



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



## **Monografia**

# **Efeitos do tratamento com análogo do hormônio liberador de gonadotrofinas sobre a estatura final em meninos com puberdade precoce central em um Centro de Referência, no estado da Bahia (1998-2014)**

**Ana Paula Fontes Leite**

Salvador (Bahia)  
Março, 2017

**FICHA CATALOGRÁFICA**

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

Fontes Leite, Ana Paula

Efeitos do tratamento com análogo do hormônio liberador de gonadotrofinas sobre a estatura final em meninos com puberdade precoce central em um Centro de Referência, no estado da Bahia

(1998-2014)/ Ana Paula Fontes Leite. –Salvador: APF, Leite, 2017.

VIII,51f.

Orientador: Luís Fernando Fernandes Adan

Monografia – Conclusão do curso de Medicina. Faculdade de Medicina da Bahia – Universidade Federal da Bahia.

1. Puberdade Precoce. 2. Crescimento. 3. Análogo de GnRH. 4. Meninos. I. Adan, Luís Fernando Fernandes. II. Faculdade de Medicina da Bahia. III. Universidade Federal da Bahia. IV. Título.



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



## **Monografia**

# **Efeitos do tratamento com análogo do hormônio liberador de gonadotrofinas sobre a estatura final em meninos com puberdade precoce central em um Centro de Referência, no estado da Bahia (1998-2014)**

**Ana Paula Fontes Leite**

Professor orientador: **Luís Fernando Fernandes Adan**

Monografia de Conclusão do Componente Curricular MED-B60/2016.2, 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)  
Março, 2017

**Monografia:** *Efeitos do tratamento com análogo do hormônio liberador de gonadotrofinas sobre a estatura final em meninos com puberdade precoce central em um Centro de Referência, no estado da Bahia (1998-2014)*, de **Ana Paula Fontes Leite**.

Professor orientador: **Luís Fernando Fernandes Adan**

**COMISSÃO REVISORA:**

- **Luís Fernando Fernandes Adan** (Presidente), Professor Adjunto do Departamento de Pediatria da Faculdade de Medicina da Bahia da Universidade Federal da Bahia.
- **Luciana Mattos Barros Oliveira**, Professora Associada do Departamento de Biorregulação do Instituto de Ciências da Saúde da Universidade Federal da Bahia.
- **Maria Betânia Pereira Toralles**, Professora Titular do Departamento de Pediatria 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 XII 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 15 de março de 2017.

*“Tudo é aliado do homem que sabe querer”.* (Machado de Assis)

*Á minha família, por todo o apoio e incentivo.*

## **EQUIPE**

- Ana Paula Fontes Leite, estudante de medicina da FMB/UFBA. Correio-e: [fontesleite.med@gmail.com](mailto:fontesleite.med@gmail.com)
- Professor orientador: Luis Fernando Fernandes Adan. Correio-e: [luis.adan@uol.com.br](mailto:luis.adan@uol.com.br)
- Thiara Pereira Prates, médica egressa da FMB-UFBA. Correio-e: [thiara.prates@hotmail.com](mailto:thiara.prates@hotmail.com)

## **INSTITUIÇÕES PARTICIPANTES**

### **UNIVERSIDADE FEDERAL DA BAHIA**

- Faculdade de Medicina da Bahia (FMB)

### **SECRETARIA DE SAÚDE DO ESTADO DA BAHIA**

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

## **FONTES DE FINANCIAMENTO**

Recursos Próprios
-------------------

## AGRADECIMENTOS

- ◆ Ao meu Professor orientador, Doutor **Luís Adan**, pela presença constante e substantivas orientações acadêmicas e à minha vida profissional de futura médica.
  
- ◆ À Doutora **Regina Terse Ramos**, minha tutora, pelo auxílio e observações tão pertinentes à confecção desta monografia.
  
- ◆ À colega de curso **Thiara Pereira Prates**, parceira na coleta de dados.
  
- ◆ Às professoras **Maria Betânia Pereira Toralles** e **Luciana Mattos Barros Oliveira**, revisoras deste trabalho.
  
- ◆ Ao meu colega e companheiro, **Giovanni Requião**, pelo apoio incondicional e companheirismo em toda minha formação acadêmica.

## SUMÁRIO

<b>ÍNDICE DE TABELAS E QUADROS</b>	<b>2</b>
<b>ÍNDICE DE ABREVIATURAS E SIGLAS</b>	<b>6</b>
<b>I. RESUMO</b>	<b>7</b>
<b>II. OBJETIVOS</b>	<b>8</b>
<b>III. FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA</b>	<b>9</b>
III.1. Puberdade	9
III.2. Puberdade Precoce	11
III.3. Terapêutica Medicamentosa para Puberdade Precoce	11
III.4. Justificativa do Trabalho	12
<b>IV. METODOLOGIA</b>	<b>14</b>
IV.1. Características da População de estudo	14
IV.2. Critérios de Inclusão e Exclusão	14
IV.3. Desenho do Estudo	15
IV.4. Técnicas de amostragem	15
IV.5. Classificação das variáveis da pesquisa	15
IV.6. Estratégias para reduzir vieses de informação e seleção	16
IV.7. Instrumentos de Coleta	17
IV.8. Métodos para análise de dados	17
IV.9. Aspectos éticos	17
<b>V. RESULTADOS</b>	<b>18</b>
<b>VI. DISCUSSÃO</b>	<b>34</b>
<b>VII. CONCLUSÕES</b>	<b>42</b>
<b>VIII. SUMMARY</b>	<b>43</b>
<b>IX. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS</b>	<b>44</b>
<b>X. ANEXOS</b>	
ANEXO I: Aprovação do CEP (primeira etapa)	45
ANEXO II: Ficha de Identificação e Dados	46
ANEXO III: Aprovação do CEP (segunda etapa)	47
ANEXO IV: Questionário de Avaliação	49

## ÍNDICE DE TABELAS E QUADROS

### TABELAS

- Tabela 1.** Dados clínicos dos pacientes masculinos com puberdade precoce central (PPC) atendidos no CEDEBA entre 1998-2014. **18**
- Tabela 2.** Frequência de dados clínicos e demográficos dos pacientes masculinos com puberdade precoce central (PPC) tratados no CEDEBA entre 1998-2014. **19**
- Tabela 3.** Dados Clínicos dos pacientes masculinos com puberdade precoce central (PPC) que finalizaram o tratamento no CEDEBA. **20**
- Tabela 4.** Dados comparativos entre estatura ao início do tratamento, estatura final e ganho estatural absoluto de todos os pacientes masculinos com puberdade precoce central (PPC) que finalizaram o tratamento no CEDEBA e responderam ao questionário de avaliação. **21**
- Tabela 5.** Dados comparativos entre estatura alvo, estatura final e ganho estatural relativo de todos os pacientes masculinos com puberdade precoce central (PPC) que finalizaram o tratamento no CEDEBA e responderam ao questionário de avaliação. **22**

- Tabela 6.** Dados clínicos dos pacientes masculinos com puberdade precoce central (PPC) que finalizaram o tratamento no CEDEBA e responderam ao questionário de avaliação. **23**
- Tabela 7.** Valores máximos e mínimos dos dados clínicos dos pacientes masculinos com puberdade precoce central (PPC) que finalizaram o tratamento no CEDEBA e responderam ao questionário de avaliação. **23**
- Tabela 8.** Respostas dos pacientes masculinos com puberdade precoce central (PPC) tratados no CEDEBA entre 1998-2014, que finalizaram o tratamento, à questão “você se incomodou ou se sentiu constrangido com engrossamento da voz/ aparecimento de pelos pubianos/ mudança de odor no corpo/ aparecimento de pelos na face/ aumento do tamanho dos testículos?”. **24**
- Tabela 9.** Respostas dos pacientes masculinos com puberdade precoce central (PPC) tratados no CEDEBA entre 1998-2014, que finalizaram o tratamento, à questão “antes do tratamento você: era muito agressivo/tinha problemas de relacionamento na escola/ tinha dificuldade de concentração/ tinha medo de não crescer mais e ficar ‘baixinho’/ tinha problemas de variações de humor?”. **26**
- Tabela 10.** Respostas dos pacientes masculinos com puberdade precoce central (PPC) tratados no CEDEBA entre 1998- **27**

2014, que finalizaram o tratamento, à questão “atualmente você: está muito agressivo/tem problemas de relacionamento/ tem dificuldade de concentração/ tem problemas de variações de humor?”.

**Tabela 11.** Grau de satisfação dos pacientes masculinos com 28  
puberdade precoce central (PPC) tratados no CEDEBA  
entre 1998-2014, que finalizaram o tratamento e  
responderam ao questionário de avaliação.

**Tabela 12.** Fatores associados com ganho estatural relativo e 32  
ganho estatural absoluto de todos os pacientes masculinos  
com puberdade precoce central (PPC) que finalizaram o  
tratamento no CEDEBA e responderam ao questionário de  
avaliação.

**Tabela 13.** Características das associações analisadas a partir 33  
dos dados de todos os pacientes masculinos com puberdade  
precoce central (PPC) que finalizaram o tratamento no  
CEDEBA e responderam ao questionário de avaliação.

## **QUADROS**

- Quadro 1.** Correlação entre o tempo desde o aparecimento dos sinais até a primeira consulta e o ganho estatural absoluto. **29**
- Quadro 2.** Correlação entre o tempo desde o aparecimento dos sinais até a primeira consulta e o ganho estatural relativo. **30**
- Quadro 3.** Correlação entre o tempo de duração do tratamento e o ganho estatural absoluto. **30**
- Quadro 4.** Correlação entre o tempo de duração do tratamento e o ganho estatural relativo. **31**
- Quadro 5.** Correlação entre a idade de início do tratamento e o ganho estatural absoluto. **31**
- Quadro 6.** Correlação entre a idade de início do tratamento e o ganho estatural relativo. **32**

## ÍNDICE DE ABREVIATURAS E SIGLAS

PP	Puberdade precoce
PPC	Puberdade precoce central
PPCI	Puberdade precoce central idiopática
PPCO	Puberdade precoce central orgânica
GnRH	Hormônio liberador de gonadotrofinas
GnRHa	Agonista do hormônio liberador de gonadotrofinas
FSH	Hormônio folículo estimulante
LH	Hormônio luteinizante
CEDEBA	Centro de diabetes e endocrinologia do estado da Bahia
GH	Hormônio do crescimento
IGF-1	Fator de crescimento semelhante à insulina-1
SESAB	Secretaria de Saúde do Estado da Bahia

## I. RESUMO

### **EFEITOS DO TRATAMENTO COM ANÁLOGO DO HORMÔNIO LIBERADOR DE GONADOTROFINAS SOBRE A ESTATURA FINAL EM MENINOS COM PUBERDADE PRECOCE CENTRAL EM UM CENTRO DE REFERÊNCIA, NO ESTADO DA BAHIA (1998-2014)**

**Fundamentação Teórica:** A puberdade precoce é o desenvolvimento puberal antes dos 9 anos em meninos, na maioria dos casos é dependente de gonadotrofinas (PPC-Puberdade Precoce Central). O tratamento medicamentoso padrão da PPC é o agonista de longa duração do Hormônio Liberador de Gonadotrofinas (GnRH<sub>a</sub>), que suprime o eixo hipotálamo-hipofisário-gonadal.**Objetivo:** Descrever efeitos do tratamento com o análogo de GnRH sobre a estatura final dos pacientes e avaliar os impactos psicológicos do tratamento.**Método:** Estudo longitudinal ambispectivo. Primeira etapa (retrospectiva): análise dos dados de prontuários de 66 pacientes masculinos com diagnóstico de PPC, tratados com GnRH<sub>a</sub> no CEDEBA; Segunda etapa (prospectiva): dados de 14 pacientes que finalizaram o tratamento e responderam ao Questionário de avaliação.**Resultados:** A estatura final foi  $171 \pm 5,1$  cm. Desde o início do tratamento até atingir sua estatura final o crescimento foi de  $28,3 \pm 13,3$  cm. O quociente entre estatura final e estatura alvo foi  $0,99 \pm 0,03$ . O ganho estatural relativo foi de  $0,5 \pm 6$  cm. Após a finalização do tratamento os pacientes ainda cresceram  $11,5 \pm 2,7$  cm até a parada do crescimento. Quanto menor a idade de início do tratamento e maior o tempo de sua duração, maior a ganho estatural absoluto ( $p < 0,05$ ). 92,8% dos pacientes tinham medo de “ficarem baixinhos” antes do início da terapia. 100% dos pacientes não se arrependem do tratamento, 92,8% o fariam novamente se necessário e 78,6% estão satisfeitos com a sua estatura final. Redução do número de indivíduos que afirmavam ser agressivos, ter problemas de relacionamento, dificuldade de concentração e/ou episódios de variação de humor após a finalização do tratamento.**Conclusões:** O tratamento realizado no CEDEBA cumpre totalmente o seu papel: tem um impacto positivo e significativo sobre a estatura final, prevenindo a perda estatural, e também sendo positivo do ponto de vista psicológico, importantes parâmetros para iniciar a terapia e conseqüentemente para avaliar a sua eficácia.

