



UNIVERSIDADE FEDERAL DA BAHIA
FACULDADE DE MEDICINA DA BAHIA
Fundada em 18 de fevereiro de 1808



Monografia

Puberdade precoce central idiopática (PPCI) em meninas: aspectos clínicos e demográficos relacionados ao grupo racial e à adesão ao tratamento

Nara de Andrade Maia

Salvador (Bahia)
Agosto, 2014

FICHA CATALOGRÁFICA**214.1**

(elaborada pela Bibl. **SONIA ABREU**, UFBA/SIBI/Bibliotheca Gonçalo Moniz: Memória da Saúde Brasileira

Maia, Nara de Andrade

M217 Puberdade precoce central idiopática (PPCI) em meninas: aspectos clínicos e demográficos relacionados ao grupo racial à adesão ao tratamento / Nara de Andrade Maia.

Salvador: NA, Maia, 2014.

VIII; 48 fls. : il. [tab., graf.].

Orientador: Prof. Dr. Luis Fernando Fernandes Adan.

Monografia como exigência parcial e obrigatória para Conclusão do Curso de Medicina da Faculdade de Medicina da Bahia (FMB) da Universidade Federal da Bahia (UFBA).

1. Puberdade precoce central idiopática. 2. Manifestação clínica. 3. Grupo racial. 4. Aspectos socioeconômicos e culturais. I. Adan, Luis Fernando Fernandes. II. Universidade Federal da Bahia. Faculdade de Medicina. III. Título.

CDU: 612.661-055.25



UNIVERSIDADE FEDERAL DA BAHIA
FACULDADE DE MEDICINA DA BAHIA
Fundada em 18 de fevereiro de 1808



Monografia

Puberdade precoce central idiopática (PPCI) em meninas: aspectos clínicos e demográficos relacionados ao grupo racial e à adesão ao tratamento

Nara de Andrade Maia

Professor orientador: **Luís Fernando Fernandes Adan**

Monografia de Conclusão do Componente Curricular MED-B60/2014.1, como pré-requisito obrigatório e parcial para conclusão do curso médico da Faculdade de Medicina da Bahia da Universidade Federal da Bahia, apresentada ao Colegiado do Curso de Graduação em Medicina.

Salvador (Bahia)
Agosto, 2014

Monografia: *Puberdade precoce central idiopática (PPCI) em meninas: aspectos clínicos e demográficos relacionados ao grupo racial e à adesão ao tratamento de Nara de Andrade Maia.*

Professor orientador: **Luís Fernando Fernandes Adan**

COMISSÃO REVISORA:

- **Luís Fernando Fernandes Adan** (Presidente, Professor orientador), Professor Adjunto 2 do Departamento de Pediatria da Faculdade de Medicina da Bahia da Universidade Federal da Bahia.
- **Márcia Sacramento Cunha**, Professora Adjunta 1 do Departamento de Ginecologia, Obstetrícia e Reprodução Humana da Faculdade de Medicina da Bahia da Universidade Federal da Bahia.
- **Daysi Maria de Alcântara Jones**, Professora Adjunta 4 do Departamento de Patologia e Medicina Legal da Faculdade de Medicina da Bahia da Universidade Federal da Bahia.
- **Lorena Rosa Santos Almeida**, Doutoranda do Curso de Doutorado do Programa de Pós-graduação em Ciências da Saúde (PPgCS) da Faculdade de Medicina da Bahia da Universidade Federal da Bahia.

TERMO DE REGISTRO ACADÊMICO: Monografia avaliada pela Comissão Revisora, e julgada apta à apresentação pública no VII Seminário Estudantil de Pesquisa da Faculdade de Medicina da Bahia/UFBA, com posterior homologação do conceito final pela coordenação do Núcleo de Formação Científica e de MED-B60 (Monografia IV). Salvador (Bahia), em ___ de _____ de 2014.

Existe no silêncio, uma tão profunda sabedoria que às vezes ele se transforma na mais perfeita resposta. (Fernando Pessoa)

Aos Meus Pais, **Marina Andrade** e
Paulo Maia, ao meu irmão **Robson
Junior** e a minha “vó” **Lygia Andrade**.

EQUIPE

- Nara de Andrade Maia, Faculdade de Medicina da Bahia/UFBA. Correio-e: naradeandrademaia@hotmail.com;
- Luís Fernando Fernandes Adan, Faculdade de Medicina da Bahia/UFBA. Correio-e: luis.adan@uol.com.br;
- Ana Cláudia Couto-Silva, Médica do Centro de Diabetes e Endocrinologia da Bahia (CEDEBA), SESAB. Correio-e: annaccouto@uol.com.br.

INSTITUIÇÕES PARTICIPANTES

UNIVERSIDADE FEDERAL DA BAHIA

- Faculdade de Medicina da Bahia (FMB)

SECRETARIA DE ESTADO DA SAÚDE

- Centro de Diabetes e Endocrinologia do Estado da Bahia (CEDEBA)

FONTES DE FINANCIAMENTO

1. Recursos próprios.

AGRADECIMENTOS

- ◆ Ao meu Professor orientador, Doutor **Luís Adan** pela atenção, dedicação e responsabilidade comigo e com meu trabalho. Tenho uma imensa admiração pelo excelente profissional que é, sendo, para mim, um espelho de conduta e ética;
- ◆ À Doutora **Katia Kruschewsky**, Médica do CEDEBA, e sua equipe, que me auxiliou durante a coleta de dados do trabalho, buscando e identificando os prontuários no arquivo. Sua ajuda foi de suma importância para conclusão dessa etapa em tempo hábil e de forma eficaz;
- ◆ À minha mãe, **Marina Andrade**, pela ajuda, incentivo, carinho, amor e paciência durante esse período;
- ◆ Ao meu pai, **Paulo Maia**, pelo incentivo, cuidado e amor;
- ◆ À minha avó materna, **Lygia Andrade**, pelo suporte e encorajamento para nunca desistir dos meus sonhos;
- ◆ Ao meu irmão, **Robson Junior**, pelo carinho, apoio e ajuda, assessorando, através de seus conhecimentos, com os cálculos da análise estatística;
- ◆ A **Vinicius Henderson**, pelo incentivo, apoio e preocupação na reta final para conclusão do trabalho;
- ◆ A **Pedro Magalhães**, pela colaboração na análise estatística, estando sempre disponível quando solicitado.

SUMÁRIO

ÍNDICE DE FIGURAS, GRÁFICOS, QUADROS E TABELAS	2
LISTA DE ABREVIACÕES E SIGLAS	4
I. RESUMO	5
II. OBJETIVOS	7
III. FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA	8
III. 1. AÇÃO DOS HORMÔNIOS SEXUAIS DURANTE A VIDA	8
III. 2. PUBERDADE PRECOCE	10
III. 3. PUBERDADE PRECOCE NA BAHIA	13
III. 4. TRATAMENTO DA PUBERDADE	14
IV. METODOLOGIA	16
IV.1. Critérios de inclusão	17
IV.2. Critérios de exclusão	17
IV.3. Análise estatística	17
V. RESULTADOS	19
V.1. Características demográficas	19
V.2. Características clínicas	21
V.3. Características socioeconômica e cultural familiar	24
V.4. Caracterização socioeconômica e adesão ao tratamento	27
VI. DISCUSSÃO	29
VII. CONCLUSÕES	32
VIII. SUMMARY	33
IX. REFERÊNCIAS	35
X. ANEXOS	37
•ANEXO I: Protocolo para uso de análogo de GnRH para puberdade precoce	37
•ANEXO II: Formulário de Continuação de tratamento pelo análogo de GnRH	42
•ANEXO III: Formulário de Avaliação	43
•ANEXO IV: Parecer consubstanciado do CEP	45

ÍNDICE DE TABELAS E FIGURAS

FIGURA

Figura 1. Esquemática da ativação do eixo hipotálamo-hipofisário-gonadal para produção hormonal feminina.

Figura 2. Estadio de desenvolvimento de mamas e pelos pubianos femininos segundo Marshall e Tanner.

Figura 3. Seleção da amostra e prontuários avaliados

GRÁFICOS

Gráfico 1. Distribuição das 179 meninas com puberdade precoce central idiopática segundo a renda familiar (número de salário mínimo), no estado da Bahia, nos anos de 2011-2012

Gráfico 2. Comparação das frequências de renda familiar (número de salários mínimos), segundo o grupo racial

Gráfico 3. Distribuição das 179 meninas com puberdade precoce central idiopática segundo a escolaridade materna (anos de estudo), no estado da Bahia, nos anos de 2011-2012

Gráfico 4. Comparação das frequências da escolaridade materna (estudo em anos), segundo o grupo racial em meninas com puberdade precoce central idiopática, no estado da Bahia, nos anos de 2011-2012

QUADROS

Quadro 1: Etiologia da puberdade precoce central

Quadro 2. Principais análogos de GnRH utilizados para tratamento de puberdade precoce

TABELA

Tabela 1. História familiar de PPCI segundo o grupo racial em 171 meninas com diagnóstico de puberdade precoce central idiopática, nos anos de 2011-2012

Tabela 2. Apresentação das 23 meninas no estado da Bahia com história familiar de puberdade precoce central idiopática, nos anos de 2011-2012

Tabela 3. Características iniciais da puberdade em 177 meninas com diagnóstico de puberdade precoce central idiopática no estado da Bahia, anos de 2011-2012

Tabela 4. Características clínicas ao diagnóstico de puberdade precoce central idiopática de 177 meninas no estado da Bahia, nos anos de 2011-2012

Tabela 5. Características clínicas segundo o grupo racial de 177 meninas com puberdade precoce central idiopática, no estado da Bahia, nos anos de 2011-2012

Tabela 6. Características socioeconômicas familiares (número de salários mínimos), segundo grupo racial, 144 meninas com puberdade precoce central idiopática, no estado da Bahia, nos anos de 2011-2012

Tabela 7. Características culturais familiares segundo grupo racial de 139 meninas com puberdade

precoce central idiopática, no estado da Bahia, nos anos de 2011-2012

Tabela 8. Análise das condições socioeconômicas e culturais em relação à adesão ao tratamento com análogos de GnRH em meninas com puberdade precoce central idiopática, no estado da Bahia, nos anos de 2011-2012

LISTA DE ABREVIACOES E SIGLAS

ANALF	Analfabeto
BE	Baixa Estatura
CEDEBA	Centro de Diabetes e Endocrinologia do Estado da Bahia
DGH	Deficiência de hormônio do crescimento
FC	Fundamental completo
FI	Fundamental incompleto
GnRHa	Análogo do hormônio liberador de gonadotropina
IGF-1	Fator de crescimento semelhante  insulina tipo 1
IMC	ndice de Massa Corporal
MC	Médio completo
MI	Médio incompleto
PEMAC	Programa Estadual de Medicamentos de Alto Custo
PPC	Puberdade precoce central
PPCI	Puberdade precoce central idiopática
PPCO	Puberdade precoce central orgânica
PPP	Puberdade precoce periférica
RNM	Ressonância nuclear magnética
SESAB	Secretaria de Saúde do Estado da Bahia
SC	Superior completo
SM	Salário mínimo
SNC	Sistema Nervoso Central
TC	Tomografia computadorizada
UFBA	Universidade Federal da Bahia

I. RESUMO

Identifica-se tendência mundial de aparecimento mais precoce dos caracteres puberais. A idade da menarca, evento marcante no desenvolvimento sexual feminino, sofre influência de hereditariedade, fatores ambientais e socioeconômicos, grupo racial, Índice de Massa Corpórea (IMC), características geográficas e nutricionais. Estudos identificaram que na Bahia, em meninas com diagnóstico de puberdade precoce, o tempo entre o aparecimento dos sinais clínicos e a procura por assistência médica é muito longo. **Objetivo:** Avaliar as manifestações clínicas de Puberdade Precoce Central Idiopática (PPCI) em meninas segundo o grupo racial e a influência de aspectos socioeconômicos e culturais na adesão ao tratamento. **Metologia:** Estudo de coorte retrospectivo longitudinal, em que foram avaliados pacientes do sexo feminino com diagnóstico de PPCI (início da puberdade em idade inferior a 8 anos), admitidas no Programa Estadual de Medicamentos de Alto Custo (PEMAC) da Secretaria de Saúde do Estado da Bahia (SESAB), correspondente aos anos de 2011 e 2012. Os dados foram coletados retrospectivamente de 179 prontuários de pacientes que atenderam aos critérios de inclusão. Foram avaliadas as seguintes variáveis contínuas: idade de início da puberdade e das suas manifestações clínicas (telarca, pubarca e menarca) e avaliação antropométrica (peso, altura e índice de massa corporal); e categóricas: história materna de puberdade precoce, grupo racial, renda familiar, escolaridade materna e adesão ao tratamento. O banco de dados e os testes estatísticos foram realizados pelo programa Statistical Package for the Social Sciences (SPSS Chicago – IL, versão 10.0, 1998). **Resultados:** Predomínio do grupo racial não branco (n=134, 75,7%), procedência equivalente da capital (n=90, 50,3%), quanto do interior (n=89, 49,7%). Vinte e nove pacientes (16,2%) referiram puberdade precoce familiar, principalmente em não brancas (n=23, 18%). A menarca materna (n=169) ocorreu, em média, aos $12,1 \pm 1,5$ anos. Globalmente, a média de idade de início da puberdade foi de $6,7 \pm 1,4$ anos, tendo como principal sinal a telarca; pubarca aos $7,0 \pm 1,4$ anos e a menarca aos $8,1 \pm 1,2$ anos. Na consulta que antecedeu o início do tratamento as crianças apresentavam idade de $8,4 \pm 1,0$ anos, peso (escore z) de $3,1 \pm 2,5$ DP, estatura de $2,2 \pm 1,3$ DP (-2,1 – 5,9), IMC de $18,5 \pm 3,3$ kg/m² e idade óssea $10,7 \pm 1,2$ anos. O tempo transcorrido entre o aparecimento dos sinais da puberdade e o início do tratamento foi de $1,7 \pm 1,1$ ano. Já o avanço de idade óssea foi de $2,3 \pm 1,0$ anos. Foi observada uma distribuição equivalente entre as faixas salariais, variando de 86 a 88% a adesão. Meninas que apresentavam menor escolaridade materna aderiram 100% ao tratamento e aquelas cujas mães tinham maior nível educacional, a não adesão ao tratamento correspondeu a 12%. Tratamento mensal quanto o trimestral apresentaram semelhante adesão, em torno de 80%, e meninas provenientes da capital apresentaram maior adesão, 87%, em detrimento daquelas procedentes do interior (62%). **Discussão:** Características clínicas e demográficas das pacientes foram semelhantes a outros estudos, independente do grupo racial. A

