



UNIVERSIDADE FEDERAL DE SANTA CATARINA
CENTRO DE CIÊNCIAS DA SAÚDE
CURSO DE GRADUAÇÃO EM FARMÁCIA

**PUBERDADE PRECOCE: AVALIAÇÃO DO DESENVOLVIMENTO DE CRIANÇAS
TRATADAS COM ANÁLOGOS DE GnRH**

Florianópolis

2020

Agnes Louyse Alves Trisotto

**PUBERDADE PRECOCE: AVALIAÇÃO DO DESENVOLVIMENTO DE CRIANÇAS TRATADAS
COM ANÁLOGOS DE GnRH**

Projeto de pesquisa apresentado como requisito para aprovação na disciplina de Trabalho de Conclusão de Curso I no curso de graduação em farmácia da Universidade Federal de Santa Catarina.

Orientadora: Prof^a Dra. Solange Lúcia Blatt.

Coorientadora: Dr^a Marina Rajiche Mattozo Rover

Florianópolis

2020

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

Trisotto, Agnes Louyse Alves
PUBERDADE PRECOCE: AVALIAÇÃO DO DESENVOLVIMENTO DE
CRIANÇAS TRATADAS COM ANÁLOGOS DE GnRH / Agnes Louyse
Alves Trisotto ; orientador, Solange Lúcia Blatt,
coorientador, Marina Raijche Mattozo Rover, 2020.
49 p.

Trabalho de Conclusão de Curso (graduação) -
Universidade Federal de Santa Catarina, Centro de Ciências
da Saúde, Graduação em Farmácia, Florianópolis, 2020.

Inclui referências.

1. Farmácia. 2. Puberdade . 3. Puberdade Precoce
Central. 4. Idade óssea. 5. Velocidade de crescimento. I.
Blatt, Solange Lúcia . II. Rover, Marina Raijche Mattozo .
III. Universidade Federal de Santa Catarina. Graduação em
Farmácia. IV. Título.

Agnes Louyse Alves Trisotto

**PUBERDADE PRECOCE: AVALIAÇÃO DO DESENVOLVIMENTO DE CRIANÇAS
TRATADAS COM ANÁLOGOS DE GnRH**

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, 10 de dezembro de 2020.

Banca Examinadora:

Prof.^a Dra. Solange Lúcia Blatt

Orientadora

Universidade Federal de Santa Catarina

Prof.^a Dra. Marina Rajche Mattozo Rover

Coorientadora

Universidade Federal de Santa Catarina

Prof. Dr. Maria Inês Meurer

Universidade Federal de Santa Catarina

Membro da Banca

Prof. Dr. Eduardo Monguilhott Dalmarco

Universidade Federal de Santa Catarina

Membro da Banca

“Tudo é vário. Temporário. Efêmero.

Nunca somos, sempre estamos.”

– Chico Buarque

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Figura 1 – Controle hormonal do sistema reprodutor feminino e masculino.....	10
Figura 2 – Causas da puberdade precoce.....	11
Figura 3 – Placa de crescimento epifisário e sua organização celular.....	14
Gráfico 1 - Representação da distribuição de pacientes em relação ao uso do medicamento utilizado para tratamento da PP.....	20
Gráfico 2 – Estágio puberal de mamas (M) e testículos (G) dos pacientes na 1º consulta, comparados com estágios ideais para idade.....	25
Gráfico 3 – Estágio puberal de mamas (M) dos pacientes na 5º consulta, comparados com estágios ideais para idade.....	26

LISTA DE QUADROS E TABELAS

Quadro 1 – Descrição dos estágios de Tanner.....	15
Tabela 1 - Distribuição dos pacientes de acordo com o sexo.....	22
Tabela 2 - Classificação do IMC calculados a partir do peso e altura na primeira consulta.....	23
Tabela 3 - Percentual dos pacientes com valores de LH e estradiol indicativo para PP.....	27
Tabela 4 – Percentual dos perfis da velocidade de crescimento dos pacientes diagnosticados com PP.....	31

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

PP – Puberdade Precoce

PPC – Puberdade Precoce Central

PPP – Puberdade Precoce Periférica

LH – Hormônio Luteinizante

FSH – Hormônio Folículo-Estimulante

GnRH – Hormônio Liberador de Gonadotrofina

GnRHa – Análogos do Hormônio Liberador de Gonadotrofina

KISS1 – Neuropeptídeo Kisspetina

GABA – Ácido gama-aminobutírico

IG-F – Fator de Crescimento semelhante à Insulina

IO – Idade Óssea

VC – Velocidade de Crescimento

GH – Hormônio do Crescimento

GP – Greulich-Pyle

TW2 – Tanner-Whitehouse

IMC – Índice de Massa Corporal

CEAF – Componente Especializado da Assistência Farmacêutica

PCDT/MS – Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas do Ministério da Saúde

RESUMO

A puberdade precoce (PP) é caracterizada pelo desenvolvimento, antes da idade esperada, das características sexuais secundárias, com impacto psicossocial significativo. A PP pode ser dividida em central (PPC) quando há ativação do sistema hipotálamo-hipófise-gônadas pelo hormônio liberador de gonadotrofina (GnRH) ou periférica (PPP) quando resulta da produção dos hormônios sexuais por fontes endógenas ou exógenas, independente do eixo gonadotrófico. Nas diferentes formas de PP, o avanço da idade óssea promove um fechamento prematuro das epífises ósseas, o que acarreta também perda da estatura final. O acompanhamento do crescimento de uma criança é de extrema importância para avaliar seu desenvolvimento. Por isso, este estudo tem como objetivo analisar o perfil de crescimento dos pacientes com diagnóstico de PPC em Florianópolis. Trata-se de um estudo descritivo retrospectivo dos dados demográficos e clínicos de pacientes cadastrados na Farmácia Escola da Universidade Federal de Santa Catarina. Foram analisados os dados dos prontuários de 80 crianças diagnosticadas com PPC em tratamento com GnRHa, avaliando dados como: sexo, tipo de assistência, exames de diagnóstico, estágio puberal, idade cronológica, idade óssea, velocidade de crescimento e medicamentos utilizados. Observou-se nos resultados maior incidência no sexo feminino e que a maior parte dos pacientes era atendida por médicos do serviço privado. Além disso, como já esperado, as crianças apresentavam idade óssea avançada, velocidade de crescimento e desenvolvimento das mamas e testículos acelerado. Com o tratamento houve regressão e/ou estabilização do estágio de desenvolvimento das mamas em 83% das crianças em tratamento. Além de uma redução da velocidade de crescimento em 52% dos pacientes. Em âmbito nacional, poucos estudos analisaram o perfil de crescimento de crianças em tratamento com GnRHa, principalmente no que se refere a efetividade e a segurança no uso destes medicamentos. Assim, estudos como este contribuem para uma melhor compreensão dos desafios na prestação de cuidados de saúde além de conhecer o perfil das crianças diagnosticadas e favorecer a disseminação de informações que possibilitem diagnósticos precoces, conservação da estatura final dos pacientes e desenvolvimento compatível com a idade cronológica, ou seja, tratamentos mais efetivos.

Palavras-chave: Puberdade; Puberdade Precoce Central; Idade óssea; Velocidade de crescimento.

ABSTRACT

Precocious puberty (PP) is characterized by the development, before expected age, of secondary sexual characteristics, with a significant psychosocial impact. PP can be divided into central (PPC) when there is activation of the hypothalamic-pituitary-gonadal system by the gonadotropin-releasing hormone (GnRH) or peripheral (PPP) when it results from the production of sex hormones by endogenous or exogenous sources, regardless of the gonadotrophic axis. In different forms of PP, advancing bone age promotes premature closure of bone epiphyses, which also leads to loss of final height. Monitoring a child's growth is of utmost importance to assess his development. Therefore, this study aims to analyze the growth profile of patients diagnosed with CPP in Florianópolis. This is a retrospective descriptive study of the demographic and clinical data of patients registered at the Pharmacy School of the Federal University of Santa Catarina. The medical records of 80 children diagnosed with CPP undergoing treatment with GnRHa were analyzed, evaluating data such as: sex, type of assistance, diagnostic tests, pubertal stage, chronological age, bone age, growth rate and medications used. The results showed a higher incidence in females and that most patients were attended by doctors from the private service. In addition, as expected, the children had advanced bone age, growth rate and accelerated breast and testicular development. With the treatment, there was regression and / or stabilization of the breast development stage in 83% of the children being treated. In addition to a reduction in the speed of growth in 52% of patients. At the national level, few studies have analyzed the growth profile of children undergoing treatment with GnRHa, especially with regard to the effectiveness and safety in the use of these drugs. Thus, studies like this contribute to a better understanding of the challenges in the provision of health care, in addition to knowing the profile of children diagnosed and favoring the dissemination of information that enables early diagnoses, preservation of the final height of patients and development compatible with chronological age, that is, more effective treatments.

Keywords: Puberty. Central Early Puberty. Bone age. Growth speed.

