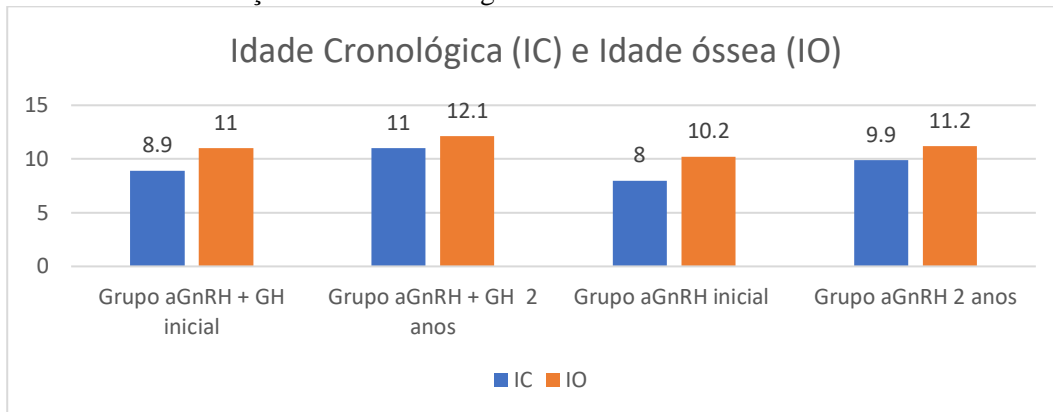
PPDG= Puberdade Precoce Dependente de Gonadotrofinas. aGnRH = Análogo do Hormônio liberador de gonadotrofina. GH= Hormônio do Crescimento. IC = Idade cronológica. IO = Idade óssea. Z ALT IC = Escore Z da Altura para a Idade Cronológica. DP = Desvio padrão. AP = Altura Predita. VC = Velocidade de crescimento. NS = Não Significativo.

†P<0,05 Inicial vs após 2 anos (Grupo Gh)

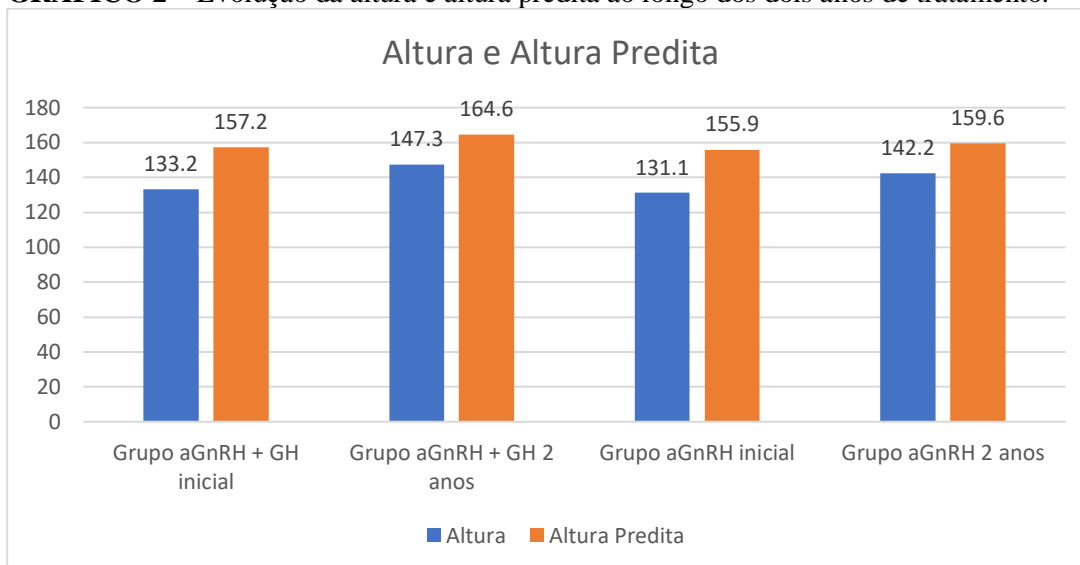
‡ P<0,05 Inicial vs após 2 anos (Grupo aGnRH)