Palavras-chave: 1. Puberdade Precoce; 2. Crescimento; 3. Análogo de GnRH; 4. Meninos.

## II. OBJETIVOS

### Objetivo Principal

Descrever efeitos do tratamento com o análogo de GnRH sobre a estatura final de pacientes masculinos com puberdade precoce central.

### Objetivos Secundários:

1. Descrever aspectos clínicos e antropométricos das crianças do sexo masculino tratadas por puberdade precoce central.
2. Observar efeitos da puberdade precoce pré e pós tratamento com o análogo de GnRH do ponto de vista psico-comportamental.

### III. FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA

#### 1. Puberdade

A puberdade pode ser definida como fase de transição. Nesse período, uma série de fenômenos hormonais ocorre causando grandes transformações ao indivíduo: desde o desenvolvimento de caracteres sexuais secundários, aceleração da velocidade de crescimento e conclusão do crescimento corporal até o amadurecimento do sistema reprodutivo, tudo isso associado a várias mudanças psicológicas importantes.<sup>6</sup>

O eixo hipotálamo-hipofisário-gonadal está envolvido diretamente na produção dos hormônios responsáveis pelos sinais e sintomas característicos da puberdade. Há um sistema de controle fisiológico deste eixo e, portanto, do início da puberdade, que está operante desde a vida fetal. No início da infância, observa-se que as influências inibidoras sobre o hipotálamo superam as estimuladoras, levando ao repouso da atividade do referido eixo. Esta situação é revertida ainda na “média infância”, alguns anos antes da maior parte das mudanças físicas sinalizadoras do evento clínico da puberdade.<sup>9</sup>

É sabido que as influências primárias sobre o desenvolvimento puberal vêm do Sistema Nervoso Central, apesar dos mecanismos que dirigem esses processos não terem sido completamente elucidados ainda. No entanto, o que se tem evidência é que há o envolvimento do sistema neuroendócrino e que através dos neurônios localizados no núcleo arqueado do hipotálamo ocorre a liberação pulsátil do hormônio liberador de gonadotrofinas (GnRH).<sup>9</sup>

O GnRH é secretado no sistema porta hipotalâmico-hipofisário, atingindo assim, receptores nos gonadotrofos, as células secretoras de LH e FSH na hipófise. Essas células respondem a um aumento na estimulação episódica de GnRH, aumentando as gonadotrofinas (LH e FSH), que são liberadas no sistema portal e alcançam as gônadas através da circulação sistêmica. Nos testículos, o LH tem papel na estimulação da síntese de testosterona pelas células de Leydig, que estimula o crescimento dos túbulos seminíferos, levando a um aumento no volume testicular. A testosterona ainda é a responsável pela distribuição androgênica dos pelos e pela pubarca. O FSH, por sua vez, está envolvido na espermatogênese. Assim, a puberdade está estabelecida quando as mudanças físicas começam, o que reflete a estimulação hormonal.<sup>9</sup>

Estas mudanças são os comumente denominados “caracteres sexuais secundários” e compreendem: o aumento do volume testicular – marco central da puberdade em meninos -, que precede as outras alterações físicas inerentes à puberdade e necessita da medição real do volume testicular com o auxílio do orquidômetro, a pubarca (crescimento de

pelos pubianos e axilares)- estimulada pelos andrógenos-, mudanças no timbre da voz, acne, ginecomastia (acomete dois em cada três meninos), aumento do comprimento e do diâmetro do pênis, ganho de peso, e também por um dos eventos mais marcantes do desenvolvimento puberal: o aumento rápido da estatura.<sup>9</sup>

O “estirão da puberdade” é o aumento da velocidade de crescimento que ocorre nessa fase devido à elevação da secreção dos esteroides sexuais, do GH e do IGF-1 – mecanismo ainda pouco esclarecido –. O que ocorre é que este “estirão” é seguido de um período de desaceleração e de parada no crescimento como consequência do fechamento das epífises ósseas.<sup>6</sup> O fechamento das epífises ósseas irá determinar a estatura final do indivíduo, independente da sua idade cronológica. A análise da maturação óssea é feita através do cálculo da idade óssea, obtida através da radiografia da mão e punho não-dominantes, comumente esquerdos.

Nas situações em que a ativação do eixo hipotálamo-hipofisário-gonadal ocorre mais cedo do que o normal estaremos diante da Puberdade Precoce. Nesse caso, o avanço da maturação óssea (o que geralmente é refletido por uma idade óssea superior à idade cronológica) determina o fechamento prematuro da cartilagem de crescimento e redução da estatura final.<sup>8</sup>

Quando a puberdade precoce é notada em idade adequada, “o bloqueio da liberação de gonadotrofinas e consequente supressão da liberação dos esteroides gonadais é capaz de prevenir ou mesmo recuperar a perda da estatura.<sup>8</sup> Portanto, é de extrema importância investigar a possibilidade de puberdade precoce em crianças que tenham as mudanças características da puberdade em uma idade inferior ao limite da normalidade,<sup>9</sup> não só pela possibilidade da perda de estatura final, como também devido a possíveis distúrbios psicossociais que a criança pode vir a apresentar em caso de Puberdade Precoce.

A adolescência é uma fase na qual os indivíduos adquirem a capacidade reprodutiva e um maior interesse pela atividade sexual. Assim, o início desse período é marcado por uma necessidade de afirmação da autoestima, associada a sentimentos intensos de depressão e principalmente ansiedade a uma aumentada sensibilidade à vergonha e à humilhação.<sup>9</sup>

Esses fatos, em um momento em que ocorrem mudanças físicas e aumento do desejo sexual, levam a preocupações acentuadas sobre a atividade sexual- principalmente no ambiente masculino-, a masturbação, adequação ao desenvolvimento físico, bem como da identidade sexual.<sup>9</sup>

Assim, observa-se que a puberdade é uma sensível fase de desenvolvimento físico, mental e social para garotos e garotas. O conhecimento aprofundado do curso normal da

puberdade é necessário. Qualquer desvio desse, pode ser visto com grande ansiedade pelo jovem paciente, e pode representar uma variação normal ou patológica do desenvolvimento puberal.<sup>3</sup>

Em virtude disso, o estudo sobre a puberdade precoce faz-se muito necessário, haja vista as suas implicações, não só fisiológicas, orgânicas, e físicas, como também psicológicas, as quais interferem na construção da identidade pessoal e sexual desses indivíduos.

## **2. Puberdade Precoce**

A puberdade precoce é definida como o desenvolvimento puberal antes dos 8 anos em meninas e dos 9 anos em meninos. Em 80% dos casos é dependente de gonadotrofinas (puberdade precoce central, PPC) e os demais casos são considerados independente de gonadotrofinas (pseudo-puberdade precoce ou puberdade precoce periférica).<sup>5</sup>

A puberdade precoce pode ser classificada como dependente de gonadotrofina (PP central ou verdadeira) ou independente de gonadotrofina (Pseudo PP ou PP periférica). De modo geral, a patologia está associada com o crescimento acelerado, idade óssea avançada, desenvolvimento de caracteres sexuais secundários, e fechamento precoce das epífises. Assim, informações na história do paciente devem ser investigadas em busca de informações sobre o início dos sintomas, taxa e ritmo de crescimento nos últimos 6 a 12 meses, presença de caracteres sexuais secundários (acne, pele oleosa, ereção, ejaculação noturna e corrimento vaginal) além da presença de sinais puberais.<sup>1</sup>

A PPC é causada pela maturação precoce do eixo hipotálamo-hipofisário-gonadal e é em tudo semelhante à puberdade normal, sendo cinco a dez vezes mais prevalentes em meninas que em meninos.<sup>6</sup> Nessa disfunção, a secreção de GnRH é iniciada como na puberdade normal e os sintomas clínicos são muito similares ao desenvolvimento puberal normal. Simultaneamente ao aparecimento dos primeiros sinais externos de puberdade, um rápido crescimento puberal precoce ocorre e devido ao desenvolvimento ósseo acelerado, a estatura final do indivíduo geralmente é reduzida. A origem da puberdade precoce é idiopática em cerca de 40% dos garotos, mas o distúrbio pode resultar de lesões orgânicas no hipotálamo e hipófise, como astrocitoma, hamartoma hipotalâmico, glioma, hidrocefalia e outras lesões do sistema nervoso central.<sup>3</sup>

## **3. Terapêutica medicamentosa para puberdade precoce**

O medicamento padrão para o tratamento de PPC é o agonista de longa duração do hormônio liberador de gonadotrofina (GnRH), que suprime o eixo hipotálamo – hipofisário -

gonadal através da dessensibilização e *down regulation* do receptor de GnRH.<sup>6</sup> Havendo uma grande quantidade de GnRH, através desse fenômeno, haverá diminuição do número de receptores desse hormônio, suprimindo o eixo e reduzindo os níveis de LH e FSH, e, conseqüentemente, diminuindo os efeitos dos seus níveis elevados.

No mercado existem análogos de GnRH para uso diário, no entanto, observou-se que esse tipo de terapêutica não facilita a adesão ao tratamento, já que muitos dos pacientes atendidos no CEDEBA são do interior do estado da Bahia e de baixa renda, sendo impossível o acesso deles diariamente às medicações. Assim, os análogos geralmente utilizados são de liberação lenta: goserelina (ex: zoladex 3,6 mg e 10,8 mg) e acetato de leuprolida (3,75 mg e 11,25 mg), sendo que os critérios utilizados para administrar uma ou outra medicação vão desde a sua disponibilidade no SUS, até os locais de residência dos pacientes, visto que a depender da dosagem a medicação pode ser aplicada a cada 4 semanas ou a cada três meses.

Existem dados de pesquisas que levaram ao consenso de que o uso dos agonistas do GnRH determina a “parada da progressão ou mesmo a involução da maior parte dos sinais puberais dos pacientes com puberdade precoce. Porém a experiência dos diversos grupos quanto à eficácia do tratamento na recuperação da perda estatural é bastante discrepante”<sup>8</sup> e ainda não é conclusiva. Por esse motivo, o presente estudo visa avaliar quais os efeitos sobre a estatura final do tratamento com análogo de GnRH em meninos com puberdade precoce central no estado da Bahia.