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO	11
2. REVISÃO DA LITERATURA	12
3. OBJETIVOS	20
3.1 Objetivo Geral.....	20
3.2 Objetivos Específicos	20
4. METODOLOGIA	21
4.1 Desenho de; estudo	21
4.2 Local e Período	21
4.3 População.....	22
4.4 Critérios de inclusão e exclusão	22
4.5. Aspectos éticos	22
5. RESULTADOS E DISCUSSÃO	23
6. CONCLUSÃO	36
7. CONSIDERAÇÕES FINAIS	36
REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	37
Apêndice I - TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO (TCLE)	42
ANEXO A – Parecer do Comitê de Ética e Pesquisa	45

1. INTRODUÇÃO

A puberdade é um período que marca a transição da infância para a fase adulta, com a aceleração no desenvolvimento das características sexuais secundárias, como crescimento das mamas e genitais e transformações no útero, ovário e testículos. Além disso, na puberdade acontecem mudanças emocionais, psicológicas e comportamentais (BESERRA, 2011).

Entende-se como puberdade precoce (PP) quando as características sexuais secundárias entram em desenvolvimento antes dos 8 anos de idade em meninas e 9 anos em meninos. A PP pode ser dividida em central quando há ativação do sistema hipotálamo-hipófise-gônadas pelo hormônio liberador de gonadotrofina (GnRH) ou periférica quando resulta da produção dos hormônios sexuais por fontes endógenas ou exógenas, independente do eixo gonadotrófico (KOTA & EJAZ, 2019).

Tanto na puberdade precoce central (PPC) como periférica (PPP) ocorre uma aceleração na velocidade de crescimento e um avanço da idade óssea, promovendo um fechamento prematuro das epífises ósseas, o que acarreta perda da estatura final (MONTE et al., 2001; DA SILVA et al., 2003). A avaliação da maturação esquelética por meio de raio X da mão e punho é muito utilizado visto que estas regiões possuem uma grande variedade de núcleos epifisários e número de ossos, que permitem analisar alterações desde o período neonatal até o crescimento final (DA SILVA et al., 2010).

O acompanhamento do crescimento de uma criança é de extrema importância para avaliar seu desenvolvimento. Do nascimento até os 18 anos, a altura e o peso são avaliados de acordo com a curva de crescimento compatível com o sexo e idade, além do padrão de estatura familiar. A estatura alvo é a estatura esperada para uma criança, com base na altura de seus pais, considera-se normal uma variação de ± 5 cm. Já a velocidade de crescimento (VC) é a quantidade em centímetros que uma criança cresce em determinado período, por exemplo, centímetros/ano (MACHADO, 2016).

Para estabelecer o diagnóstico da PP, se faz necessária a dosagem das gonadotrofinas, do hormônio luteinizante (LH) e do hormônio folículo-estimulante (FSH) em

níveis basais. É indicado também o teste de estímulo com o hormônio liberador de gonadotrofinas (GnRH). Esse tipo de avaliação é importante na diferenciação das formas de PP, pois assim pode-se determinar a ativação ou não do eixo gonadotrófico (BRITO et al., 1999).

A PP é de 10 a 23 vezes mais frequente em meninas do que em meninos (SAENGER *et al*, 2009). Na maioria dos casos sua origem é idiopática, porém estudos apontam que distúrbios congênitos ou adquiridos do sistema nervoso central podem desencadear a PPC, como anormalidades no cérebro, tumores, convulsões e hipóxia. O histórico familiar, mutações genéticas, baixo peso ao nascer e obesidade também aumentam o risco de PP (FERREIRA et al., 2019; EUGSTER, 2019; IBAÑEZ et al., 1998).

O tratamento é feito com agonistas de GnRH visando bloquear a evolução puberal, e com isso, promover a regressão dos caracteres sexuais secundários, diminuir a VC e a progressão da idade óssea. Assim, o tratamento visa possibilitar um crescimento compatível com a idade cronológica e evitar problemas psicossociais para criança e familiares (BRITO et al., 2016). Entretanto, apesar da relevância da temática há poucos estudos nacionais envolvendo esta população.

2. REVISÃO DA LITERATURA

O processo da puberdade é caracterizado por diversas modificações tanto na esfera física quanto psíquica do indivíduo, durando em média de 6 a 8 anos. Nessa fase, ocorre o ápice de massa óssea e a obtenção do tamanho, composição corporal, capacidade reprodutiva e aspectos psicossociais de um adulto (FIDELEFF et al., 2014).

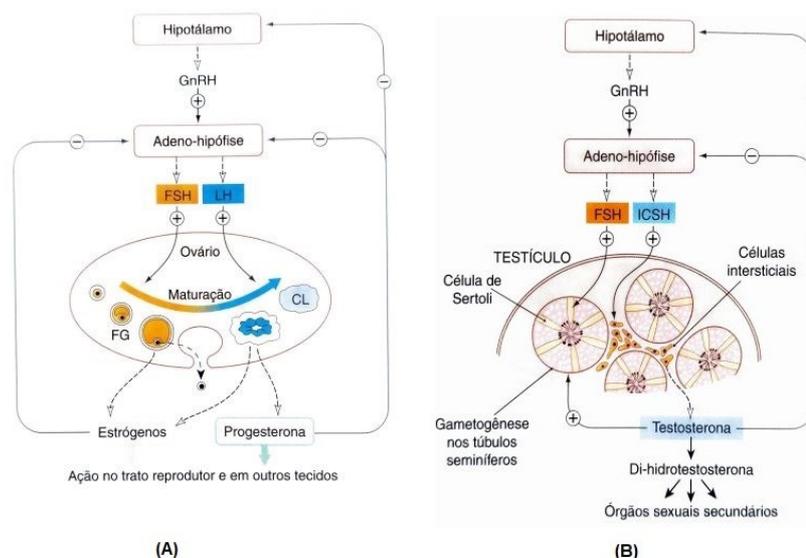
A PP tem como definição o desenvolvimento prematuro das características sexuais secundárias antes dos 8 anos em meninas e 9 anos em meninos. As características sexuais secundárias estão associadas à um dimorfismo sexual externo, ou seja, um desenvolvimento dos seios, pelos pubianos, pênis, pelos faciais e modificações na voz (DUARTE, 1993).

Quanto a fisiopatologia da PP pode ser caracterizada de duas maneiras; a central, que é dependente da ativação do eixo hipotálamo-hipófise-gônadas pelo GnRH (Figura 1), e a periférica que é resultante da exposição à hormônios esteroides sexuais sem a ativação do eixo gonadotrófico, os quais podem ser de origem endógena ou exógena (Figura 2) (AZKOUL et al., 2013).

Dentre as causas de PPP, destacam-se a síndrome de McCune Albright, hiperplasia congênita das suprarenais e a testotoxicose. A exposição prolongada aos esteróides sexuais pode levar à PPC secundária. Nesses casos, o tratamento com análogos de GnRH deve ser incluído (DA SILVA et al., 2003).

O aumento na secreção pulsátil de GnRH e posterior liberação de gonadotrofinas são os precursores do início da puberdade. No hipotálamo, a secreção de GnRH é regulada por interações excitatórias e inibitórias nos neurônios e células da glia. No início da puberdade ocorre um aumento no estímulo do neurotransmissor excitatório glutamato e diminuição da liberação de GABA, um neurotransmissor inibitório. Estudos apontam que neurotransmissores GABAérgicos são fundamentais no bloqueio da puberdade, pois possuem papéis na inibição da secreção de GnRH (RUÍZ-MEJÍA et al., 2012).

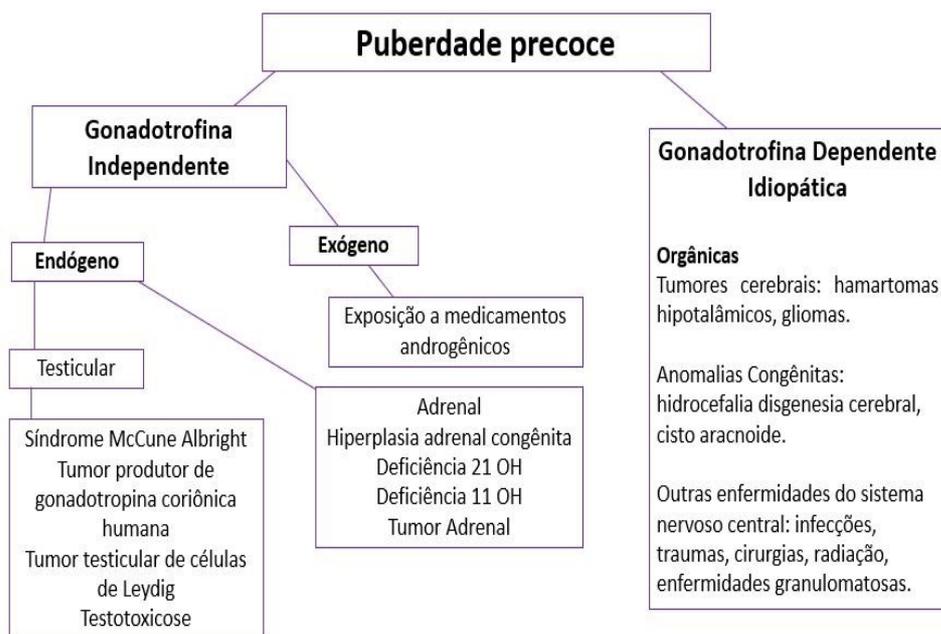
Figura 1 – Controle hormonal do sistema reprodutor feminino (A) e masculino (B)



Legenda: FSH – hormônio folículo-estimulante; GnRH – hormônio liberador de gonadotrofina; LH – hormônio luteinizante; ICSH – hormônio estimulante de célula intersticial.