□ P<0,05 Inicial vs inicial (Grupo Gh vs Grupo aGnRH)

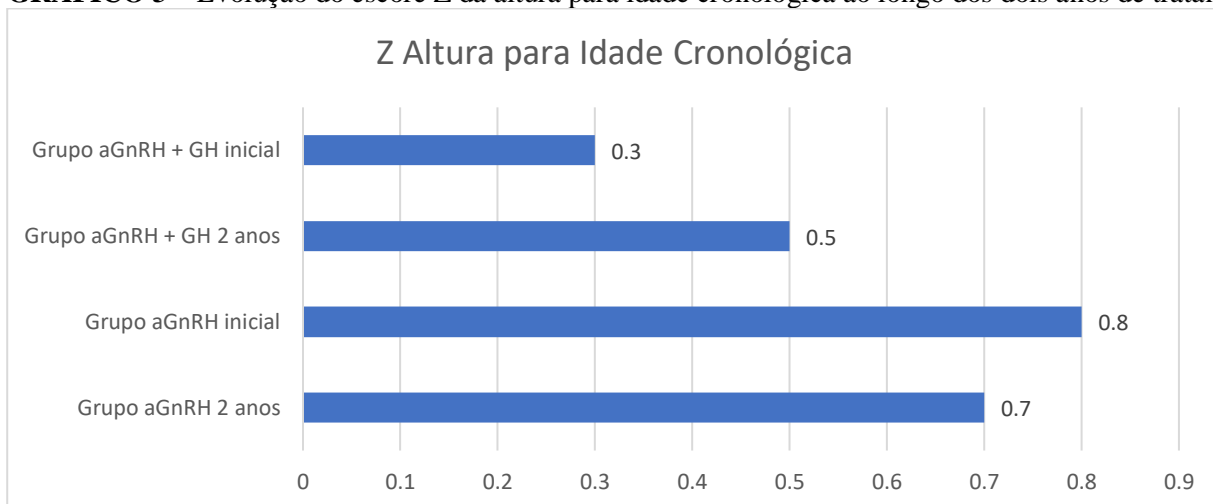
\* P<0,05 Após 2 anos vs após 2 anos (Grupo Gh vs Grupo aGnRH).

**GRÁFICO 1** – Relação IC vs IO ao longo dos dois anos de tratamento.

Fonte: Protocolo de pesquisa.

**GRÁFICO 2** – Evolução da altura e altura predita ao longo dos dois anos de tratamento.

Fonte: Protocolo de pesquisa.

**GRÁFICO 3** – Evolução do escore Z da altura para idade cronológica ao longo dos dois anos de tratamento.

Fonte: Protocolo de pesquisa.

## DISCUSSÃO

O uso dos análogos do GnRH (aGnRH) já está estabelecido há décadas para o tratamento da puberdade precoce dependente de gonadotrofinas (PPDG). O uso dessa medicação é considerado seguro e eficiente tanto para bloqueio puberal e para a interrupção da maturação óssea e diminuição da perda da altura final (12).

O grupo GH foi composto por maior porcentagem de meninos do que o grupo aGnRH, o que fala a favor do maior impacto social da altura final para o sexo masculino. O valor social da altura é uma preocupação para os pais, nas consequências futuras, devido a uma conotação pejorativa da baixa estatura. Tal comportamento pode causar danos psicológicos ao menor, principalmente para os meninos (13). Outro ponto importante que está de acordo a literatura foi que a maioria dos pacientes da casuística foi composta por meninas (89,5%).

A média de idade cronológica (IC) e idade óssea (IO) encontradas no presente trabalho foram maiores nos pacientes do grupo GH, mesmo que estatisticamente essas diferenças não tenham sido significativas. Isso fala a favor do critério para a adição do GH ao tratamento ser diagnóstico e tratamento tardios. Alguns estudos (14, 15) reportam que o benefício do uso do aGnRH é maior em meninas com menos de 6 anos de idade, possuindo ganho médio de 9 a 10 cm na predição de altura antes do tratamento, em comparação com o grupo de 6 a 8 anos, que obteve ganho médio de 4 a 5 cm.