adesão ao tratamento foi considerada elevada (83%). Na avaliação da escolaridade materna, observou-se que 68% da população estudada, independente do grupo racial, apresenta bom nível de escolaridade, não refletindo a escolaridade média da população baiana e indica que o alerta quanto à questão da puberdade precoce está diretamente relacionada com o nível intelectual das famílias. Identificou-se adesão de 100% quando as mães pertenciam aos níveis de escolaridade mais baixos, pois costumam apresentar nível econômico mais baixo e necessitam do Sistema Único de Saúde (SUS) para garantir sua assistência. Quando os níveis educacionais são mais elevados, possuem maior poder aquisitivo, preferindo o atendimento privado. Meninas provenientes da capital apresentaram maior adesão devido à facilidade de acesso ao serviço, em detrimento daquelas procedentes do interior que apresentam maior dificuldade de acesso a Salvador. Adesão foi similar nos tratamentos mensal e trimestralmente. **Conclusão:** O estudo mostrou predomínio do grupo racial não branco, frequência elevada de formas familiares, telarca e pubarca ligeiramente mais precoces no grupo racial não branco, tempo decorrido entre o aparecimento dos caracteres sexuais secundários e o início de tratamento frenador da puberdade são longo, maior avanço de idade óssea no grupo racial não branco. A adesão ao tratamento no SUS independe do grupo racial, do tipo de medicação utilizada e das distintas faixas salariais, mas é maior nas famílias com menor escolaridade e em pacientes oriundas da capital do estado.

Palavras-chave: 1. Puberdade precoce central idiopática. 2. Manifestações clínicas. 3. Grupo racial. 4. Aspectos socioeconômicos e culturais.

II. OBJETIVOS

II. 1. Objetivo Geral

Avaliar os aspectos clínicos e demográficos de meninas com Puberdade precoce central idiopática (PPCI) e sua relação com o grupo racial e com a adesão ao tratamento.

II. 2. Objetivos Específicos

II.2.1. Avaliar a existência de diferenças quanto à idade do início da puberdade e tipo de manifestação clínica em meninas com PPCI, conforme o grupo racial;

II.2.2. Avaliar a existência de associação entre aspectos socioeconômicos e culturais e adesão ao tratamento da PPCI.

III. FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA

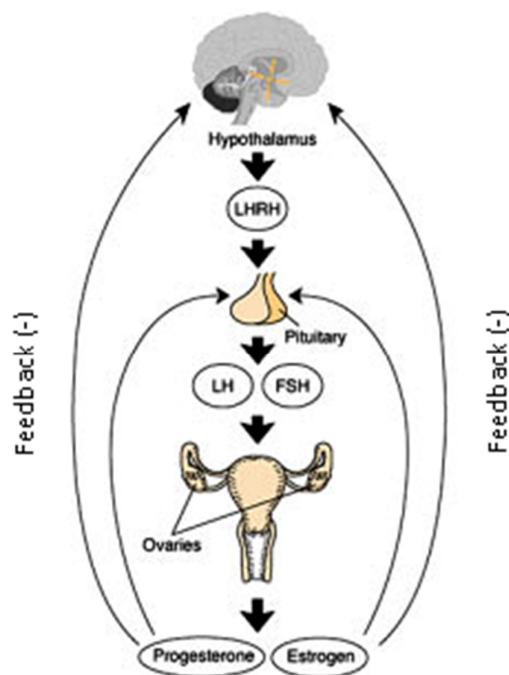
III. 1. AÇÃO DOS HORMÔNIOS SEXUAIS DURANTE A VIDA

A adolescência compreende a faixa etária entre os dez e vinte anos incompletos, segundo a Organização Mundial de Saúde, sendo marcada pelas transformações físicas, psíquicas e sociais. A puberdade é caracterizada por mudanças biológicas como crescimento esquelético linear, alteração da composição corporal e desenvolvimento das gônadas e caracteres sexuais, que se manifestam nessa fase da vida do indivíduo e representam o início da capacidade reprodutiva. A puberdade, portanto, não é sinônimo de adolescência, mas faz parte dessa etapa de transição entre a infância e a fase adulta. (Adan 2003; Couto-Silva 2003; Lourenço 2010; Queiroz 2010)

Durante as fases da vida se observam períodos de ativação e quiescência hormonal, sendo estes os determinantes para os estágios reprodutivos humanos. No período pós-natal a secreção de GnRH é significativa; segue-se um período de supressão relativa durante a infância, com posterior reativação durante a puberdade. Essa supressão relativa é determinada pela ação dos neuromoduladores e neurotransmissores envolvidos na secreção do GnRH, porém há predomínio dos fatores inibitórios exercidos pelo GABA, neuropeptídeo Y, opioides endógenos, β -endorfinas, hormônio liberador de corticotrofina (CRH) e melatonina. No início da puberdade, os estímulos excitatórios exercidos pela glicina, glutamato, norepinefrina, dopamina, prostaglandinas, serotonina e fatores de crescimento derivados da glia se sobrepõem aos inibitórios, reativando assim os neurônios hipotalâmicos, que secretam de maneira pulsátil o GnRH, culminando com o estímulo à liberação, também pulsátil, pela glândula hipófise, dos hormônios luteinizante (LH) e folículo-estimulante (FSH). (Lourenço 2010; Queiroz 2010; Macedo et al, 2014)

Durante o período puberal, observa-se a elevação dos esteroides sexuais, GH e o IGF-1, responsáveis pela aceleração estatural. Os picos de GH ficam mais amplos e aumentam em quantidade. Normalmente, o GHRH também se eleva, porém a somatostatina se mantém estável. O IGF-1 começa a aumentar e tem seu pico aos 11 e 13,5 anos respectivamente, nas meninas e meninos, assim como o IGFBP-3 que também se eleva consideravelmente. A secreção de estradiol acompanha a aceleração da velocidade de crescimento; isso se dá desde o aparecimento da telarca. Estudos sugerem que o estradiol atua diretamente sobre o crescimento, mas não tem relação direta com a secreção de IGF-1, sendo responsável, moderadamente pelo incremento da velocidade do crescimento. (Adan; Couto-Silva 2003).

Figura 1. Esquematização da ativação do eixo hipotálamo-hipofisário-gonadal para produção hormonal feminina



Referência: Costa VHS. Fisiologia Feminina. Acesso em: http://pt-br.infomedica.wikia.com/wiki/Fisiologia_Feminina no dia 10 de maio de 2014 às 12:21 (Adaptado)

No sexo feminino a puberdade se inicia mais precocemente em comparação ao sexo masculino, cerca de um a dois anos, em média. O primeiro sinal puberal nas meninas é a telarca, que consiste no desenvolvimento do broto ou botão mamário; assim como é marcante o desenvolvimento gonadal, culminando na maturação reprodutiva completa nessa fase. Essa maturação sexual é avaliada através dos estágios de Tanner (Figura 2) obtidos através do exame físico, podendo variar desde Estágio 1, infantil, até o 5, fase adulta, levando em consideração os pelos pubianos e o desenvolvimento das mamas. O início da puberdade (M2) coincide com o início do estirão puberal em sua fase de aceleração, atingindo o máximo da velocidade de crescimento em M3 e desacelerando em M4, momento em que geralmente ocorre a menarca, primeira menstruação. Os ciclos iniciais da adolescente podem ser anovulatórios, apresentando portanto certa irregularidade nos primeiros dois a quatro anos. (Lourenço; Queiroz 2010)

Figura 2. Estadio de desenvolvimento de mamas e pelos pubianos femininos segundo Marshall e Tanner



III. 2. PUBERDADE PRECOCE

Em alguns indivíduos é observado que a puberdade pode se manifestar prematuramente, na maioria dos casos, devido à ativação precoce do eixo hipotálamo-hipofisário-gonadal (Lebrethon; Bourguignon 2000, p.394), levando ao aparecimento dos caracteres sexuais secundários, à aceleração do crescimento linear e da maturação óssea e redução da estatura final. Quando o eixo está ativado, diz-se que a Puberdade Precoce é Central (PPC), podendo estar associada a uma lesão do sistema nervoso central, mais frequente em meninos, ou ser idiopática (PPCI), como comumente descrito em meninas. Quando não há ativação do eixo, ela é dita Periférica (PPP) ou Pseudopuberdade Precoce e pode estar associada a patologias primárias das gônadas ou das suprarrenais (Adan; Couto-Silva 2003).

Segundo Adan e Couto-Silva (2003), a puberdade precoce central (PPC) é rara, com incidência 1:5.000 – 1:10.000 habitantes, sendo mais comum no sexo feminino, prevalecendo os casos idiopáticos (69 a 98%). No quadro 1 são descritas as principais etiologias envolvidas nessa desordem.

Quadro 1: Etiologia da puberdade precoce central

Sem anormalidades no SNC

- Idiopática
- Causas genéticas
- Mutação ativadora nos genes KISS1 e KISS1R
- Mutação inativadora no gene MKRN3
- Secundário à exposição crônica a esteroides sexuais
- Exposição a desreguladores endócrinos

Com anormalidades no SNC

- Hematoma hipotalâmico
- Tumores: astrocitomas, craniofaringeoma, ependimoma, glioma óptico ou hipotalâmico, adenoma secretor de LH, pinealoma, neurofibroma, disgerminoma
- Malformações congênitas: cisto supratentorial, cisto aracnoide, displasia septo-óptica, hidrocefalia, espinha bífida, malformação vascular, meningomielocelo, neuro-hipófise ectópica, duplicação hipofisária
- Doenças Adquiridas: infecções e processos inflamatórios do SNC, radiação do SNC, quimioterapia, asfixia perinatal, trauma craniocefálico

SNC: Sistema Nervoso Central

Na definição clássica de Puberdade Precoce (PP), os primeiros sinais clínicos aparecem antes de 8 anos em meninas e de 9 anos em meninos. Considera-se ainda, a menarca antes de 9-10 anos como critério adicional (Adan, 2003; Couto-Silva, 2003; Partsch et.al. 2001). Recentemente, houve proposta de revisão desses critérios para 7 anos como limite inferior para o desenvolvimento puberal normal em meninas brancas e 6 anos em negras, com base em um estudo com crianças americanas (Lebrethon; Bourguignon 2000, p.394). Esta proposta, entretanto, causou grande polêmica na comunidade científica mundial que optou por manter os limites de normalidade naqueles anteriormente estabelecidos pela literatura, conquanto reconhecesse as diferenças relacionadas aos grupos raciais.

Além disso, estudos nos EUA mostraram que existem diferenças étnicas e raciais no que se refere à maturação puberal e menarca. Observou-se que meninas negras apresentavam antecipação no desenvolvimento dos seios, pelos pubianos e menarca em comparação às meninas brancas. De

acordo com o Bogalusa Heart Study, as meninas negras experimentaram menarca em média 3 meses antes das meninas brancas (12,3 e 12,6 respectivamente) e durante 20 anos de estudos, a média de idade de menarca reduziu 9,5 meses entre negras (Karapanou; Papadimitriou 2010).

Essa diferença racial se deve não só aos fatores genéticos, mas também ao fato de que meninas negras apresentam maior resposta de insulina à glicose e os níveis de IGF-1 (Fator de crescimento insulina-símile 1) estão associados à maturação do esqueleto axial e sexual em comparação a meninas brancas. A insulina afeta a puberdade através do estímulo ao eixo hipotálamo-hipofisário-gonadal, aumentando a frequência e a amplitude dos impulsos de GnRH e atuando na secreção de hormônios sexuais. Em resposta a isso, a insulina estimula as células ovarianas, aumentando a produção dos hormônios que atuam sobre a hipófise, sensibilizando as gonadotropinas ao GnRH (Casazza et al. 2008).

É importante notar que o diagnóstico da PP se dá pela análise das informações oriundas de três campos investigativos: clínico, laboratorial e de imagem. No primeiro, deve-se considerar o aparecimento dos caracteres sexuais secundários, a velocidade com que progridem os estágios de Tanner e também os achados na curva de crescimento, pois esses pacientes apresentam velocidade de crescimento aumentada para idade, o que corrobora o diagnóstico e interfere na conduta terapêutica. Na segunda etapa, utilizam-se as dosagens de esteroides sexuais; de gonadotropinas, sendo o “padrão-ouro” o teste de estimulação de GnRH; por fim, podem ser realizados exames adicionais como função tireoidiana, dosagem de 17α -OH progesterona e determinação de gonadotrofina coriônica (hCG), a fim de excluir causas secundárias de PP. E finalmente, na terceira etapa, são realizadas ultrassonografia pélvica, idade óssea e tomografia computadorizada ou preferencialmente, ressonância nuclear magnética (RNM) da região hipotálamo-hipofisária (Adan; Couto-Silva 2003).