Fonte: Adaptado de Hang et al., 2016

Figura 2 – Causas da puberdade precoce.



Legenda: Hiperplasia adrenal congênita causada por deficiência da 21-hidroxilase (deficiência 21 OH); Hiperplasia adrenal congênita causada por deficiência de 11-beta-hidroxilase (deficiência 11 OH).

Fonte: Adaptado de Azkoul et al. (2013)

A situação metabólica de um indivíduo foi descrita como um ponto importante na regulação do eixo gonadotrófico. A ligação entre a secreção pulsátil de GnRH e a elevação dos níveis de leptina, um hormônio indicador do estado metabólico, levou ao encontro do neuropeptídeo kisspeptina ou KISS1. Estudos em mamíferos revelaram que a KISS1 é um potente estimulador na liberação de gonadotrofinas e atualmente é considerado um fator estimulador do eixo gonadotrófico. Em um caso de PPC idiopática, uma mutação no gene KISS1 foi observada, sugerindo uma causa genética para PPC (SILVEIRA et al., 2010).

A idade óssea (IO) é um parâmetro de diagnóstico para auxiliar na avaliação dos distúrbios da puberdade e principalmente do crescimento. Além de fatores genéticos, endócrinos e ambientais, a maturação óssea pode ser influenciada por diversas situações como surgimento de tumores hipofisários ou de tumores gonadais que desencadeiam a PP central ou periférica, síndromes, a adrenarca precoce, o hipertireoidismo e a obesidade simples (KUPERMAN et al., 2008).

Em crianças com velocidade de crescimento adequada, a compreensão da IO possibilita prever o potencial de crescimento ósseo linear e também a estatura final. Sua importância também está atrelada na análise do grau de comprometimento da estatura induzido por doenças que afetam a velocidade de crescimento (LONGUI, 1996).

A determinação da IO é feita pela semelhança dos centros de ossificação com padrões cronológicos de crianças normais. Como a maioria da população é destra, utiliza-se a mão esquerda como padrão para avaliação, pois esta é menos propensa à agressões e lesões. Para evitar erros de interpretação, o ideal é que o punho esteja alinhado com a mão e o polegar deve estar em ângulo de 30° com o dedo indicador. Além disso, o aparelho de raio X deve estar posicionado na altura do III metacarpo e ficar à 75 cm distante da mão (KUPERMAN et al., 2008).

Atualmente na literatura internacional, o procedimento para avaliação da maturação esquelética consiste na estimativa da IO da ulna, rádio e ossos curtos do carpo por meio de radiografia (DA SILVA et al., 2010). Os métodos mais utilizados para determinação são os métodos de Greulich-Pyle e Tanner-Whitehouse (KUPERMAN et al., 2008).

No método de Greulich-Pyle (GP), a IO é observada por radiografias a cada 3 meses no primeiro ano de idade, a cada 6 meses de 1 a 5 anos e depois anualmente. Sua maior vantagem é a facilidade e rapidez, sendo um método apropriado para triagem. Entretanto, este método não permite uma análise contínua da IO, apresentando assim uma baixa precisão. É alto o índice de subjetividade, pois as comparações são feitas com radiografias-padrão (KUPERMAN et al., 2008).

A característica principal do método de Tanner-Whitehouse (TW2) é a avaliação dos índices de maturação óssea por uma abordagem específica de cada osso. A definição dos

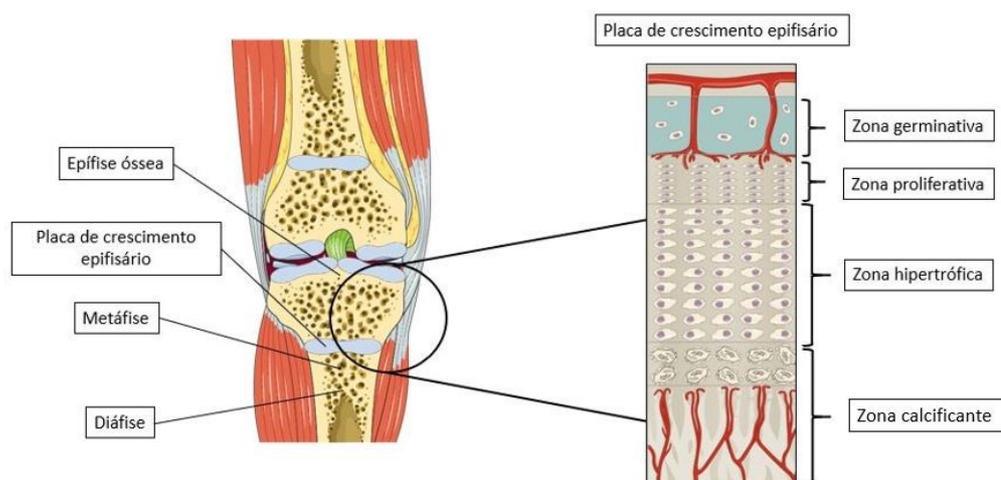
estágios de maturidade do osso é feita com base na observação, descrição teórica e comparação com um diagrama ilustrativo. Após essa interpretação dos estágios de cada osso e seu respectivo score, a IO é determinada aplicando-se o somatório dos scores obtidos em tabelas que apresentam valores representativos para cada IO e sexo (DA SILVA et al., 2010). É mais preciso quando comparado com o método GP por analisar separadamente 20 núcleos dos ossos da mão esquerda. Porém, é mais demorado e exige um treinamento para interpretações (LONGUI, 1996).

O desenvolvimento puberal normal é acompanhado de uma aceleração na velocidade de crescimento seguido de um período de desaceleração e fechamento das epífises ósseas que são responsáveis pelo crescimento longitudinal do osso, e assim finaliza-se o crescimento. No entanto, na PP ocorre um avanço muito maior na IO com fusão prematura das placas epifisárias, afetando diretamente a estatura final do indivíduo (DA SILVA et al., 2003).

A maturação óssea envolve a mineralização e ossificação da placa epifisária que é regulada principalmente pela ação do estrogênio. Embora se associe o estrogênio apenas no sexo feminino, o androgênio, principal precursor da biossíntese de estrogênio, encontra-se em ambos os sexos. A compreensão do papel do estrogênio no crescimento ósseo do sexo masculino foi descoberta em estudos sobre síndromes onde falta o estrogênio. Homens que apresentavam deficiência ou resistência a esse hormônio expressaram desenvolvimento normal das características sexuais secundárias, contudo a fusão das epífises não ocorreu e o crescimento prosseguiu (FRANK, 2003).

A placa de crescimento epifisária é uma estrutura cartilaginosa localizada entre a epífise óssea e o osso metafisário. A cartilagem epifisária é composta por condrócitos cercados por fibrilas de colágeno e proteoglicanos específicos, cuja função principal é de ajustar-se como molde para formação do crescimento ósseo longitudinal. No decorrer do processo, as células da zona germinativa que estão localizadas no limite da epífise óssea, diferenciam-se e iniciam a expansão clonal dentro da zona proliferativa. Em seguida essas células suspendem a divisão, amadurecem e são atribuídas à zona hipertrófica. Por fim, na zona de calcificação, as células degeneram e são associadas no osso metafisário (Figura 3) (OHLSSON et al., 1993).

Figura 3 – Placa de crescimento epifisário e sua organização celular



Fonte: Adaptado de Ohlsson et al., 1993.

A regulação do crescimento cartilaginoso é controlada principalmente por ação hormonal: hormônio do crescimento (GH), Fator de crescimento semelhante à insulina (IGF) tipo 1 e 2, estrogênios e androgênios, entre outros fatores locais. Os estrogênios atuam acelerando a multiplicação dos condrócitos, e os androgênios agem na cartilagem por via de ativação dos receptores de estrogênios, visto que ao penetrarem nos condrócitos, são transformados em estrogênios pela enzima aromatase (TIVESTEN et al., 2004).

Os esteroides sexuais apresentam diversas funções no tecido ósseo como aumentar a atividade dos osteoblastos, interferir na formação e atividade dos osteoclastos inibindo a retirada de cálcio e estimular o crescimento dos ossos longos na puberdade. Além disso, promovem uma rápida calcificação óssea diminuindo a atividade de proliferação do disco epifisário até completa supressão (WOLFF et al., 2012).

Na PP, a avaliação da idade biológica é fundamental e determinada pelo estudo dos processos de maturação e influências externas, sendo possível que indivíduos de mesma idade cronológica apresentem idades biológicas diferentes (GÓMEZ-CAMPOS et al., 2013).