A variação da IO nos dois anos para ambos os grupos é aceitável para dizer que o bloqueio foi efetivo e, além disso, nenhum grupo evoluiu mais em idade óssea em comparação ao outro. O bloqueio puberal adequado resulta redução da velocidade de crescimento e da maturação óssea, o que contribui para a melhora da previsão de estatura final (1). Ou seja, o GH não foi prejudicial para a estabilização da idade óssea, podendo ser feito seguramente em associação ao bloqueio.

Os dois grupos ganharam significativamente centímetros de altura, sendo que o grupo GH cresceu em média 14,1 cm em dois anos, o que foi acompanhado pelo escore Z da altura que cresceu estatisticamente significativo para a idade cronológica. O grupo bloqueio (aGnRH) por sua vez, cresceu em média 11,1 cm ao final dos dois anos, o que foi significativo, porém obtendo um escore Z menor que o início, sem mudança estatística significativa, ou seja, não cresceu o esperado no período para a idade cronológica. O crescimento do grupo GH apesar de superior nas médias, ainda não foi maior comparativamente ao do grupo GnRH, como demonstrado pela estatística. Isso pode ser explicado pelo fato do aGnRH bloquear a maturação óssea e reduzir a velocidade de crescimento, que anteriormente estava acelerada desproporcionalmente à idade óssea (1).

No que diz respeito à velocidade de crescimento (VC), ambos os grupos devem ter diminuído o ritmo do crescimento, de acordo com a efetividade do bloqueio puberal, em que o aGnRH diminui os níveis da fração livre e biologicamente ativa de IGF-1 e do GH (11). O bloqueio com o análogo diminui a VC para níveis menores que 4 cm/ano, enquanto a mesma varia de 8-12 cm/ano em crianças sem PPDG. (5). No presente estudo, a velocidade do grupo aGnRH foi em média 2,4 cm/ano (0,2 cm/mês) e a do grupo GH, por outro lado, foi 6 cm/ano (0,5 cm/ano). Apesar de não ter sido significativamente superior ao grupo análogo, a VC do grupo GH aproximou-se mais da média de VC normal de uma criança sem PPDG. Este fato demonstra ter havido compensação no crescimento do grupo GH. Monte; Longui e Calliari (2001) (5) também sugerem que por o tratamento apenas com análogo do GnRH causar grande redução na VC a associação com o GH seria benéfica.

Quanto à evolução da altura predita ao final dos dois anos de tratamento, houve ganho de 3,7 cm de altura predita no grupo aGnRH e um acréscimo de 7,4 cm no grupo GH no mesmo período. Sendo assim, ambos os grupos alcançaram alturas preditas maiores que as iniciais ao longo dos dois anos de tratamento, todavia, apenas a melhora do grupo GH foi estatisticamente significativa. Comparativamente a melhora no grupo GH foi superior à do grupo aGnRH, ou seja, mesmo possuindo idade óssea inicial mais avançada, o grupo que utilizou GH obteve a oportunidade de melhorar ainda mais sua altura predita, possivelmente aproximando-se das alturas alvo genéticas.

O estudo realizado por Pucarelli et al. (2003) (16) nos pacientes com terapia combinada aGnRH e rhGH demonstrou estar de acordo com a presente pesquisa, pois encontrou a estatura final de aproximadamente 7 cm maior do que a estatura prevista antes do tratamento, enquanto no grupo controle, tratado somente com análogo de GnRH, o ganho encontrado foi ao redor de 4 cm na estatura adulta. Ainda no mesmo estudo,

recomenda-se precaução ao utilizar um tratamento tão invasivo e de alto custo econômico, além disso há necessidade de mais estudos antes do uso clínico disseminado fora de um ambiente de pesquisa.

## **CONCLUSÃO**

O presente estudo demonstrou que tanto o tratamento com o aGnRH quanto a associação deste com GH foram capazes de melhorar a altura predita comparando o início com o final de de 2 anos de tratamento. A melhora do grupo com GH foi estatisticamente significativa. O uso GH mostrou-se válido, pois melhorou a altura predita mesmo em pacientes que iniciaram o tratamento com idade óssea avançada. Sendo assim, ao menos nos pacientes com início tardio do tratamento, a terapia combinada deve ser considerada, pois o ganho de cada cm é valioso para a altura adulta final desses pacientes.