A PPCI pode apresentar várias evoluções clínicas. Em 60% dos casos, se não tratada, vai apresentar redução estatural e menarca antes de 10 anos, em decorrência da secreção regular e progressiva do estradiol, havendo indicação portanto de bloqueio puberal. Em 10% dos casos, ocorre regressão espontânea dos sinais clínicos e da secreção hormonal, considerada apenas ativação temporária do eixo. No restante dos casos (30%), as características sexuais apresentam evolução lenta, o que não acarretará comprometimento estatural e menarca precoce. Vale ressaltar que nos casos de telarca precoce isolada (TPI), o principal diagnóstico diferencial, é importante vigilância periódica, pois 4 a 18% dos casos podem progredir para PPCI (Adan; Couto-Silva 2003).

Inúmeros são os fatores que influenciam no desencadeamento da puberdade. Importantes evidências têm sido apontadas para a influência genética na ocorrência desses eventos, devido a indícios como: idade concordante entre menarca da mãe e filha, semelhanças entre os grupos étnicos e mesma idade para eventos puberais entre gêmeos monozigóticos. (Macedo et al, 2014). Outros fatores apontados como influenciadores na ocorrência da menarca são: características geográficas,

socioeconômicos, hábitos alimentares, Índice de Massa Corporal (IMC). (Karapanou; Papadimitriou 2010)

Estudos vêm apontando candidatos possíveis para determinação da puberdade como os genes envolvidos na modulação secretória do GnRH, principalmente o sistema KISS1 e KISS1R, neuropeptídeos e fatores metabólicos (leptina) e mais recentemente o envolvimento do gene MKRN3. (Adan 2003; Couto-Silva 2003; Macedo et al, 2014) A mutação ativadora em heterozigose do gene que codifica o receptor de kisspeptina (KISS1R) foi identificado em paciente com diagnóstico de PPC idiopática e outras mutações no gene da kisspeptina (KISS1) também foram encontrados, porém modificações isoladas nesses genes são causas raras dessa desordem. A alteração inativadora no gene MKRN3 é considerada uma herança autossômica dominante de transmissão paterna, pois o alelo materno é silenciado. O produto desse gene vai participar da degradação proteica por processo de ubiquitinação, porém ainda não se sabe qual é esse mecanismo exato (Macedo et al 2014).

Durante o século 20 devido à melhora das condições socioeconômicas e de saúde das populações dos países industrializados foi observado o início mais precoce da puberdade em crianças, levando à redução na idade da menarca. Estudos mostram que meninas que apresentam condições socioeconômicas favoráveis apresentam antecipação da puberdade em relação àquelas com nível socioeconômico mais baixo. Isso se deve aos hábitos alimentares e variações na ingestão de nutrientes e de calorias. A qualidade dos alimentos ingeridos também influencia no desencadeamento da puberdade (Karapanou; Papadimitriou 2010).

Novos trabalhos sugerem que a relação entre a massa de gordura corporal e o início da puberdade está associada a síntese de leptina pelos adipócitos, acarretando aceleração da maturação do tecido e a função reprodutiva. Os adipócitos apresentam capacidade de sintetizar e liberar peptídeos e não peptídeos, expressar fatores, mobilizar e depositar colesterol, retinóides e triglicérides; devido a isso, eles conseguem interagir com outros órgãos e outras células adiposas. Todo esse arsenal funcional faz do adipócito um órgão endócrino e a leptina como um sinalizador do estado nutricional do organismo. (Vitalle al 2003)

III. 3. PUBERDADE PRECOCE NA BAHIA

É importante entender como se dá a interação entre fatores raciais e condições socioeconômicas na determinação e manuseio da PP no mundo, para assim fazer uma análise dessa dinâmica na Bahia, estado que se caracteriza por intensa miscigenação racial, refletida na predominância do grupo racial mulato (Aguiar et al. 2005), além de grandes disparidades econômicas entre as classes sociais, típicas de um país em desenvolvimento como o Brasil.

Estudos realizados, identificaram que na Bahia o tempo médio entre o aparecimento dos sinais clínicos de PP e a procura por assistência médica é muito longo, em torno de um ano e três meses. Esse atraso justifica o fato de que 15% das meninas apresentaram menarca antes ou ao iniciar o tratamento, o que certamente pode ter comprometido o prognóstico estatural dessas crianças. Acredita-se que o atraso médio de tempo para início do tratamento (0,7 ano) se deu em função de dificuldades para realização dos exames, principalmente os métodos de imagem, que visam excluir a possibilidade de lesões intracranianas como originadores da PPC. Apesar disso, a adesão ao tratamento, uma vez estabelecida o diagnóstico, foi de quase 100% (Aguiar et al. 2005).

III. 4. TRATAMENTO DA PUBERDADE

O tratamento da puberdade precoce é realizado através da administração de análogos de GnRH, que após um período curto de ação estimulatória, agem bloqueando a secreção hipofisária de gonadotropinas. Esse peptídeo sintético se liga de forma estável e prolongada aos receptores na hipófise, competindo com o GnRH endógeno, sendo, assim, mais resistentes à degradação proteolítica, aumentando sua meia-vida, dessensibilizando e reduzindo os receptores do GnRH na hipófise. (Adan 2003; Couto-Silva 2003, Macedo et al 2014). São vários os produtos disponíveis no mercado conforme o Quadro 2, mas no estado da Bahia, são utilizados pelo programa governamental o acetato de leuprolida (intramuscular, 3,75mg mensal ou 11,25mg trimestral) e a goserelina (subcutâneo, 3,6mg mensal ou 10,8mg trimestral).

No acompanhamento dessas pacientes sob tratamento, é importante a realização da avaliação semestral da idade óssea e a dosagem de gonadotropinas e esteroides sexuais após 12 horas de administração do fármaco, a fim de evitar fenômeno de escape. Dá-se preferência às formas de ação prolongada das medicações, pois o intervalo entre as doses são mensais, favorecendo a aderência ao tratamento. A seleção adequada das crianças a serem tratadas é fundamental para melhora do prognóstico estatural, porém em alguns casos, mesmo sem o risco de comprometimento estatural, o tratamento deve ser implementado para minimizar o impacto psicológico. Por outro lado, a idade para suspensão do tratamento é controverso, sugerindo-se descontinuação do tratamento, no sexo feminino, ao se atingir a idade óssea de 12-12,5 anos (Adan; Couto-Silva 2003).

Quadro 2. Principais análogos de GnRH utilizados para tratamento de puberdade precoce

Drug	Formulation and Usually Recommended Dose	Side Effects and Cautions
For treatment of central or gonadotropin-dependent precocious puberty		
Depot GnRH agonists†		
Overview		Local side effects include pain, erythema, inflammatory reaction, sterile abscess, implant-site reaction; other side effects include headaches and menopausal-like symptoms (hot flushes, asthenia); decreased bone density during treatment but no long-term impairment documented after treatment is discontinued
Leuprorelin leuprolide (Enantone [Takeda], Lupron Depot [TAP], Lupron Depot-PED [TAP]‡)	4-wk and 12-wk preparations (subcutaneous or intramuscular); United States — 0.3 mg/kg of body weight every 4 wk (1-mo depot); Europe — 3.75 mg every 4 wk (4-wk depot) or 11.25 mg every 12 wk (12-wk depot)	
Triptorelin (Decapeptyl [Ipsen, Ferring], Gonapeptyl [Ferring])§	4-wk and 12-wk preparations (intramuscular); Europe — 3.00–3.75 mg every 4 wk (1-mo depot) or 11.25 mg every 12 wk (3-mo depot)	
Goserelin (Zoladex [AstraZeneca], 3.6 mg or 10.8 mg)	4-wk and 12-wk implants	
Histrelin (Supprelin LA [Indevus]‡)	12-mo implants United States — 50-mg implant every 12 mo	
Rapid-acting GnRH agonists — buserelin, deslorelin, histrelin, leuprorelin, leuprolide, nafarelin, triptorelin	Nasal spray or subcutaneous injections 1–3 times daily	Difficulties with compliance; use usually limited to patients with sterile abscesses from depot injections
For treatment of peripheral or gonadotropin-independent precocious puberty		
Aromatase inhibitors		
Testolactone (Teslac [Bristol-Myers Squibb])	40 mg/kg of body weight/day orally, 4–6 times daily	Data from small, uncontrolled trials in McCune–Albright syndrome; also used in association with spironolactone for familial male-limited precocious puberty ³⁷
Letrozole (Femara [Novartis])	2.5 mg orally once daily	Menopause-like symptoms; data from small, uncontrolled trial in McCune–Albright syndrome ³⁸
Anastrozole (Arimidex [AstraZeneca])	1 mg orally once daily	Data from case reports
SERM — Tamoxifen (Nolvadex [AstraZeneca])	20 mg orally once daily	Data from small, uncontrolled trials in McCune–Albright syndrome ³⁹
Androgen-synthesis inhibitor — ketoconazole (Nizoral [Janssen-Cilag])	20 mg/kg of body weight/day orally	Side effects include liver toxicity and adrenal deficiency; data from small, uncontrolled trials in familial male-limited precocious puberty ⁴⁰

Copiado de Carel JC; Leger J, M.D. Precocious Puberty. N Engl J Med 358;22 May 29, 2008

A proposta de realização do presente estudo é relevante devido ao grande risco de mulheres com relato de PP não tratada desenvolverem doenças na fase adulta como câncer de mama, obesidade e aborto espontâneo (Karapanou; Papadimitriou 2010). Agregar elementos esclarecedores sobre o tema no nosso estado pode proporcionar um diagnóstico mais precoce para que o tratamento seja mais efetivo, levando a um melhor prognóstico estatural. Além disso, pode servir como alerta para o Estado, a fim de que trabalhos educativos sejam desenvolvidos junto à população para instruir tanto a família como os jovens, promovendo uma mudança positiva na abordagem e enfrentamento desse distúrbio.

IV. METODOLOGIA

Trata-se de estudo do tipo coorte retrospectivo longitudinal, no qual foram analisados 235 prontuários de pacientes do sexo feminino que preencheram os critérios de Puberdade Precoce Central Idiopática admitidas no Programa Estadual de Medicamentos de Alto Custo (PEMAC) na Bahia para tratamento com análogos de GnRH (GnRHa). Essa amostra foi selecionada a partir de uma população de 335 pacientes atendidos nos anos de 2011 e 2012 que foram ou estão sendo tratados no CEDEBA, onde estão centralizados os programas relacionados aos distúrbios endócrinos. Desses pacientes 129 pacientes eram referentes ao ano de 2011 e 106 ao ano de 2012.

Os dados foram coletados retrospectivamente através de um formulário de avaliação (Anexo 1) por um único observador que teve acesso aos prontuários arquivados no CEDEBA referentes aos pacientes dos anos acima mencionados. Nessa ficha estavam presentes as seguintes variáveis:

Contínuas:

- Idade de início da puberdade e das suas manifestações clínicas: telarca, pubarca e menarca;
- Avaliação antropométrica: peso, altura e Índice de Massa Corporal (IMC).

Catégoricas:

- História materna de puberdade precoce: sim, não ou não sabe;
- Grupo racial: branco e não branco, observando as fotos das pacientes seguindo os critérios de Krieger e cols., modificados por Azevedo, baseando na cor e tipo de cabelo e conformação dos lábios e nariz (Krieger et al. 1965, p.115). Os pacientes que apresentavam características de mulatos e seus subgrupos e negros foram incluídos no grupo não brancos.
- Renda familiar, classificada em quatro grupos: ≤ 1 salário mínimo, de 2 a 5 salários mínimos, 6 a 9 salários mínimos ou ≥ 10 salários mínimos;
- Escolaridade materna, classificada em 4 grupos: Grupo 1: não alfabetizado ou com ensino fundamental incompleto, Grupo 2: Ensino Fundamental completo ou ensino médio incompleto, Grupo 3: Ensino médio completo ou nível superior incompleto e Grupo 4: Ensino superior completo.
- Adesão ao tratamento: sim ou não. No estudo, considerou-se como adesão a realização de 90% ou mais das injeções programadas.

Avaliou-se assim, a idade média ao início da Puberdade Precoce (PP) e suas manifestações clínicas (pubarca, menarca e telarca) na população acessível e sua eventual associação com o grupo racial e a existência de história materna de PP, assim como a associação entre o nível socioeconômico e cultural em relação à adesão ao tratamento.

O estudo foi aprovado pelos Comitês de Ética em Pesquisa da Faculdade de Medicina da Bahia, UFBA, e do CEDEBA/SESAB. (Anexo 2)

IV.1. CRITÉRIOS DE INCLUSÃO

Foram incluídas todas as pacientes do sexo feminino matriculadas no Programa Estadual de Medicamentos de Alto Custo (PEMAC) para puberdade precoce, nos anos de 2011 e 2012, cujos caracteres sexuais secundários surgiram antes dos 8 anos de idade cronológica e cujos exames laboratoriais como: concentrações basais de LH elevadas ou púberes (de acordo com o método imunofluorético indicado), razão pico de LH/pico de FSH > 1 ao teste de GnRH; aumento do estradiol para níveis púberes; idade óssea evidenciando avanço ≥ 2 anos; além de TC ou RNM do SNC sem evidências de lesões orgânicas foram compatíveis com o diagnóstico de puberdade precoce central idiopática (PPCI).