O diagnóstico clínico da PP baseia-se no exame físico das características faciais, presença de pelos e odor, desenvolvimento muscular, palpação abdominal e da tireoide, avaliação do peso e altura e cálculo da idade estatural. Em meninas, a ultrassonografia pélvica é necessária para pesquisa de indícios de estímulo hormonal no útero e ovários. Os caracteres sexuais secundários como mama e pelos pubianos são analisados de acordo com os critérios de Tanner (MACEDO et al, 2014).

Os estágios de Tanner podem ser definidos como pré púberes (Tanner 1) até a forma adulta final (Tanner 5) para todos os locais de desenvolvimento (pelos, mamas e genitais) (EMMANUEL & BOKOR 2020).

No sexo feminino, a puberdade começa com o desenvolvimento dos botões mamários sob a aréola, também conhecidos como telarca, e representa a entrada no estágio de Tanner 2 (M2). A telarca é seguida pelo aparecimento da pubarca (presença de pelos púbicos ou axilares) em média 1,5 anos depois. No sexo masculino, a principal característica sexual visível é a gonadarca, quando o volume testicular atinge maior ou igual a 4 mL e entra no estágio de Tanner 2 (G2) (EMMANUEL & BOKOR 2020).

Abaixo, um quadro explicativo sobre os estágios de Tanner (Quadro 1).

Quadro 1 – Descrição dos estágios de Tanner.

Mamas femininas	Genitália externa masculina	Pelos (homens e mulheres)
M1: nenhum tecido glandular da mama palpável	G1: Volume testicular <4 ml ou eixo longo <2,5 cm	P1: sem pelos
M2: botão da mama palpável sob a aréola	G2: 4 ml-8 ml (ou 2,5-3,3 cm de comprimento)	P2: pelos penujosos
M3: tecido mamário palpável fora da aréola; sem desenvolvimento areolar	G3: 9 ml-12 ml (ou 3,4-4,0 cm de comprimento)	P3: pelos terminais escassos
M4: aréola elevada acima do contorno da mama, formando aparência de "concha dupla"	G4: 15-20 ml (ou 4,1-4,5 cm de comprimento)	P4: pelos terminais que preenchem todo o triângulo que recobre a região púbica
M5: o monte areolar retrocede para	G5: > 20 ml (ou > 4,5 cm de	P5: pelos terminais que se

o contorno da mama única com hiperpigmentação areolar, desenvolvimento de papilas e protrusão do mamilo	comprimento)	estendem além da prega inguinal na coxa
---	--------------	---

Fonte: Adaptado de Emmanuel & Bokor 2020.

Além disso, o exame de ressonância magnética da região hipotálamo-hipófise, auxilia na exclusão de anomalias do sistema nervoso central, como tumores e malformações (CHIAMOLERA et al., 2015).

O teste de estímulo com GnRH é fundamental no diagnóstico laboratorial da PPC, pois determina a ativação do eixo gonadotrófico, e assim, auxilia na diferenciação das formas de PP. No teste de estímulo com GnRH ocorre a dosagem de gonadotrofinas em níveis basais e após o estímulo por meio de ensaios imunofluorimétricos, sendo o LH o mais efetivo para análise (BRITO et al., 1999).

O tratamento de escolha para a PPC é a utilização de análogos de GnRH (GnRHa), que tem como objetivo bloquear o eixo hipotálamo-hipófise-gônadas, interromper o desenvolvimento das características sexuais secundárias, amenizar os danos psicológicos causados pelas modificações físicas e preservar o potencial de crescimento (BENETTI-PINTO et al., 2008).

Os fármacos empregados no tratamento da puberdade precoce central atuam como análogos agonistas hiperativos do GnRH, causando uma estimulação inicial dos níveis circulantes do LH seguida de uma suspensão da esteroidogênese ovariana e testicular. A redução dos níveis dos hormônios LH, FSH e esteroides sexuais ocorrem cerca de um mês após o início do tratamento. Isso ocorre devido a um feedback negativo no número de receptores do GnRH nos gonadotrofos hipofisários, ocasionando uma dessensibilização dos receptores por desacoplamento do sinal de transdução intracelular (SEALFON, WEINSTEIN & MILAR, 1997).

Os medicamentos mais utilizados no tratamento da PPC são os GnRHa (GnRHa) de liberação lenta (*depot*), para uso intramuscular, que pode ser aplicado a cada 4 semanas (3,75 mg) ou a cada 3 meses (11,25 mg), permitindo maior adesão ao tratamento. Um dos GnRHa

mais empregados no tratamento é o acetato de leuprorrelina, pois tem menores índices de efeitos adversos, como o ganho de peso. Entre outras opções terapêuticas estão a goserrelina (3,6 ou 10,8 mg); a triptorrelina (3,75 ou 11,25 mg); o acetato de medroxiprogesterona (50 ou 150 mg/mL) e o acetato de ciproterona (50 mg). As opções terapêuticas citadas são disponibilizadas pelo Sistema Único de Saúde (SUS) via Componente Especializado da Assistência Farmacêutica (CEAF), e segundo as orientações dos Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas do Ministério da Saúde (PCDT/MS) quanto aos critérios de diagnóstico, tratamento e monitoramento.

A terapia hormonal feita com GnRHa, que atuam bloqueando o eixo gonadotrófico, é fundamental no tratamento da PPC. Além da interrupção da puberdade, um dos principais objetivos do tratamento dessa doença é a preservação da estatura final, no entanto em muitos casos a conservação da altura apenas com GnRHa é ineficaz e se faz necessário a associação com o hormônio de crescimento (GH) (MONTE et al., 2001). Entretanto, o tratamento envolve outros benefícios como a prevenção de problemas psicossociais decorrentes do desenvolvimento precoce destas crianças (BRITO et al., 2016)

3. OBJETIVOS

3.1 Objetivo Geral

Analisar o perfil dos pacientes com puberdade precoce, submetidos ao tratamento com GnRHa, atendidos na Farmácia Escola, da Universidade Federal de Santa Catarina (UFSC).

3.2 Objetivos Específicos

- Analisar o crescimento dos pacientes com PPC.
- Analisar o perfil sócio demográfico e clínico dos pacientes e sua relação com as demais variáveis coletadas.
- Avaliar a efetividade do tratamento, frente a parâmetros como crescimento ósseo e o desenvolvimento das mamas na PPC.

4. METODOLOGIA

4.1 Desenho de; estudo

Estudo observacional descritivo retrospectivo. Para as análises foram avaliados dados de prontuários de pacientes cadastrados no CEAF para o CID-10 E 22.8 (Puberdade Precoce Central), em Florianópolis.

Os seguintes dados foram coletados e analisados:

- Dados sócios demográficos: idade (em anos), sexo (categorizado em Masculino e Feminino), tipo de assistência médica (pública ou privada).
- Dados clínicos: peso, velocidade de crescimento e idade óssea em diferentes tempos; exames laboratoriais (LH e FSH); peso ao nascimento; estágio puberal e altura dos pais.

Os dados coletados foram tabulados utilizando o programa Microsoft Excel®, para posterior análise estatística, como coeficiente de correlação entre as variáveis e estatísticas descritivas.

O acesso ao referido sistema dos prontuários ocorreu mediante senha pessoal e supervisão do coorientador do projeto, servidor da instituição.

4.2 Local e Período

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

Foram avaliados dados de prontuários e do sistema de registros da Farmácia Escola UFSC. Os dados foram coletados no ano de 2020 e corresponderam aos dados registrados nos prontuários de 2017-2020.

4.3 População

Foram incluídos no estudo dados de pacientes atendidos na Farmácia Escola da UFSC, com diagnóstico confirmado de PPC (CID- 10 E22.8) em tratamento com GnRHa há pelo menos 6 meses. O tempo de tratamento foi avaliado pelos dados do prontuário, como número de dispensações e número de atualizações desde a primeira consulta, considerando que as consultas devem ocorrer minimamente a cada 6 meses, de acordo com o PCDT/MS da PPC. A coleta de dados foi realizada mediante autorização do setor, em horário que não interferiu no atendimento dos pacientes.

4.4 Critérios de inclusão e exclusão

Foram incluídos nas análises os prontuários completos das crianças atendidas no serviço com o diagnóstico de PPC, em tratamento há pelo menos 6 meses. Foram excluídos os prontuários incompletos e dos pacientes em início de tratamento.

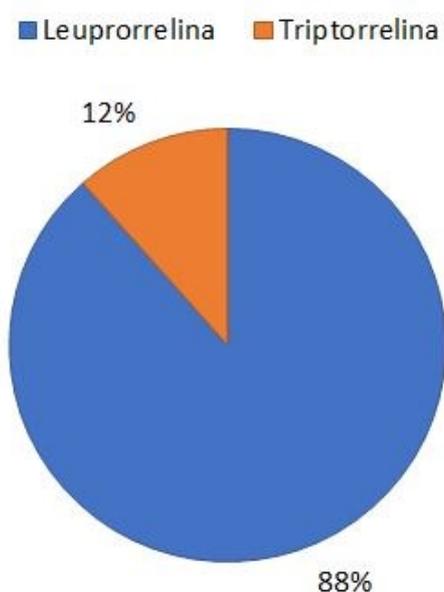
4.5. Aspectos éticos

O presente projeto foi aprovado pelo 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 serão utilizados somente para fins deste trabalho, em caráter sigiloso, não identificando as características pessoais dos pacientes.