Também é importante ressaltar que não são todos os pacientes com puberdade precoce que devem ser tratados. Existem as formas pouco evolutivas, de progressão lenta, que não comprometem a estatura final e por isso não requerem tratamento.<sup>6,10</sup> Existem também outros critérios a serem avaliados no momento da decisão de iniciar ou não o tratamento, como por exemplo, a idade de início. O que importa é sempre monitorizar esses pacientes porque o prognóstico da sua estatura na idade adulta e o impacto psicossocial do não tratamento devem sempre ser considerados.<sup>10</sup>

#### **4. Justificativa do Trabalho**

Devido à maior prevalência de PPC em meninas, há uma escassez de estudos sobre essa patologia no sexo masculino, mesmo na literatura internacional, sobretudo no que se refere à progressão dessa puberdade e os efeitos sobre a estatura final decorrentes do tratamento frenador da puberdade. Quando encontrados, normalmente referem-se a pequenas séries. No estado da Bahia, o tratamento da PPC faz parte do Programa de Medicamentos de Alto Custo

do Ministério da Saúde e é gerenciado regionalmente pela Secretaria de Saúde do Estado (SESAB) e pelo CEDEBA (Centro de Endocrinologia e Diabetes do Estado da Bahia), que é o Centro de Referência para Endocrinopatias no Estado desde 1998. Diversos estudos relacionados à puberdade precoce no estado da Bahia já foram publicados na literatura científica nacional e internacional, mas a maioria destes estudos se referia a meninas e, por esse motivo, o levantamento de dados a respeito da PPC no sexo masculino é de extrema importância. A população acompanhada no CEDEBA não foi escolhida de maneira aleatória: a instituição é uma das poucas que possui uma amostra significativa em termos numéricos, já que quase todos os pacientes tratados para puberdade precoce no estado da Bahia buscam o serviço público para obter a medicação de alto custo; o serviço também é um dos poucos que contém dados obtidos sistematicamente a cada seis meses de cada paciente incluído no programa, que envolvem desde o diagnóstico clínico e laboratorial até a finalização do tratamento; motivos que justificam a escolha da amostra.

Além disso, através do presente estudo será possível avaliar algo muito pouco explorado na literatura internacional: o impacto psicológico da Puberdade Precoce nos meninos, bem como a avaliação dos possíveis benefícios emocionais do tratamento com análogo de GnRH nesses indivíduos.

## **IV. METODOLOGIA**

### **IV.1 Características da População de estudo**

A população estudada é composta por meninos provenientes de todo o estado da Bahia, com diagnóstico de puberdade precoce central (PPC) e acompanhados no Centro de Diabetes e Endocrinologia do Estado da Bahia (CEDEBA), destinado ao tratamento de diabetes e outras endocrinopatias. O CEDEBA é considerado um Centro de Referência e conta com serviço de pediatria, local onde ocorre o acompanhamento semestral dos indivíduos com puberdade precoce. No presente estudo a população inicialmente era composta de 82 pacientes do sexo masculino com PPC, já tratados ou em tratamento, realizado no CEDEBA entre 1998 e 2014. Destes, 16 pacientes foram excluídos do estudo (de acordo com os critérios de exclusão), restando 66 pacientes. As informações desses 66 pacientes foram utilizadas para descrição das características clínicas e demográficas das crianças do sexo masculino tratadas por puberdade precoce central dos quais, até o presente momento, 27 tiveram tratamento finalizado e destes, foi possível entrar em contato via correio eletrônico (c-elo) com 14 pacientes que concordaram em responder um questionário de avaliação e, a partir dele, têm-se a medida da sua estatura final. Assim, os dados destes serão usados para observar os efeitos do tratamento com o análogo de GnRH sobre a estatura final dos pacientes

### **IV.2 Critérios de Inclusão e Exclusão**

#### **IV.2.1 Critérios de Inclusão**

Foram incluídas todas as crianças do sexo masculino com:

1. Aumento do volume testicular antes dos 9 anos de idade;
2. Pubarca antes dos 10 anos de idade, com aumento do volume testicular não confirmado antes dos 9 anos de idade;

Considerando que o crescimento testicular nem sempre é notado e que a pubarca (sinal que geralmente leva à procura do atendimento médico), costuma aparecer 18-24 meses após o aumento do volume testicular.

#### **IV.2.2 Critérios de Exclusão**

Foram excluídas as crianças que :

1. Faziam uso de GH;
2. Tinham diagnóstico de Hiperplasia Adrenal Congênita;
3. Tinham diagnóstico de Puberdade Precoce Periférica.

### **IV.3 Desenho do estudo**

Trata-se de um estudo longitudinal ambispectivo composto de uma primeira etapa retrospectiva dos dados de prontuários de pacientes masculinos, diagnosticados com puberdade precoce central e tratados no CEDEBA, (coletados a partir da Ficha de Identificação e Dados- anexo II) e segunda etapa prospectiva dos dados daqueles pacientes que já tiveram o tratamento finalizado no CEDEBA e com os quais foi possível entrar em contato (coletados a partir de um Questionário de Avaliação enviado via e-mail - anexo IV).

### **IV.4 Técnica de amostragem**

Revisão dos prontuários de 82 pacientes. Amostra de conveniência (não probabilística), sendo todos os pacientes vistos entre 1998 e 2014, que obedeceram aos critérios de inclusão. Para a realização da segunda etapa do estudo (prospectiva) realizou-se tentativa de contato via telefone com os 27 pacientes que tiveram tratamento finalizado no CEDEBA, destes, 14 pacientes responderam ao questionário de avaliação.

### **IV.5 Classificação das Variáveis da pesquisa**

As variáveis preditoras clínico-demográficas dos 66 pacientes com PPC atendidos no CEDEBA são: idade do aumento do volume testicular, idade da pubarca, idade da primeira consulta, tempo decorrido entre o aparecimento dos primeiros sinais e a primeira consulta, procedência, diagnóstico, antecedentes familiares de puberdade precoce, primeiro sinal notado. As variáveis preditoras clínicas dos 27 pacientes com PPC atendidos no CEDEBA e que tiveram seu tratamento finalizado são: crescimento/ano (velocidade de crescimento), tempo de duração do tratamento, idade ao fim do tratamento. As variáveis dependentes são: ganho estatural relativo, ganho estatural absoluto, estatura final/estatura alvo, e crescimento pós tratamento.

A idade do aumento do volume testicular, idade da pubarca, idade da primeira consulta, tempo decorrido entre o aparecimento dos primeiros sinais e a primeira consulta foram apresentados na forma de média (em anos), acompanhada do seu respectivo desvio-padrão.

A procedência foi definida em três grupos: interior, região metropolitana e Salvador. O diagnóstico foi categorizado em Puberdade Acelerada, Puberdade Precoce Central Orgânica (PPCO) e Puberdade Precoce Central Idiopática (PPCI). Os antecedentes familiares de puberdade precoce foram divididos em presença ou ausência destes, além de uma categoria correspondente aos prontuários em que não havia resposta à esta questão (sem resposta). O

primeiro sinal notado foi categorizado em: pubarca, aumento do volume testicular, ambos ou sem resposta.

O crescimento/ ano (velocidade de crescimento), tempo de duração do tratamento, idade ao fim do tratamento foram apresentadas na forma de média (em anos), acompanhada do desvio – padrão.

O ganho estatural relativo, ganho estatural absoluto, estatura final/estatura alvo, e o crescimento pós-tratamento foram apresentadas na forma de média (em centímetros), acompanhada do desvio-padrão.

As variáveis psico-comportamentais dos 14 pacientes com PPC atendidos no CEDEBA, que tiveram o tratamento finalizado e responderam ao questionário de avaliação foram divididas em 4 grupos:

1- Engloba sinais e sintomas da puberdade, questionando se cada um deles trouxe algum desconforto ao paciente na época do diagnóstico, antes de iniciar o tratamento. Essas variáveis foram: engrossamento da voz, aparecimento de pelos pubianos, mudança de odor no corpo, aparecimento de pelos na face e aumento do tamanho dos testículos. Suas respostas foram categorizadas em: “sim”, “não”, “não lembro” ou “não tive”.

2- Relacionado a situações de conflitos psicossociais que poderiam ser atribuídos à fase de puberdade precoce, questionando a sua presença antes do início do tratamento. Essas variáveis foram: agressividade, problemas de relacionamento na escola, dificuldade de concentração, “medo de não crescer mais e ficar baixinho”, e variações de humor. Suas respostas foram categorizadas em: “sim”, “não”, e “não lembro”.

3- Relacionado às mesmas situações descritas no grupo 2, questionando a sua presença atualmente, após a finalização do tratamento. Suas respostas foram dicotomizadas entre “sim” ou “não”.

4- Relacionado ao grau de satisfação do indivíduo com os resultados do tratamento com análogo de GnRH sobre a sua estatura final. As variáveis foram as seguintes perguntas: “você se arrepende do tratamento?”, “você está satisfeito com a sua estatura final?” e “você faria o tratamento novamente se fosse preciso?”. As respostas foram dicotomizadas em “sim” ou “não”.

#### **IV.6 Estratégias para reduzir vieses de informação e seleção**

Para reduzir os vieses possíveis de ocorrer em se tratando de um estudo retrospectivo, todos os prontuários continham uma ficha padrão desenvolvida pelo serviço, onde as variáveis estudadas estavam descritas desde a criação do programa em 1998. O banco

de dados foi alimentado durante todo o período (16 anos) por apenas dois especialistas com expertise na área.

#### **IV.7 Instrumentos de Coleta**

A coleta de dados ocorreu mediante a utilização de dois instrumentos: a primeira etapa retrospectiva utilizou a ficha de identificação e dados, na qual constam as seguintes variáveis: procedência; história familiar de puberdade precoce e grau de parentesco; idade da menarca materna, estatura dos pais, antecedentes patológicos relacionados ao desencadeamento da puberdade; idade cronológica do aumento do volume testicular e da pubarca; tempo decorrido entre o aparecimento dos sinais e a primeira consulta; IMC, estatura, idade cronológica e óssea ao início e término do tratamento.

Os dados obtidos na segunda etapa deste estudo foram coletados através de um questionário de avaliação enviado via e-mail à 14 pacientes que finalizaram o tratamento, com os quais foi possível entrar em contato. Este questionário é composto por quatro blocos de perguntas: o primeiro relacionado a como o paciente se sentiu emocionalmente diante de determinados sinais e sintomas de puberdade precoce, o segundo sobre o seu comportamento antes de iniciado o tratamento, o terceiro relacionado ao seu grau de satisfação com o tratamento e seu comportamento após o seu término e o quarto sobre o grau de satisfação do indivíduo com relação a estatura final alcançada.

#### **IV.8 Métodos para análise de dados**

As variáveis contínuas foram expressas em média  $\pm$  desvio-padrão e as categóricas em frequências e proporções. O SPSS Statistics 23 foi utilizado para os cálculos,  $p < 0,05$  foi definido como estatisticamente significativo. O teste de Regressão Linear Simples foi utilizado quando necessário.

#### **IV.9 Aspectos Éticos**

Para o estudo ser realizado o projeto de pesquisa foi submetido ao Comitê de Ética e Pesquisa do CEDEBA, em dois momentos (outubro de 2012 e abril de 2015), do qual obteve aprovação. (**Anexos I e III**)

## V. RESULTADOS

A população estudada foi de 82 pacientes do sexo masculino com Puberdade Precoce Central, já tratados, ou em tratamento, realizado no CEDEBA entre 1998 e 2014. Destes, 16 pacientes foram excluídos do estudo (de acordo com os critérios de exclusão), restando 66 pacientes. As informações desses 66 pacientes serão utilizadas para descrição das características clínicas e demográficas das crianças do sexo masculino tratadas por puberdade precoce central dos quais, até o presente momento, 27 tiveram tratamento finalizado e, destes, foi possível entrar em contato com 14 pacientes, dos quais se tem a estatura final. Assim, os dados destes serão usados para observar os efeitos do tratamento com o análogo de GnRH sobre a estatura final dos pacientes.

Os dados obtidos através das investigações nos prontuários foram compilados nas seguintes tabelas e gráficos. Os resultados serão agrupados da seguinte maneira: dados referentes a todos os pacientes estudados (n=66) (**TABELAS 1 e 2**), dados referentes aos pacientes que tiveram o tratamento finalizado (n=27) (**TABELA 3**) e dados referentes apenas aos pacientes dos quais se obteve a estatura final (n=14) (**TABELAS 4 a 11**).

