

**UNIVERSIDADE FEDERAL DE SANTA CATARINA
CENTRO DE CIÊNCIAS DA SAÚDE
DEPARTAMENTO DE ANÁLISES CLÍNICAS
CURSO DE FARMÁCIA**

Gabriela Ribeiro Gomes Pereira

**ESTUDO DO PERFIL DOS PACIENTES EM TRATAMENTO COM ANÁLOGOS DE
GNRH PARA PUBERDADE PRECOCE NA FARMÁCIA ESCOLA - UFSC**

**Florianópolis
2019**

Gabriela Ribeiro Gomes Pereira

**ESTUDO DO PERFIL DOS PACIENTES EM TRATAMENTO COM ANÁLOGOS DE GNRH
PARA PUBERDADE PRECOCE NA FARMÁCIA ESCOLA - UFSC**

Trabalho de Conclusão do Curso de Graduação em Farmácia
do Centro de Ciências da Saúde da Universidade Federal de
Santa Catarina.

Orientadora: Prof. Dra. Solange Lúcia Blatt Coorientadora:
Prof. Dra. Marina Rajjche Mattozo Rover

Florianópolis
2019

Ficha de identificação da obra elaborada pelo autor,
através do Programa de Geração Automática da Biblioteca Universitária da UFSC.

Pereira, Gabriela Ribeiro Gomes
Estudo do perfil dos pacientes em tratamento com análogos de GnRH
para Puberdade Precoce na Farmácia Escola - UFSC / Gabriela Ribeiro
Gomes Pereira ;
orientador, Solange Lúcia Blatt,
coorientador, Marina Raijche Mattozo Rover, 2019.
47 p.

Trabalho de Conclusão de Curso (graduação) - Universidade Federal de
Santa Catarina, , Graduação em Farmácia, Florianópolis, 2019.

Inclui referências. 1. Farmácia. 2. Puberdade Precoce Central. 3.
Análogos de GnRH. 4. Puberdade. I. Blatt, Solange Lúcia. II. Rover,
Marina Raijche Mattozo . III. Universidade Federal de Santa Catarina.
Graduação em Farmácia. IV. Título.

Gabriela Ribeiro Gomes Pereira

Estudo do perfil dos pacientes em tratamento com análogos de GnRH para puberdade precoce na Farmácia Escola - UFSC

Este Trabalho Conclusão de Curso foi julgado adequado para obtenção do Título de Farmacêutico e aprovado em sua forma final na Disciplina Trabalho de Conclusão de Curso II do curso de Graduação em Farmácia da Universidade Federal de Santa Catarina.

Florianópolis, 27 de novembro de 2019.

Banca Examinadora:

Prof.^a Dra. Solange Lúcia Blatt
Orientadora
Universidade Federal de Santa Catarina

Prof.^a Dra. Marina Raijche Mattozo Rover
Coorientadora
Universidade Federal de Santa Catarina

Prof. Dr. Filipe Carvalho Matheus
Universidade Federal de Santa Catarina
Membro da Banca

Prof. Dr. Eduardo Monguilhott Dalmarco
Universidade Federal de Santa Catarina
Membro da Banca

Este trabalho é dedicado aos meus pais e meu irmão, que sempre me apoiaram em todas as conquistas.

AGRADECIMENTOS

Agradeço á Professora Orientadora Solange Lúcia Blatt por toda a dedicação, incentivo e paciência que teve durante o processo de construção do trabalho.

A minha coorientadora Marina Raijche Mattozo Rover por toda a paciência, disponibilidade, contribuições e sugestões.

Ao Professor Marcos José Machado, que me auxiliou no processo de análises estatísticas, essencial para realização do trabalho.

Aos Professores Filipe Carvalho Matheus e Eduardo Dalmarco por aceitarem participar da banca examinadora e colaborarem com a avaliação e construção do trabalho.

Aos pais dos pacientes que autorizaram o acesso aos prontuários das crianças.

Aos meus pais, pelo suporte e compreensão durante toda a graduação. Serei eternamente grata por todo carinho e dedicação que fizeram e fazem diariamente para que eu alcance meus sonhos e objetivos.

Aos meus colegas que foram indispensáveis durante os 5 anos de faculdade e hoje são amigos que levarei para a vida.

RESUMO

A puberdade precoce (PP) é uma patologia com um significativo impacto psicossocial, dada á aceleração da velocidade de crescimento e maturação esquelética. Um estudo populacional na Dinamarca verificou a incidência de 20 casos para cada 10.000 meninas e 5 casos para cada 10.000 meninos. A escassez de dados nacionais justifica a realização deste estudo, o qual tem o objetivo de analisar o perfil dos pacientes com o diagnóstico de PP central (PPC) em Florianópolis. Trata-se de um estudo descritivo retrospectivo dos dados demográficos e clínicos dos pacientes cadastrados na Farmácia Escola da Universidade Federal de Santa Catarina. Foram analisados os dados dos prontuários das crianças em tratamento para PPC como: causas, exames de diagnóstico, idade cronológica, sexo, idade óssea e medicamento em uso. Foram incluídos 102 prontuários. Observou-se que a dentre os casos estudados, a grande maioria teve origem idiopática, havendo baixa incidência de comorbidades orgânicas, assim como a maior incidência em crianças do sexo feminino. A maioria trata com análogos do GnRH de ação prolongada. Estudos sobre esta temática permitem, entre outros, conhecer o perfil das crianças diagnosticadas, possibilitando o desenvolvimento de ações específicas para ampliar a qualidade dos tratamentos e a disseminação de informações que contribuam para o diagnóstico precoce de crianças com PP.

Palavras-chave: Puberdade. Puberdade Precoce Central.

ABSTRACT

Early puberty is a condition with significant psychosocial impact, given the acceleration of growth velocity and skeletal maturation. Population study in Denmark found an incidence of 20 cases per 10,000 girls and 5 cases per 10,000 boys. The scarcity of national data justifies this study, which aims to analyze the profile of patients with the diagnosis of early central puberty in Florianópolis. This is a retrospective descriptive study of demographic and clinical data of patients enrolled at the Pharmacy School of the Federal University of Santa Catarina. Data from medical records of children undergoing treatment were analyzed as: causes, diagnostic tests, chronological age, gender, bone age and medication in use. We included 102 medical records. Among the studied cases, most of them had idiopathic origin, with low incidence of organic comorbidities, as well as the highest incidence in female children. Most deal with long-acting GnRH analogs. Studies on this subject allow, among others, to know the profile of children diagnosed, enabling the development of specific actions to increase the quality of treatments and the dissemination of information that contribute to the early diagnosis of children with early puberty.

Keywords: Puberty. Early puberty.

LISTA DE ABREVIATURAS

CEAF – Componente Especializado de Assistência Farmacêutica

FSH – Hormônio Folículo Estimulante

GABA – Acido gama-amino-butírico

GH – Hormônio de Crescimento

GnRH – Hormônio Liberador de Gonadotrofinas

HHG – Hipotálamo-hipófise gonadal

IMC – Índice de Massa corporal

LH – Hormônio Luteinizante

NPY – Neuropeptídeo Y

PP – Puberdade Precoce

PPC – Puberdade Precoce Central

PPP – Puberdade Precoce Periférica

SNC – Sistema Nervoso Central

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO	10
2 REVISÃO DA LITERATURA	11
3 OBJETIVOS	16
3.1 Objetivo Geral	16
3.2 Objetivos Específicos	16
4 METODOLOGIA	16
4.1 Desenho de estudo	16
4.2 Local e Período	17
4.3 População	17
4.4 Critérios de inclusão e exclusão	18
4.5 Aspectos éticos	18
5 RESULTADOS E DISCUSSÕES	18
6 CONCLUSÃO	32
7 REFERÊNCIAS	33
Apêndice A – Termo de Consentimento Livre e Esclarecido	36
ANEXO A – Parecer do Comitê de Ética e Pesquisa	40

1 INTRODUÇÃO

A puberdade diz respeito a transição entre a infância e a fase adulta, caracterizada principalmente por alterações endócrinas e psicológicas, resultando na maturação sexual e no desenvolvimento da capacidade reprodutiva (GRUMBACH, 2002). Em casos normais, essa transição é caracterizada pelo aparecimento do broto mamário em meninas de 8 a 13 anos. Já em meninos, a puberdade traz o aumento de tamanho de testículos e a presença de pelos, entre os 8 e 14 anos (PALMERT & BOEPPLE, 2001). Um estudo populacional realizado na Dinamarca demonstrou que a incidência de puberdade precoce é de 20 casos para cada 10.000 meninas, e de 5 casos para cada 10.000 meninos. (TEILMANN et al, 2005)

A puberdade precoce (PP) é dividida em Puberdade Precoce Central (PPC) e Puberdade Precoce Periférica (PPP), sendo a última, menos comum e ainda sem definições claras na literatura.

A PP é uma patologia com um significativo impacto psicossocial, dada a aceleração da velocidade de crescimento e maturação esquelética, culminando na fusão prematura das epífises ósseas e comprometimento da estatura final. (CAREL & LÉGER, 2008).

O diagnóstico é fundamental para interromper a progressão das características sexuais secundárias, visto que sem o tratamento, as crianças com diagnóstico de PPC sofrem riscos como a iniciação sexual precoce, gravidez indesejada e abusos sexuais desencadeando problemas sociais. Além disso, crianças com PP podem apresentar avanço da idade óssea acelerada, baixa estatura na vida adulta, obesidade e alto risco de doenças como a diabetes mellitus.