IV.2. CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO

Foram excluídos do estudo a partir do banco de dados do Programa, numa primeira etapa, pacientes com diagnósticos de: puberdade precoce sem risco de comprometimento da estatura final ou menarca precoce (n=18), idade normal de início da puberdade (n=3), puberdade precoce tratada previamente com medroxiprogesterona (n=5), avanço de idade óssea impeditivo de bloqueio puberal (n=5), hiperplasia congênita de suprarrenal (n=4); puberdade avançada/acelerada (n=24); puberdade precoce central orgânica (n=9); puberdade normal associada à baixa estatura ou deficiência de GH (n=2); e por fim, pacientes do sexo masculino (n=30).

Numa segunda etapa, foram excluídos outros pacientes (ver em Resultados), cujos diagnósticos foram revistos na análise dos prontuários propriamente ditos e que se enquadravam nos critérios de exclusão acima apresentados.

IV.3. ANÁLISE ESTATÍSTICA

Mesmo sabendo tratar-se de estudo com amostra de conveniência ou casuística de um serviço, e reconhecendo que os métodos da inferência estatística se aplicam apenas à análise de resultados obtidos a partir de amostra aleatória optou-se pela análise estatística dos dados, assumindo que a população estudada é representativa do estado da Bahia e das distintas camadas sociais que o compõem.

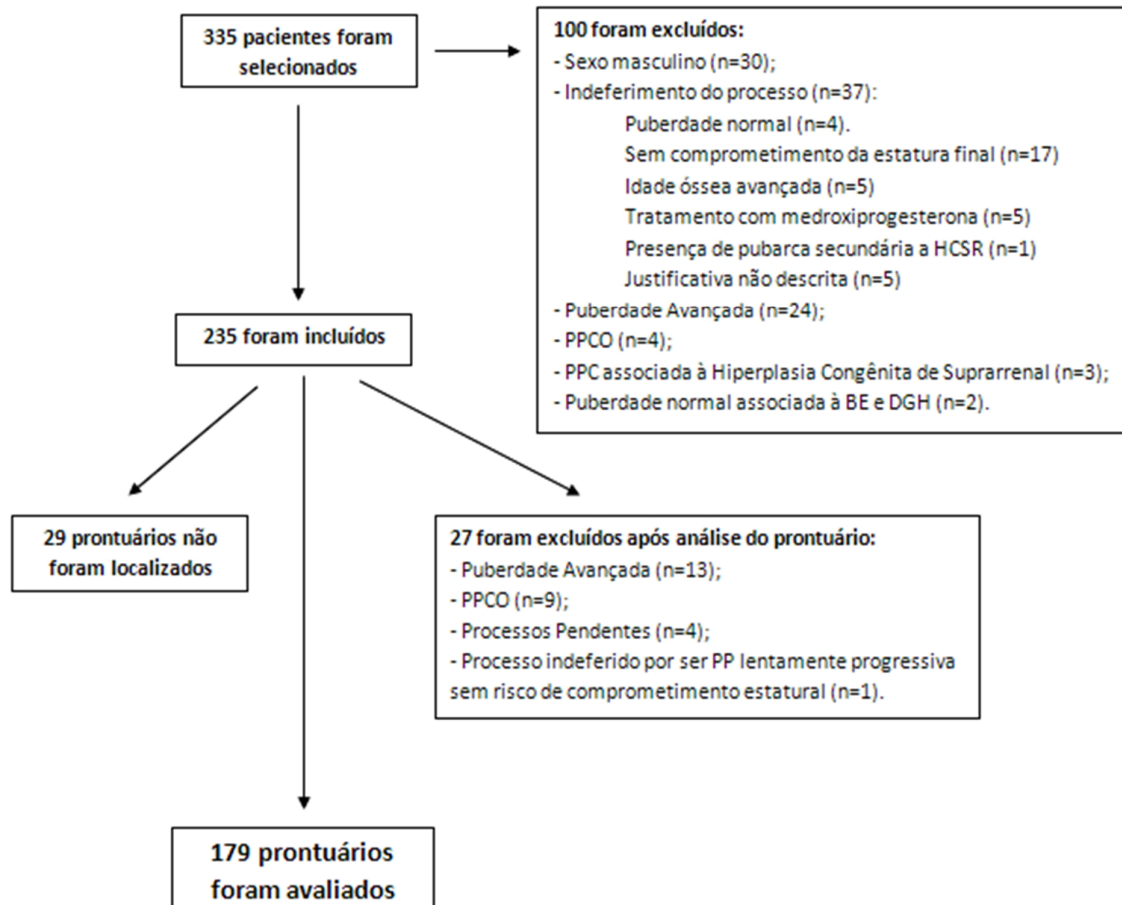
Foi realizada a análise descritiva, sendo as variáveis contínuas expressas em média \pm desvio-padrão e as categóricas em frequências e proporções. O teste do qui-quadrado ou teste exato de Fisher (para amostras e valores esperados menores que 5) foram utilizados, quando necessários. O

SPSS versão 10.0 foi utilizado para os cálculos estatísticos. $P < 0,05$ foi definido como estatisticamente significativa.

V. RESULTADOS

Após a exclusão inicial de 100 pacientes que não preencheram os critérios de entrada no presente estudo, foram selecionados 235 prontuários para coleta de dados correspondentes aos anos de 2011 e 2012. Destes, 29 prontuários não foram localizados e outros 27 excluídos. Assim, foram efetivamente avaliados 179 prontuários.

Figura 3. Seleção da amostra e prontuários avaliados



V.1. CARACTERÍSTICAS DEMOGRÁFICAS

A amostra foi composta predominantemente por meninas do grupo racial não branco (n=134, 75,7%) em detrimento da população de meninas brancas (n=43, 24,3%). Em duas pacientes, essa informação não constava devido à ausência de foto no prontuário, sendo portanto excluídas da análise. As meninas eram procedentes de forma equivalente tanto da capital (n=90, 50,3%), quanto do interior (n=89, 49,7%).

Nos processos avaliados, a história familiar negativa de puberdade precoce (n=142, 79,3%), foi muito semelhante entre os grupos não brancos (n=105, 82,7%) e branco (n=37, 86,1%). Apenas 29

pacientes (16,2%) referiram puberdade precoce familiar, sendo 23 pacientes não brancas (18%) e seis brancas (14%). Este antecedente foi mais presente em genitora (n=13), porém também houve relatos em prima, tia e irmã. Em sete casos, esta informação estava ausente (3,9%), pois se referiam a crianças ou adotadas (n=2) ou cujos responsáveis não sabiam informar (n=3) ou não constava foto no prontuário (n=2). A menarca materna foi informada em 169 pacientes, tendo ocorrido, em média, aos $12,1 \pm 1,5$ anos.

Tabela 1. História familiar de PPCI segundo o grupo racial em 171 meninas com diagnóstico de puberdade precoce central idiopática, nos anos de 2011-2012.

	Branco (n=43)	Não Branco (n=128)	P
História familiar negativa	37	105	0,557
História familiar positiva	6	23	-

Tabela 2. Apresentação das 23 meninas no estado da Bahia com história familiar de puberdade precoce central idiopática, nos anos de 2011-2012

Paciente	Grupo racial	Idade de início da PP	Menarca precoce	História familiar
n° 01	Não branco	7,0 anos	Sim (8,3 anos)	Tia e Prima
n° 02	Não branco	6,0 anos	Sim (8,8 anos)	Tia
n° 03	Não branco	6,2 anos	Não	Prima
n° 04	Branco	7,1 anos	Não	Mãe (10 anos)
n° 05	Não branco	6,0 anos	Não	Tia e Mãe (10 anos)
n° 06	Não branco	7,0 anos	Não	Tia e Mãe (10 anos)
n° 07	Não branco	6,5 anos	Não	Mãe (10 anos)
n° 08	Branco	6,3 anos	Não	Prima
n° 09	Branco	7,3 anos	Não	Irmã
n° 10	Não branco	6,0 anos	Sim (8,1 anos)	Prima
n° 11	Não branco	7,6 anos	Não	Mãe (10 anos)
n° 12	Não branco	5,0 anos	Não	Mãe (9,5 anos)
n° 13	Não branco	7,9 anos	Não	Mãe

Continua

Tabela 2. Continuação

Paciente	Grupo racial	Idade de início da PP	Menarca precoce	História familiar
n° 14	Não branco	7,9 anos	Não	Prima
n° 15	Branco	8,0 anos	9,0 anos	Parentes Paternos
n° 16	Não branco	7,0 anos	Não	Mãe (10 anos)
n° 17	Branco	7,0 anos	Não	Tia e Mãe (9,5 anos)
n° 18	Não branco	7,7 anos	Não	Mãe (8 anos)
n° 19	Não branco	6,0 anos	Não	Mãe (9 anos)
n° 20	Não branco	7,9 anos	Não	Tia
n° 21	Não branco	6,6 anos	Não	Prima
n° 22	Branco	7,0 anos	Não	Irmã e Mãe (9 anos)
n° 23	Não branco	7,0 anos	Não	Tias
n° 24	Não branco	6,8 anos	Não	Pai
n° 25	Não branco	7,8 anos	Não	Irmã
n° 26	Não branco	7,8 anos	Não	Irmã
n° 27	Não branco	5,0 anos	7,1 anos	Prima
n° 28	Não branco	7,0 anos	Não	Mãe (9 anos)
n° 29	Não branco	8,1 anos	9,2 anos	Mãe (10 anos)

V.2. CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS

Globalmente, a média de idade de início da puberdade foi de $6,7 \pm 1,4$ anos. Todas as crianças apresentaram telarca ($n=179$), sendo importante ressaltar que, em duas delas, havia referência de telarca ao nascimento, sendo portanto excluídas desta análise; a pubarca surgiu aos $7,0 \pm 1,4$ anos em 151 meninas e a menarca aos $8,1 \pm 1,2$ anos em apenas 17 meninas.

Além disso, das pacientes avaliadas, 38 (21,2%) apresentaram a pubarca como primeiro sinal puberal, apresentando média de idade de $6,1 \pm 1,2$ anos para aparecimento do caractere. Observou-se que, segundo o grupo racial, esse sinal foi mais precoce nas meninas não brancas ($n=25$, $5,8 \pm 1,2$ anos) em relação às brancas ($n=13$, $6,7 \pm 0,9$ anos) ($p=0,036$). Dentre o grupo que apresentou esse sinal, as meninas não brancas ainda apresentaram o IMC maior ($20,2 \pm 4,0$ kg/m²) do que as brancas ($19,7 \pm 2,7$ kg/m²), como representado na Tabela 3 e 4. Porém, é importante ressaltar que a telarca constituiu o principal sinal da puberdade mesmo em pacientes não brancas.

Tabela 3. Características iniciais da puberdade em 177 meninas com diagnóstico de puberdade precoce central idiopática no estado da Bahia, anos de 2011-2012

	Telarca	Pubarca
Branco	30	13
Não branco	109	25

Na consulta que antecedeu o início do tratamento as crianças apresentavam idade de $8,4 \pm 1,0$ anos, peso (escore z) de $3,1 \pm 2,5$ DP (-2,6 – 13,6), estatura (escore z) de $2,2 \pm 1,3$ DP (-2,1 – 5,9), IMC de $18,5 \pm 3,3$ kg/m² e idade óssea $10,7 \pm 1,2$ anos. O tempo transcorrido entre o aparecimento dos sinais da puberdade e o início do tratamento foi de $1,7 \pm 1,1$ ano (0,6 – 2,8 anos). Já o avanço de idade óssea, que consiste na diferença entre a idade óssea e a idade cronológica na última consulta antes do tratamento foi de $2,3 \pm 1,0$ anos (Tabela 2).

Segundo o grupo racial, foi observado que a telarca (n=179) consistiu no primeiro sinal da puberdade, se iniciando mais precocemente nas meninas não brancas (n=133) aos $6,7 \pm 1,4$ anos em comparação com as brancas (n=42) aos $7,1 \pm 1,3$ anos (p=0,094). O segundo caractere sexual mais frequente foi a pubarca (n=149), com início mais precoce nas não brancas (n=115) aos $6,9 \pm 1,3$ anos comparado com as brancas (n=34) aos $7,3 \pm 0,9$ anos. A menarca (n=17), como esperado, foi o menos frequente dos sinais, sendo mais prevalente nas não brancas (n=16) aos $8,1 \pm 1,2$ em comparação com as brancas (n=1) aos 9 anos. Os dados estão apresentados na tabela 3, sendo que 2 pacientes foram excluídas da análise devido a presença de telarca ao nascimento. Trinta e oito meninas (21,2%) apresentaram a pubarca como primeiro sinal da puberdade, sendo que 25 delas (65,8%) são não brancas.