De acordo com os dados de todos os pacientes estudados, observou-se que a idade de aumento do volume testicular foi praticamente a mesma idade do aparecimento da pubarcação: 8,5 anos (**TABELA 1**). Também ficou evidente que entre o aparecimento dos primeiros sinais e a primeira consulta houve uma média de 1,2 ano. Assim, a média de idade dos pacientes na primeira consulta foi de 9,4 anos. (**TABELA 1**).

**TABELA 1: Dados clínicos dos pacientes masculinos com puberdade precoce central (PPC) atendidos no CEDEBA entre 1998-2014. (n=66)**

Variáveis	Média (anos) $\pm$ Desvio - padrão
Idade do aumento do volume testicular	8,51 $\pm$ 3,43
Idade da pubarca	8,57 $\pm$ 3.30

---

Idade da primeira consulta	9,45 ± 3,07
Tempo decorrido entre primeiros sinais e primeira consulta	1,20 ± 1,46

---

Apesar do CEDEBA se tratar de um centro de referência em endocrinologia para todo o estado da Bahia, foi constatado que a maioria dos pacientes tratados nesse centro, para puberdade precoce, é de Salvador (56%) (**TABELA 2**). A população do interior do estado compõe uma parcela significativa dos atendimentos (33%) (**TABELA 2**).

Quanto ao diagnóstico, há uma quase equivalência entre os pacientes atendidos com Puberdade Acelerada (42%) e com PPCI (41%) (**TABELA 2**). 77% dos pacientes não tem quaisquer antecedentes familiares de Puberdade Precoce (**TABELA 2**), e o primeiro sinal notado foi aumento do volume testicular e pubarca em conjunto (36%), mas uma parcela significativa apresentou-se primeiramente com pubarca isoladamente (35%) (**TABELA 2**).

**TABELA 2: Frequência de dados clínicos e demográficos dos pacientes masculinos com puberdade precoce central (PPC) tratados no CEDEBA entre 1998-2014. (n=66)**

---

Variáveis	Frequência n (%)
<b>Procedência</b>	
Interior	22 (33%)
Região Metropolitana	7 (11%)
Salvador	37 (56%)
<b>Diagnóstico</b>	
Puberdade Acelerada	28 (42%)
PPCO	11 (17%)
PPCI	27 (41%)
<b>Antecedentes Familiares de PP</b>	
Sim	12 (18%)

---

Não	51 (77%)
Sem resposta	3 (5%)
<b>Primeiro Sinal Notado</b>	
Pubarca	23 (35%)
Aumento do volume testicular	17 (26%)
Ambos	24 (36%)
Sem resposta	2 (3%)

Dentre os pacientes que já finalizaram o tratamento no CEDEBA, o tempo de duração do tratamento foi em média, 2,5 anos (**TABELA 3**), sendo a idade ao fim do tratamento, em média, 13,3 anos (**TABELA 3**), e a velocidade de crescimento ao ano (calculada subtraindo-se a estatura inicial - antes da administração das injeções – da estatura ao final do tratamento, sendo este resultado dividido pelo tempo de duração do tratamento) foi de, em média, 6,8 cm/ano (**TABELA 3**).

**TABELA 3. Dados Clínicos dos pacientes masculinos com puberdade precoce central (PPC) que finalizaram o tratamento no CEDEBA. (n=27)**

Variável	Média (anos) ± Desvio- padrão
Crescimento/ano	6,85 ± 3,3
Tempo de duração do tratamento	2,56 ± 1,7
Idade ao fim do tratamento	13,36 ± 1,39

Individualmente, os dados referentes à estatura pré-tratamento, a estatura final e o ganho estatural relativo estão compilados abaixo. O cálculo do ganho estatural absoluto foi feito da seguinte forma: estatura final (adulta) - estatura ao início do tratamento, ambos expressos em desvio-padrão (**TABELA 4**).

**TABELA 4. Dados comparativos entre estatura ao início do tratamento, estatura final e ganho estatural absoluto de todos os pacientes masculinos com puberdade precoce central (PPC) que finalizaram o tratamento no CEDEBA e responderam ao questionário de avaliação. (n=14)**

<b>Nº do paciente</b>	<b>Estatura início tratamento (DP)</b>	<b>Estatura final(atual) (DP)</b>	<b>Ganho estatural absoluto (DP)</b>
1	+0,8	-0,15	-0,95
12	-0,94	-1,36	-0,42
15	-1,02	-1,22	-0,2
20	-0,29	-0,55	-0,26
25	+1,4	-0,02	-1,42
27	+0,94	-0,69	-1,63
29	-2,17	-2,57	-0,4
39	-0,88	-0,42	+0,46
41	+0,42	-0,69	-1,11
42	+0,64	-0,82	-1,46
61	-0,43	-0,29	+0,14
62	-1,25	-0,69	+0,56
66	+4,13	+0,2	-3,93
84	+1,77	+0,16	-1,61

Individualmente, os dados referentes à estatura alvo, estatura final, ganho estatural relativo estão compilados abaixo. O cálculo do ganho estatural relativo foi feito subtraindo-se

a estatura alvo da estatura final (adulta), ambos em desvio-padrão. A relação entre a estatura final e a estatura alvo foi feita dividindo a primeira pela segunda, sendo ambas em centímetros (TABELA 5).

**TABELA 5. Dados comparativos entre estatura alvo, estatura final e ganho estatural relativo de todos os pacientes masculinos com puberdade precoce central (PPC) que finalizaram o tratamento no CEDEBA e responderam ao questionário de avaliação. (n=14)**

<b>Nº do paciente</b>	<b>Estatura alvo (EA) (DP)</b>	<b>Estatura final (EF) (DP)</b>	<b>Ganho Estatural Relativo (DP)</b>	<b>Relação EF/ EA</b>
1	-0,49	-0,15	+0,34	1,01
12	-1,42	-1,36	+0,06	1
15	+0,11	-1,22	-1,33	0,94
20	-0,49	-0,55	-0,06	0,99
25	-0,89	-0,02	+0,87	1,03
27	-0,02	-0,69	-0,67	0,97
29	-1,29	-2,57	-1,28	0,94
39	-0,35	-0,42	-0,07	0,99
41	-0,82	-0,69	+0,13	1
42	-0,76	-0,82	-0,06	0,99
61	-1,63	-0,29	+1,34	1,06
62	-1,63	-0,69	+0,94	1,04
66	-0,69	+0,2	+0,89	1,02
84	Sem estatura paterna	+0,16	-	-

O ganho estatural relativo, ou seja, o número de centímetros que o paciente ganhou em relação à estatura- alvo (calculada ao início do tratamento baseada na estatura parental) foi, em média 0,5 cm (TABELA 6), sendo que o paciente que teve maior ganho estatural relativo

alcançou uma estatura final 10 cm maior do que era previsto de acordo com sua estatura- alvo e o que teve menor ganho estatural obteve estatura final 10 cm menor do que o seu alvo (TABELA 7). O ganho estatural absoluto, ou seja, o número de centímetros que os pacientes cresceram desde o início do tratamento até seu término foi de, em média, 28,3 cm (TABELA 6). Esse ganho variou de 17,5 a 70 cm (TABELA 7). A estatura final alcançada pelos pacientes foi, em média, correspondente a 99% da estatura alvo, predita ao início do tratamento com base na estatura parental (TABELA 6). O crescimento pós- tratamento, ou seja, o número de centímetros que o paciente ganhou entre o fim do tratamento e a estatura final foi de, em média, 11,5 cm. O paciente que teve maior crescimento após o fim do tratamento cresceu 16 cm o que teve o menor crescimento desde este momento cresceu 6 cm. A estatura alcançada ao final do tratamento foi, em média, 171 cm (TABELA 7).

**TABELA 6. Dados clínicos dos pacientes masculinos com puberdade precoce central (PPC) que finalizaram o tratamento no CEDEBA e responderam ao questionário de avaliação. (n=14)**

Variável	Média ± Desvio- padrão (cm)
Ganho Estatural relativo	0,5 ± 6,03
Ganho estatural absoluto	28,33 ± 13,28
Estatura final/ Estatura alvo	0,99 ± 0,03
Crescimento pós tratamento	11,5 ± 2,71
Estatura final	171,07 ± 5,13

**TABELA 7. Valores máximos e mínimos dos dados clínicos dos pacientes masculinos com puberdade precoce central (PPC) que finalizaram o tratamento no CEDEBA e responderam ao questionário de avaliação. (n=14)**

Variáveis	Crescimento (cm)
<b>Ganho Estatural relativo</b>	
Máximo	+10
Mínimo	-10

---

**Ganho Estatural absoluto**

Máxima	70
Mínima	17,5

**Crescimento pós-tratamento**

Máxima	16
Mínima	6

**Estatura Final**

Máxima	176
Mínima	157

---

Com relação aos aspectos psico-comportamentais implicados no processo de puberdade precoce obtiveram-se os seguintes resultados: o sinal clínico de puberdade que mais incomodou ou constrangeu os pacientes estudados foi a mudança de odor no corpo (42,8%), seguido do aparecimento de pelos pubianos (35,7%), aumento do tamanho dos testículos (21,4%), aumento dos pelos na face (14,3%) e engrossamento da voz (0%), nesta ordem (TABELA 8).

**TABELA 8. Respostas dos pacientes masculinos (n=14) com puberdade precoce central (PPC) tratados no CEDEBA entre 1998-2014, que finalizaram o tratamento, à questão “você se incomodou ou se sentiu constrangido com engrossamento da voz/ aparecimento de pelos pubianos/ mudança de odor no corpo/ aparecimento de pelos na face/ aumento do tamanho dos testículos?”.**

---

Variáveis	Frequência n (%)
<b>Engrossamento da voz</b>	
Sim	0 (0%)
Não	10 (71,42%)
Não lembro	1 (7,14%)
Não tive	3 (21,42%)
<b>Aparecimento de pelos pubianos</b>	

---

---

Sim	5 (35,71%)
Não	8 (57,14%)
Não lembro	1 (7,14%)
Não tive	0 (0%)
<b>Mudança de odor no corpo</b>	
Sim	6 (42,85%)
Não	4 (28,57%)
Não lembro	0 (0%)
Não tive	4 (28,57%)
<b>Aparecimento de pelos na face</b>	
Sim	2 (14,28%)
Não	8 (57,14%)
Não lembro	0 (0%)
Não tive	4 (28,57%)
<b>Aumento do tamanho dos testículos</b>	
Sim	3 (21,42%)
Não	7 (50%)
Não lembro	3 (21,42%)
Não tive	1 (7,14%)

---

Considerando as diversas situações psicossociais que poderiam estar relacionadas ao processo de puberdade precoce verificou-se que 92,8% dos pacientes atendidos no CEDEBA, que finalizaram o tratamento e responderam ao questionário de avaliação, tinham “medo de não crescer e ficar baixinhos” (TABELA 9). Quando se comparam essas mesmas situações em dois momentos (o primeiro no momento do diagnóstico, antes de iniciar o tratamento; e o segundo atualmente, após finalizado o tratamento) identificou-se:

- Antes do tratamento 14,3% dos pacientes se consideravam muito agressivos, ao passo que após o tratamento esse número caiu para 7,1% (**TABELA 9**) (**TABELA 10**).

- Antes do tratamento 14,3% dos pacientes afirmavam ter problemas de relacionamento, ao passo que após o tratamento esse número caiu para 7,1% (**TABELA 9**) (**TABELA 10**).

- Antes do tratamento 28,6% dos pacientes afirmavam ter dificuldade de concentração, ao passo que após o tratamento esse número caiu para 7,1% (**TABELA 9**) (**TABELA 10**).

- Antes do tratamento 21,4% dos pacientes afirmavam ter variações de humor frequentes, ao passo que após o tratamento esse número caiu para 14,3% (**TABELA 9**) (**TABELA 10**).