Com a intenção de promoção de atenção à saúde a essas crianças, deve-se conhecer e estudar o perfil das mesmas, identificando suas características clínicas, epidemiológicas e os fatores determinantes da doença. Em muitos casos, o diagnóstico e o tratamento dessas crianças é limitado devido à falta de conhecimento dos familiares e, inclusive de muitos profissionais da área da saúde, sobre a doença.

O olhar atento e cuidadoso dos pais e profissionais de saúde podem devolver a infância a essas crianças e acertar o compasso do crescimento, do desenvolvimento psicossocial e da maturação sexual, proporcionando um futuro com mais autoestima e bem-estar para os pacientes e seus familiares.

O estudo e o aprimoramento do diagnóstico da PP se tornam cada dia mais importantes, visto os problemas secundários que podem gerar na vida das crianças acometidas. Com esse estudo, propõe-se ampliar o conhecimento sobre a PP, permitindo o desenvolvimento de ações específicas para ampliar a qualidade dos tratamentos e a disseminação de informações que contribuam para o diagnóstico precoce de crianças com PP.

2 REVISÃO DA LITERATURA

Entende-se como puberdade a transição entre a infância e a fase adulta, caracterizada por alterações psicológicas e endócrinas, resultando na maturação sexual e no desenvolvimento da capacidade reprodutiva (GRUMBACH, 2002). O aparecimento de caracteres sexuais secundários e a produção de gametas maduros são as principais mudanças que ocorrem nesse período. Em meninos, a transição é caracterizada pelo aumento do tamanho dos testículos, enquanto que nas meninas, ocorre o aparecimento do broto mamário. Nos casos normais, a puberdade costuma ocorrer entre os 8 e 13 anos em meninas, e entre os 8 e 14 em meninos (PALMERT & BOEPPLE, 2001).

A PP é caracterizada pela antecipação desses caracteres sexuais secundários; porém, o desenvolvimento isolado das mamas, ou dos pelos pubianos são formas de precocidade sexual que não caracteriza a puberdade, entretanto, em 18%-20% dos casos, o aparecimento dos pelos pubianos e das mamas pode ser o primeiro sinal de puberdade precoce verdadeira, em meninas com menos de 8 anos, e meninos com menos de 9 anos de idade (CAREL & LÉGER, 2008).

O eixo hipotálamo-hipófise-gonadal (HHG) consiste em um sistema complexo regulado por inúmeros fatores estimulantes e inibidores (LUGHETTI *et al*, 2000). Fatores diversos como maturativos, metabólicos, nutricionais e até estresse, atuam sobre a liberação do GnRH (hormônio liberador de gonadotrofinas) através das vias ativadoras ou inibidoras. Os fatores inibidores de GnRH de maior importância são o ácido gama-amino-butírico (GABA), a prolactina e a beta-endorfina, enquanto que os fatores estimuladores mais importantes são o neuropeptídeo Y (NPY), a serotonina e vários fatores de crescimento, em especial o TGF-alfa (OJEDA, 199).

Os principais precursores do início da puberdade são o aumento da secreção de GnRH e a liberação das gonadotrofinas. No hipotálamo, a regulação da secreção de GnRH ocorre por interações excitatórias e inibitórias dos neurônios e células da glia. Logo no começo da puberdade, ocorre aumento no estímulo do neurotransmissor excitatório e diminuição da liberação do GABA, que é um neurotransmissor inibitório. Alguns estudos mostraram que neurotransmissores GABAérgicos - que são os neurotransmissores que assumem importante papel na regulação da transmissão dos impulsos nervosos e regulação do tônus muscular- são fundamentais para bloquear a puberdade, pois participam da inibição da secreção do GnRH (RUÍZ-MEJÍA *et al.*, 2012).

Alguns genes que são envolvidos na modulação da secreção de GnRH (*GABRA1*, *NPY-Y1R*, *TAC3*, *TAC3R*, *KISS1*, *KISS1R*), *neuropeptídios* e *alguns fatores metabólicos* foram estudados como possíveis fatores envolvidos no processo de puberdade (TELES *et al*, 2008).

Ao contrário do hipogonadismo hipogonadotrófico, apenas alguns raros defeitos moleculares foram identificados em pacientes com PPC, principalmente relacionados ao sistema *KISS1/KISS1R*. Uma mutação ativadora (p.R386P) em heterozigose, no gene que codifica o receptor da kisspeptina (*KISS1R*), foi descrita em uma menina adotada com diagnóstico de PPC idiopática aos 7 anos e outras duas mutações no gene da kisspeptina (*KISS1*). Nenhuma alteração genética associada fortemente ao fenótipo de PPC foi encontrada em um número grande de pacientes observados, indicando que

mutações isoladas nos genes *KISS1* e *KISS1R* são causas raras de PPC (MACEDO, 2014, P. 110).

O HHG apresenta uma fase ativa durante o desenvolvimento fetal e neonatal, e logo em seguida, se mantém em fase de repouso da infância até a puberdade. A puberdade, seja ela normal ou precoce, começa com a reativação do HHG. A secreção de hormônios GnRH, LH (hormônio luteinizante), FSH (hormônio folículo estimulante) e dos esteroides sexuais (estradiol ou testosterona) geram as manifestações de puberdade, como o desenvolvimento de mamas, aumento dos genitais e modificações no útero e ovários. Independentemente da ativação do HHG, se desenvolvem os pelos pubianos, através dos androgênios secretados pelas glândulas adrenais (BESERRA, 2011).

A PP pode ser caracterizada de duas maneiras em relação à fisiopatologia. Tem-se a PPC, que é dependente da ativação do eixo hipotálamo-hipófise-gonadal, através do GnRH, e a PP, que surge resultante da exposição a hormônios esteroides sexuais, sem que haja a ativação do eixo gonadotrófico. (AZKOUL et al., 2013)

Outra causa importante de PPC é a exposição aos desreguladores endócrinos. Esses são substâncias exógenas com ação estrogênica ou anti-androgênica, presentes em plásticos, solventes, pesticidas (DDT), cosméticos, poluentes industriais, que interagem com a sinalização de hormônios esteroides, causando efeitos adversos sobre a fisiologia neuroendócrina. (PATISSAUL, 2013)

O diagnóstico clínico e laboratorial precoce são essenciais para o tratamento dos casos de PP. Tanto a idade do aparecimento dos caracteres sexuais secundários, quanto a velocidade de progressão deve ser estudada clinicamente nos pacientes com desenvolvimento sexual prematuro. Além disso, deve-se observar a presença de casos semelhantes na família dos pacientes, a idade da menarca ou desenvolvimento puberal de familiares próximos, uso de medicamentos, histórico de trauma craniano, infecções e lesões no sistema nervoso central (SNC) (MACEDO *et al*, 2013).

Para o tratamento da PP, são utilizados análogos do GnRH. Como principal objetivo do tratamento, visa-se bloquear a PP, preservar o potencial de crescimento e prevenir discordâncias que ocorrem entre a maturação física e psicossocial dos pacientes.

Entretanto, para o tratamento é necessária a avaliação dos critérios clínicos e laboratoriais para a constatação da progressão da doença, visto que uma grande parcela dos pacientes têm apresentação lenta ou até mesmo sem progressão, e atingem a estatura adulta compatível com os padrões (CAREL *et al*, 2009).

Inicialmente, usava-se o acetato de medroxiprogesterona e o acetato de ciproterona para o controle da progressão dos caracteres sexuais. Porém, são tratamentos que causavam muitos efeitos colaterais e baixa efetividade no bloqueio ou recuperação da perda estatural. Atualmente, o tratamento de casos de PPC GnRH dependentes é feito, em sua maioria, com os análogos-agonistas-hiperativos do GnRH. Estes causam estímulo inicial de poucos dias e supressão mantida da secreção das gonadotrofinas (SEALFON, WEINSTEIN & MILAR, 1997).

A redução da atividade das gonadotrofinas ocorre devido à menor secreção da sub-unidade beta do LH, que ocorre juntamente com a elevação da sub-unidade alfa do LH durante o tratamento com os análogos de GnRH (LAHLOU, CAREL & ROGER, 2000).

Os medicamentos mais utilizados no tratamento da PC são os GnRHa de liberação lenta (*depot*), para uso intramuscular, que pode ser aplicado a cada 4 semanas ou a cada 3 meses, permitindo maior adesão e efetividade ao tratamento.

A tabela a seguir mostra resumidamente os análogos hiperativos de GnRH *depot* mais utilizados atualmente no tratamento da PC, e suas características.

Agonistas hiperativos do GnRH de liberação lenta (depot).

Nome	Leuprorrelina	Triptorrelina	Goserrelina
Potência (*)	20	35	150
Afinidade ao receptor	12	10	-
Ligação protéica	20	27	-
Dose (µg/kg/mês)	150 – 300	60	-
Via de administração	Intramuscular	Intramuscular	Subcutâneo - implante
Apresentações (mg/fr)	3,75 / 7,5 / 11,25	3,75	3,6

(*) Potência relativa ao GnRH inativo

(Adaptado pelo AUTOR, 2019)

A duração do tratamento depende da recuperação ou do ganho da estatura final de pacientes com puberdade precoce; também deve ser avaliada a normalidade dos níveis hormonais.

O tratamento auxilia na redução do grau de ansiedade da família, na redução da velocidade de maturação esquelética e também reduz o risco de abuso sexual, visto que freia o desenvolvimento de caracteres sexuais em idades precoces. O tratamento também pode auxiliar na fertilidade futura e na redução de tumores, como o câncer de mama associado à menarca precoce (DAMIANI, 2002).