Na consulta que antecedeu o início do tratamento, as meninas não brancas eram mais jovens ($8,4 \pm 1,0$ anos) do que as brancas ($8,6 \pm 1,2$ anos). Entretanto, as idades ósseas foram semelhantes, avaliadas respectivamente em $10,8 \pm 1,2$ e $10,6 \pm 1,2$ anos, nas brancas e não brancas. O avanço da idade foi maior no grupo das meninas não brancas sendo de $2,4 \pm 1,0$ anos em comparação com as meninas brancas $2,0 \pm 0,9$ anos (p=0,014). No tocante à estatura inicial (escore z), as pacientes brancas eram menores ($1,9 \pm 1,3$ DP) em comparação com o outro grupo ($2,3 \pm 1,2$ DP) (p=0,056). O peso (escore z) era superior nas meninas não brancas ($3,3 \pm 2,6$ DP) em comparação com as brancas ($2,6 \pm 1,9$ DP) (P=0,119). O IMC foi superior nas meninas não brancas ($18,6 \pm 3,5$ kg/m²) em comparação com as meninas brancas ($18,2 \pm 2,4$ kg/m²). A menarca materna ocorreu mais cedo nas meninas não brancas ($12,1 \pm 1,5$ anos) em comparação com as meninas brancas ($12,3 \pm 1,5$ anos). Em relação ao tempo decorrido entre o aparecimento dos sinais e a última consulta antes de começar o tratamento, foi maior nas meninas não brancas sendo de $1,7 \pm 1,1$ anos em comparação com as meninas brancas $1,6 \pm 1,0$ anos (Tabela 5).

Tabela 4. Características clínicas ao diagnóstico de puberdade precoce central idiopática de 177 meninas no estado da Bahia, nos anos de 2011-2012

Variável	Média ± DP (limites)
Início da PP, anos	6,7 ± 1,4 (0,3 – 9,0)
Telarca, anos	6,8 ± 1,4 (0,3 – 9,0)
Pubarca, anos	7,0 ± 1,3 (2,0 – 9,2)
Menarca, anos	8,1 ± 1,2 (5,3 – 9,5)
Idade cronológica, anos	8,4 ± 1,0 (2,8 – 10,5)
Idade óssea	10,7 ± 1,2 (4,1 – 14)
Estatura inicial, escore z	2,2 ± 1,3 (-2,1 – 5,9)
Peso, escore z	3,1 ± 2,5 (-2,6 – 13,6)
IMC	18,5 ± 3,3 (12,4 - 33,2)
Idade da menarca materna, anos	12,1 ± 1,5 (8 – 16)
Tempo transcorrido entre surgimento dos sinais puberais e tratamento, anos	1,7 ± 1,07 (-0,6 - 8,6)
Avanço de idade óssea, anos	2,3 ± 1,0 (-0,5 – 5,6)

Tabela 5. Características clínicas segundo o grupo racial de 177 meninas com puberdade precoce central idiopática, no estado da Bahia, nos anos de 2011-2012

	Branco (n=43)		Não branco (n=134)		P
	Média	(n)	Média	(n)	
Telarca, anos	7,1 ± 1,3	42	6,7 ± 1,4	133	0,094
Pubarca, anos	7,3 ± 0,9	34	6,9 ± 1,3	115	0,150
Menarca, anos	9,0 ± 0,0	1	8,1 ± 1,2	16	0,470
Idade cronológica, anos	8,6 ± 1,2	43	8,4 ± 1,0	134	0,172
Idade óssea, anos	10,6 ± 1,17	43	10,8 ± 1,2	134	0,429
Estatura inicial, escore z	1,9 ± 1,3	43	2,34 ± 1,2	134	0,056
Peso, escore z	2,6 ± 1,9	43	3,3 ± 2,6	134	0,119
IMC	18,2 ± 2,4	43	18,6 ± 3,5	134	0,463
Idade da menarca materna, anos	12,3 ± 1,5	43	12,1 ± 1,5	125	0,443

Continua

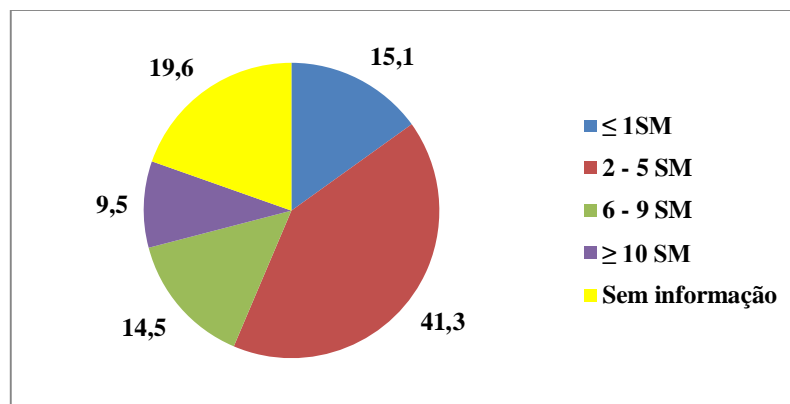
Tabela 5. Continuação

	Branco (n=43)		Não branco (n=134)		P
	Média	(n)	Média	(n)	
Tempo transcorrido entre surgimento dos sinais puberais e tratamento, anos	1,56 ± 1,0	43	1,7 ± 1,1	134	0,399
Avanço de idade óssea, anos	2,0 ± 0,9	43	2,4 ± 1,0	134	0,014
IMC (Meninas que iniciaram puberdade com pubarca)	19,7 ± 2,7	13	20,2 ± 4,0	25	0,702

V.3. CARACTERÍSTICAS SOCIOECONÔMICA E CULTURAL FAMILIAR

A renda familiar foi estratificada em 4 subgrupos de acordo com o número de salários mínimos, sendo 27 meninas (15,1%) com renda familiar menor ou igual a 1 salário mínimo, 74 (41,3%) de 2 a 5 salários, 26 (14,5%) de 6 a 9 salários e 17 (9,5%) maior ou igual a 10 salários mínimos. Um total de 35 pacientes (19,6%) não apresentavam informações referentes ao nível socioeconômico no prontuário, sendo excluídas da análise. Esses dados estão representados no Gráfico 1.

Gráfico 1. Distribuição das 179 meninas com puberdade precoce central idiopática segundo a renda familiar (número de salário mínimo), no estado da Bahia, nos anos de 2011-2012



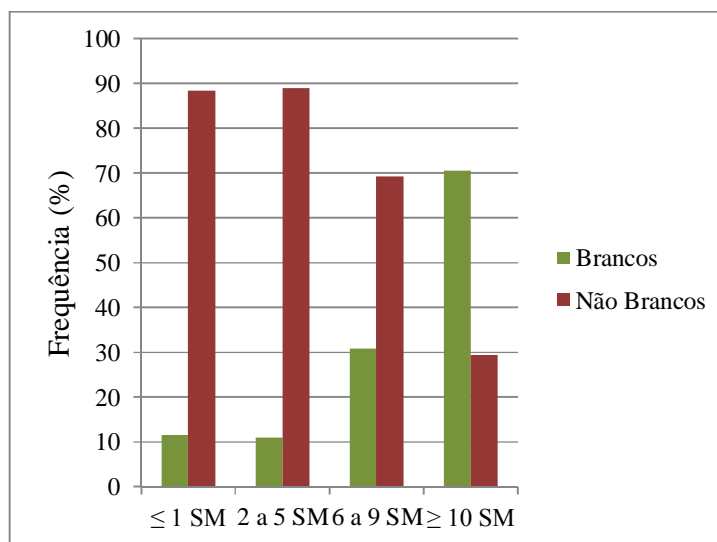
SM: Salário Mínimo

Segundo o grupo racial, foi observado que as três menores faixas salariais predominaram no grupo racial não branco, sendo a frequência maior relacionada à família com renda entre 2 e 5 salários mínimos (n=65, 58,5%). Já a faixa salarial maior ou igual a 10 salários mínimos predominou no grupo de meninas brancas (n=12, 70,6%). As frequências segundo o grupo racial podem ser observadas no Gráfico 2.

Tabela 6. Características socioeconômicas familiares (número de salários mínimos), segundo grupo racial, 144 meninas com puberdade precoce central idiopática, no estado da Bahia, nos anos de 2011-2012

		Branco (n=31)	Não branco (n=111)	P
Renda familiar	≤ 1 salário mínimo	3	23	<0,000
	2 a 5 salários mínimos	8	65	-
	6 a 9 salários mínimos	8	18	-
	≥ 10 salários mínimos	12	5	-

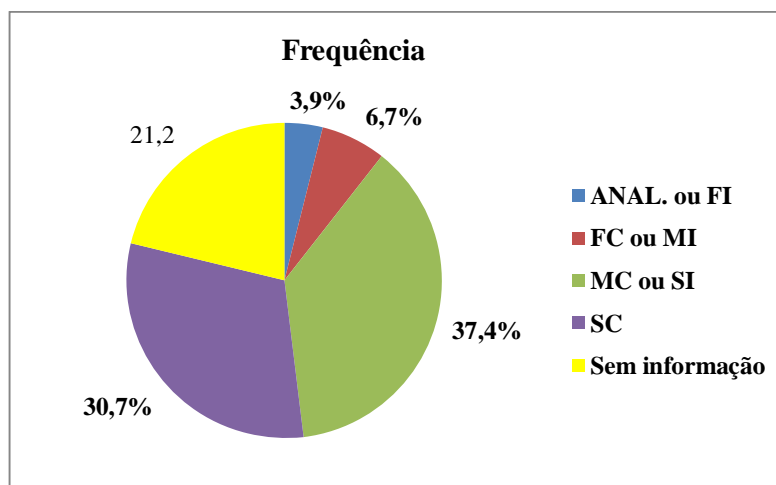
Gráfico 2. Comparação das frequências de renda familiar (número de salários mínimos), segundo o grupo racial



SM: Salário Mínimo

A escolaridade materna também foi estratificada em 4 subgrupos de acordo com a quantidade de anos estudados, sendo que 7 mães (3,9%) eram analfabetas ou apresentavam o curso fundamental incompleto, 12 (6,7%) tinham o fundamental completo ou médio incompleto, 67 (37,4%) médio completo ou superior incompleto, 55 (30,7%) superior completo. Em 38 prontuários (21,2%) não havia registro na anamnese social de tais informações.

Gráfico 3. Distribuição das 179 meninas com puberdade precoce central idiopática segundo a escolaridade materna (anos de estudo), no estado da Bahia, nos anos de 2011-2012



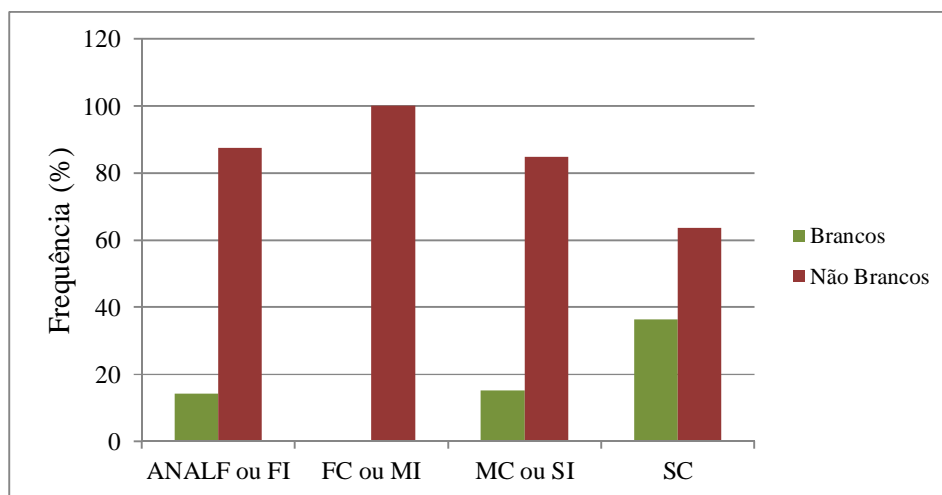
ANALF: analfabeto. FI: Fundamental Incompleto. FC: Fundamental Completo. MC: Médio Completo. MI: Médio Incompleto. SC: Superior

A maior frequência de escolaridade materna foi no subgrupo com ensino médio completo e superior incompleto ($n=66$, 36,9%) sendo maior na raça não branca ($n=56$, 84,8%) em detrimento da branca ($n=10$, 15,2%). A segunda maior frequência foi no subgrupo com ensino superior completo ($n=55$, 30,7%), sendo mais comum no grupo não branco ($n=35$, 63,6%) em comparação com o branco ($n=20$, 36,4%). O terceiro foi o subgrupo com ensino fundamental completo ou médio incompleto ($n=11$, 6,1%), sendo encontradas predominantemente na raça não branca ($n=11$, 100%). A menor frequência foi no subgrupo não alfabetizado ou com fundamental incompleto ($n=7$, 3,9%), sendo também mais comum na raça não branca ($n=6$, 85,7%) em comparação com a raça branca ($n=1$, 14,3%). Ressalta-se que em ambos os grupos raciais os subgrupos de mães com ensino médio completo ou superior incompleto e aquelas com superior completo em conjunto apresentavam frequências elevadas sendo 30 (96,8%) e 91 (84,3%), respectivamente nos grupos branco e não branco. As frequências foram plotadas no gráfico 4.

Tabela 7. Características culturais familiares segundo grupo racial de 139 meninas com puberdade precoce central idiopática, no estado da Bahia, nos anos de 2011-2012

	Branco (n=31)	Não Branco (n=108)	P
Analfabeto ou fundamental incompleto	1	6	0,009
Fundamental completo ou médio incompleto	0	11	-
Médio completo ou superior incompleto	10	56	-
Superior completo	20	35	-

Gráfico 4. Comparação das frequências da escolaridade materna (estudo em anos), segundo o grupo racial em meninas com puberdade precoce central idiopática, no estado da Bahia, nos anos de 2011-2012



ANALF: analfabeto. FI: Fundamental Incompleto. FC: Fundamental Completo. MC: Médio Completo. MI: Médio Incompleto. SC: Superior Completo.