5. RESULTADOS E DISCUSSÃO

No presente estudo, observou-se que a maior parte dos participantes utilizavam o medicamento Acetado de Leuprorrelina 11,25 mg, seguido da Triptorrelina 11,25 mg (Gráfico 3).

GRÁFICO 1 - Representação da distribuição de pacientes em relação ao medicamento utilizado para tratamento da PP.



Fonte: AUTORA, 2020.

Os GnRH_a produzem um feedback negativo nos receptores de GnRH, devido a dessensibilização no sinal de transdução celular. Assim, atuam reduzindo os níveis de LH, FSH e esteroides sexuais bloqueando a liberação de GnRH endógeno (SEALFON et al., 1997). Tanto o Acetato de Leuprorrelina 11,25mg como a Triptorrelina 11,25mg possuem ação prolongada, sendo terapia indicada para o tratamento da PP pela possibilidade de aplicações a cada 90 dias, o que facilita a adesão. A avaliação do tratamento, geralmente, é realizada

semestralmente por meio da dosagem de gonadotrofinas e avaliação da idade óssea (SALERNO et al, 1998; BRASIL, MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2017).

O tratamento não é indicado apenas à regressão dos caracteres sexuais secundários, como também na redução da VC e principalmente diminuição na progressão da IO, preservando assim a estatura final do indivíduo (PALMERT et al, 1999). Além disso, o tratamento tem mais efetividade no crescimento quando iniciado desde o surgimento dos primeiros sinais de puberdade (BRITO et al., 2008).

Em relação ao tipo de assistência médica, foi observado que 87,5% dos pacientes eram atendidos no setor privado, enquanto que 12,5 % no público. É importante ressaltar que segundo dados da literatura, a assistência à saúde nos níveis de especialidades, apoio diagnóstico e terapêutico, média e alta complexidade, em geral, constituem um ponto importante de estrangulamento dos serviços de saúde (ALMEIDA et al., 2010). Assim, devido às dificuldades de acesso as consultas com especialistas no setor público, Rover e colaboradores (2016a; 2016b) observaram que para conseguir acesso aos medicamentos de alto custo no SUS (como os GnRHa) os pacientes recorrem ao setor privado para a realização das consultas e exames necessários. Entretanto cabe destacar, que apesar das limitações, o SUS vem ampliando o acesso aos medicamentos, até mesmo para os agravos mais complexos e tratamentos inovadores aos quais o alto custo está muitas vezes associado, o que os tornam inacessíveis a quase toda a população fora do SUS (ROVER et al., 2016a; ROVER et al., 2016b).

No presente estudo a maior parte dos participantes era do sexo feminino, conforme apresentado na Tabela 1.

Tabela 1 - Distribuição dos pacientes de acordo com o sexo.

SEXO	N° PACIENTES	%
Feminino	78	97,5 %
Masculino	2	2,5 %
Total	80	100 %

Fonte: AUTORA, 2020.

De acordo com a literatura, a incidência da PP no sexo feminino é maior que no sexo masculino (SAENGER et al, 2009). Além disso, um aspecto que pode estar relacionado ao maior número de diagnósticos é a maior facilidade na percepção de características relacionadas à maturação sexual em meninas, como aparecimento do broto mamário e a menstruação (RIBEIRO et al., 2006). Por outro lado, o menor número de diagnósticos em crianças do sexo masculino pode, também, estar relacionada a uma incompreensão por parte dos familiares a respeito do início da puberdade em meninos.

No caso específico da PP, o diagnóstico envolve a clínica (avaliação dos estágios de Tanner e dados antropométricos) e os exames laboratoriais, como as dosagens hormonais (MONTE et al., 2001).

Referente a fatores de risco, a obesidade é apontada como predisponente tanto para a maturação óssea quanto para a PP (FERREIRA et al., 2019; KUPERMAN et al., 2008). Na população estudada, 17,9% apresentavam obesidade no início do tratamento (dados da primeira consulta). Os demais dados referentes a estratificação do peso são apresentados na Tabela 2.

Tabela 2 - Classificação do IMC calculados a partir do peso e altura na primeira consulta

CLASSIFICAÇÃO IMC	Nº PACIENTES	%
Baixo peso	13	16,7 %
Adequado	33	42,3 %
Sobrepeso	18	23,1 %
Obesidade	14	17,9 %
Total	78	100 %

Fonte: AUTORA, 2020.

Somados sobrepeso e obesidade representavam 41% da população em início de tratamento. Estudos apontam relação entre maturação sexual precoce e excesso de peso (RIBEIRO *et al.*, 2006; KAPLOWITZ *et al.*, 2001; GEMELLI *et al.*, 2018). Barros e colaboradores (2019), em estudo de abrangência nacional com 73.624 estudantes, observaram que as medianas da idade de ocorrência da menarca foram menores naqueles com sobrepeso e obesidade ($p < 0,001$), e na análise multivariada evidenciaram que excesso de peso (HR = 1,28, IC95% 1,21-1,36, $p < 0,001$) e estudar em escola privada (HR = 1,06, IC95% 1,02-1,10, $p = 0,003$) estavam associados à menarca. Segundo Weise e colaboradores (2002), não há um determinado peso crítico para desencadear a menarca, porém existe uma associação entre a menarca e a composição corporal.

Sabendo-se dos riscos associados ao excesso de peso ao longo da vida (Pi-Sunyer *et al.*, 1991; GARFINKEL, 1985), e que o aumento de peso é um evento adverso descrito para alguns GnRHa (BRASIL, Ministério da Saúde, 2017), avaliou-se o IMC após aproximadamente um ano de tratamento. Observou-se que houve redução dos percentuais de obesidade (11,9%), entretanto, aumento de sobrepeso (28,8%). Em estudo recente de Lima e colaboradores (2019), observou-se que 57%, das meninas tratadas com GnRHa, tinham sobrepeso ou obesidade antes do início do tratamento. Do total analisado, 11,8% das eutróficas evoluíram com sobrepeso e 2,9% com obesidade, já, das com sobrepeso, 16,1% tornaram-se obesas demonstrando uma tendência ao aumento do IMC durante o 1º ano de tratamento.

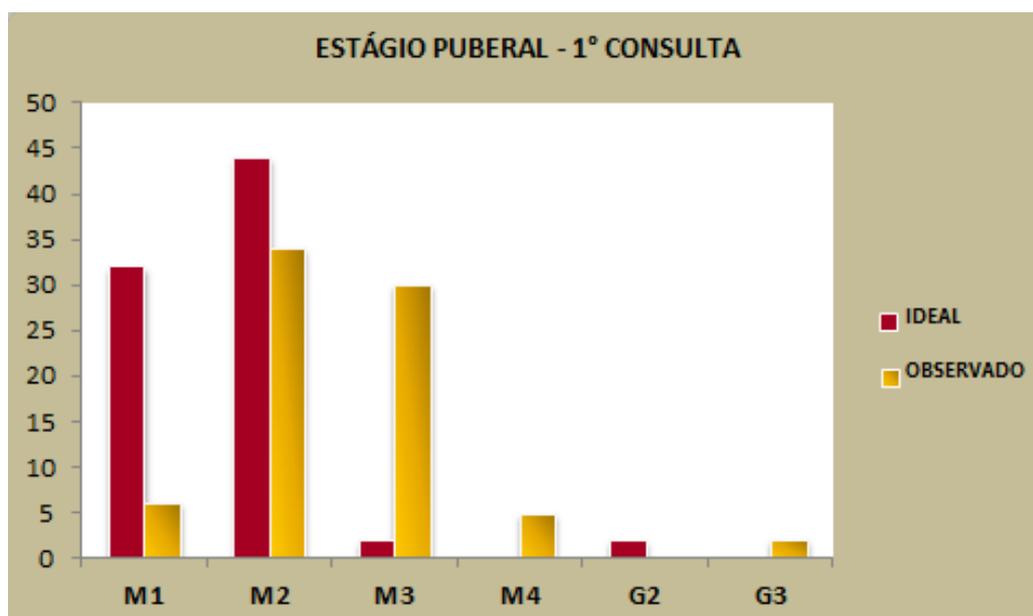
Estes dados demonstram a importância do monitoramento frequente do tratamento, não somente em relação a sua efetividade, mas também dos aspectos relacionados à segurança, como orientado nos PCDT/MS (BRASIL, Ministério da Saúde, 2017).