Os análogos de GnRH são geralmente bem tolerados nas crianças e nos adolescentes. Os efeitos colaterais incluem reação alérgica local, cefaleia, sangramento vaginal após a primeira dose do a-GnRH, náuseas, sintomas vasomotores devido ao hipoestrogenismo e hiperprolactinemia. Tais efeitos podem ser de intensidade leve a severa. (BRITO et al, 2008)

O Sistema Único de Saúde disponibiliza tratamento para a PPC via Componente Especializado da Assistência Farmacêutica (CEAF). O Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas (PCDT) (2017) da PPC inclui os medicamentos goserrelina, leuprorrelina, triptorrelina, acetato de medroxiprogesterona e acetato de ciproterona.

3 OBJETIVOS

3.1 Objetivo Geral

Analisar o perfil clínico e demográfico de pacientes com PPC, em tratamento com análogos do GnRH, atendidos na Farmácia Escola, da Universidade Federal de Santa Catarina (UFSC).

3.2 Objetivos Específicos

- Verificar a quantidade de casos de puberdade precoce atendidos na Farmácia Escola/UFSC;
- Caracterizar os pacientes em relação sexo, faixa etária e tipo de serviço de saúde aos quais os pacientes estão vinculados (público ou privado);
- Analisar o perfil clínico dos pacientes e sua relação com as demais variáveis coletadas;
- Avaliar a etiologia da puberdade precoce, com ou sem anormalidades no SNC (Sistema Nervoso Central);
- Analisar a frequência de crianças obesas com diagnóstico de PP.

4 METODOLOGIA

4.1 Desenho de estudo

Estudo descritivo retrospectivo de dados sócio demográficos e clínicos de crianças com diagnóstico de PPC em tratamento pelo CEAF (Componente especializado de Assistência Farmacêutica) em Florianópolis-SC. Para tal serão analisados, do prontuário das crianças atendidas, os seguintes dados:

Dados demográficos: idade (em anos), sexo (categorizado em Masculino e Feminino), tipo de assistência à saúde (pública ou privada);

Dados clínicos: peso, altura, velocidade de crescimento e idade óssea; exames laboratoriais (LH e FSH); ressonância magnética, para menores de 6 anos; volume uterino e ovariano para meninas; altura dos pais; idade da menarca da mãe; presença de casos de puberdade precoce na família; peso e altura ao nascimento;

Os dados coletados foram tabulados utilizando o programa Microsoft Excel, para posterior análise.

4.2 Local e Período

O local de pesquisa foi a Farmácia Escola da UFSC. O local foi escolhido para realização do estudo por ser a unidade que dispensa os medicamentos do CEAF no município, por meio de um convênio com a Secretaria Municipal de Saúde.

Foram avaliados dados de prontuários dos pacientes cadastrados com o diagnóstico de PPC, após aprovação do Comitê de Ética em pesquisa da instituição. Os dados coletados correspondem ao período de 2014 até 2019.

4.3 População

Foram analisados dados demográficos, clínicos e laboratoriais de pacientes em tratamento da puberdade precoce (CID 10 E30.1) com análogos de GnRH. Os participantes da pesquisa foram divididos em 5 grupos de acordo com a faixa etária:

Grupo 1: Crianças menores do que 5 anos.

Grupo 2: Crianças de 6 a 7 anos

Grupo 3: Crianças de 7 a 8 anos.

Grupo 4: Crianças de 9 a 10 anos

Grupo 5: Crianças maiores do que 10 anos.

Essa classificação foi utilizada para realizar as análises estatísticas do estudo.

4.4 Critérios de inclusão e exclusão

Foram incluídos nas análises todos os prontuários das crianças atendidas no serviço com o diagnóstico de puberdade precoce. Foram excluídos os prontuários incompletos.

4.5 Aspectos éticos

O presente projeto foi submetido e aprovado ao Comitê de Ética em Pesquisa da UFSC. (CAAE: 14643719.0.0000.0121, ANEXO A). O pesquisador expressa o compromisso em seguir a Resolução CNS/MS 466/2012 (e demais normas e resoluções que regulamentam a Pesquisa Envolvendo Seres Humanos no Brasil).

Conforme a Instrução Normativa, os dados coletados foram utilizados somente para fins deste trabalho, em caráter sigiloso, não identificando os dados pessoais dos pacientes.

5 RESULTADOS E DISCUSSÕES

Durante os meses de setembro e outubro de 2019, foram coletados dados de 102 prontuários.

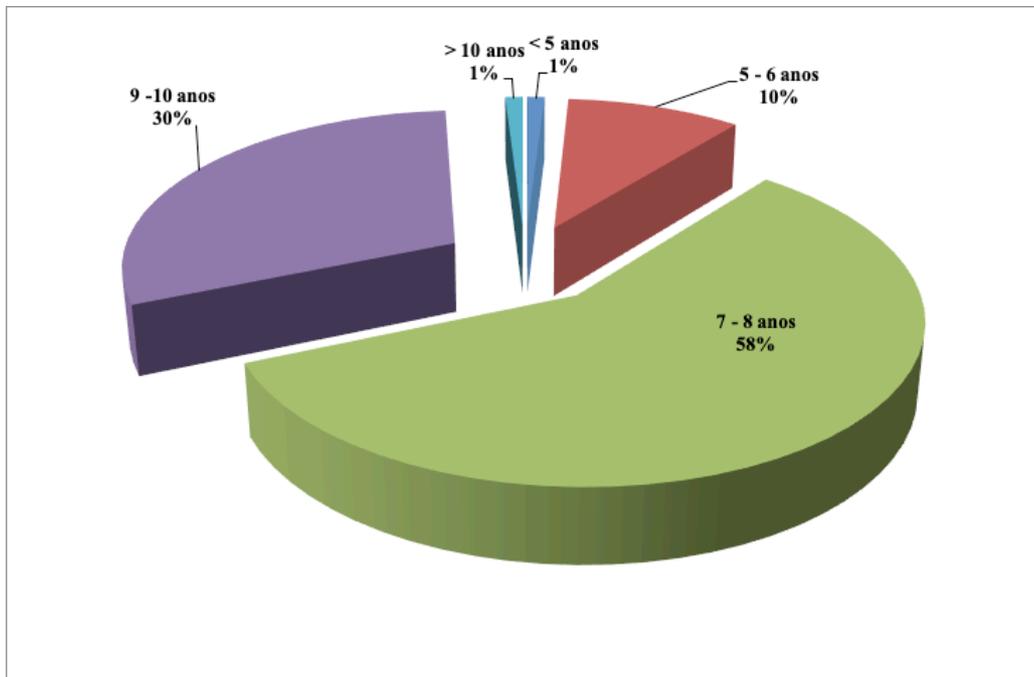
Referente às características demográficas analisadas, 98 pacientes são do sexo feminino, e apenas 4 do sexo masculino, ou seja, existe uma razão bastante elevada entre os sexos (24,5:1). De acordo com a literatura, a incidência de puberdade precoce é maior no sexo feminino, o que pode ser justificado em parte, devido a maior facilidade de percepção de alterações associadas a maturação sexual, como o aparecimento do broto mamário e a menstruação. (RIBEIRO et al, 2001)

Entretanto, a ocorrência de PP em meninos, que é reconhecidamente baixa, sugere um possível desconhecimento por parte dos pais dessas crianças quanto ao momento inicial da puberdade, e devido a isso, pode-se relacionar a baixa ocorrência em meninos com a menor procura por atendimento especializado para as crianças do sexo masculino com PP.

Diversas evidências apontam uma influência genética em casos de PP, como idade semelhante da menarca entre mães e filhas, mesmo grupo étnico e maior concordância cronológica em gêmeos dizigóticos (PALMERT & BOEPPLE, 2001). Um estudo de 156 pacientes com PP idiopática indicou uma prevalência de 27,5% de casos com mais de um membro da família acometido pela patologia, o que sugere uma relevância de fatores genéticos na patogênese da PP. (PARENT et al, 2003) No presente estudo, identificou-se 7 casos em familiares dos pacientes, ou seja, 6,86 % apresentaram histórico familiar de PP.

Neste estudo, os dados apresentados, de idade, peso, altura e IMC são referentes à primeira consulta com o endocrinologista e utilizados no cadastro das crianças para a solicitação do tratamento. A distribuição dos pacientes por faixa etária está representada no gráfico 1.

Gráfico 1: Distribuição dos pacientes em relação a faixa etária de idade cronológica.