**Tabela 9. Respostas dos pacientes masculinos (n=14) com puberdade precoce central (PPC) tratados no CEDEBA entre 1998-2014, que finalizaram o tratamento, à questão “antes do tratamento você: era muito agressivo/tinha problemas de relacionamento na escola/ tinha dificuldade de concentração/ tinha medo de não crescer mais e ficar ‘baixinho’/ tinha problemas de variações de humor?”.**

<b>Variáveis</b>	<b>Frequência n (%)</b>
<b>Era muito agressivo?</b>	
Sim	2 (14,28%)
Não	11 (78,57%)
Não lembro	1 (7,14%)
<b>Tinha problemas de relacionamento na escola?</b>	
Sim	2 (14,28%)
Não	12 (85,71%)
Não lembro	0 (0%)
<b>Tinha dificuldade de concentração?</b>	
Sim	4 (28,57%)
Não	10 (71,42%)
Não lembro	0 (0%)

---

**Tinha medo de não crescer mais e ficar “baixinho?”**

Sim	13 (92,85%)
Não	1 (7,14%)
Não lembro	0 (0%)

**Tinha variações de humor?**

Sim	3 (21,42%)
Não	10 (71,42%)
Não lembro	1 (7,14%)

---

**Tabela 10. Respostas dos pacientes masculinos (n=14) com puberdade precoce central (PPC) tratados no CEDEBA entre 1998-2014, que finalizaram o tratamento, à questão “atualmente você: está muito agressivo/tem problemas de relacionamento/ tem dificuldade de concentração/ tem problemas de variações de humor?”.**

---

<b>Variáveis</b>	<b>Frequência n (%)</b>
------------------	-------------------------

**Está muito agressivo?**

Sim	1 (7,14%)
Não	13 (92,85%)

**Tem problemas de relacionamento?**

Sim	1 (7,14%)
Não	13 (92,85%)

**Tem dificuldade de concentração?**

---

---

Sim	1 (7,14%)
Não	13 (92,85%)

**Tem variações de humor?**

Sim	2 (14, 28%)
Não	12 (85,71%)

---

No que se refere ao grau de satisfação dos pacientes com o tratamento realizado é possível afirmar que a maioria está muito satisfeita, visto que 100% dos pacientes afirmaram que não se arrependem do tratamento, 78,6% encontra-se satisfeito com a sua estatura final e 92,6% faria o tratamento novamente se fosse preciso (**TABELA 11**).

**Tabela 11. Grau de satisfação dos pacientes masculinos (n=14) com puberdade precoce central (PPC) tratados no CEDEBA entre 1998-2014, que finalizaram o tratamento e responderam ao questionário de avaliação.**

---

Variáveis	Frequência n (%)
<b>Você se arrepende do tratamento?</b>	
Sim	0 (0%)
Não	14 (100%)
<b>Você está satisfeito com a estatura final?</b>	
Sim	11 (78,57%)
Não	3 (21,42%)
<b>Você faria o tratamento novamente se fosse preciso?</b>	
Sim	13 (92,85%)
Não	1 (7,14%)

---

Foi realizado o teste de regressão linear simples para avaliar se as variáveis: tempo entre o aparecimento dos sinais e a primeira consulta, tempo de duração do tratamento e idade de início da puberdade precoce possuíam alguma correlação com as variáveis dependentes: ganho estatural relativo e ganho estatural absoluto. Para a análise de associação entre o tempo desde o aparecimento dos sinais até a primeira consulta e o ganho estatural absoluto encontrou-se um Coeficiente de Correlação de Pearson de -0,09, com um  $p=0,978$  (**QUADRO 1**). Portanto, não verificou-se associação entre as duas variáveis estudadas.

**QUADRO 1. Correlação entre o tempo desde o aparecimento dos sinais até a primeira consulta e o ganho estatural absoluto. (n=14)**

		Tempo entre aparecimento dos sinais e 1ª consulta	GANHO ESTATURAL ABSOLUTO
Tempo entre aparecimento dos sinais e 1ª consulta	Correlação de Pearson	1	-,009
	Sig. (bilateral)		,978
	N	13	13
GANHO ESTATURAL ABSOLUTO	Correlação de Pearson	-,009	1
	Sig. (bilateral)	,978	
	N	13	14

Para a análise de associação entre o tempo desde o aparecimento dos sinais até a primeira consulta e o ganho estatural relativo encontrou-se um Coeficiente de Correlação de Pearson de 0,208 com um  $p=0,496$  (**QUADRO 2**). Assim, não verificou-se associação entre as duas variáveis estudadas

**QUADRO 2. Correlação entre o tempo desde o aparecimento dos sinais até a primeira consulta e o ganho estatural relativo. (n=13)**

		Tempo entre aparecimento dos sinais e 1ª consulta	GANHO ESTATURAL RELATIVO
Tempo entre aparecimento dos sinais e 1ª consulta	Correlação de Pearson	1	,208
	Sig. (bilateral)		,496
	N	13	13
GANHO ESTATURAL RELATIVO	Correlação de Pearson	,208	1
	Sig. (bilateral)	,496	
	N	13	13

Ao relacionar o tempo de duração do tratamento com o ganho estatural absoluto observou-se um Coeficiente de Correlação de Pearson de 0,882 com um  $p < 0,001$  (**QUADRO 3**). A partir disso, é possível concluir que há uma correlação direta – quanto maior for a duração do tratamento, maior o ganho estatural absoluto do indivíduo – de valor muito forte entre as variáveis, e estatisticamente significativa ( $p < 0,05$ ).

**QUADRO 3. Correlação entre o tempo de duração do tratamento e o ganho estatural absoluto. (n=14)**

		DURAÇÃO DO TRATAMENTO	GANHO ESTATURAL ABSOLUTO
DURAÇÃO DO TRATAMENTO	Correlação de Pearson	1	,882**
	Sig. (bilateral)		,000
	N	14	14
GANHO ESTATURAL ABSOLUTO	Correlação de Pearson	,882**	1
	Sig. (bilateral)	,000	
	N	14	14

\*\* . A correlação é significativa no nível 0,01 (bilateral).

Não identificou-se associação entre as variáveis tempo de duração do tratamento e o ganho estatural relativo, dado o Coeficiente de Correlação de Pearson de 0,256, com um  $p=0,399$  (QUADRO 4).

**QUADRO 4. Correlação entre o tempo de duração do tratamento e o ganho estatural relativo. (n=13)**

		DURAÇÃO DO TRATAMENTO	GANHO ESTATURAL RELATIVO
DURAÇÃO DO TRATAMENTO	Correlação de Pearson	1	,256
	Sig. (bilateral)		,399
	N	13	13
GANHO ESTATURAL RELATIVO	Correlação de Pearson	,256	1
	Sig. (bilateral)	,399	
	N	13	13

A correlação entre a idade de início do tratamento da puberdade precoce e o ganho estatural absoluto encontrou um Coeficiente de Correlação de Pearson de -0,874 com um  $p<0,001$  (QUADRO 5). Assim, verifica-se que existe uma relação inversa de valor muito forte entre as variáveis – quanto menor a idade de início do tratamento da PP, maior o ganho estatural absoluto– e estatisticamente significativa ( $p<0,05$ ).

**QUADRO 5. Correlação entre a idade de início do tratamento e o ganho estatural absoluto. (n=14)**

		IDADE DE INÍCIO DO TRATAMENTO DA PP	GANHO ESTATURAL ABSOLUTO
IDADE DE INÍCIO DO TRATAMENTO PP	Correlação de Pearson	1	-,874**
	Sig. (bilateral)		,000
	N	14	14
GANHO ESTATURAL ABSOLUTO	Correlação de Pearson	-,874**	1
	Sig. (bilateral)	,000	
	N	14	14

\*\* . A correlação é significativa no nível 0,01 (bilateral).

Não houve associação entre as variáveis idade de início do tratamento da puberdade precoce com o ganho estatural relativo, dado o Coeficiente de Correlação de Pearson de -0,314 com um  $p=0,296$  (**QUADRO 6**).

**QUADRO 6. Correlação entre a idade de início do tratamento e o ganho estatural relativo. (n=13)**

		IDADE DE INÍCIO DO TRATAMENTO DA PP	GANHO ESTATURAL RELATIVO
IDADE DE INÍCIO DO TRATAMENTO DA PP	Correlação de Pearson	1	-,314
	Sig. (bilateral)		,296
	N	13	13
GANHO ESTATURAL RELATIVO	Correlação de Pearson	-,314	1
	Sig. (bilateral)	,296	
	N	13	13

A fim de resumir o que foi dito acima de forma mais direta, temos os resultados dos testes de regressão linear simples nas seguintes tabelas:

**TABELA 12. Fatores associados com ganho estatural relativo e o ganho estatural absoluto de todos os pacientes masculinos com puberdade precoce central (PPC) que finalizaram o tratamento no CEDEBA e responderam ao questionário de avaliação. (n=14)**

	Ganho Estatural relativo	Ganho estatural absoluto
<b>Tempo entre o aparecimento dos sinais e a 1º consulta</b>	+	-
<b>Duração do tratamento</b>	+	+
<b>Idade de início do</b>	-	-

---

**tratamento**


---

+: indica uma relação positiva, ou direta; -: indica uma relação negativa, ou inversa.

**TABELA 13. Características das associações analisadas a partir dos dados de todos os pacientes masculinos com puberdade precoce central (PPC) que finalizaram o tratamento no CEDEBA e responderam ao questionário de avaliação. (n=14)**

Correlações	Valor da Relação	É estatisticamente significante?
Tempo entre o aparecimento dos sinais e a 1º consulta e ganho estatural absoluto	Negligenciável	Não
Tempo entre o aparecimento dos sinais e a 1º consulta e ganho estatural relativo	Fraca	Não
Duração do tratamento e ganho estatural absoluto	Muito forte	Sim
Duração do tratamento e ganho estatural relativo	Fraca	Não
Idade de início do tratamento e ganho estatural absoluto	Muito forte	Sim
Idade de início do tratamento e ganho estatural relativo	Fraca	Não

---

Estatisticamente significante:  $p < 0,05$

## VI. Discussão

Por definição, a Puberdade Precoce verdadeira é iniciada devido à ativação prematura do eixo hipotalâmico-hipofisário-gonadal, ocorrendo antes dos 8 anos em meninas e antes dos 9 anos em meninos.<sup>3</sup> Nesses casos, o avanço da idade óssea é desproporcionalmente maior que o aumento da velocidade de crescimento, promovendo o fechamento prematuro da cartilagem de crescimento, o que determina uma estatura final menor do que a esperada pelo padrão genético familiar.<sup>8</sup> O tratamento envolve a utilização de drogas para o bloqueio puberal, os análogos de GnRH, que após um curto período de ação estimuladora, bloqueiam a secreção hipofisária de gonadotrofinas, ocupando os receptores e evitando a ação estimuladora intermitente do GnRH endógeno.<sup>6</sup>

A prevalência desta desordem está em torno de 1: 5000 a 1:10000, sendo de 5 até 10 vezes mais comum em meninas do que em meninos.<sup>3</sup> É por esse motivo que a grande maioria dos ensaios clínicos publicados até hoje sobre puberdade precoce envolvem apenas o sexo feminino, e além disso, os estudos no sexo masculino têm um tamanho amostral reduzido, que não nos permitia estabelecer quaisquer conclusões a respeito dos resultados do tratamento com análogos de GnRH sobre a estatura final dos pacientes.<sup>9</sup>

Alguns aspectos clínicos observados nos meninos tratados com Puberdade Precoce Central no CEDEBA valem a pena ressaltar. A maioria dos pacientes tratados no CEDEBA – que é o centro de referência em endocrinologia para todo o estado da Bahia - é **procedente** de Salvador (56%) e, apesar da população do interior do estado compor uma parcela significativa dos atendimentos (33%), isto pode refletir a dificuldade de acesso e de adesão ao tratamento para aqueles que residem a uma maior distância da capital, visto que muitas vezes a população não tem condições financeiras para realizar o deslocamento, o que deveria ser responsabilidade do SUS, mas nem sempre funciona da maneira ideal.