V.4. CARACTERIZAÇÃO SOCIOECONÔMICA E ADESÃO AO TRATAMENTO

Correlacionando-se a adesão e as faixas salariais, foi observada uma distribuição equivalente entre as faixas salariais, variando de 86 a 88% a adesão. No tocando a escolaridade, meninas que apresentavam menor escolaridade materna aderiram 100% ao tratamento, já aquelas cujas mães tinham maior nível educacional, a não adesão ao tratamento correspondeu a 12%. Quanto ao intervalo entre as aplicações das medicações Acetato de Leuprolida ou Goserelina, tanto o tratamento mensal quanto o trimestral apresentaram semelhante adesão, em torno de 80%. Por fim, as meninas

provenientes da capital apresentaram maior adesão, 87%, em detrimento daquelas procedentes do interior (62%). Como apresentado na tabela 8.

É importante salientar que durante a análise estatística, o n amostral, principalmente nos quesitos medicação em uso e local de tratamento, não correspondem ao total populacional, pois em três prontuários não haviam informações sobre o tratamento. Já em relação ao grupo racial, além desses três, mais dois outros prontuários sem foto.

Tabela 8. Análise das condições socioeconômicas e culturais em relação à adesão ao tratamento com análogos de GnRH em meninas com puberdade precoce central idiopática, no estado da Bahia, nos anos de 2011-2012

		Adesão		
		Não	Sim	P
Renda familiar (n=141)	≤ 1 salário mínimo	3	23	<0,000
	2 a 5 salários mínimos	10	63	-
	6 a 9 salários mínimos	3	22	-
	≥ 10 salários mínimos	2	15	-
Escolaridade materna (n=138)	Analfabeto ou fundamental incompleto	0	5	0,009
	Fundamental completo ou médio incompleto	0	12	-
	Médio completo ou superior incompleto	9	57	-
	Superior completo	7	48	-
Medicação em uso (n=176)	Intervalos de 1 mês	24	102	0,428
	Intervalos de 3 meses	7	43	-
Local de tratamento (n=176)	Capital	18	123	< 0,001
	Interior	13	21	-
Grupo racial (n=174)	Branco	7	36	0,847
	Não branco	23	108	-

VI. DISCUSSÃO

O presente estudo objetiva avaliar as características clínicas e demográficas de pacientes do sexo feminino com diagnóstico de puberdade precoce central idiopática (PPCI) tratadas com análogos de GnRH no Centro de Diabetes e Endocrinologia do Estado da Bahia (CEDEBA) e oriundas, de maneira semelhante, tanto da região metropolitana quanto do interior do estado. Observou-se predominância, nessa população, do grupo racial não branco (75,7%) em detrimento do branco, fato que é confirmado pelo senso do IBGE realizado em 2009 que afirma tal tendência na população baiana (76,6%). Este dado reforça a representatividade desta amostra mesmo em se tratando de uma amostra de conveniência ou de casuística de um Serviço; isto muito provavelmente porque o CEDEBA atende a todo o estado da Bahia e pertence ao SUS.

O início da puberdade tem apresentado tendência a ocorrer em idade inferior aos 8 anos de idade, havendo inclusive um estudo pediátrico com 17000 meninas nos Estados Unidos (Lebrethon 2010; Bourguignon 2010) que estabelece como limite inferior de normalidade as idades de sete e seis anos, respectivamente para meninas brancas e não brancas. No presente estudo, a puberdade dita precoce central ocorreu aos $7,1 \pm 1,3$ anos nas meninas brancas e aos $6,7 \pm 1,4$ anos nas não brancas ($p=0,09$), idades muito próximas dos discutíveis novos critérios acima mencionados. Em outro estudo realizado por Adan e Couto-Silva (2003), não houve diferença entre o início da puberdade entre brancos e não brancos, o que é justificado pela intensa miscigenação racial na região Nordeste do Brasil.

A puberdade precoce isossexual, ou seja, características sexuais concordantes com o sexo, tem principalmente como primeiro sinal o desenvolvimento das mamas ou telarca (Macedo et al 2014), fato que foi comprovado no presente estudo, em que 139 meninas (78,5%) apresentaram esse achado aos $6,8 \pm 1,4$ anos.

A estatura (zs) antes do início do tratamento nas meninas brancas foi sensivelmente menor do que nas não brancas, respectivamente, $1,9 \pm 1,3$ e $2,3 \pm 1,2$ DP. Isso pode, em parte, ser justificado pelo fato de que o último grupo demora mais tempo para procurar o serviço médico do que o primeiro, respectivamente, $1,7 \pm 1,1$ e $1,6 \pm 1,0$ ano. Isso se explica pelas características sociais e culturais brasileiras, cujas meninas brancas apresentam comumente níveis socioeconômicos mais elevados, sendo portanto avaliadas mais precocemente.

Nesta perspectiva, o presente estudo destaca a frequência de 17 meninas (9%) com menarca precoce, sendo que 16 delas eram do grupo racial não branco. Ainda que elevada, esta frequência foi inferior àquela descrita por Adan e Couto-Silva (2003) de 15%, mas permanece impeditiva de maior ganho estatural quando o tratamento frenador da puberdade é instituído.

Por outro lado, vale ressaltar que na população avaliada, o tempo médio decorrido entre os primeiros sinais clínicos e o início do tratamento foi de aproximadamente $1,7 \pm 1,1$ ano (0,6 – 2,8 anos), maior do que o encontrado por Adan e Couto-Silva (2003) de $1,3 \pm 0,1$ ano, sendo, portanto, considerado tempo elevado. Esse achado também pode ser a justificativa para o avanço de idade óssea de $2,3 \pm 1,0$ anos. Salienta-se que este avanço foi maior no grupo racial não branco ($2,4 \pm 1,0$ anos) do que no branco ($2,0 \pm 0,9$ anos, $p=0,014$). Todo esse cenário pode ser justificado pelas dificuldades de realização dos exames de imagem para afastar processos expansivos intracranianos como origem da puberdade precoce, sendo esse um reflexo das nossas políticas públicas defasadas, principalmente no tocante a saúde.

Em trinta e oito pacientes foi observado que o primeiro sinal clínico da puberdade foi pubarca, sendo este achado mais comum nas meninas não brancas ($n=25$, 66%) aos $5,8 \pm 1,2$ anos, com IMC mais elevado ($20,2 \pm 4,0$ kg/m²). Em pacientes obesos, observa-se um aumento na produção ovariana e adrenal de andrógenos, apresentando correlação positiva com o IMC, essa correlação é forte no sexo feminino. O tecido adiposo é um reservatório de hormônios (Lordelo et al 2007). Sabe-se que a adiposidade por si só não acelera a idade da menarca, porém ambas apresentam como antecedente comum a hiperinsulinemia sérica. Essa resposta exagerada à insulina pode estar relacionada à puberdade precoce, que se manifesta inicialmente pela pubarca. (Casazza et al. 2008; Nestler 2008) No presente estudo, o peso (score z) foi mais elevado no grupo racial não branco ($3,3 \pm 2,6$ DP) em comparação com o branco ($2,6 \pm 2,6$ DP). Além disso, o sobrepeso está relacionado ao avanço de idade óssea, que no presente estudo também foi maior no grupo racial não branco, conforme descrito anteriormente.

Ainda com relação às características clínicas, é digna de registro a frequência elevada de puberdade precoce familiar ($n=29$, 16.2%), em particular, no binômio mãe-filha. Estudos genéticos que incluam a pesquisa do gene MKRN3 recentemente identificado em crianças brasileiras (Macedo et al 2014).

No que se refere às características socioeconômicas da população avaliada, como esperado, as três faixas salariais inferiores predominaram no grupo racial não branco. A faixa salarial mais elevada (≥ 10 salários-mínimos) predominou no grupo racial branco, ou seja, entre as brancas, 39% encontravam-se neste grupo, contra apenas 4,5% das meninas não brancas.

Baixa condição socioeconômica é uma realidade na Bahia, considerado um estado demasiadamente desigual e pobre, apesar da evidente redução quantitativa dessa pobreza devido às políticas sociais e bom desempenho macroeconômico recente. (Castro Neto; Alves 2011). Vale ressaltar que essa baixa condição socioeconômica encontrada está relacionada com a população não branca, que de fato apresenta rendimentos-hora pelo menos 20% inferiores aos brancos e, no total,

40% menores. Observa-se entretanto, uma melhora desses dados estatísticos, entre os anos de 1999 e 2009.

Na avaliação da escolaridade materna, observou-se que 68% da população estudada, independente do grupo racial, apresenta bom nível de escolaridade (médio completo ou superior incompleto e superior completo). Em outros 21%, esta informação não estava disponível na anamnese social e, portanto, comprovadamente apenas, em torno de 10% das mães apresentavam baixa escolaridade. Observou-se que 97% das mães de meninas brancas e 84% de crianças não brancas pertenciam aos dois níveis superiores de escolaridade adotados no presente estudo. Este dado não reflete evidentemente a escolaridade média da população baiana e indica que o alerta quanto à questão da puberdade precoce está diretamente relacionada com o nível intelectual das famílias.

A adesão ao tratamento, aqui definida como realização de pelo menos 90% das injeções programadas, pode ser considerada elevada (144/174 pacientes, 83%). Ela foi similar em meninas brancas (84%) e não brancas (82%).

Na avaliação da adesão com relação às faixas salariais, observou-se uma distribuição equitativa entre as distintas faixas, variando de 86 a 88%. Já no que se refere à escolaridade materna, identificou-se adesão de 100% nas crianças cujas mães pertenciam aos dois níveis de escolaridade mais baixos, enquanto que nos níveis educacionais mais elevados, a não adesão foi da ordem de 12%. Isso pode ser explicado pelo fato de que pessoas com menor escolaridade costumam apresentar nível econômico mais baixo e necessitam do Sistema Único de Saúde (SUS) para garantir sua assistência. Por outro lado, as pessoas com maior escolaridade também possuem maior poder aquisitivo, e na esfera especulativa, devido à eventual demora no atendimento e no início do tratamento, preferem o atendimento privado do que se submeter ao SUS.

Quanto ao local de tratamento, meninas provenientes da capital apresentaram maior adesão, 87%, devido a facilidade de acesso ao serviço, em detrimento daquelas procedentes do interior (62%), pois estas precisam do meio de transporte oferecido pela prefeitura para chegar a Salvador, cujo acesso muitas vezes é difícil, ou então arcam com as despesas do transporte para que o tratamento possa ser realizado. Atualmente, têm-se tentado minimizar essas perdas, permitindo que os próprios municípios recebam e apliquem as medicações nessas crianças, tendo como pré-requisito a existência de profissional qualificado. Este processo porém, depende do perfeito entrosamento das DIRES (Diretorias Regionais de Saúde) com a administração central, no que se refere à disponibilização e envio das medicações. No tocante ao uso mensal e trimestral da medicação, observou-se que a adesão foi similar nos dois grupos, em torno de 80%.

VII. CONCLUSÕES

1) Houve predomínio do grupo racial não branco (75.7%), dado compatível com a distribuição étnica descrita no estado da Bahia;

2) A frequência elevada de formas familiares (16,2%) indica a necessidade de aprofundamento nos estudos genéticos relacionados à puberdade precoce;

3) Telarca (6,7 anos) e pubarca (6,9 anos) foram ligeiramente mais precoces no grupo racial não branco em relação ao branco (respectivamente, 7,1 e 7,3 anos). Esta semelhança entre os grupos pode dever-se à intensa miscigenação racial presente na população baiana;

4) O tempo decorrido entre o aparecimento dos caracteres sexuais secundários e o início de tratamento frenador da puberdade é longo (1,7 ano) e pode indicar dificuldade de acesso aos Serviços de Saúde, aos exames laboratoriais ou ainda, desconhecimento sobre os efeitos deletérios da puberdade precoce;

5) O maior avanço de idade óssea no grupo racial não branco (2,4 anos) pode ser atribuído ao maior tempo entre o início da puberdade e a efetivação do tratamento, associado ou não, ao maior peso encontrado neste grupo;

6) A frequência de 9% de meninas com menarca antes do início do tratamento indica que maiores investimentos precisam ser feitos pelas políticas de saúde pública em termos de patologias com tratamentos bem estabelecidos;

7) O predomínio de faixas salariais mais baixas no grupo racial não branco é compatível com a desigual distribuição de renda de por grupo racial, descrita no estado da Bahia;

8) Identificou-se maior acesso de famílias de bom nível educacional, independente da renda familiar, entre as usuárias do Programa no estado da Bahia;

9) A adesão ao tratamento no SUS independe do grupo racial, do tipo de medicação utilizada e das distintas faixas salariais, mas é maior nas famílias com menor escolaridade e em pacientes oriundas da capital do estado;