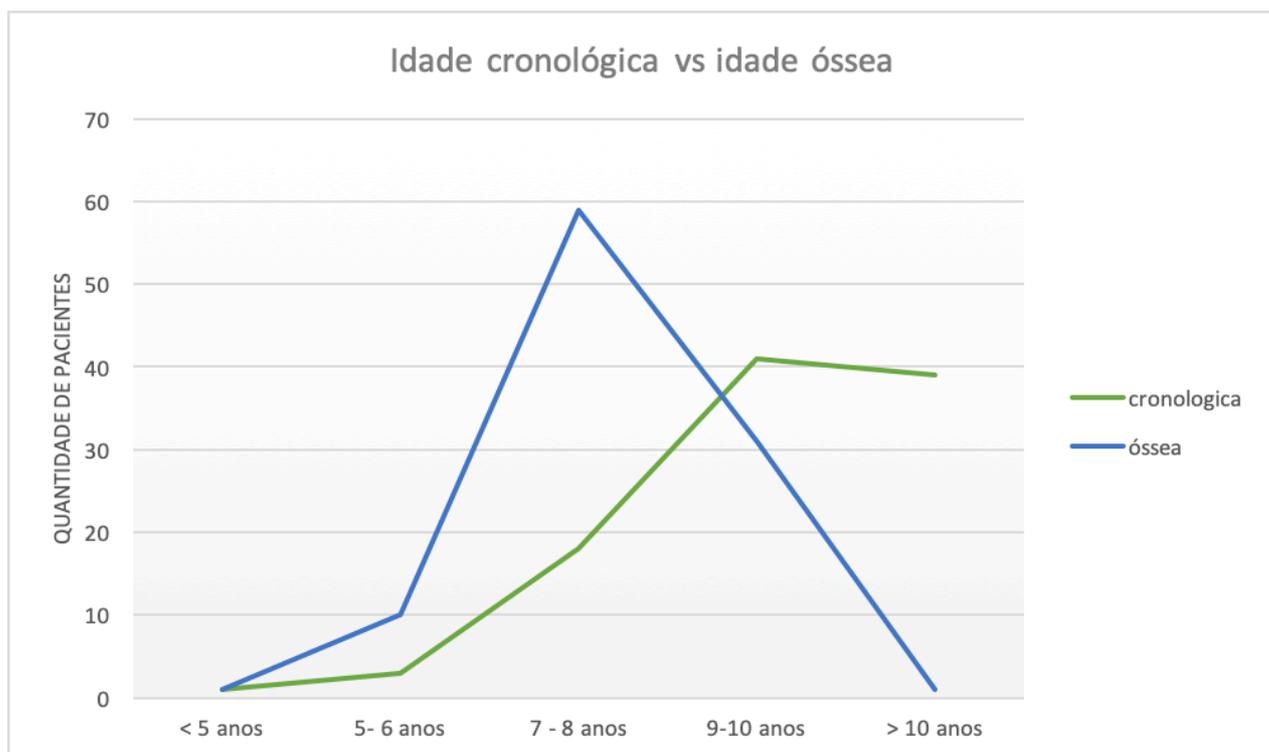


Fonte: AUTOR, 2019.

Em estudo realizado em Fortaleza, a incidência de puberdade precoce, nas meninas avaliadas, ocorreu entre cinco e nove anos de idade, e o motivo da procura, pelos responsáveis, do ambulatório especializado em puberdade precoce, se deu na maioria dos casos devido a telarca precoce (ROCHA *et al.*, 2009). No presente estudo, a maior parte das crianças foram diagnosticadas entre os 7-8 anos.

É importante ressaltar que há diferença entre as idades cronológica e óssea dessas crianças (Gráfico 2), pois, a velocidade de crescimento costuma ser acelerada em crianças com o diagnóstico de PPC, relacionada a elevação de hormônios sexuais e também do hormônio de crescimento (GH).

Gráfico 2: Relação entre as faixa etárias e a idade óssea para cada faixa de idade utilizada.



Fonte: AUTOR, 2019

No presente estudo 32,3% apresentaram diferença de idade óssea de 2 anos; 29,4% apresentaram diferença de 3 anos entre as idades e 8,8% apresentaram diferença de 4 anos ou mais. Ainda, 6,86% não tiveram diferença na idade óssea e cronológica.

Devido ao desenvolvimento repentino do organismo infantil nos casos de PP, ocorre uma fusão prematura das placas de epífises, que são as responsáveis pelo crescimento longitudinal dos ossos, e devido a isso, a estatura final do paciente pode ser prejudicada.

O Procedimento mais utilizado na literatura internacional para avaliar a maturação óssea é o método de Tanner, que permite estimar a idade óssea através da ulna, rádio e ossos curtos do carpo através de radiografia (DA SILVA et al., 2010), o qual foi utilizado para definição da idade óssea dos participantes deste estudo. Identificou-se também que três participantes utilizam concomitantemente ao análogo do GnRH a Somatropina, medicamento padronizado no SUS para o tratamento do hipopituitarismo (deficiência do hormônio de crescimento).

Em estudo realizado na Bahia visando descrever o perfil de 175 meninas com PPC idiopática foi observado que a puberdade iniciou-se aos $6,3 \pm 0,1$ anos, que ao diagnóstico, as crianças apresentavam estatura de $2,2 \pm 0,1$ DP e índice de massa corpórea (IMC) de $1,5 \pm 0,1$ DP (> 2 DP em 32%), estando este, inversamente associado ($R = -0,20$, $p = 0,008$) à idade no início da puberdade. As idades cronológica e óssea foram de $8,4 \pm 0,1$ anos e $10,3 \pm 0,1$ anos, respectivamente (AGUIAR et al, 2005). No estudo de Rocha Diógenes e colaboradores, em Fortaleza, a diferença entre a idade óssea e cronológica foi de mais de um ano ou mais para 25,60% das crianças avaliadas; dois anos ou mais para 32,93% e acima de três para 21,95%.

Para as análises referentes a estatura dos pais e menarca das mães foi necessário excluir das análises 4 participantes, pois não haviam informações no prontuário, os quais apresentam a informação da adoção.

A estatura dos pais também é um indicador da altura final das crianças. No presente estudo, 43 (46,7%) mães e 20 (21,73%) pais apresentaram estatura abaixo do parâmetro populacional médio, que é de 1,60m para mulheres, e 1,73 para homens. Sabe-se que o risco das crianças com PPC evoluir com baixa estatura na vida adulta é bastante elevado; e ainda, se os pais apresentarem uma estatura abaixo da média, o risco é maior (BALEN et al, 2004).

A média da idade da primeira menstruação das mães foi 10 anos. De acordo com a literatura, a média de idade normal de menstruação é 12 anos, ou seja, muitas das mães das crianças com o diagnóstico de PPC deste estudo também apresentaram a menarca em idade precoce (MONTE et al, 2001). Já no estudo de Rocha Diógenes e colaboradores (2009), observou-se que a idade da menarca da mãe das meninas diagnosticadas com PP foi de 9-10 anos em 11% dos casos e de 11-12 anos em 40%.

Evidências apontam para uma influência da genética no início da puberdade: idade semelhante da menarca entre mães e filhas, entre membros de um mesmo grupo étnico e maior concordância cronológica dos eventos puberais entre gêmeos monozigóticos comparados aos dizigóticos (PARENTE et al, 2003). Uma análise de 156 pacientes com PPC idiopática identificou uma prevalência de 27,5% de casos familiares, ou seja, mais de um membro acometido na mesma família, sugerindo a relevância dos fatores genéticos na patogênese da PPC (DE VRIES et al, 2004).

No presente estudo, identificou-se em anotações presentes nos prontuários, 6 casos de crianças diagnosticadas com PP que apresentam outros casos da patologia na família, tanto dos pais quanto em tios, irmãos e primos.

Em relação ao estado nutricional das crianças, o índice de massa corporal (IMC) foi calculado com os dados de peso e altura na primeira consulta, na Biblioteca Virtual de Saúde. Os resultados referentes ao estado nutricional estão representados na tabela 1.

Tabela 1: Relação do número de pacientes e porcentagem dos mesmos em relação a classificação realizada com dados de IMC.

Classificação IMC	Número de pacientes	%
Adequado	83	82,2 %
Sobrepeso	13	12,9 %
Obesidade	5	5,0 %
Total	101	100 %

Fonte: AUTOR, 2019.

Como mostra a tabela 1, no presente estudo, 82,2% apresentaram IMC adequado em relação à sua idade cronológica; 12,9% apresentaram sobrepeso, e apenas 5,0% apresentaram obesidade. Diversos estudos observacionais demonstraram a associação entre a obesidade e os indicadores maturacionais que caracterizam a puberdade precoce (RIBEIRO *et al.*, 2006). Neste estudo não houve associação entre o IMC e a maturação sexual. É importante ressaltar que, diferentemente do adulto, o uso do IMC não é o melhor parâmetro para diagnosticar o estado nutricional das crianças, pois não é capaz de diferenciar a composição corporal (tecido muscular ou adiposo). Ou seja, indivíduos com o mesmo IMC podem ter percentuais de gordura diferentes. Devido às mudanças corporais que ocorrem durante as primeiras décadas de vida, essa não diferenciação se torna uma limitação no que diz respeito a classificação dos casos de obesidade ou sobrepeso, somente pelo IMC.

Em relação a dosagem de hormônios feita para o diagnóstico laboratorial da PP, os principais hormônios solicitados são o LH, FSH (hormônio folículo estimulante), estradiol, testosterona, sulfato de dehidroepiandrosterona (DHEAS), hormônio estimulador da tireóide (TSH), tiroxina livre (T4 livre) e prolactina (PRL). Ainda considera-se a dosagem de gonadotrofina coriônica humana (hCG) e os testes de estímulo com GnRH (PALMERT, DINKEL & WICHEL, 2014).

O método de dosagem de LH é de extrema importância para o diagnóstico de PP. Esse método pode ser realizado de três maneiras, sendo essas: dosagem basal; dosagem com estímulo de GnRH de ação curta; e dosagem com estímulo de GnRH de ação longa. Em crianças que apresentam um quadro clínico típico da patologia, a concentração de LH plasmático basal ($> 0,3$ UI/L) tem muita significância para confirmar o diagnóstico, sem a necessidade de teste de estímulo. Quando feito por método de imunofluorescência (IFMA), a dosagem de LH apresenta especificidade de 100% e sensibilidade de 89% (MONTE et al, 2001).