Além disso, 41% destes pacientes apresentavam o **diagnóstico** de Puberdade Precoce Central Idiopática (PPCI), o que é condizente com a literatura: “na maioria dos casos, nenhuma causa de PPC é identificada na Ressonância Magnética e então a PPC é chamada de

idiopática”.<sup>1,4</sup> No entanto, outra diferença chamou atenção: apenas em 17% da nossa amostra foi encontrada lesão orgânica subjacente, configurando o diagnóstico de Puberdade Precoce Central Orgânica (PPCO), sendo que em meninos geralmente encontra-se lesão orgânica em cerca de 50% dos casos.<sup>6</sup>

A presença de **antecedentes familiares de Puberdade Precoce** foi outro dado marcadamente distinto da literatura, pois enquanto tem-se documentado que aproximadamente 40% dos pacientes têm estes antecedentes, principalmente maternos,<sup>12</sup> nesta amostra esse índice foi de apenas 18%, o que pode talvez ser explicado por uma falta de diagnóstico desses familiares.

No sexo masculino o desenvolvimento puberal começa com o aumento do volume testicular, e somente depois, ao longo dos estágios da puberdade, é que os pelos pubianos aparecem, configurando a pubarca.<sup>3</sup> No entanto, tanto no ensaio clínico realizado por Pigneur et al, 2008,<sup>12</sup> quanto no presente estudo, a maioria dos pacientes teve como **principal motivo da consulta a pubarca**: 36% dos casos atendidos no CEDEBA reportaram como primeiro sinal clínico notado a pubarca junto com o aumento do volume testicular, e em 35% dos casos, a pubarca de forma isolada. Isto se deve, provavelmente, ao fato de que em muitos casos o que é primeiramente notado pelos familiares é o surgimento de pelos pubianos, por chamar-lhes mais atenção do que o incremento do volume testicular. Essa situação pode, inclusive, ser uma das responsáveis pelo atraso aparente no início do tratamento, visto que a puberdade provavelmente se desenvolveu em um momento anterior ao do aparecimento da pubarca, mas seu sinal clínico – aumento do volume testicular- não foi percebido nesta época.

No presente estudo, a **idade de aparecimento do primeiro sinal de Puberdade Precoce foi em média 8,5 anos**, superior ao que se tem documentado: uma média de 7,5 anos.<sup>4</sup> A idade relativamente “elevada” pode ser atribuída ao grande número de pacientes envolvidos nesse estudo que apresentam um diagnóstico de Puberdade Acelerada: 42% dos pacientes. A Puberdade Acelerada é aquela que se inicia em idade normal e progride rapidamente, resultando, quando não tratada, em perda estatural importante.<sup>6</sup>

Também foi encontrada **uma média de 9,4 anos de idade no momento do início do tratamento**, dado novamente superior ao que se tem no estudo de Mul et al, 2002, cuja idade média de início do tratamento foi de 7,6 anos<sup>10</sup>, mesmo valor encontrado por Carel, et al, 2004.<sup>4</sup> Diante desses dados, pode-se pensar em dois motivos para essa discrepância: o primeiro deles, seria o fato de que nos demais estudos realizados, a idade de início da puberdade foi inferior à idade dos pacientes atendidos no CEDEBA, e conseqüentemente, a faixa etária de instalação do tratamento naturalmente seria inferior nos demais estudos quando comparados a este. O

segundo possível motivo seria o maior **tempo decorrido entre o início da puberdade (aparecimento dos primeiros sinais) e o começo do tratamento (primeira consulta)** que se tem no nosso contexto sanitário. Neste estudo, **este tempo foi de, em média 1,2 ano**. Apesar de não haver consenso na literatura sobre o tempo máximo tolerado até à instituição da terapêutica sem prejuízos à estatura final do paciente, é sabido que a investigação e o tratamento devem ser instituídos o mais breve possível, principalmente em casos de progressão rápida dos sinais puberais e previsão de perda da estatura final, tendo vários estudos correlacionado a eficiência terapêutica a menor idade de manifestação e de tratamento da puberdade precoce.<sup>1</sup>

De acordo com a análise estatística realizada no presente estudo, **a idade de início do tratamento da puberdade precoce** teve relação inversa com o **ganho estatural absoluto** ou seja, a diferença entre a estatura final e aquela que a criança apresentava ao início do tratamento, expressa em DP ( $p < 0,001$ ). Assim, quanto menor for a idade de início do tratamento da PP, maior será o ganho estatural absoluto do indivíduo, e consequentemente maior será a sua estatura final. O Coeficiente de Correlação de Pearson encontrado foi de  $-0,874$ , o que denota uma relação de valor muito forte entre essas variáveis e, além disso, estatisticamente significativa ( $p < 0,05$ ). Esse achado confirma o que Pigneur et al, 2008<sup>12</sup> concluíram com seu trabalho: “o tratamento parece ser menos efetivo na prevenção da perda da estatura em pacientes mais velhos, como é o caso da Puberdade Avançada”.<sup>12</sup> No presente estudo não se identificou associação entre a **idade de início do tratamento da puberdade precoce** e o **ganho estatural relativo** ( $p = 0,296$ ). De qualquer forma, estes achados fortalecem a ideia de Calliari et al, 2001 de que a eficiência terapêutica está relacionada a uma menor idade de manifestação e de início do tratamento da puberdade precoce<sup>1</sup> e também ao que foi concluído por Carel et al, que em 2004 publicaram um estudo envolvendo 26 meninos tratados para PPC, nos quais foi encontrada essa mesma associação negativa entre idade de início da doença ou do tratamento e o ganho estatural.<sup>4</sup>

Tampouco evidenciou-se associação entre o **tempo entre o aparecimento dos sinais e a primeira consulta e o ganho estatural absoluto** ( $p = 0,978$ ). Apesar disso, esse achado está em concordância com a literatura, visto que “uma vez estabelecido o diagnóstico de puberdade precoce GnRH-dependente, o início do tratamento deve ser imediato evitando-se assim maior perda ou mesmo permitindo a recuperação da estatura final.”<sup>1</sup>

É importante ressaltar que os dados aqui apresentados como consenso na literatura são baseados em um número muito reduzido de estudos, a maioria deles retrospectivo, o que pode justificar as discordâncias mencionadas.

Dentro da amostra estudada há um grupo composto por 27 pacientes que finalizaram o tratamento e dos quais temos, portanto, a estatura ao final do tratamento. Vale lembrar que esta não é a estatura final à que nos referimos, visto que a estatura final é aquela que o paciente atinge próximo à idade adulta, momento em que cessa o seu crescimento. Afinal, é consenso que com a suspensão do tratamento a puberdade seguirá seu curso espontaneamente e a sua duração dependerá do estágio que o paciente já atingiu à época em que o tratamento foi interrompido.<sup>3</sup>

No período puberal normal o crescimento/ano, em centímetros, passa de 5 para 7,5 cm nos meninos no momento do pico de crescimento, o que ocorre ao redor dos 14 anos de idade.<sup>6</sup> Já na puberdade precoce o que ocorre é uma ativação prematura do eixo hipotálamo-hipófise-gônadas, resultando em aumento precoce dos níveis de testosterona, e consequentemente de GH, e IGF-1, responsáveis pelo avanço da idade óssea desproporcionalmente maior que o aumento da velocidade de crescimento, o que promove fechamento prematuro da cartilagem de crescimento e determina a perda da estatura final na doença.<sup>1</sup> Nesta amostra, **o crescimento ao ano** (velocidade de crescimento) foi de, em média, 6,8 cm por ano, com desvio padrão de 3,3 cm/ano, sendo menor do que o valor do pico de crescimento e portanto ponto positivo quando consideramos que um dos objetivos do tratamento é que a velocidade do crescimento decline progressivamente e alcance uma taxa normal para a idade cronológica durante o primeiro ou segundo ano de uso do análogo, a fim de existir um maior tempo de duração do crescimento e consequentemente uma maior estatura final.<sup>4</sup>

**O tempo de duração do tratamento** foi, em média 2,5 anos com um desvio-padrão de 1,7 anos. Com relação a isso, não há um consenso a respeito de um “tempo ótimo” para sua interrupção, no grupo de Mul et al, 2002, por exemplo, a média de duração do tratamento foi de 4,7 anos. Este menor tempo de duração do tratamento encontrado com relação ao que se tem na literatura pode talvez ser explicado pelo fato de, em geral, os pacientes acompanhados no CEDEBA se apresentaram à consulta em uma idade um pouco mais avançada, e quanto menor essa idade, maior a duração da terapia.<sup>11</sup> Não há consenso na literatura sobre o tempo ideal de duração do tratamento da Puberdade Precoce, mas é sabido que não se deve tratar por menos de 18 meses.

Existem algumas análises retrospectivas que sugerem que a descontinuação do tratamento ao redor de 11 anos de idade no sexo feminino estaria associada a ótimos resultados em estatura final<sup>5</sup>, porém atualmente nenhum trabalho apresenta esse dado para o sexo masculino. No presente estudo, a **idade média dos pacientes ao fim do tratamento** foi de 13,7 anos, com um desvio-padrão de 1,4 anos. Pienkowski, et al, 2016<sup>11</sup> afirmaram que na maioria

dos trabalhos, o tratamento é interrompido à idade psicológica da puberdade: entre 12 a 13 anos em meninos. Como já foi dito, esse é um aspecto ainda controverso no tratamento da puberdade precoce. Muitos fatores irão definir quando a terapêutica deve ser interrompida, visto que ainda não existem critérios bem definidos para sua interrupção ou continuação.<sup>11</sup> Além disso, diante da diversidade de características dos pacientes da presente amostra, não é possível afirmar se essa média de duração é o ideal ou não. Apesar da controvérsia, verificou-se que a variável que possui uma relação direta com o **ganho estatural absoluto** é o **tempo de duração do tratamento** ( $p < 0,001$ ), ou seja, quanto maior esse tempo, maior o ganho em estatura do indivíduo ao longo do processo terapêutico. O Coeficiente de Correlação de Pearson encontrado foi de 0,882, o que denota uma relação de valor muito forte entre essas variáveis e, além disso, essa relação é estatisticamente significativa ( $p < 0,05$ ). Este resultado não nos responde qual o tempo ideal de duração do tratamento, mas já indica que uma interrupção precoce provavelmente não é a melhor saída para se obter o efeito desejado no ganho estatural absoluto do indivíduo e, por consequência, na sua estatura final. Mais estudos são necessários para definir melhor os critérios de interrupção do tratamento com análogo do GnRH.

Segundo Calliari et al, 2001 a estatura final observada geralmente é 5 a 7 cm abaixo do padrão familiar e usualmente abaixo da média normal para a população geral.<sup>1</sup> Este dado foi diferente do encontrado no presente estudo, onde o **ganho estatural relativo** foi de, em média, 0,5 cm, com um desvio-padrão de 6 cm, tendo o indivíduo com maior ganho estatural relativo crescido 10 cm a mais do que predizia a sua estatura-alvo, e aquele com menor ganho estatural relativo crescido 10 cm a menos do que o valor da sua estatura-alvo. Em um estudo realizado com 26 meninos de três nacionalidades diferentes (Holanda, Itália e França) foi encontrado um ganho estatural relativo que variou desde 0,3 cm até 6,2 cm.<sup>10</sup> Assim, de modo geral o resultado dos pacientes tratados no presente estudo foi bastante positivo, visto que a maioria dos pacientes teve um ganho de estatura com relação à sua estatura alvo (aquela que se relaciona com seu padrão familiar). No entanto, apesar de já estar comprovado na literatura que há um ganho estatural relativo em pacientes tratados com PPC ao compará-los com pacientes não tratados, o valor deste ganho é muito variável, em parte devido à falta de acurácia dos métodos de predição da estatura adulta<sup>4</sup>.