## REFERÊNCIAS

1. Macedo DB, Cukier P, Mendonca, Latronico, AC, Brito, VN. Avanços na etiologia, no diagnóstico e no tratamento da puberdade precoce central. *Arq Bras Endocrinol Metab.* 2014; 58(2): 108-17.
2. Saenger P, Snyder PJ, Kirkland JL, Crowley WF, Hoppin AG, Martin KA. Overview of precocious puberty. *UpToDate.* 2009. [acesso em 2019 abr 2]. Disponível em: <http://www.Uptodateonline.com>.
3. Teilmann G, Pedersen CB, Jensen TK, Skakkebaek NE, Juul A. Prevalence and incidence of precocious pubertal development in Denmark: an epidemiologic study based on national registries. *Pediatrics.* 2005; 116(6): 1323-1328.
4. Parent AS, Teilmann G, Juul A, Skakkebaek NE, Toppari J, Bourguignon JP. The timing of normal puberty and the age limits of sexual precocity: variations around the world, secular trends, and changes after migration. *Endocrine reviews.* 2003; 24(5): 668-693.
5. Monte O, Longui CA, Calliari LEP. Puberdade precoce: dilemas no diagnóstico e tratamento. *Arq Bras de Endocrinol Metab.* 2001; 45(4): 321-330.
6. Martinelli Júnior CE, Custódio RJ, Aguiar-Oliveira MH. Fisiologia do eixo GH-sistema IGF. *Arq Bras. Endocrinol Metab.* 2008; 52(5): 717-725.
7. Sperling MA. *Pediatric Endocrinology.* 4.ed. Brasil: Elsevier, 2015; 978-81, 322, 2813-4.
8. Damiani D, Damiani D. Manejo farmacológico da baixa estatura: o papel dos inibidores da aromatase. *J. Pediatr.* 2007; (83):172-177.
9. Brito VN, Latronico AC, Arnhold IJ, Mendonça BB. Update on the etiology, diagnosis and therapeutic management of sexual precocity. *Arq Bras de Endocrinol Metabol.* 2008; 52(1): 18-31.
10. Tarim O. Height predictions by Bayley-Pinneau method may misguide pediatric endocrinologists. *Turk J Pediatr.* 2013; 55(1): 485-92.
11. Wang M, Zhang Y, Lan D, Hill JW. The efficacy of GnRHa alone or in combination with rhGH for the treatment of Chinese children with central precocious puberty. *Scientific reports.* 2016; (6): 24259.
12. Kim EY. Long-term effects of gonadotropin-releasing hormone analogs in girls with central precocious puberty. *Kor J of pediatrics.* 2015; 58(1): 1.
13. Hoineff C. Baixa estatura. *Rev. ped. SOPERJ.* 2011; 1(12): 58-61.

14. Carel JC, Eugster E, Rogol A, Ghizzoni L, Palmert M. Consensus statement on the use of gonadotropin-releasing hormone analogs in children. *Pediatrics*. 2009; 123(4): 752-62.
15. Silva, APF. Puberdade precoce central idiopática em meninas: características clínicas e laboratoriais. 2015.
16. Pucarelli I, Segni M, Ortore M, Arcadi E, Pasquino AM. Effects of combined gonadotropin-releasing hormone agonist and growth hormone therapy on adult height in precocious puberty: a further contribution. *J of Pediatric Endocrinol Metab*. 2003; 16(7): 1005-1010.

## 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 PRECOZE CENTRAL ATENDIDOS NO HUIBB NOS ÚLTIMOS 10 ANOS

**Pesquisador:** Karem Mileo Felício

**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:** cephuibb@yahoo.com.br

HOSPITAL UNIVERSITÁRIO  
JOÃO DE BARROS BARRETO -  
UFPA



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, itens 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: cephu/jbb@yahoo.com.br

HOSPITAL UNIVERSITÁRIO  
JOÃO DE BARROS BARRETO -  
UFPA



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, itens 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: cephu/jbb@yahoo.com.br