Valores de LH superiores a $0,3$ UI/L, tanto para meninas quanto para meninos, indicam o estímulo do eixo hipotálamo-hipófise-gonadal o que caracteriza a puberdade precoce como de origem central. Em relação aos esteróides sexuais, normalmente presentes nos dados de prontuários, esses não permitem uma avaliação precisa dos níveis de estrogênios identificados no início do período puberal. Níveis elevados de estradiol (>20 pg/mL) indicam puberdade precoce, porém, níveis normais não excluem o diagnóstico. Outras variáveis, incluindo a concentração de FSH e a relação LH/FSH são utilizados, mas não tem boa sensibilidade diagnóstica (DAMIANI, 2002).

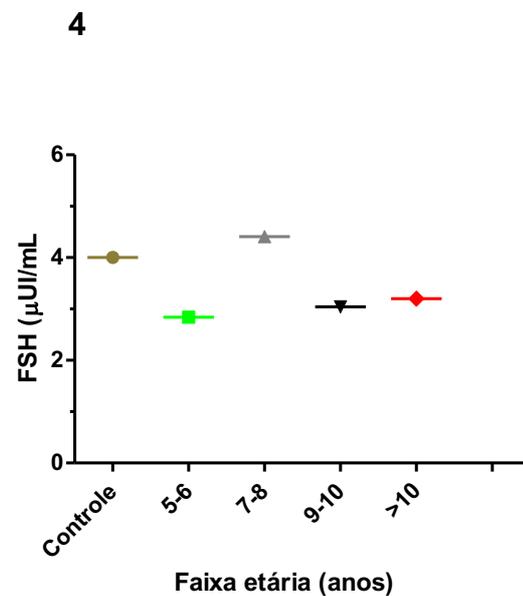
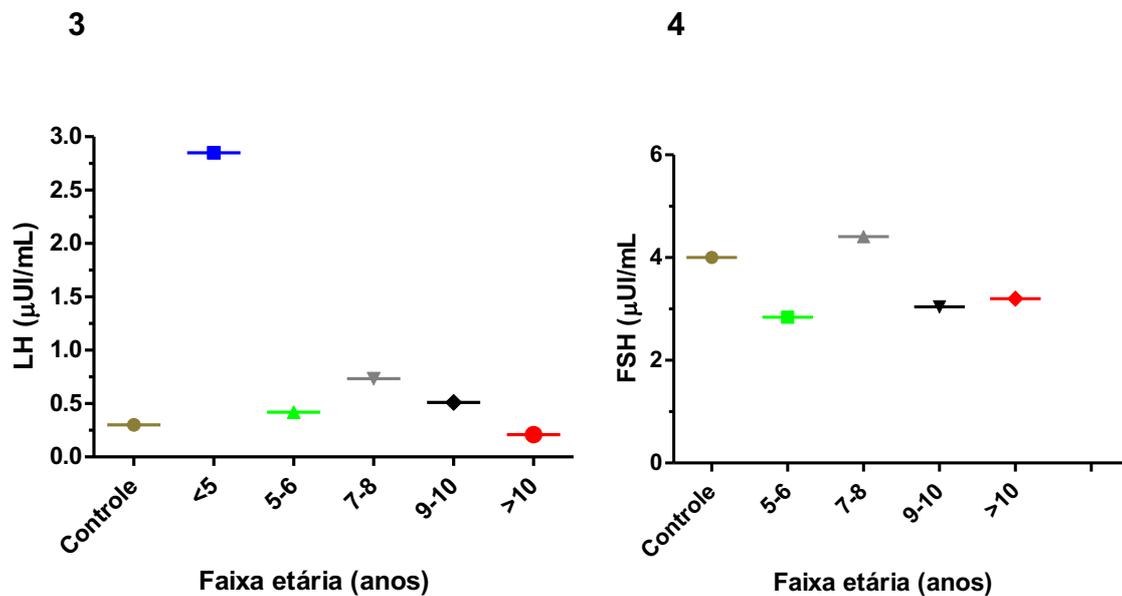
Ainda, tem-se o teste de estímulo com GnRH para o diagnóstico da PP, porém, neste estudo, foram coletados dados somente de LH, FSH e estradiol, pois em grande parte dos prontuários, não haviam dados de outros testes (Tabela 2). Os gráficos 3 e 4 representam as dosagens de LH e FSH analisados por faixa etária.

Tabela 2: Relação de valores mínimos, máximos, assim como média e mediana de dosagens de LH basal, estradiol e FSH encontrados em todos os prontuários estudados.

	LH Basal (UI/mL)	Estradiol (UI/mL)	FSH (μ UI/mL)
Valor mínimo encontrado	0,007	0,500	0,300
Valor máximo encontrado	7,620	99,0	66,5
Média	1,287	29,579	5,136
Mediana	0,720	21,60	3,44

Fonte: AUTOR, 2019.

Gráficos 3 e 4: Mediana dos valores encontrados de LH e FSH nos prontuários estudados de acordo com as faixas etárias utilizadas.



Os valores de controle presente nos gráficos 3 e 4 são referentes ao valor de referência de 0,3 UI/mL, visto que valores acima desse citado já indicam o diagnóstico de PPC.

Fonte: AUTOR, 2019

Nos dados presentes, tanto na tabela 2, quanto no gráfico 3, pode-se observar que boa parte das crianças, independente da idade, apresentam uma elevação considerável nos níveis de LH basal, demonstrando que o eixo hipotálamo-hipófise-gonadal está constantemente ativado. Dos prontuários de crianças do sexo masculino, não foi possível coletar dosagens de testosterona, pois os mesmos estavam incompletos.

Buscou-se também analisar o desenvolvimento psicomotor das crianças, bem como alterações no SNC. Os dados relacionados ao desenvolvimento psicomotor estão representados na tabela 3.

Tabela 3: Número e porcentagem dos pacientes de acordo com a classificação do desenvolvimento psicomotor.

Desenvolvimento psicomotor	Número de pacientes	%
Normal	97	95,1 %
Atrasado	3	3 %
Autismo	1	1,0 %
Alteração Comportamental	1	1,0 %
Total	102	100 %

Fonte: AUTOR, 2019.

Ainda em relação a alterações no SNC, foram encontrados no estudo, casos de pacientes que apresentaram hidrocefalia e meningite. Em estudo realizado por Monte (2001), relatou-se que em 90% dos casos de PPC, não são evidenciadas lesões no SNC, sendo assim, considerados de origem desconhecida. Os demais casos, como os encontrados neste estudo, foram devido a tumores no SNC, meningite, hidrocefalia e irradiação do sistema nervoso (MONTE, LONGUI & CALLIARI, 2001).

Em estudo realizado em Ribeirão Preto, dos 58 casos revisados com suspeita de PP, 28 tiveram diagnóstico de PPC, um de pseudopuberdade precoce, 10 de telarca precoce e 19 de pubarca precoce. Todos os casos de PPC foram de origem idiopática, com exceção de uma paciente em que houve ativação do eixo hipotálamo-hipófise-ovariano secundária a hiperplasia adrenal congênita. Houve um caso com suspeita diagnóstica de pseudopuberdade precoce devido à síndrome de McCune-Albright. Todos os casos de telarca precoce foram de origem idiopática, exceto um caso que foi associado a hipotireoidismo primário, e todos os casos de pubarca precoce foram de origem idiopática (CARVALHO et al, 2007). Dados coincidentes ao observado neste estudo, ou seja, a grande maioria dos casos foi de origem idiopática, havendo baixa incidência de patologias orgânicas.

Em crianças do sexo feminino, a ultrassonografia pélvica é solicitada a fim de determinar o volume uterino e ovariano e também para detectar cistos e lesões neoplásicas que podem ser a causa de alguns casos de PPC. O útero e os ovários começam a crescer na pré-puberdade, precedendo o aparecimento dos caracteres sexuais secundários. Assim como os outros parâmetros avaliados no processo de diagnóstico da doença, as dimensões uterinas e ovarianas, isoladamente, não definem a PP. (MONTE et al, 2001)

Em relação a avaliação ovariana, esta é menos específica que a uterina. Em grande parte dos casos, o ovário pré-puberal é menor que $1,5 \text{ cm}^3$ até os 8 anos e pode atingir volume acima de 5 cm^3 na puberdade (HABER, WOLLMANN & RANKE 1995). Os valores de volumes ovarianos e uterinos observados neste estudo são apresentados na tabela 5.

Tabela 5: Relação de valores mínimos e máximos, assim como média e mediana das medidas de Volume uterinos e ovarianos encontrados em prontuários.

	Volume Ovariano Direito (cm³)	Volume Ovariano Esquerdo (cm³)	Volume uterino (cm³)
Mínimo encontrado	0,700	0,400	1,10
Máximo encontrado	7,10	7,70	32,0
Média	2,53	2,376	6,087
Mediana	2,200	2,100	4,950

Fonte: AUTOR, 2019.

Os dados contidos na tabela 5, demonstram uma grande variação entre os valores máximos e mínimos encontrados nos valores ovarianos e uterinos. Além disso, estão demonstrados valores da média e mediana. A ultrassonografia pélvica tem grande valor quanto ao acompanhamento do tratamento da PP com análogos de GnRH, visto que quando feito o tratamento de maneira adequada, é possível observar uma diminuição significativa dos valores uterinos e ovarianos até os valores de crianças pré-púberes da mesma idade. (MONTE et al, 2001)

O estudo de Stanhope e colaboradores (1985) demonstrou que a presença de útero maior que 4cm³ e/ou ovários maiores que 3cm³ é comum em casos de PPC, em contraste com meninas pré-púberes normais, com telarca e pubarca precoce isoladas. Considera-se, assim, que os volumes acima desses citados estão além da normalidade pré-puberal e podem ser utilizados como um critério bastante sugestivo de diagnóstico de PP.