Para avaliar o quanto os pacientes tratados no CEDEBA cresceram desde o início do tratamento até o período após o tratamento ser finalizado – ou seja, praticamente até a idade adulta – foi calculado o **ganho estatural absoluto**. Para esse cálculo subtraiu-se a estatura final da estatura ao início do tratamento. No presente estudo essa taxa foi, em média, 28,3 cm, com um desvio – padrão de 13,3 cm. Considerando que durante a puberdade de curso normal os

meninos crescem, em média 27,6 cm – desvio-padrão de 3,6 cm - <sup>6</sup> e sabendo que muitas vezes, no momento em que o paciente iniciou o tratamento a puberdade já estava em curso, conclui-se que o valor encontrado foi muito positivo, refletindo que os indivíduos presentes na amostra não tiveram prejuízos importantes na sua estatura final.

A **estatura final média** dos pacientes do presente estudo foi de 171 cm, sendo que o indivíduo que alcançou maior estatura final chegou a 176 cm e aquele com o menor alcance chegou a 157 cm. Esses dados estão em acordo com a literatura internacional: o estudo já citado aqui, publicado por Carel et al em 2004 apresentou uma estatura final média de 173 cm, com desvio – padrão de 7 cm <sup>4</sup> de 26 meninos tratados em três países diferentes (França, Itália e Holanda). Considerando que a estatura média de um homem adulto europeu é superior à de um brasileiro (o europeu está entre 175 e 185 cm em média, enquanto o brasileiro possui uma média de 173 cm), o que limita um pouco esta comparação. Em outro trabalho apresentado por Berberoglu, M. em 2009 concluiu-se que a estatura adulta superou 150 cm em 90% dos casos, contabilizando tanto meninos quanto meninas envolvidos no estudo, enquanto na presente amostra 100% dos pacientes alcançaram uma estatura final superior a 150 cm. O fato de ainda serem necessários mais estudos sobre a estatura final alcançada em meninos com puberdade precoce central é uma limitação importante para essa comparação. Apesar da concordância entre os estudos aqui citados existem muitas discrepâncias de modo geral na literatura, o que ocorre, em grande parte, pelo pequeno número de meninos envolvidos em cada estudo e pela heterogeneidade destes, sendo necessário, portanto, mais investigações sobre este tema. De qualquer forma, estes resultados denotam a importância da instituição terapêutica quando assim for indicado a fim de evitar a perda de estatura de até 20 cm dos indivíduos não tratados, quando comparados à estatura normal de um homem adulto. <sup>11</sup>

O quociente **estatura final/estatura alvo** é uma outra maneira de representar o quanto o indivíduo superou ou perdeu em estatura com relação ao seu padrão genético familiar. Nesta amostra a média foi de 0,99 com desvio-padrão de 0,03, sendo que 53% dos pacientes obtiveram estatura final superior ao seu alvo e 23% alcançaram a sua estatura alvo, ou seja, 76% dos indivíduos tratados no CEDEBA atingiram o seu potencial genético, mesmo valor encontrado por Berberoglu, M em seu estudo. Os resultados encontrados são ainda mais satisfatórios quando comparado com o trabalho de Carel, et al, publicado em 2004 no qual encontrou-se uma estatura adulta de, em média, 0,5 desvio-padrão inferior à estatura, enquanto no presente estudo a média da estatura final foi 0,03 desvio-padrão superior à estatura alvo, num intervalo de -1,33 a +1,34.

Uma dúvida que acomete muitos pais é se o seu filho irá parar de crescer após a interrupção do tratamento ou o quanto irá crescer depois desse período. Já foi comprovado que a puberdade é retomada – o que foi avaliado a partir dos sinais clínicos e dos níveis hormonais – de 4 a 6 meses depois da descontinuação da terapia, sendo completada, em média, dentro de 1,7 anos.<sup>8</sup> No entanto, os estudos sobre o ganho estatural relativo após a suspensão do tratamento são muito escassos, visto que o seguimento do paciente após esta interrupção dificilmente acontece. Segundo Lazar, et al, 2000 o **crescimento após o tratamento** é de 9,3 cm, em média. No presente estudo este valor foi superior: média de 11,5 cm, com desvio-padrão de 2,7 cm, atingindo um valor máximo de 16 cm ganhos após o fim do tratamento, e um mínimo de 6 cm. Apesar disso, controles históricos sugerem que o aumento da estatura após o final do tratamento é de cerca de 15 cm.<sup>10</sup>

Todos estes resultados reafirmam a importância que reside em se tratar a puberdade precoce, não só pela prevenção da perda estatural, como também para evitar os possíveis distúrbios psicossociais<sup>8</sup> que a criança pode apresentar neste contexto.

Os estudos já publicados que abordam os **impactos psicológicos** da puberdade precoce, principalmente no sexo masculino, são muito escassos, porém, este é um tema que necessita ser mais investigado devido a sua extrema importância e um dos dados que comprovam isso é o fato de que em determinados casos, mesmo a puberdade precoce sendo de forma pouco evolutiva e sem risco de comprometimento estatural, o tratamento medicamentoso é indicado a fim de minimizar o impacto psicológico da puberdade precoce.<sup>6</sup>

Segundo Pienkowski, et al, 2016 foi comprovado que “para ambos os sexos, a puberdade precoce revelou ser um fator preditivo para o abuso de álcool e drogas, cigarro e experiências de sexo desprotegido. Meninos com início puberal precoce estavam mais propensos a relatar casos de brigas frequentes e respostas agressivas quando emocionalmente chateados durante o início da adolescência”. No presente estudo, 14 pacientes responderam a um questionário que teve como objetivo avaliar, ainda que de maneira informal, as implicações psicossociais e comportamentais da puberdade precoce e tentar observar qual o efeito do tratamento com análogo de GnRH sob este aspecto. Assim, foi encontrado que uma parcela significativa dos indivíduos da presente amostra se incomodou com pelo menos um dos sinais clínicos de puberdade: 42,8% sentiram-se incomodados ou constrangidos com a mudança de odor no corpo, seguido do aparecimento de pelos pubianos (35,7%) e aumento do tamanho testicular (21,4%). Aqui vale a pena ressaltar um dado interessante: o aumento do tamanho testicular precede o aparecimento dos pelos pubianos no curso da puberdade, mas como vimos anteriormente, a pubarca foi o principal motivo da primeira consulta, o que reforça a ideia de

que este sinal causou mais incômodo, levando a família a procurar ajuda médica num momento um pouco mais tardio neste processo de desenvolvimento puberal precoce. Além disso, com estes dados fica claro que a ocorrência da puberdade em uma idade inferior ao normal tem impacto psicológico importante pois a puberdade – que em si já é um momento complicado para adolescentes devido a todas essas transformações – torna-se uma fase ainda mais difícil quando se tratam de crianças passando por essas mudanças, sem o amadurecimento psicológico necessário para isso.

O que mais chamou a atenção após a aplicação deste questionário foi o fato de 92,8% dos pacientes envolvidos no presente estudo assinalarem que tinham “medo de não crescer e ficar baixinhos”, sendo este, aparentemente fator gerador de ansiedade importante nessas crianças e provavelmente também nas suas famílias. Ao fazer uma comparação de determinadas situações (agressividade, problemas de relacionamento, dificuldade de concentração e variações frequentes de humor) antes e após o tratamento ficou claro que houve diminuição na ocorrência de todas elas: redução de 7,2% no número de indivíduos que afirmavam ser agressivos e naqueles que relatavam problemas de relacionamento, 21% menos ocorrência de dificuldade de concentração e 7,1% a menos de episódios de variações de humor frequentes. Evidentemente existem limitações na interpretação destes resultados, como por exemplo, o pequeno tamanho amostral (14 pacientes), a falta de controle de vieses de confundimento (não se conhece a história psiquiátrica desses indivíduos), mas já é possível supor um provável benefício do tratamento com análogo de GnRH na redução das queixas relatadas no questionário.

Outro importante parâmetro do sucesso do tratamento veio como resultado da análise do último bloco de perguntas, o qual se referia ao grau de satisfação dos pacientes com a terapia realizada: 100% deles afirmaram não se arrepender do tratamento, 92,6% o fariam novamente se fosse necessário e 78,6% encontram-se satisfeitos com a sua estatura final.

## VII. CONCLUSÕES

1. O tratamento permitiu que a maioria dos pacientes (76%) atingisse seu potencial genético, com uma estatura final de, em média, 171 cm, compatível com o padrão do homem adulto brasileiro;
2. Foram encontradas associações entre as seguintes variáveis:
  - a. Ganho estatural absoluto e tempo de duração do tratamento ( $p < 0,001$ ), relação direta;
  - b. Ganho estatural absoluto e idade de início do tratamento ( $p < 0,001$ ), relação inversa;
3. A média de tempo decorrido entre o aparecimento dos sinais e a primeira consulta foi de 1,2 ano, um tempo considerado longo, o que indica a necessidade de maior conscientização da população e dos profissionais de saúde acerca da doença.
4. Os temores dos pacientes com relação à sua estatura final, ainda que presentes ao início do tratamento (92,8% temiam alcançar estatura adulta inferior à média populacional) foram substituídos pela satisfação com sua estatura final (78,6%), acrescido do fato de que nenhum indivíduo se arrependeu do tratamento.
5. O tratamento teve impacto psicológico positivo sobre esses pacientes, que relataram diminuição dos níveis de agressividade e de problemas de relacionamento (7,2% inferior), melhora da capacidade de concentração (21%), e diminuição dos episódios de variação de humor (7,1%).

Em síntese, sabendo-se que o objetivo principal da terapia com GnRH é preservar o potencial da estatura do paciente e prevenir complicações psicossociais, conclui-se, a partir dos resultados aqui apresentados, que o tratamento com análogo de GnRH no presente estudo cumpriu totalmente o seu papel, pois teve um impacto significativo sobre a estatura final, prevenindo a perda estatural que poderia ocorrer, e também sinalizando efeitos positivos sob o ponto de vista psicológico e comportamental dos pacientes.

## VIII. SUMMARY

### EFFECTS ON THE FINAL HEIGHT RESULTS AFTER GONADOTROPIN-RELEASING HORMONE AGONIST TREATMENT IN BOYS WITH CENTRAL PRECOCIOUS PUBERTY IN A REFERENCE CENTER, IN THE STATE OF BAHIA (1998-2014)

**Theoretical foundation:** Precocious puberty is the puberal development before 9 years of age, in boys, and, in most cases, is gonadotropin-dependent (CPP - Central Precocious Puberty). The standard drug treatment is the gonadotropin-releasing hormone agonist, that suppresses the hypothalamic-pituitary-gonadal axis. **Objective:** describe the effects on the final height of the gonadotropin-releasing hormone agonist treatment and evaluate their psychological impacts in the patients. **Methods:** ambispective longitudinal study. First stage (retrospective): analysis of medical records of 66 male patients diagnosed with CPP, treated with GnRHa in a reference center (CEDEBA); Second stage (prospective): data of 14 patients who completed the treatment and answered the evaluation questionnaire. **Results:** The final height was  $171 \pm 5,1$  cm. Since the beginning of the treatment until reaching its final height the growth was  $28,3 \pm 13,3$  cm. The ratio between the final height and the target height was  $0,99 \pm 0,03$ . The height gain was of  $0,5 \pm 6$  cm. After the end of the treatment the patients still grew  $11,5 \pm 2,7$  cm until the growth stop. A lower age of treatment initiation and longer duration were predictors of higher real growth rate ( $p < 0,05$ ). 92,8% of the patients were afraid of keep the short stature in adulthood before the start of therapy. 100% of patients do not regret treatment, 92,8% would do it again if was necessary and 78,6% are satisfied with their final height. Reduction in the number of individuals who reported to be aggressive, had relationship problems, difficulty concentrating and/or mood changes after end of treatment. **Conclusions:** The treatment performed at CEDEBA plays all its role: it has a positive and significant impact on the final height, preventing stature loss, and also being positive from the psychological point of view, important parameters to initiate the therapy and consequently to evaluate its efficiency.