Outro fator de risco para PP é o baixo peso ao nascer, ou seja, recém-nascidos com peso inferior a 2.500g (TEIXEIRA *et al.*, 2003; IBAÑEZ *et al.*, 1998; CARDOSO-DEMARTINI *et al.*, 2011). Nesta amostra, 16,25% apresentaram baixo peso ao nascer, o dobro da frequência descrita na população brasileira em geral (8%) (ANDRADE *et al.*, 2008). Já Lima e colaboradores (2019) observaram que de 128 meninas com diagnóstico de PPC e tratadas com análogo de GnRH, 9,3% tinham história de prematuridade, 2,6% eram pequenas para

idade gestacional e, aproximadamente 100 não tinham qualquer fator neonatal que pudesse ser correlacionado com a PPC.

Outro ponto a analisado em nosso trabalho foi o acompanhamento do estágio puberal dos pacientes. O estágio puberal, analisado seguindo os critérios de Tanner, define as medidas físicas do desenvolvimento das características sexuais externas primárias ou secundárias, como tamanho das mamas e testículos, pelos pubianos e axilares (MENESES et al., 2008) (Ver tabela 1 na revisão da literatura). Nos gráficos 1 e 2 apresenta-se o percentual de crianças nos diferentes estágios puberais comparados aos estágios esperados para a idade em dois tempos do acompanhamento. Os pacientes do sexo masculino não foram expressos no segundo gráfico pois não apresentavam esse dado até a quinta consulta.

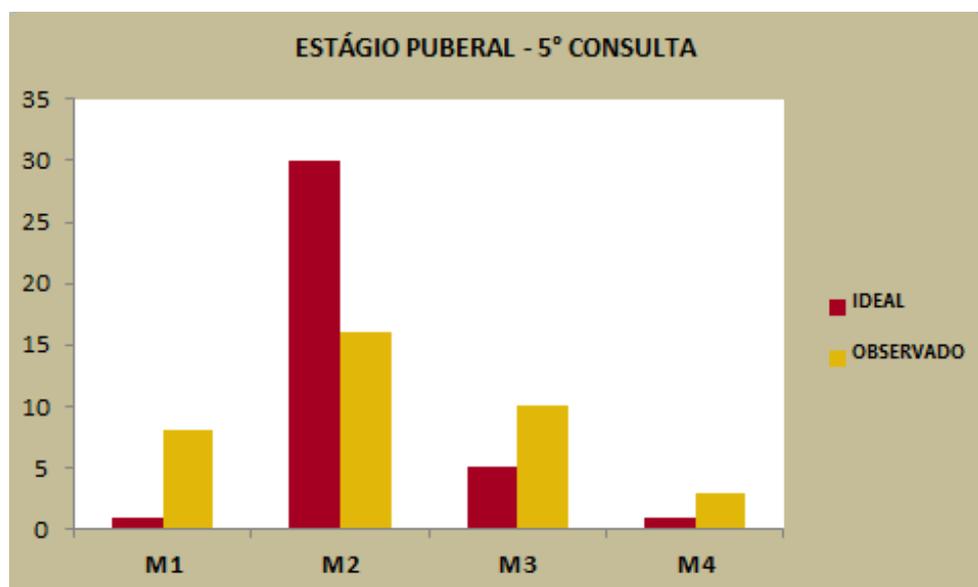
Gráfico 2 – Estágio puberal de mamas (M) e testículos (G) dos pacientes na 1ª consulta, comparados com estágios ideais para idade.



M1: mama infantil. **M2:** fase de broto mamário, com elevação da mama e aréola como pequeno montículo. **M3:** maior aumento da mama, sem separação dos contornos. **M4:** projeção da aréola e das papilas para formar montículo secundário por cima da mama. **G2:** crescimento da bolsa escrotal e dos testículos, sem aumento do pênis. **G3:** ocorre também aumento do pênis, inicialmente em toda a sua extensão.

Fonte: AUTORA, 2020.

Gráfico 3 – Estágio puberal de mamas (M) dos pacientes na 5° consulta, comparados com estágios ideais para idade.



Fonte: AUTORA, 2020.

Neste estudo foi observado que 37,5% das crianças do sexo feminino na primeira consulta apresentavam estágio 2 do desenvolvimento mamário e 27,5% no estágio 3 das mamas. Na quinta consulta pode-se observar a regressão do desenvolvimento, indicando a efetividade do medicamento para o bloqueio da puberdade. Os pacientes do sexo masculino, de acordo com sua idade na primeira consulta deveriam estar em G2, porém apresentavam-se no estágio G3. Apresentaram-se os dados da quinta consulta, pois corresponde a um período superior a um ano de tratamento, tempo mínimo para analisar de forma mais adequada os benefícios (efetividade) e riscos (segurança) associados. Entretanto, cabe destacar que, os participantes tinham diferentes tempos de tratamento, e que os do sexo masculino possuíam dados até a terceira consulta (tempo estimado de tratamento em 3 consultas é de 6 – 12 meses).

O marcador biológico no sexo feminino que caracteriza o início do estirão puberal é o estágio 2 do desenvolvimento mamário, enquanto que a ocorrência da menarca representa o

pico máximo da VC. Para o sexo masculino, foram propostos que o estágio 3 do desenvolvimento da genitália masculina e mudanças do timbre da voz caracterizam o início e final do estirão puberal, respectivamente (BARBOSA et al., 2006). Em estudo nacional, Lima e colaboradores (2019), observaram que 71,4% e 20% das meninas com PPC avaliadas estavam no estadiamento puberal M3 e M4, respectivamente, no início do tratamento.

Não houve diferenças estatísticas no padrão de desenvolvimento de pelos dos pacientes deste estudo. De acordo com informações clínicas no tratamento com GnRHa é possível apenas a estabilização do crescimento dos pelos pubianos. Para avaliar o desenvolvimento puberal, o acompanhamento das mamas e genitais, assim como outros marcadores físicos da puberdade, como a VC são mais recomendados do que o acompanhamento dos pelos púbicos, devido à maturação destes não depender do eixo adrenal (EMMANUEL & BOKOR 2020).

Em um estudo para fazer o diagnóstico diferencial da pubarca precoce (aparecimento dos pelos pubianos) com presença ou não de PP, foram analisados os prontuários de 90 pacientes e os respectivos testes de estímulo do LH com GnRH. Do total de meninas que apresentavam pubarca precoce, apenas 4 apresentavam LH > 0,3 um/L e somente duas evoluíram com o aparecimento da telarca (mamas), elevação do estradiol (> 20 pg/mL), avanço na IO e VC, justificando o uso de GnRHa. Os autores destacam que o teste do GnRH não deve fazer parte da avaliação inicial mas reservado para o aparecimento principalmente da telarca precoce, pois somente a pubarca precoce isolada não é parâmetro para PP (BORGES et al., 2000).

No presente estudo, foi possível analisar o percentual de pacientes em que ocorreu regressão, aumento ou permanência do estágio de desenvolvimento mamário e testicular. Assim, 35,06% das meninas regrediram o estágio de desenvolvimento mamário, enquanto 48,05% permaneceram no mesmo estágio durante todo o tratamento. Dos meninos, um regrediu o estágio da genitália masculina e o outro permaneceu no mesmo estágio puberal. Das meninas que aumentaram o estágio de desenvolvimento mamário, 6,49% estavam no início do tratamento (6 meses), levantando a hipótese de ser tempo insuficiente para avaliação de resposta ao tratamento. Das que apresentavam tempo de tratamento superior a um ano

(10,4%) pode-se sugerir problemas de adesão ao medicamento, como frequência e forma como o medicamento está sendo utilizado, dose e forma de armazenamento (LEITE & VASCONCELLOS, 2003).

A avaliação laboratorial das gonadotrofinas, principalmente do LH em condição basal e/ou após estímulo com GnRH é utilizado para determinar a ativação do eixo gonadotrófico, que resulta em uma secreção aumentada de LH e conseqüentemente dos esteroides sexuais precursores da puberdade (BRITO et al., 1999). De acordo com a literatura, em ambos os sexos valores de LH acima de 0,3 UI/L são confirmatórios para o diagnóstico de PPC, pois indicam ativação do eixo gonadotrófico. Além disso, níveis de estradiol maiores que 20 pg/mL são indicativos de PP, porém valores abaixo não excluem o diagnóstico (DAMIANI, 2002). Abaixo, (Tabela 3) apresenta-se o número total e o percentual de pacientes que apresentavam LH e estradiol acima dos valores citados.

Tabela 3 - Percentual dos pacientes com valores de LH e estradiol indicativo para PP.