VIII. SUMMARY

Identifies global trend of earlier onset of pubertal characteristics. Age at menarche, striking the female sexual development event, is influenced by heredity, environmental and socioeconomic factors, racial group, body mass index (BMI), geographical and nutritional characteristics. Studies have found that in Bahia, girls diagnosed with precocious puberty, the time between the onset of clinical signs and the demand for medical care is too long. Objective: To evaluate the clinical manifestations of idiopathic central precocious puberty (PPCI) in girls according to racial group and the influence of socioeconomic and cultural aspects in treatment adherence. **Methodology:** Retrospective longitudinal cohort study in which female patients diagnosed with PPCI (onset of puberty in less than 8 years old) were evaluated, admitted to the State Program for High-Cost Drug (PEMAC) the Department of State Health Bahia (SESAB), corresponding to the years 2011 and 2012. Data were collected retrospectively from medical records of 179 patients who met the inclusion criteria. The following variables were assessed: age of onset of puberty and its (thelarche, pubarche and menarche) clinical manifestations and anthropometric (weight, height and body mass index); and categorical: maternal history of precocious puberty, racial group, family income, maternal education and treatment adherence. The database and statistical tests were performed by (SPSS Chicago - IL, version 10.0, 1998) Statistical Package for the Social Sciences. **Results:** Prevalence of non-white racial group (n = 134, 75.7%), equivalent from capital cities (n = 90, 50.3%) and the countryside (n = 89, 49.7%). Twenty-nine patients (16.2%) reported familial precocious puberty, especially among non-white (n = 23, 18%). Maternal menarche (n = 169) occurred on average at 12.1 ± 1.5 years. Overall, the mean age of onset of puberty was 6.7 ± 1.4 years, with the primary signal thelarche; pubarche to 7.0 ± 1.4 years and menarche to 8.1 ± 1.2 years. In the consultation that preceded the start of treatment the children were aged 8.4 ± 1.0 years, weight (z score) of 3.1 ± 2.5 SD, height was 2.2 ± 1.3 SD (-2.1 - 5.9), BMI of 18.5 ± 3.3 kg/m² and bone age of 10.7 ± 1.2 years. The time between the onset of signs of puberty and initiation of treatment was 1.7 ± 1.1 years. Have the advancement of bone age was 2.3 ± 1.0 years. An equal distribution between wage groups, ranging 86-88% adherence was observed. Girls had lower maternal education adhered 100% to treatment and those whose mothers had higher educational level, non-adherence to treatment corresponded to 12%. Monthly treatment were similar as quarterly membership, around 80%, and girls from the capital showed greater adherence, 87%, at the expense of those from the countryside (62%). **Discussion:** Clinical and demographic characteristics of patients were similar to other studies, regardless of the racial group. Adherence to treatment was high (83%). The evaluation of maternal schooling, it was observed that 68% of the population, regardless of racial group, presents well-educated, not reflecting the average schooling of the Bahian population and indicates

that the alert on the issue of early puberty is directly related to the intellectual level of families. We identified 100% compliance when mothers belonged to the lower levels of education, because more often have low income and need of the Unified Health System (SUS) to ensure their assistance. When education levels are higher, have more purchasing power, preferring the private service. Girls from the capital had increased adhesion due to ease of access to the service, at the expense of those from the countryside who have greater difficulty accessing Salvador. Compliance was similar in treated monthly and quarterly. **Conclusion:** The study showed a predominance of non-white racial group, high frequency of familial, forms thelarche and pubarche slightly earlier in the non-white racial group, time elapsed between the appearance of secondary sexual characters and the beginning of a braking treatment of puberty are long, further advancement of bone age in nonwhite racial group. Adherence to treatment is independent of the SUS racial group, the type of drug used and the different salary ranges, but is higher in families with less education and in patients originating from the state capital.

Keywords: 1 Idiopathic central precocious puberty. 2. Clinical manifestation. 3. Racial group. 4. Socioeconomic and cultural aspects.

IX. REFERÊNCIAS

1. Aguiar AL, Couto-Silva AC, Freitas I, Cruz T, Rodrigues M, Adan LFF. Puberdade Precoce Central Idiopática em Meninas no Estado da Bahia. *Arq Bras Endocrinol Metab* vol 49 n° 4 Agosto 2005.
2. Azevêdo ES. Subgroup studies of Black admixture within a mixed population of Bahia, Brazil. *Ann. Hum. Genet., Lond.* (1980), 44, 55.
3. Carel JC; Leger J, M.D. Precocious Puberty. *N Engl J Med* 358;22 May 29, 2008.
4. Couto-Silva AC, Adan LFF. Crescimento em Meninos e Meninas com Puberdade Precoce. *Arq Bras Endocrinol Metab* vol 47 n° 4 Agosto 2003.
5. Casazza K, Goran MI, Barbara A. Associations among Insulin, Estrogen, and Fat Mass Gain over the Pubertal Transition in African-American and European-American Girls. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* July 2008, 93(7):2610–2615.
6. Castro Neto AA, Alves LAA. Considerações sobre a pobreza na Bahia: Tendências e estimativas de efeitos de política de transferência direta. *Publicações SEI. Salvador*, 2011. Número 3.
7. Freedman DS, Khan LK, Serdula MK, Dietz WH, Srinivasan SR, Berenson GS. Relation of Age at Menarche to Race, Time Period, and Anthropometric. *PEDIATRICS* Vol. 110 No. 4 October 2002 1 of 7.
8. Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística [homepage na internet]. Síntese de Indicadores Sociais: Uma Análise das Condições de Vida da População Brasileira 2010. Rio de Janeiro, 2010. Número 27.
9. Karapanou O, Papadimitriou A. Determinants of Menarche. *Reproductive Biology and Endocrinology* 2010, 8:115.
10. Krieger H, Morton NE, Mi MP, Azevêdo E, Freire-Maia A, Yasuda N. Racial admixture in north-eastern Brazil. *Annual Human Genetic, London* 1965, 29:113.
11. Lenrethon MC, Bourguignon JP. Management of central isosexual precocity: diagnosis, treatment, outcome. *Current Opinion in Pediatrics* 2000, 12:394–399.

12. Lodelo RA, Mancin MC, Cercato C, Halpern A. Eixos hormonais na obesidade: Causa ou efeito? *Arq Bras Endocrinol Metab* 2007;51/1.
13. Lourenço B, Queiroz LB. Crescimento e desenvolvimento puberal na adolescência. *Rev Med (São Paulo)*. 2010 abr.-jun.;89(2):70-5.
14. Vitale MSS, Tomioka CY, Juliano Y, Amancio OMS. Índice de massa corporal, desenvolvimento puberal e sua relação com a menarca. *Rev Assoc Med Bras* 2003; 49(4): 429-33.
15. Macedo DB, Cukier P, Medonca BB, Latronico AC, Brito, VN. Avanços na etiologia, no diagnóstico e no tratamento da puberdade precoce central. *Arq Bras Endocrinol Metab*. 2014;58/2.
16. Nestler JE. Metformin for the treatment of the polycystic ovary syndrome. *N Engl J Med* (2008) 358, 1.
17. Patsch CJ, Heger S, Sippell WG. Management and outcome of central precocious puberty. *Clinical Endocrinology* (2002) 56, 129–148.
18. Tavares-Neto J, Azevêdo ES. Racial Origin and Historical Aspects of Family Names in Bahia, Brazil. *Human Biology*, September 1977, vol 49, n° 3, pp. 287-299.

X. ANEXOS

ANEXO I



GOVERNO DO ESTADO DA BAHIA
SECRETARIA DA SAÚDE DO ESTADO DA BAHIA
DEPARTAMENTO DE ASSISTÊNCIA À SAÚDE - DEPAS
COORDENAÇÃO ESTADUAL DE ASSISTÊNCIA FARMACÊUTICA

PROTOCOLO PARA USO DE ANÁLOGO DE GnRH PARA PUBERDADE PRECOCE

DIRETRIZES GERAIS

- Todas as solicitações de tratamento de alto custo para doenças endócrinas deverão ser encaminhadas ao Programa Estadual de Medicamentos de Alto Custo, através do CEDEBA (Centro de Diabetes e Endocrinologia da Bahia) para serem analisadas por comissão constituída por técnicos desta Unidade.
- Só serão admitidos no Programa pacientes com Puberdade Precoce Central, Puberdade acelerada ou pacientes púberes portadores de deficiência de GH com risco de estatura final reduzida. Não serão incluídos pacientes com puberdade normal e baixa estatura constitucional.
- Antes de ser incluído no programa, cada paciente deverá ser avaliado clínica e laboratorialmente pelo seu médico assistente, atendendo às exigências do formulário-padrão para dispensação do análogo de GnRH o qual encontra-se disponível no Serviço Social do CEDEBA. Não serão aceitos formulários incompletamente preenchidos e/ou com rasuras.
- Os pedidos para continuação de tratamento devem ser renovados semestralmente através de formulário-padrão simplificado devidamente preenchidos pelo médico assistente e enviados ao CEDEBA pelo menos 15 dias antes da data agendada para aplicação/dispensação do novo lote da medicação.

- À Comissão do Programa Estadual de Medicamentos de Alto Custo do CEDEBA é reservado o direito de solicitar a presença do paciente para avaliação clínica e/ou laboratorial complementar nos casos em que os relatores do processo julgarem necessário.
- Os pais ou responsáveis pelos pacientes devem estar esclarecidos sobre o tratamento e se comprometerem a fazer os controles e utilizar o medicamento seguindo o protocolo.

INDICAÇÕES

CRITÉRIOS DE INCLUSÃO - CLÍNICOS

- Desenvolvimento dos caracteres sexuais secundários antes dos 8 anos nas meninas e antes dos 9 anos nos meninos com risco de redução da estatura final ou menarca antes dos 10 anos nas meninas.
- Desenvolvimento dos caracteres sexuais secundários em idade normal porém evolução rápida da puberdade devido a radioterapia craniana, glioma óptico, etc, implicando em risco de estatura final reduzida. Nesses casos os formulários só serão aceitos para análise no prazo mínimo de dois anos após o término do tratamento de base.
- Pacientes portadores de deficiência de GH tratados tardiamente cuja puberdade em evolução possa implicar em redução da estrutura final.
- Avanço da idade óssea.
- Resposta puberal de LH e FSH ao teste do GnRH (pico LH/FSH ≥ 1), quando disponível.
- RNM ou TC de crânio (obrigatório)
- Ultrassonografia pélvica (F) (obrigatório).
- Dosagens hormonais: S-DHEA, 17 OHP (sobretudo em casos de pubarca precedendo a telarca), Testosterona (M), Estradiol (F).
- Citologia hormonal (F): pode ser realizada como elemento diagnóstico complementar.

CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO

- Meninas com idade óssea ≥ 13 anos
- Meninos com idade óssea ≥ 14 anos
- Pacientes com Puberdade Normal e baixa estatura constitucional.

- Puberdade Precoce Periférica (Mc Cune Albright, Testotoxicose, Hiperplasia Adrenal Congênita), Telarca Precoce ou Pubarca Precoce isolada.

PLANO TERAPÊUTICO

Análogo de GnRH em injeções subcutâneas ou intra-musculares a cada 24–28 dias com duração mínima prevista de 12 meses de tratamento.

DURAÇÃO DO TRATAMENTO

- Medicamento deverá ser fornecido até que os pacientes atinjam idade cronológica adequada para evolução puberal e estatura final projetada seja ≥ 150 cm para as meninas e ≥ 165 cm para os meninos.
- Idade óssea ≥ 13 anos para as meninas e ≥ 14 anos para os meninos.



GOVERNO DO ESTADO DA BAHIA
SECRETARIA DA SAÚDE DO ESTADO DA BAHIA
DEPARTAMENTO DE ASSISTÊNCIA À SAÚDE - DEPAS
COORDENAÇÃO ESTADUAL DE ASSISTÊNCIA FARMACÊUTICA
FORMULÁRIO PARA DISPENSAÇÃO DO ANÁLOGO DE GnRH

1) IDENTIFICAÇÃO

PROCESSO Nº _____

Nome: _____

Sexo: _____ D.N: _____

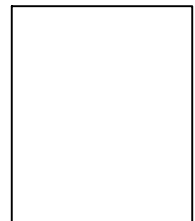
Endereço: _____

Telefone: _____

Pai: _____ Estatura: _____

Mãe: _____ Estatura: _____

(Anexar cópia do RG ou Certidão de Nascimento do paciente)



2) DADOS PESSOAIS

MENINAS: Telarca não sim Idade _____

Pubarca não sim Idade _____

Menarca não sim Idade _____

MENINOS: Aumento do volume testicular

não sim Idade _____

Pubarca não sim Idade _____

ANTECEDENTES FAMILIARES DE PUBERDADE PRECOCE

Deferido Indeferido Data: _____
Medicação Prescrita: _____
1. _____
2. _____
3. _____

**Membros da Comissão de Medicamentos
de Alto Custo – SESAB/CEDEBA**

ANEXO II



GOVERNO DO ESTADO DA BAHIA
SECRETARIA DA SAÚDE DO ESTADO DA BAHIA
DEPARTAMENTO DE ASSISTÊNCIA À SAÚDE - DEPAS
COORDENAÇÃO ESTADUAL DE ASSISTÊNCIA FARMACÊUTICA

FORMULÁRIO DE CONTINUAÇÃO DE TRATAMENTO PELO GnRHa.