Já em um estudo realizado no Ceará, para a avaliação ultrassonográfica de meninas com PPC idiopática, o volume uterino foi, em média, de 5,4 cm³ ($\pm 5,2$), com mediana de 3,6, e

o volume ovariano as médias foram de 2,2 cm³ ($\pm 1,7$), com mediana de 1,7 (antes do tratamento), com redução significativa de ambos após o tratamento. (FALANGA E LIMA, 2006).

Em estudo descritivo realizado em um ambulatório especializado da rede governamental em Fortaleza, a telarca foi a primeira manifestação clínica observada em 42 das 82 meninas estudadas. Neste mesmo estudo, ao avaliar o conhecimento dos responsáveis sobre PP, constatou que a maior parte desconhecia o real significado desta patologia (ROCHA et al, 2009).

O tratamento de escolha para a puberdade precoce central é a utilização de análogos agonistas hiperativos do GnRH, que tem como objetivo bloquear o eixo hipotálamo-hipófise-gonadal, interromper o desenvolvimento das características sexuais secundárias e preservar o potencial de crescimento. Inicialmente, o tratamento com os análogos do GnRH causa uma estimulação dos níveis de LH circulantes, e em seguida, gera uma suspensão do crescimento ovariano e testicular.

A redução dos níveis de LH, FSH e esteroides sexuais ocorrem em média, após um mês do início do tratamento, por feedback negativo nos receptores do GnRH, ocasionando uma dessensibilização devido ao desacoplamento do sinal de transdução intracelular (SEALFON, WEINSTEN & MILAR, 1997). Assim, estes fármacos impedem liberação do GnRH endógeno (SALERNO et al, 1998).

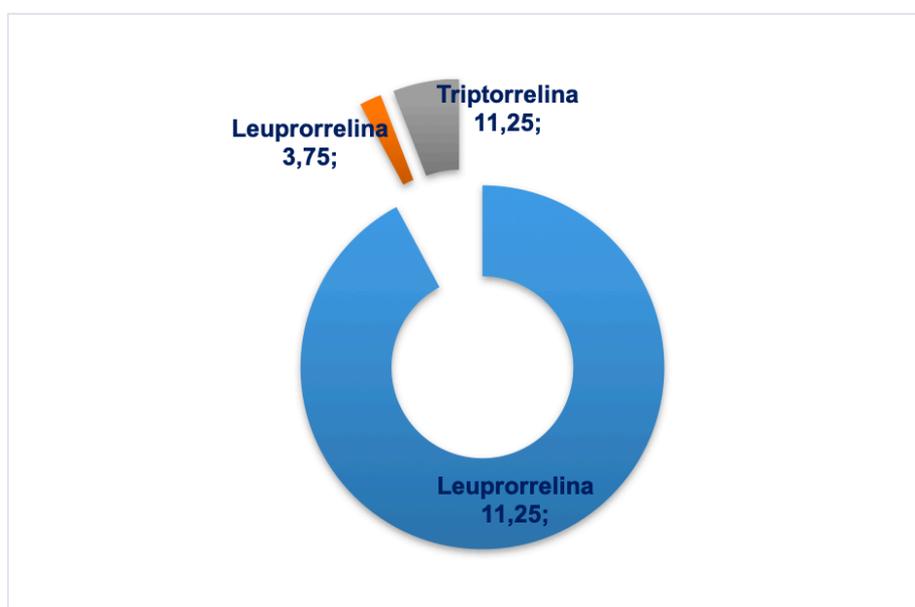
A indicação do início de tratamento não é apenas relacionada com a idade do aparecimento dos sinais de puberdade, mas também com o avanço da velocidade de crescimento e idade óssea que podem gerar diminuição da previsão da estatura na vida adulta (PALMERT et al, 1999).

Quanto mais cedo se iniciar a terapia com os análogos de GnRH, melhor é a efetividade, principalmente em relação a estatura final, com ganho médio de até 10 cm, enquanto que no início tardio, a média é de 5cm. (BENETTI-PINTO et al., 2008)

Em relação ao tratamento realizado nos pacientes do presente estudo, o análogo de GnRH mais usado é o Acetato de Leuprorrelina 11,25 mg (92,2%), 2% utilizavam o Acetato de Leuprorrelina de 3,75mg; e 5,9% pacientes utilizam a Triptorrelina de 11,25 mg. Esses resultados estão apresentados no gráfico 5.

Tanto o Acetato de Leuprorrelina de 11,25 mg quanto a Triptorrelina de 11,25 mg possuem ação prolongada, e são normalmente a terapia indicada para o tratamento da PP. Com isso, é possível que sejam feitas aplicações a cada 90 dias, o que facilita a adesão. A avaliação do tratamento é feita por meio da idade óssea a cada semestre, associada a dosagem de gonadotrofinas (SALERNO et al, 1998).

Gráfico 5: Representação da distribuição de pacientes em relação ao uso do medicamento utilizado para tratamento da PP.



Fonte: AUTOR, 2019

Embora os tratamentos disponíveis hoje sejam muito efetivos, ressalta-se que as modificações corporais e a entrada para a adolescência podem se constituir uma situação potencialmente traumática, principalmente se de forma precoce.

Assim, é fundamental a identificação destes casos, os quais requerem uma abordagem ampla, a qual envolve aspectos psíquicos, à modificação do esquema corporal, à genitalização e às expectativas relacionais no sentido de como a criança será vista e valorizada por seus pares e pelos adultos.

6 CONCLUSÃO

Assim como outros estudos citados, esse trabalho teve o objetivo traçar o perfil das crianças com diagnóstico de PPC e analisar a relação entre as variáveis coletadas. Demonstrou-se que a dentro os casos estudados, a grande maioria são de origem idiopática, havendo baixa incidência de co-morbidades orgânicas, assim como a maior incidência em crianças do sexo feminino.

A importância de um diagnóstico precoce, bem como, do tratamento adequado para PP, é preservar o desenvolvimento psicossocial e intelectual das crianças acometidas, assim como o crescimento físico adequado. E nesse sentido é necessário o olhar atento e cuidadoso dos pais e profissionais de saúde no reconhecimento dos sinais de PP

Desta forma, estudos sobre esta temática possibilitam, entre outros fatores, conhecer o perfil das crianças diagnosticadas, possibilitando o desenvolvimento de ações específicas para ampliar a qualidade dos tratamentos e a disseminação de informações que contribuam para o diagnóstico precoce de crianças com PP.

7 REFERÊNCIAS

- ABERASTURY A, KNOBEL M. Adolescência normal: um enfoque psicanalítico. 10a ed. Porto Alegre: Artes Médicas; 1992
- AGUIAR, Ana Luísa et al. Puberdade precoce central idiopática em meninas no estado da Bahia. *Arq Bras Endocrinol Metab* [online]. 2005, vol.49, n.4 [cited 2019-11-05], pp.536-541. Available from: <http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0004-27302005000400011&lng=en&nrm=iso>. ISSN 1677-9487. <http://dx.doi.org/10.1590/S0004-27302005000400011>.
- Ângela Clotilde Ribeiro Falanga e Lima¹, Renan Magalhães Montenegro Júnior², Francisco Edson de Lucena Feitosa³, Rosa Maria Salani Mota⁴, Carlos Augusto Alencar Júnior⁵, Zenilda Vieira Bruno⁶. *Rev Bras Ginecol Obstet*. 2006; 28(7): 410-5
- Atay Z, Turan S, Guran T, Furman A, Bereket A. Puberty and influencing factors in schoolgirls living in Istanbul: end of the secular trend? *Pediatrics*. 2011;128(1):40- 5.
- Avanços na etiologia, no diagnóstico e no tratamento da puberdade precoce central. Disponível em: <<http://www.scielo.br/pdf/abem/v58n2/0004-2730-abem-58-2-0108.pdf>>. Acesso em: 14 mar. 2019.
- BOUCHOT O, SORET JY, JACQMIN D, LAHLOU N, ROGER M, BLUMBERG J. Three-month sustained release form of triptorelin in patients with advanced prostatic adenocarcinoma: results of an open pharmacodynamic and pharmacokinetic multicenter study. **Horm Res** 1998;50:89-93.
- Brito VN, Batista MC, Borges MF, Latronico AC, Kohek MBF, Thirone AC, et al. Diagnostic value of fluorometric assays in the evaluation of precocious puberty. *J Clin Endocrinol Metab*. 1999;84:3539-44.
- Brito VN, Latronico AC, Arnhold IJ, Mendonça BB. Update on the etiology, diagnosis and therapeutic management of sexual precocity. *Arq Bras Endocrinol Metabol*. 2008;52:18-31.
- Carel JC, Eugster EA, Rogol A, et al. Consensus statement on the use of gonadotropin-releasing hormone analogs in children. *Pediatrics*. 2009;123:e752-62.
- Carel JC, Léger J. Clinical practice. Precocious puberty. *N Engl J Med*. 2008; 358(22):2366-77.
- Carel JC, Léger J. Precocious puberty. *N Engl J Med*. 2008;358:2366-77.
- De Vries L, Kauschansky A, Shohat M, Phillip M. Familial central precocious puberty suggests autosomal dominant inheritance. *J Clin Endocrinol Metab*. 2004;89:1794-800.
- Endocrinol Metab** 2000;13(suppl 1):723-37. 14
- Greulich WW, Pyle SI. Radiographic atlas of skeletal development of the hand and wrist. 2nd

ed Stanford, CA: Stanford University Press; 1971.