DOSAGEM HORMONAL	Nº DE PACIENTES	%
LH BASAL > 0,3 UI/L	56	71,8%
Estradiol > 20 pg/ml	37	48,7%

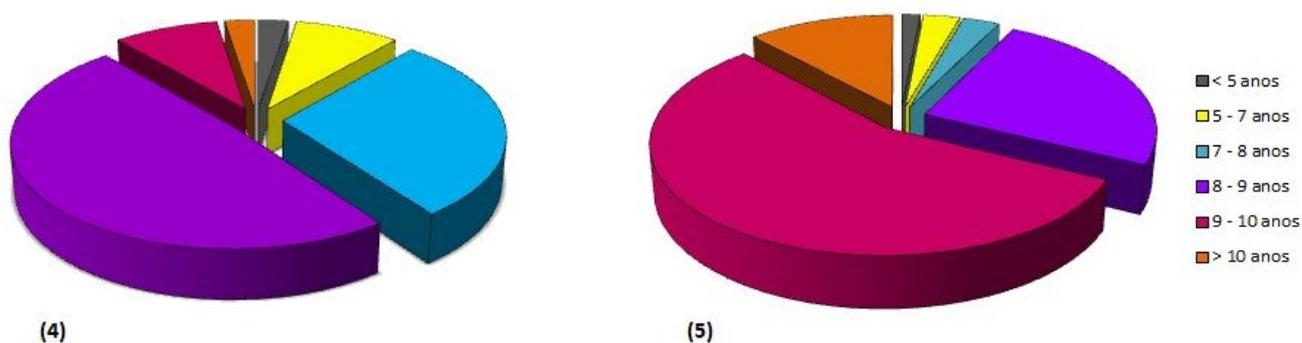
Fonte: AUTORA, 2020.

No que se refere aos pacientes do sexo masculino, dosagens de testosterona total entre 50 a 150 ng/dL também apontam o início da puberdade. Os pacientes do sexo masculino deste estudo, apresentaram valores de 106 e 172 ng/dL.

Como algumas crianças no início da puberdade podem apresentar valores de LH inferiores a 0,3 UI/L, o teste de estímulo com o GnRH continua sendo o mais utilizado para identificar a ativação do eixo gonadotrófico na PPC. O pico de LH é atingido por volta de 20 minutos após o estímulo, de forma que uma única dosagem em até 60 minutos pode revelar a ativação ou não do eixo (DAMIANI, 2002).

Nesta amostra, 12,3% dos pacientes apresentavam IO normal na primeira consulta e 87,7% apresentavam IO avançada para idade. Foi observado que na primeira consulta grande parte dos pacientes apresentavam idade cronológica entre 8 e 9 anos enquanto que essa mesma população apresentava IO igual ou maior que 10 anos. Estes dados estão representados nos gráficos 4 e 5 abaixo.

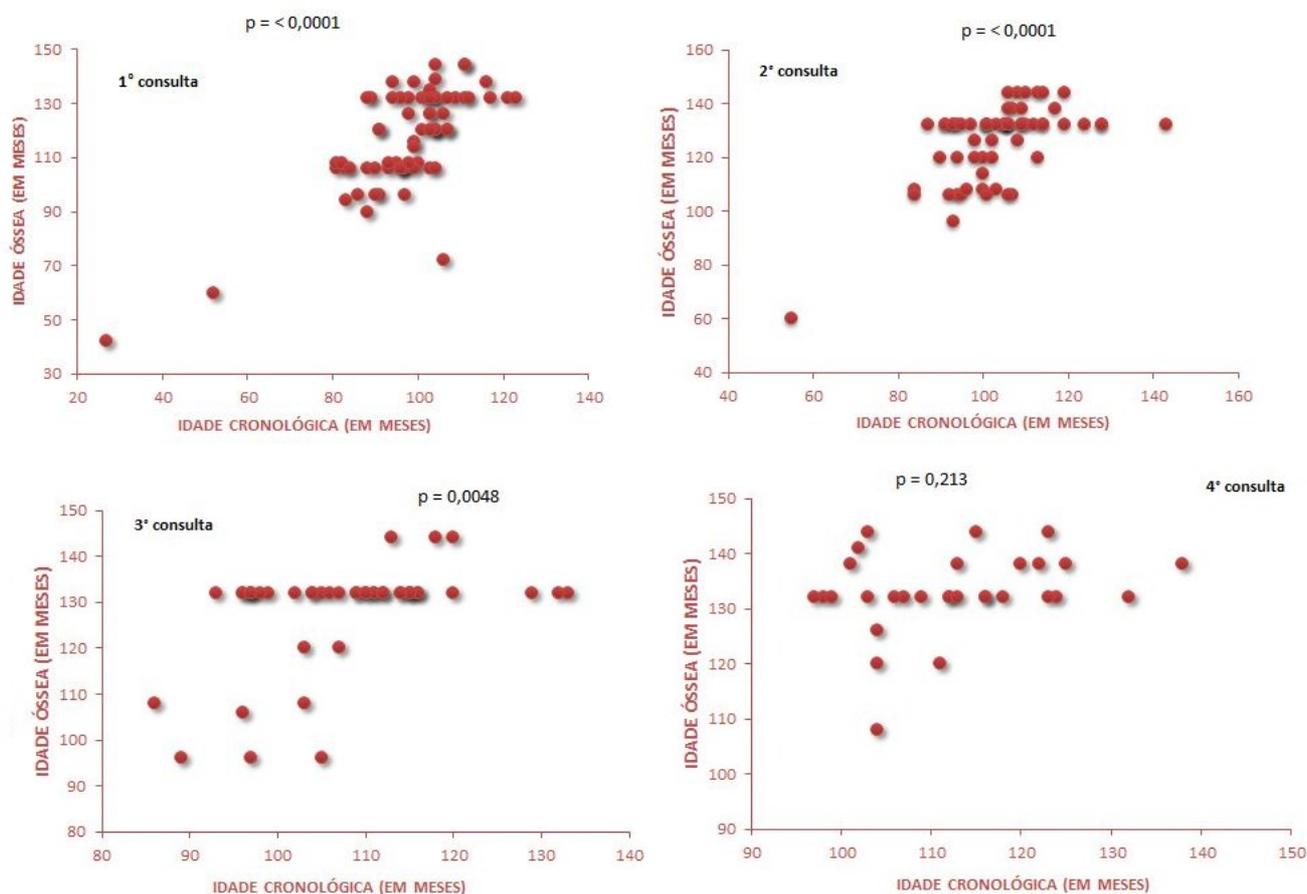
Gráficos 4 e 5 – Distribuição dos pacientes de acordo com a idade cronológica (4) e idade óssea (5) da 1ª consulta.



Fonte: AUTORA, 2020.

Os gráficos de dispersão apresentados a seguir comparam a idade cronológica e IO de cada paciente em cada consulta (Figura 4).

Figura 4 – Correlação entre a idade óssea e a idade cronológica de cada paciente nas quatro primeiras consultas durante o tratamento com GnRHα.



Fonte: AUTORA, 2020.

Para avaliar a correlação estatística dos resultados, foi considerado um valor de p com nível de confiança 95%, ou seja, valores de $p < 0,05$. Observa-se, entretanto, correlação significativa entre as idades até a terceira consulta, fase inicial do tratamento. A partir da 4ª consulta, não há correlação significativa ($p = 0,213$), o que se esperava com o avanço do tratamento. Porém, como o número de pacientes diminui consideravelmente a partir da 4ª consulta, esta redução pode ter impactado nos resultados. Assim, não é possível afirmar que houve parada do avanço da IO. Além disso, muitas vezes os novos exames de Raio-X não eram devidamente anotados, interferindo no acompanhamento da IO.

O avanço desproporcional da maturação óssea determina o fechamento prematuro da cartilagem do crescimento ósseo, reduzindo a estatura final. A eficácia da terapia com GnRHa sobre a estatura final é melhor observada quando inicia-se logo que os primeiros sinais puberais se manifestam, promovendo um ganho de altura médio de até 10 cm enquanto que na introdução tardia há alcance de apenas 5 cm (BENETTI-PINTO et al., 2008).

Em um estudo realizado na cidade de Manaus-AM, as meninas alcançaram todos os estágios de maturação esquelética mais cedo e IO significativamente maiores do que os meninos (1,3 anos) para todas as faixas etárias avaliadas (TUMA et al., 2011). De acordo com outro estudo realizado com 382 meninas, houve uma forte correlação entre o avanço da IO e o resultado do teste de estimulação com GnRH, indicando que a IO é um facilitador no diagnóstico da PPC (XU Y et al., 2018).

Referente à VC analisou-se os dados de todas as consultas e calculou-se os percentuais de pacientes que reduziram, aumentaram ou permaneceram na mesma VC (Tabela 4).

Tabela 4 – Percentual dos perfis da velocidade de crescimento dos pacientes diagnosticados com PPC.

VELOCIDADE DE CRESCIMENTO (VC)	Nº pacientes	Percentual
Reduziu VC	42	52,5 %
Manteve a mesma VC	3	3,75 %
VC sempre baixa	4	5 %
Permaneceu com VC alta	18	22,5 %
Aumentou a VC	2	2,5 %
Apenas 1º consulta (VC > 6cm/ano)*	9	11,25 %
VC diminuiu/aumentou/diminuiu durante tratamento	2	2,5 %
TOTAL	80	100 %

Legenda: *não possuíam atualização deste dado nas consultas posteriores.

Fonte: AUTORA, 2020.