PACIENTE: _____

Diagnóstico principal: _____

Início do GnRHa: _____ Tratamento associado: _____

Interrupções (motivo, duração) _____

ÚLTIMA AVALIAÇÃO:

Data: _____ Idade (anos e meses): _____

Estatura(cm) _____ Peso: _____ Estágio puberal (Tanner): _____

Idade óssea: _____ (anexar radiografia identificada com laudo)

LH: _____ FSH: _____ E2 (Meninas) ou Testosterona (Meninos) _____ (anexar cópias)

DURAÇÃO PREVISTA DE TRATAMENTO: _____

Carimbo e assinatura médico assistente

Reservado Comissão de Medicamentos de Alto Custo

Deferido Indeferido Data:

1: _____
2: _____
3: _____
4: _____

Membros da Comissão de Medicamento

ANEXO III



UNIVERSIDADE DO ESTADO DA BAHIA
FACULDADE DE MEDICINA DA BAHIA
Fundada em 18 de fevereiro de 1808

FORMULÁRIO DE AVALIAÇÃO

1) IDENTIFICAÇÃO

Nome: _____

Sexo: _____ D.N: _____

Endereço: _____

Pai: _____ Estatura: _____

Mãe: _____ Estatura: _____

Grupo Racial: Branco Não-branco.

2) MANIFESTAÇÃO CLÍNICA

Telarca não sim Idade _____

Pubarca não sim Idade _____

Menarca não sim Idade _____

3) HISTÓRIA FAMILIAR

ANTECEDENTES FAMILIARES DE PUBERDADE PRECOCE

não não sabe sim quem: _____

IDADE MENARCA DA MÃE: _____

4) DIAGNÓSTICOS

PUBERDADE PRECOCE CENTRAL:

IDIOPÁTICA ORGÂNICA Secundária _____

PUBERDADE ACELERADA Secundária _____

PUBERDADE NORMAL ASSOCIADA À DEFICIÊNCIA DE GH.

* Se diagnóstico distinto de Puberdade Precoce Central Idiopática, fazer registro e excluir paciente do estudo.

5) ADESÃO AO TRATAMENTO

Sim Não

Início do GnRHa: _____

Duração Prevista do Tratamento: _____

Interrupções (motivo, duração): _____

6) NÍVEL SOCIOECONÔMICO:

≤ 1 salário mínimo

2 a 5 salários mínimos

6 a 9 salários mínimos

≥ 10 salários mínimos

7) NÍVEL CULTURAL MATERNO:

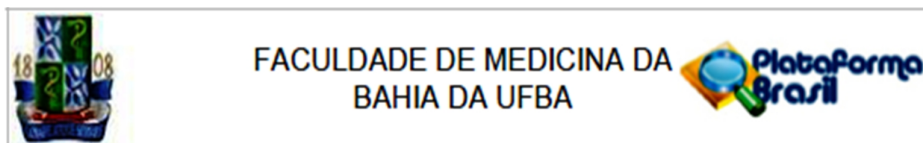
Não alfabetizado ou com ensino fundamental incompleto

Ensino Fundamental completo ou ensino médio incompleto

Ensino médio completo ou nível superior incompleto

Ensino superior completo.

ANEXO IV



PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: Estudo das Manifestações Clínicas de Puberdade Precoce Central Idiopática (PPCI) em meninas segundo o grupo racial e da influência dos aspectos socioeconômicos e culturais na adesão ao tratamento.

Pesquisador: LUIS FERNANDO FERNANDES ADAN

Área Temática:

Versão: 1

CAAE: 19588813.0.0000.5577

Instituição Proponente: FACULDADE DE MEDICINA DA BAHIA

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

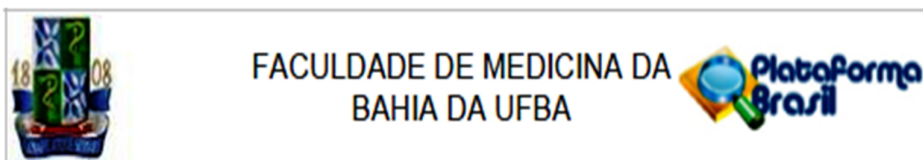
Número do Parecer: 381.564

Data da Relatoria: 02/09/2013

Apresentação do Projeto:

Identifica-se tendência mundial de aparecimento mais precoce dos caracteres puberais. A idade da menarca, evento marcante no desenvolvimento sexual feminino, sofre influência de hereditariedade, fatores ambientais e socioeconômicos, grupo racial, Índice de Massa Corpórea (IMC), características geográficas e nutricionais. Estudos identificaram que na Bahia, em meninas com diagnóstico de puberdade precoce, o tempo entre o aparecimento dos sinais clínicos e a procura por assistência médica é muito longo. Objetivo: Avaliar as manifestações clínicas de Puberdade Precoce Central Idiopática (PPCI) em meninas segundo o grupo racial e a influência de aspectos socioeconômicos e culturais na adesão ao tratamento. Materiais e Métodos: Estudo de coorte retrospectivo longitudinal, em que serão avaliados pacientes do sexo feminino com diagnóstico de PPCI (início da puberdade em idade inferior a 8 anos), admitidas no Programa Estadual de Medicamentos de Alto Custo (PEMAC) da Secretaria de Saúde do Estado da Bahia (SESAB), entre 1999 e 2012. Os dados serão coletados retrospectivamente, entre os meses de setembro a dezembro de 2013 de todas as pacientes que atenderam aos critérios de inclusão. Serão avaliadas as seguintes variáveis contínuas: idade de início da puberdade e das suas manifestações clínicas (pubarca, telarca e menarca); e categóricas: história materna de puberdade precoce, grupo racial, renda familiar, escolaridade materna e

Endereço: Largo do Terreiro de Jesus, s/n
Bairro: PELOURINHO **CEP:** 40.026-010
UF: BA **Município:** SALVADOR
Telefone: (71)3283-5564 **Fax:** (71)3283-5567 **E-mail:** cepfmb@ufba.br



Continuação do Parecer: 381.564

adesão ao tratamento. Os dados serão coletados a partir de uma ficha de avaliação, contendo as variáveis do estudo. O banco de dados e os testes estatísticos serão realizados pelo programa Statistical Package for the Social Sciences (SPSS Chicago, IL, versão 10.0, 1998).

Objetivo da Pesquisa:

PRIMÁRIO:

1. Avaliar as manifestações clínicas de Puberdade Precoce Central Idiopática (PPCI) em meninas segundo o grupo racial.
2. Avaliar a existência de associação entre aspectos socioeconômicos e culturais na adesão ao tratamento.

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

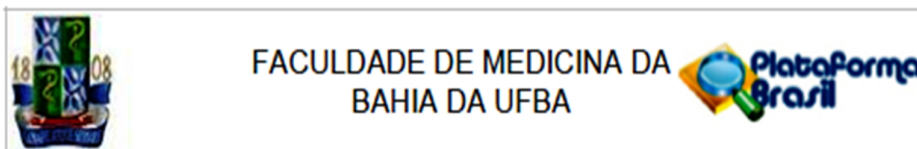
Riscos:

A pesquisa é do tipo retrospectivo com pesquisa de prontuário, não se realizando intervenção ou modificação intencional nas variáveis fisiológicas, psicológicas ou sociais dos indivíduos envolvidos no estudo. Os possíveis riscos ao paciente são: quebra do sigilo quanto às informações confidenciais de que tiver conhecimento no desempenho da coleta de dados da pesquisa; facilitar o manuseio e conhecimento dos prontuários sujeitos ao segredo profissional, por pessoas não obrigadas a esse compromisso; identificar o paciente no manejo da coleta e publicação dos dados obtidos na pesquisa. A fim de minimizá-los, haverá privacidade e confidencialidade no trato dos dados, assim como sigilo quanto às informações coletadas dos prontuários. Não serão identificados os pacientes, a fim de não o expor a qualquer possível dano moral, intelectual, social, cultural ou espiritual e os dados serão coletados por apenas um observador que terá acesso aos prontuários arquivados no CEDEBA.

Benefícios:

A proposta é relevante devido ao grande risco de mulheres com relato de PP não tratada desenvolverem doenças na fase adulta como câncer de mama, obesidade e aborto espontâneo. Agregar elementos esclarecedores sobre o tema no nosso estado pode proporcionar um diagnóstico mais precoce para que o tratamento seja mais efetivo, levando a um melhor

Endereço: Largo do Terreiro de Jesus, s/n
 Bairro: PELOURINHO CEP: 40.026-010
 UF: BA Município: SALVADOR
 Telefone: (71)3283-5564 Fax: (71)3283-5567 E-mail: ceptmb@ufba.br



Continuação do Parecer: 381.564

prognóstico estatural. Além disso, pode servir como alerta para o Estado, afim de que trabalhos educativos sejam desenvolvidos junto à população para instruir tanto a família como os jovens, promovendo uma mudança positiva na abordagem e enfrentamento desse distúrbio.

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

Metodologia Proposta:

Estudo do tipo coorte retrospectivo longitudinal. A amostra será selecionada a partir da população de pacientes do sexo feminino que preenchem os critérios de Puberdade Precoce Idiopática (PPCI), que foram admitidas no Programa Estadual de Medicamentos de Alto Custo (PEMAC), na Bahia, para tratamento com análogos de GnRH (GnRHa). Será aplicado um Formulário de Avaliação, por um único observador que terá acesso aos prontuários arquivados no Centro de Diabetes e Endocrinologia do Estado da Bahia (CEDEBA) nos meses de setembro a dezembro de 2013.

Critério de Inclusão:

Participarão do estudo todas as pacientes do sexo feminino matriculadas no Programa Estadual de Medicamentos de Alto Custo (PEMAC) para puberdade precoce cujos caracteres sexuais secundários surgiram antes dos 8 anos de idade cronológica e cujos exames laboratoriais como: razão pico de LH/pico de FSH > 1 ao teste de GnRH; aumento do estradiol para níveis púberes; idade óssea evidenciando avanço \geq 2 anos; além de TC ou RNM do SNC sem evidências de lesões orgânicas associadas à Puberdade Precoce Central (PPC), confirmam a origem central da Puberdade.

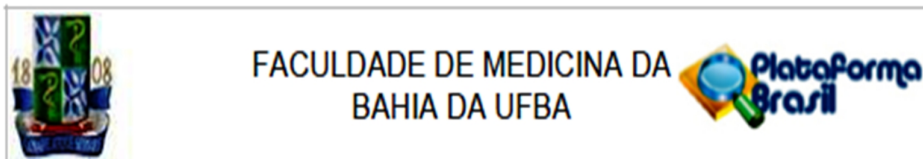
Critério de Exclusão:

Serão excluídos do estudo os pacientes do sexo masculino tratados por Puberdade Precoce Central e variantes, pacientes do sexo feminino cujos caracteres sexuais surgiram após os 8 anos, caracterizando puberdade avançada e/ou acelerada e pacientes de ambos os sexos tratados por puberdade precoce periférica.

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

No projeto foram anexados os termos de apresentação obrigatória: carta de anuência da

Endereço: Largo do Terreiro de Jesus, s/n			
Bairro: PELOURINHO		CEP: 40.026-010	
UF: BA	Município: SALVADOR		
Telefone: (71)3283-5564	Fax: (71)3283-5567	E-mail: ceptmb@ufba.br	



Continuação do Parecer: 381.564

instituição em que será realizado o estudo (CEDEBA) e formulário de avaliação que será utilizado na pesquisa.

O pesquisador propõe dispensa do TCLE, tendo em vista que toda a coleta de dados será realizada, exclusivamente, em prontuário e já consta o aval da instituição em que será feita a pesquisa. Esta solicitação tem pertinência, considerando que estão previstos, no referido estudo, procedimentos que asseguram a confidencialidade e a privacidade, bem como o sigilo e anonimato dos pacientes, conforme Resolução 466/2012.

Cronograma: PRECISA SER ADEQUADO.

Financiamento: ADEQUADO

Recomendações:

O INVESTIGADOR DEVE ADEQUAR O INÍCIO DA COLETA DE DADOS PARA APÓS A APROVAÇÃO DO CEP.

Sugiro que o autor reveja a terminologia "grupo racial" e reflita sobre a possibilidade de substituir por "grupo étnico". Diante das discussões atuais sobre os termos que podem suscitar questões relacionadas ao preconceito, penso que cabe uma reflexão da terminologia utilizada.

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

A temática abordada no estudo é de relevância para ciência. A pesquisa poderá subsidiar importantes contribuições científicas e sociais.

O estudo atende aos aspectos éticos da pesquisa envolvendo seres humanos conforme Resolução 466/2012.

Situação do Parecer:

Aprovado

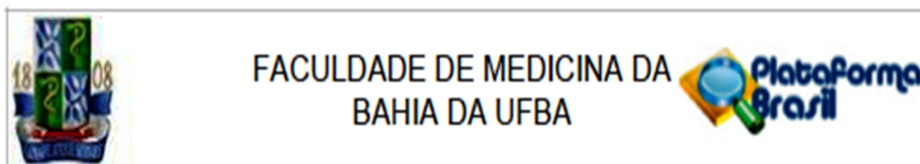
Necessita Apreciação da CONEP:

Não

Considerações Finais a critério do CEP:

É da responsabilidade do pesquisador principal a apresentação dos relatórios parciais e o final da presente pesquisa.

Endereço: Largo do Terreiro de Jesus, s/n
 Bairro: PELOURINHO CEP: 40.026-010
 UF: BA Município: SALVADOR
 Telefone: (71)3283-5564 Fax: (71)3283-5567 E-mail: cepfmb@ufba.br



Continuação do Parecer: 381.564

SALVADOR, 03 de Setembro de 2013

Assinador por:
Liliane Elze Falcão Lins Kusterer
(Coordenador)

Endereço: Largo do Terreiro de Jesus, s/n
Bairro: PELOURINHO CEP: 40.026-010
UF: BA Município: SALVADOR
Telefone: (71)3283-5564 Fax: (71)3283-5567 E-mail: ceptmb@ufba.br