Grumbach MM. The neuroendocrinology of human puberty revisited. *Horm Res.* 2002 ;57:2-14.

Grumbach MM. True precocious puberty. In: Kreiger DT, Bardin CW, eds. **Current** Grunt JA, Midyett LK, Simon SD, et al. When should cranial magnetic resonance imaging be used in girls with early sexual development? *J Pediatr Endocrinol Metab.* 2004;17:775-80.

Haber HP, Wollmann HA, Ranke MB. Pelvic ultrasonography: early differentiation between isolated premature thelarche and central precocious puberty. *Eur J Pediatr* 1995;154:182-6.
<http://doi.org/10.1542/peds.2008-1783>

Iughetti L, Predieri B, Ferrari M, Gallo C, Livio L, Milioli S, Forese S, Bernasconi S. Diagnosis of Central Precocious Puberty: endocrine assessment. *J Clin Endocrinol Metab.* 2000; 13:709-15.

LABI EXAMES. Hormonio luteinizante. Disponível em:

<<https://www.labiexames.com.br/exame/hormonio-luteinizante-lh/>>. Acesso em: 16 mar. 2019.

Lahlou N, Carel JC, Chaussain JL, Roger M. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of GnRH agonists: clinical implications in Pediatrics. **J Pédiatre**

Marshall WA, Tanner JM. Variations in pattern of pubertal changes in girls. *Arch Dis Child.* 1969;44:291-303.

Marshall WA, Tanner JM. Variations in the pattern of pubertal changes in boys. *Arch Dis Child.* 1970;45:13-23.

MONTE, Osmar; LONGUI, Carlos Alberto and CALLIARI, Luis Eduardo P.. Puberdade precoce: dilemas no diagnóstico e tratamento. *Arq Bras Endocrinol Metab* [online]. 2001, vol.45, n.4 [cited 2019-10-18], pp.321-330. Available from:

<http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0004-27302001000400003&lng=en&nrm=iso>. ISSN 1677-9487.

MOREIRA JR. Puberdade precoce. Disponível em:

<http://www.moreirajr.com.br/revistas.asp?id_materia=5789&fase=imprime>. Acesso em: 16 mar. 2019.

Ojeda SR, Lomniczi A, Mastronardi C, Herger S, Roth C, Parent A-S, et al. The neuroendocrine regulation of puberty: is the time for a systems biology approach? *Endocrinology.* 2006;147:1166-74.

Ojeda SR, Ma Y. Glial-neuronal interactions in the neuroendocrine control of mammalian puberty: facilitatory effects of gonadal steroids. *J Neurobiol* 1999; 40:528- 40.

Palmert MR, Boepple PA. Variation in the timing of puberty: clinical spectrum and genetic investigation. *J Clin Endocrinol Metab.* 2001;86(6):2364-8.

Parent AS, Teilmann G, Juul A, Skakkebaek NE, Toppari J, Bourguignon JP. The timing of

normal puberty and the age limits of sexual precocity: variations around the world, secular trends, and changes after migration. *Endocr Rev.* 2003;24(5):668-93

Parent AS, Teilmann G, Juul A, Skakkebaek NE, Toppari J, Bourguignon JP. The Timing of normal puberty and age limits of sexual precocity: variations around the world, secular trends and changes after migration. *Endocrinol Rev.* 2003;24:668-93.

Parent AS, Teilmann G, Juul A, Skakkebaek NE, Toppari J, Bourguignon JP. The Timing of normal puberty and age limits of sexual precocity: variations around the world, secular trends and changes after migration. *Endocrinol Rev.* 2003;24:668-93.

Partsch CJ, Heger S, Sippell WG. Management and outcome of central precocious puberty. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2002;56(2):129-48

Patisaul HB. Effects of environmental endocrine disruptors and phytoestrogens on the kisspeptin system. *Adv Exp Med Biol.* 2013;784:455-79.

Plant TM, Barker-Gibb M. Neurobiological mechanisms of puberty in higher primates. *Human Reprod Update.* 2004;10:67-77.

PORTAL ARQUIVOS. **PCDT puberdade precoce central.** Disponível em:

<http://portalarquivos2.saude.gov.br/images/pdf/2017/julho/03/pcdt-puberdade-precoce-central_08_06_2017.pdf>. Acesso em: 14 mar. 2019.SCIELO.

Resende EA, Lara BH, Reis JD, Ferreira BP, Pereira GA, Borges MF. Assessment of basal and gonadotropin-releasing hormone-stimulated gonadotropins by immunochemiluminometric and immunofluorometric assays in normal children. *J Clin Endocrinol Metab.* 2007;92:1424-9.

Ribeiro J, Santos P, Duarte J, Mota J. Association between overweight and early sexual maturation in Portuguese boys and girls. *Ann Hum Biol.* 2006; 33: 55-63.

Rocha Diógenes, Maria Albertina; Bezerra Oliveira Mourão, Ana Raquel; Pimentel, Marysa Athayde; Bezerra Moreira, Maria José; Campos Barroso Rebello, Matilde Maria. Puberdade Precoce em meninas atendidas EM UM Ambulatório Especializa. *Rev. Rene. Fortaleza*, v. 10, n. 4, p. 37-44, out./dez.2009

Rosenfield RL, Cooke DW, Radovick S. Puberty and its disorders in the female. In: Sperling MA (ed.). *Pediatric Endocrinology*. 4th ed. Philadelphia: Elsevier, Saunders;2014.p.569-663.

Salerno M, Di Maio S, Gasparini N, et al. Central precocious puberty: a single blood sample after gonadotropin-releasing hormone agonist administration in monitoring treatment. *Horm Res* 1998;50:205-11.

Sealfon SC, Weinstein J, Milar RP. Molecular mechanisms of ligand interaction with the gonadotropin-releasing hormone receptor. ***Endocr Rev*** 1997;18:180-205.

Stanhope R, Adams J, Jacobs HS, Brook CGD. Ovarian ultrasound assessment in normal children, idiopathic precocious puberty, and during low dose pulsatility gonadotrophin releasing hormone treatment of hypog-onadotrophic hypogonadism. ***Arch Dis Child*** 1985 ;60:116-9.

Teilmann G, Pedersen CB, Jensen TK, Skakkebaek NE, Juul A. Prevalence and incidence of precocious pubertal development in Denmark: an epidemiologic study based on national registries. *Pediatrics*. 2005;116(6):1323-8.

Teles MG, Bianco SC, Brito VN, Trarbach EB, Kuohung W, Xu S, et al. A GPR54-Activating mutation in a patient with central precocious puberty. *N Engl J Med*. 2008; 358: 709 - 15.

Therapy in Endocrinology and Metabolism. Toronto:BG Decker. 1985.p.4-8.

Apêndice A – Termo de Consentimento Livre e Esclarecido

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

Você está sendo convidado (a) a participar voluntariamente da pesquisa: **Estudo do perfil de pacientes em tratamento com análogos de GnRH para puberdade precoce na Farmácia Escola UFSC.** A puberdade precoce (PP) é uma patologia com impacto social significativo, dada à aceleração da velocidade de crescimento e maturação esquelética e comprometimento da estatura final. Os elementos esclarecedores sobre a PP podem proporcionar um diagnóstico mais precoce e logo, um tratamento mais efetivo e melhor prognóstico. O objetivo desse trabalho é analisar o perfil clínico e laboratorial de pacientes com puberdade precoce, submetidos ao tratamento com análogos do GnRH, atendidos na Farmácia Escola, da Universidade Federal de Santa Catarina. Esse estudo pode servir como um alerta para a

população, a fim de gerar uma mudança positiva na abordagem e enfrentamento desse distúrbio. Com a intenção de promoção de atenção à saúde, deve-se conhecer e estudar o perfil das mesmas, identificando suas características clínicas, epidemiológicas e os fatores determinantes da doença. Com os resultados obtidos, servirão para a elaboração de um Trabalho de Conclusão de Curso, da aluna Gabriela Ribeiro Gomes Pereira, que atualmente é aluna regularmente matriculada no Curso de Farmácia, da Universidade Federal de Santa Catarina.

A pesquisa será desenvolvida segundo as normas da Resolução nº. 466 de 12 de dezembro de 2012. Segundo esta resolução, qualquer pesquisa possui riscos e benefícios. Existe algum risco relacionado a quebra de sigilo e anonimato, mesmo que remoto. Esclarecemos também que, apenas os pesquisadores que assinam este documento, terão acesso aos dados de prontuários médicos e exames laboratoriais, todas as precauções serão tomadas para manter sigilo absoluto sobre seu nome e respectivos dados. No entanto, sempre existe o risco remoto de que ocorra quebra de sigilo e anonimato, mesmo que seja intencional e involuntário, caso isso ocorra, as consequências serão tratadas de acordo com a resolução nº 466, de 12 de dezembro de 2012, do Conselho Nacional de Saúde. As informações e os resultados obtidos, poderão ser utilizados em congressos científicos ou publicados em revistas científicas, asseguramos que jamais revelaremos seu nome, instituição ou qualquer informação relacionada a sua privacidade para que você não seja identificado.