**Keywords:** 1. Precocious Puberty; 2. Growth; 3. Gonadotropin-releasing hormone agonist; 4. Boys.

## IX. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Berberoglu M. Precocious Puberty and Normal Variant Puberty: Definition, etiology, diagnosis and current management. *J Clin Res Pediatr Endocrinolog* 2009 Jun; 1(4): 164-174.
2. Bertelloni S, Mul D. Treatment of central precocious puberty by GnRH analogs: long-term outcome in men. *Asian J Androl* 2008 Jul; 10 (4): 525-34.
3. Brämswig J, Dübbers A. Disorders of Pubertal Development. *Dtsch Arztebl Int* 2009; 106(17):295-304
4. Carel JC, Lahlou N, Roger M, Chaussain JL. Precocious puberty and statural growth. *Hum Reprod Update* 2004 Mar-Apr; 10 (2): 135-47.
5. Carel JC, Léger J. Precocious Puberty. *N Engl J Med* 2008 May; 358:2366-77.
6. Couto-Silva AC, Adan L. Crescimento em meninos e meninas com puberdade precoce. *Arq Bras Endocrinol Metabol* 2003;47(4): 422-431.
7. Lazar L, Pertzalan A, Weintrob N, Phillip M, Kauli R. Sexual Precocity in Boys: Accelerated Versus Slowly Progressive Puberty Gonadotropin-Suppressive Therapy and Final Height. *J Clin Endocrinol Metab* 2001 Sep; 86 (9): 4127-32.
8. Monte O, Longui CA, Calliari LEP. Puberdade Precoce: Dilemas no Diagnóstico e Tratamento. *Arq Bras Endocrinol Metab* 2001 Agosto;45(4):321-328.
9. Moshang T. *Pediatric Endocrinology: The Requisites in Pediatrics*. 3<sup>th</sup> ed. St. Louis: Elsevier; 2005.
10. Mul D, Bertelloni S, Carel JC, Saggese G, Chaussain JL, Oostdijk W. Effect of Gonadotropin- Releasing Hormone Agonist Treatment in Boys with Central Precocious Puberty: Final Height Results. *Horm Res* 2002; 58 (1):1-7.
11. Pienkowski C, Tauber M. Gonadotropin- Releasing Hormone Agonist Treatment in Sexual Precocity. *Endocr Dev* 2016; 29: 214-29.
12. Pigneur B, Trivin C, Brauner R. Idiopathic central precocious puberty in 28 boys. *Med Sci Monit* 2008 Jan; 14 (1): CR10-14.

## X. ANEXOS

### Anexo I – Aprovação do CEP (primeira etapa)



GOVERNO ESTADO DA BAHIA  
SECRETARIA DE SAÚDE DO ESTADO DA BAHIA  
CENTRO DE DIABETES E ENDOCRINOLOGIA DA BAHIA  
COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA

#### Formulário de Aprovação do CEP

Data de aprovação:

**Título: “Puberdade Precoce em Meninos na Bahia: Aspectos Clínicos e Diagnósticos”**

#### Aprovação do CEP

O CEP avaliou e aprovou

Protocolo

Membros do Comitê:

AMÁLIA PORTO  
ANA MARIA ASTOLPHO  
ANDERSON LIMA  
CÉLIA LYRIOS  
EDNA REZENDE  
IRACI OLIVEIRA  
JEANE MEIRE SALES DE MACEDO  
JUDITH POUSADA  
RAUL CHAVES

  
**JEANE MEIRE SALES DE MACEDO**  
Coordenadora do CEP

Centro de Ref. Est. p/ Assist. ao Diabetes e Endocrinologia da Bahia  
End.: Av. ACM - S/N - Iguaçu - Salvador - Bahia - CEP 40.275 - 350  
Telefons: 3353 - 3298/ E-mail: cedebs@yahoo.com.br

## Anexo II – Ficha de Identificação e Dados

<b>IDENTIFICAÇÃO</b>	
Nº do Prontuário:	Data de Nascimento: ___/___/___
Sexo:	
Diagnóstico:	
Endereço: _____	
Telefone: _____	
E-mail: _____	
Médico Assistente: _____	
Telefone: _____	
Início do Tratamento: _____ Fim do Tratamento: _____	
Estatura do Pai: _____	
Estatura da Mãe: _____ Idade da Menarca Materna: _____	
Medicação Prescrita:	
Aderência ao tratamento: <input type="checkbox"/> não <input type="checkbox"/> sim.	
Se não qual o motivo: _____	

<b>DADOS CLÍNICOS</b>		
	Início do tratamento:	Fim do tratamento
Idade cronológica		
Idade óssea		
IMC		
Estatura		
Peso		
Pubarca		
Volume testicular		
Data de realização da Idade Óssea: ___/___/___		
<b>DADOS LABORATORIAIS AO DIAGNÓSTICO</b>		
Pico de LH:		
Pico de FSH:		
Testosterona:		
Data de realização dos Exames Laboratoriais: ___/___/___		
RM de hipófise <input type="checkbox"/> normal <input type="checkbox"/> anormal <input type="checkbox"/> não realizado		
TC de hipófise ** <input type="checkbox"/> normal <input type="checkbox"/> anormal <input type="checkbox"/> não realizado		
Radioterapia <input type="checkbox"/> não <input type="checkbox"/> sim		

## Anexo III – Aprovação do CEP (segunda etapa)



GOVERNO DO ESTADO DA BAHIA  
SECRETARIA DA SAÚDE DO ESTADO DA BAHIA  
CENTRO DE DIABETES E ENDOCRINOLOGIA DO ESTADO DA BAHIA  
COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA - CEP

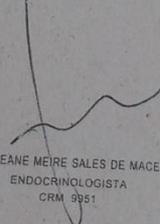
### FORMULÁRIO DE APROVAÇÃO

Título do Projeto: "Efeitos do Tratamento com Análogo de GnRH em Meninos com Puberdade Precoce Central em um Centro de Referência, no Estado da Bahia (1988-2014)"

Projeto de pesquisa: **APROVADO**

Salvador-BA, 10 de abril de 2015.

CEP- Comitê de Ética em Pesquisa do CEDEBA

  
DRA. JEANE MEIRE SALES DE MACEDO  
ENDOCRINOLOGISTA  
CRM 9951

CEDEBA – Centro de Referência Estadual para Assistência a Diabetes e Endocrinologia  
End.: AV. ACM s/nº – IGUATEMI Lado Ímpar/Bairro PITUBA, Salvador/Bahia.  
CEP: 41.820-000  
Telefone (71) 3353-3298  
Email: [cedeba@saude.ba.gov.br](mailto:cedeba@saude.ba.gov.br)  
[cepecedeba@yahoo.com.br](mailto:cepecedeba@yahoo.com.br)



GOVERNO DO ESTADO DA BAHIA  
SECRETARIA DA SAÚDE DO ESTADO DA BAHIA  
CENTRO DE DIABETES E ENDOCRINOLOGIA DO ESTADO DA BAHIA  
COORDENAÇÃO DE ENSINO E PESQUISA - COEP

C.I Nº 09/2015

Salvador, 16 de abril de 2015

DE: COEP – Coordenação de Ensino e Pesquisa

PARA: CODEP

Estamos encaminhando a Srta Ana Paula Fontes Leite, responsável pelo projeto de pesquisa "Efeitos do Tratamento com Análogo de GnRH em Meninos com Puberdade Precoce Central em um Centro de Referência, no Estado da Bahia (1988-2014), que foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa.

Atenciosamente,

RA. JEANE MEIRE SALES DE MACEDO  
ENDOCRINOLOGISTA  
CRM 9867

Dra Jeane Sales Macedo  
Coordenadora de Ensino Pesquisa Cedeba

CEDEBA – Centro de Referência Estadual para Assistência a Diabetes e Endocrinologia  
End.: AV. ACM, s/ nº - IGUATEMI Lado Impar / Bairro Pituba – Salvador/ BA.  
CEP: 41.820-000  
Tel: (71) 3270-5668  
coepcedeba@yahoo.com.br

## Anexo IV – Questionário de Avaliação

### QUESTIONÁRIO DE AVALIAÇÃO DOS EFEITOS PSICOLÓGICOS DA PUBERDADE PRECOCE E DO TRATAMENTO COM ANÁLOGO DE GnRH

MARQUE COM UM X ENTRE OS PARÊNTESES DE APENAS UMA (1) ALTERNATIVA. DESSA FORMA: (X), AO TERMINAR DE RESPONDER O QUESTIONÁRIO, APERTE “SALVAR” O DOCUMENTO PARA QUE SUA RESPOSTA ESTEJA SALVA QUANDO FOR ENVIADA AO E MAIL: [pesquisacedeba2017@gmail.com](mailto:pesquisacedeba2017@gmail.com)

O QUESTIONÁRIO NÃO PRECISA SER IDENTIFICADO.

DATA DE PREENCHIMENTO DO QUESTIONÁRIO: \_\_\_\_\_

QUAL A SUA ESTATURA (ALTURA) ATUALMENTE? \_\_\_\_\_

#### COM RELAÇÃO À PUBERDADE PRECOCE

**1. VOCÊ SE INCOMODOU OU SE SENTIU CONSTRANGIDO COM:**

a. Engrossamento da voz

( ) SIM

( ) NÃO

( ) NÃO LEMBRO

( ) NÃO TIVE ESSE SINTOMA

b. Aparecimento de pelos pubianos (pelos na região genital)

( ) SIM

( ) NÃO

( ) NÃO LEMBRO

( ) NÃO TIVE ESSE SINTOMA

c. Mudança de odor do corpo, cheiro mais forte nas axilas

( ) SIM

( ) NÃO

( ) NÃO LEMBRO

( ) NÃO TIVE ESSE SINTOMA

d. Aparecimento de pelos na face

( ) SIM

( ) NÃO

- NÃO LEMBRO
- NÃO TIVE ESSE SINTOMA

**e.** Aumento do tamanho dos testículos

- SIM
- NÃO
- NÃO LEMBRO
- NÃO TIVE ESSE SINTOMA

**2. ANTES DO TRATAMENTO VOCÊ:**

**a.** Era muito agressivo?

- SIM
- NÃO
- NÃO LEMBRO

**b.** Tinha problemas de relacionamento na escola?

- SIM
- NÃO
- NÃO LEMBRO

**c.** Tinha dificuldade de concentração?

- SIM
- NÃO
- NÃO LEMBRO

**d.** Tinha medo de não crescer mais e ficar “baixinho”?

- SIM
- NÃO
- NÃO LEMBRO

**e.** Tinha problema de variações de humor muito frequentes? ( Tristeza/Raiva/Vergonha)?

- SIM
- NÃO
- NÃO LEMBRO

**COM RELAÇÃO AO TRATAMENTO PARA A PUBERDADE PRECOCE REALIZADO NO CEDEBA, VOCÊ:**

**1. SE ARREPENDE DO TRATAMENTO?**

- SIM  
 NÃO

**2. ESTÁ SATISFEITO COM A ESTATURA (ALTURA) FINAL ALCANÇADA COM O TRATAMENTO?**

- SIM  
 NÃO

**3. FARIA O TRATAMENTO NOVAMENTE SE FOSSE PRECISO?**

- SIM  
 NÃO

**4. ATUALMENTE VOCÊ.. :**

**a.** Está muito agressivo?

- SIM  
 NÃO

**b.** Tem problemas de relacionamento com amigos/ colegas/ trabalho?

- SIM  
 NÃO

**c.** Tem dificuldade de concentração?

- SIM  
 NÃO

**d.** Tem problema de variações de humor muito frequentes? ( Tristeza/Raiva/Vergonha)?

- SIM  
 NÃO

**Espaço para outros comentários :**

**VOCÊ DESEJA RECEBER POR E MAIL OS RESULTADOS DESSA PESQUISA?**

- SIM  
 NÃO