Você tem o direito de negar-se a participar do presente protocolo de pesquisa em qualquer momento do mesmo, se assim o desejar, não sofrendo qualquer risco ou prejuízo caso decida não participar. Você pode desistir da pesquisa, sem sofrer quaisquer sanções ou constrangimentos. Você poderá fazê-lo através dos telefones de contato dos pesquisadores, ou por e-mail, que se encontram ao final desse termo. Se você tiver qualquer dúvida com relação a esta pesquisa, através do contato com os pesquisadores, pois este documento foi elaborado em duas vias, que serão devidamente preenchidas, rubricadas todas as páginas e assinadas pelos pesquisadores e por você. Uma via deste documento ficará com os pesquisadores e a outra via ficará com você. Guarde muito bem sua via, pois ela garante seus direitos como participante da pesquisa e nela está presente o contato e o endereço dos

pesquisadores, bem como do Comitê De Ética em Pesquisa com Seres Humanos (CEPSH-UFSC) e para esclarecer eventuais dúvidas você poderá entrar em contato com o Comitê de Ética para Pesquisa com Seres Humanos da UFSC, cujo endereço encontra-se ao final deste documento.

De acordo com a legislação brasileira, você não terá qualquer benefício financeiro por participar desta pesquisa portanto sua participação é totalmente voluntária e extremamente importante, mas você terá a garantia do ressarcimento e a garantia de indenização diante de eventuais danos decorrentes da pesquisa. Caso você tenha algum prejuízo associado à pesquisa, como à cobertura de eventuais custos decorrentes da pesquisa, o ressarcimento destes prejuízos ou eventuais custos será ressarcido na totalidade pelo pesquisador responsável por este projeto. Com sua participação, você estará contribuindo para a formação acadêmica da aluna Gabriela Ribeiro Gomes Pereira do Curso de Farmácia da Universidade Federal de Santa Catarina (UFSC) e como benefício colaborando com dados para o desenvolvimento dessa pesquisa, e de pesquisas futuras relacionadas a está área científica.

Eu, (NOME COMPLETO) _____ portadora do RG/CPF n° _____ declaro que li (ou tive este documento lido por uma pessoa de confiança) e entendi os objetivos, riscos e benefícios de minha participação na pesquisa, bem como, tive todos os esclarecimentos que julguei necessários sobre a pesquisa repassados pelos pesquisadores. Portanto opto por livre e espontânea vontade em participar da pesquisa.

Assinatura:

Eu, **Gabriela Ribeiro Gomes Pereira**, como aluno e pesquisador, portador do RG 2091471074 SSP - RS /CPF n° 017.884.550-70, atesto que esclareci cuidadosamente a natureza e o objetivo deste estudo, os possíveis riscos e benefícios da participação no mesmo, junto ao participante, bem como comprometo-me a conduzir esta pesquisa de acordo com as

leis preconizadas na Resolução 466/12 de 12/06/2012, que trata dos preceitos éticos e da proteção aos participantes dessa pesquisa.

Assinatura dos pesquisadores:

Local: Florianópolis, Data: ____/____/2019.

Eu, **Marina Raijche Mattozo Rover**, como pesquisadora, portador do RG 3737721 SSP - SC /CPF nº 030.329.259-83, atesto que esclareci cuidadosamente a natureza e o objetivo deste estudo, os possíveis riscos e benefícios da participação no mesmo, junto ao participante, bem como comprometo-me a conduzir esta pesquisa de acordo com as leis preconizadas na Resolução 466/12 de 12/06/2012, que trata dos preceitos éticos e da proteção aos participantes dessa pesquisa.

Assinatura dos pesquisadores:

Local: Florianópolis, Data: ____/____/2019.

Eu, **Solange Lúcia Blatt**, como pesquisadora responsável, portador do RG 18319551/CPF nº 674.739.549-20,, atesto que esclareci cuidadosamente a natureza e o objetivo deste estudo, os possíveis riscos e benefícios da participação no mesmo, junto ao participante, bem como, comprometo-me a conduzir esta pesquisa de acordo com as leis preconizadas na Resolução 466/12 de 12/06/2012, que trata dos preceitos éticos e da proteção aos participantes dessa pesquisa.

Assinatura dos pesquisadores:

Local: Florianópolis, Data: ____/____/2019.

CONTATOS DOS PESQUISADORES:

Solange Lúcia Blatt, Universidade Federal de Santa Catarina; Departamento de Análises Clínicas, Campus Universitário S/N Trindade – Florianópolis, 88040-900 SC – Brasil Telefone:(48)33716052; (48) 999801123 e-mail: blatt.s.l@ufsc.br

Marina Raijche Mattozo Rover - Farmácia Escola PMF/UFSC R. Delfino Conti, S/N Trindade – Florianópolis, 88040-370, SC – Brasil Telefone: (48) 37212278e (48) 37213409 e-mail: marinarover@yahoo.com.br

Gabriela Ribeiro Gomes Pereira, Rua Alba dias Cunha 147, Trindade– Florianópolis, 88040-370, SC – Brasil Telefone: (48) 988425553 e (48) 30252923 e-mail: gabrielargpereira@gmail.com

COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA COM SERES HUMANOS (CEPSH-UFSC):

Endereço: Prédio Reitoria II (Edifício Santa Clara), R: Desembargador Vitor Lima, nº222, sala 401, Trindade, Florianópolis/SC, CEP 88.040-400 Telefone: (48) 3721-6094 E-mail: cep.propesq@contato.ufsc.br

ANEXO A – Parecer do Comitê de Ética e Pesquisa

PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: ESTUDO DO PERFIL DOS PACIENTES EM TRATAMENTO COM ANALOGOS DE GNRH PARA PUBERDADE PRECOCE NA FARMÁCIA ESCOLA UFSC

Pesquisador: Solange Lucia Blatt

Área Temática:

Versão: 2

CAAE: 14643719.0.0000.0121

Instituição Proponente: CENTRO DE CIÊNCIAS DA SAÚDE

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 3.549.453

Apresentação do Projeto:

Trata-se de projeto de TCC de Gabriela Ribeiro Gomes Pereira, sob orientação da professora Solange Lúcia Blatt e co-orientação da Dra. Marina Raijche Mattozo Rover, do curso de graduação em Farmácia/CCS/UFSC. É um estudo descritivo retrospectivo de dados sócio demográficos e clínicos de 150 crianças com diagnóstico de puberdade precoce em tratamento pelo Componente Especializado da Assistência Farmacêutica (CEAF) em Florianópolis-SC.

Critérios de inclusão: Serão incluídos nas análises todos os prontuários das crianças atendidas no serviço com o diagnóstico de puberdade precoce. Critérios de exclusão: Prontuários incompletos.

Intervenções: Análise de prontuários para coleta dos seguintes dados: Dados sócio demográficos: idade (em anos), sexo (categorizado em Masculino e Feminino), tipo de assistência à saúde (pública ou privada), médico solicitante;•Dados clínicos: tempo de diagnóstico; dados da anamnese; peso, altura, velocidade de crescimento e idade óssea em diferentes tempos; exames laboratoriais (LH e FSH); ressonância magnética, para menores de 6 anos; volume uterino e ovariano para meninas; altura dos pais; idade da menarca da mãe; presença de casos de puberdade precoce na família; peso e altura ao nascimento; estágio puberal.

Objetivo da Pesquisa:

Objetivo Primário: Analisar o perfil clínico e laboratorial de pacientes com puberdade precoce,

submetidos ao tratamento com análogos do GnRH, atendidos na Farmácia Escola, da Universidade Federal de Santa Catarina.

Objetivo Secundário: • verificar a prevalência de puberdade precoce verdadeira na Farmácia escola/ UFSC. • caracterizar os pacientes em relação sexo, faixa etária e tipo de serviço de saúde aos quais os pacientes estão vinculados (público ou privado); • analisar o perfil clínico dos pacientes e sua relação com as demais variáveis coletadas. • avaliar a etiologia da puberdade precoce, com ou sem anormalidades no Sistema nervoso central. • analisar a frequência de crianças obesas com diagnóstico de PC. • analisar o percentual de aprovação para tratamento, frente ao diagnóstico de PC.

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

Análise adequada dos riscos e benefícios.

Riscos: “Os riscos existentes neste estudo são mínimos, pois não se realiza nenhuma intervenção ou modificação intencional nas variáveis fisiológicas, psicológicas e sociais do paciente, que não será identificado, utilizando apenas resultados pré-existentes. Como um risco relacionado à pesquisa, pode-se elencar a quebra de sigilo e anonimato, mesmo que remoto. Caso isso ocorra, as consequências serão tratadas de acordo com a resolução nº 466, de 12 de dezembro de 2012, do Conselho Nacional de Saúde. A fim de se manter o sigilo sobre o nome do paciente e respectivos dados, apenas os pesquisadores deste projeto terão acesso aos dados de prontuários médicos e exames laboratoriais. Todas as precauções serão tomadas para manter sigilo absoluto.”.

Benefícios: O número de casos de puberdade precoce vem crescendo mundialmente e para a promoção de atenção à saúde das crianças com o diagnóstico, deve-se conhecer e estudar os seus perfis, identificando características clínicas, epidemiológicas e os fatores determinantes da doença. Em muitos casos, o diagnóstico e o tratamento dessas crianças são limitados.

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

Sem comentários adicionais.

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações: Aprovado.

Situação do Parecer: Aprovado

FLORIANOPOLIS, 02 de Setembro de 2019

Assinado por:
Nelson Canzian da Silva (Coordenador(a))