Ainda neste estudo, foi observado que 7,8% dos pacientes apresentavam VC normal na primeira consulta. O acompanhamento da VC permite observar o estirão da puberdade, que se caracteriza por uma aceleração seguida de uma desaceleração, além de um aumento na maturação esquelética ocorrendo o fechamento das epífises ósseas e assim finalizando o processo de crescimento. Na PP, essa fusão das placas epifisárias é prematura devido ao avanço da IO, afetando a estatura final da criança (DA SILVA et al., 2003).

A VC considerada normal é de até 6 cm/ano. O pico da VC acontece quando a velocidade máxima de crescimento é atingida, sendo geralmente de 9 cm/ano no sexo feminino e 10,3 cm/ano no sexo masculino (ZEFERINO et al., 2003). Nas meninas a ocorrência da menarca é um marcador tardio do desenvolvimento puberal, pois sempre ocorre após o pico máximo da VC, na fase de desaceleração. Nesse momento, 95,5 % da sua estatura final foi atingida (CASTILHO & BARROS FILHO, 2000).

No presente estudo, não foi possível avaliar o percentual de meninas com ocorrência da menarca. No período analisado, a maioria apresentava apenas ocorrência da telarca (aparecimento das mamas) ou pubarca (desenvolvimento dos pelos) antes dos 7 anos de idade.

Há divergências na literatura em relação a idade para a definição da estatura final. Prader (1985) considera que 99% da estatura final é atingida aos 15,2 anos nas meninas e aos 16,8 anos nos meninos. Já Roche & Davila (1972) concluíram em seu estudo que o crescimento termina aos 17,3 anos nas meninas e nos meninos aos 21,2 anos de idade. Por fim, Hanger & Taranger (1991) sugerem que para verificar a estatura final os estudos deveriam se prolongar até os 21-22 anos em mulheres e 23-24 anos em homens (apud CASTILHO & BARROS FILHO, 2000).

Em um estudo desenvolvido pela Universidade Estadual de Campinas (UNICAMP), foi observado um ganho na estatura em 60% das meninas tratadas com GnRH α , com um ganho médio de $2,5 \pm 1,3$ cm ao final do tratamento. Nesse mesmo estudo, 42% das meninas haviam menstruado, demonstrando que é possível obter alguma melhora na estatura final mesmo com a PP estabelecida há mais tempo (BENETTI-PINTO et al., 2008).

Como limitação do estudo pode-se afirmar que nem todas as crianças apresentavam o mesmo número e frequência de consultas e, por isso, dependendo do parâmetro que foi avaliado o valor de N podia divergir, impactando nos resultados esperados. Além disso, o prontuário analisado é preenchido pelo médico e muitas vezes os dados não eram completamente anotados, principalmente no que se refere aos novos exames de raio-X para acompanhamento da IO.

Cabe destacar, que em âmbito nacional, poucos estudos analisaram o perfil de crescimento de crianças em tratamento com GnRHa, e a efetividade e a segurança no uso destes medicamentos. Assim, estudos como este contribuem para uma melhor compreensão dos desafios na prestação de cuidados de saúde. Entretanto, o aprofundamento das discussões sobre tema é necessário. Ainda, diante do cenário apresentado, reforça-se a importância dos serviços farmacêuticos, tanto nos serviços de dispensação, quanto no auxílio da equipe na identificação de casos, na divulgação de informações e no monitoramento dos tratamentos, os quais podem impactar de forma positiva na qualidade dos serviços prestados.

6. CONCLUSÃO

Os pacientes deste estudo em sua maioria eram do sexo feminino, usavam o medicamento Leuprorrelina 11,25 mg ou Triptorrelina 11,25 mg, se concentravam no setor privado e apresentavam fatores de risco para PP como o excesso de peso e baixo peso ao nascer.

O presente estudo sugere que o tratamento com GnRHa foi efetivo na redução da VC e na regressão do desenvolvimento puberal (características sexuais) para a maior parte das crianças tratadas. Foi observada regressão e/ou estabilização do estágio de desenvolvimento das mamas em 83% das crianças em tratamento e redução da VC em 52% dos pacientes.

O estudo também permitiu observar que na primeira consulta grande parte dos pacientes apresentavam idade cronológica entre 8 e 9 anos enquanto que essa mesma população apresentava IO igual ou maior que 10 anos, evidenciando a importância de se introduzir o tratamento. Entretanto, não foi possível afirmar que houve parada no avanço da IO durante o tratamento com GnRHa. Ressalta-se a importância de novos estudos a respeito do tema.

7. CONSIDERAÇÕES FINAIS

Com o bloqueio na liberação das gonadotrofinas é possível retardar o desenvolvimento dos caracteres sexuais secundários, diminuir a VC e a progressão da IO. Assim, o tratamento visa possibilitar um crescimento compatível com a idade cronológica e evitar problemas psicossociais para criança e familiares.

Atualmente, a falta de conhecimento sobre a PP torna o diagnóstico e tratamento ainda muito limitado, por isso o acesso à informação possibilita um diagnóstico precoce, um tratamento mais efetivo e com melhor prognóstico.

Por fim, não há dúvida quanto a importância do SUS para a garantia do acesso aos tratamentos para a PPC. Além dos PCDT/MS, possibilitarem racionalidade, eficiência e previsibilidade dos resultados com os tratamentos, o alto custo dos medicamentos disponibilizados impossibilitariam o tratamento à quase toda a população.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. ALMEIDA, P. F. et al. **Desafios à coordenação dos cuidados em saúde: estratégias de integração entre níveis assistenciais em grandes centros urbanos.** Cad Saúde Pública, v. 26, n. 2, p. 286-298, 2010.
2. ANDRADE, Carla Lourenço Tavares de *et al.* **Baixo peso ao nascer no Brasil de acordo com as informações sobre nascidos vivos do Ministério da Saúde, 2005.** Cad. Saúde Pública, Rio de Janeiro, ano 11, n. 24, p. 2564-2572, nov. 2008.
3. **A CENTURY of trends in adult human height.** ELIFE, [S. l.], p. 1-29, 26 jul. 2016. DOI 10.7554/eLife.13410. Disponível em: <https://elifesciences.org/articles/13410>. Acesso em: 22 nov. 2020.
4. AZKOUL, Jueida *et al.* **MANEJO DE LA PUBERTAD PRECOZ.** Revista Venezolana de Endocrinología y Metabolismo, [S. l.], v. 11, n. 2, p. 87-94, jun. 2013.
5. BARBOSA, Kiriaque Barra Ferreira *et al.* **Influência dos estágios de maturação sexual no estado nutricional, antropometria e composição corporal de adolescentes.** Rev. Bras. Saúde Matern. Infant., Recife, ano 4, n. 6, p. 375-382, dez. 2006.
6. BESERRA, Izabel Calland Ricarte. **Puberdade Precoce.** Revista de Pediatria SOPERJ, [S. l.], p. 62-67. 2011.
7. BENETTI-PINTO, C. L. *et al.* **Fatores determinantes do ganho na altura em meninas com puberdade precoce central idiopática tratadas com análogo de GnRH.** Revista Brasileira de Ginecologia e Obstetrícia, [s.l.], v. 30, n. 12, p.609-613, dez. 2008. FapUNIFESP (SciELO).
8. BRITO, V.N. *et al.* **Diagnostic Value of Fluorometric Assays in the Evaluation of Precocious Puberty.** The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism, [S. l.], v. 84, n. 10, p. 3539-3544. 1999.
9. BRITO VN, Spinola-Castro AM, Kochi C, Kopacek C, da Silva PC, Guerra-Júnior G. **Central precocious puberty: revisiting the diagnosis and therapeutic management.** Arch Endocrinol Metab. 2016;60(2):163-72.
10. BRITO, V. N., Latronico, A. C., Cukier, P., Teles, M. G., Silveira, L. F. G., Arnhold, I. J. P., & Mendonca, B. B. (2008). **Factors Determining Normal Adult Height in Girls with Gonadotropin-Dependent Precocious Puberty Treated with Depot Gonadotropin-Releasing Hormone Analogs.** The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism, 93(7), 2662–2669.
11. CARDOSO-DEMARTINI, Adriane de Andre *et al.* **Crescimento de crianças nascidas prematuras.** Arq Bras Endocrinol Metab, [S. l.], v. 55, n. 8, p. 534-540, 21 out. 2011.
12. CASTILHO, Sílvia; BARROS FILHO, Antonio. **Crescimento pós menarca.** Arq Bras Endocrinol Metab, [S. l.], v. 44, n. 3, p. 195-204, jun. 2000.

13. CHIAMOLERA, R. *et al.* **Manejo da puberdade precoce pede combinação de exame físico, dosagens hormonais e métodos de imagem.** Revista Médica, [S. l.], v. 1, p. 1-3, 1 jan. 2015.
14. DUARTE, M.F.S. **Maturação Física: Uma Revisão da Literatura, com Especial Atenção à Criança Brasileira.** Cadernos de Saúde Pública, Rio de Janeiro, v. 9, n. 1, p. 71-84, 1993.
15. DA SILVA, A. *et al.* **Crescimento em Meninos e Meninas Com Puberdade Precoce.** Arq Bras Endocrinol Metab, [S. l.], ano 4, v. 47, p. 422-431, 18 jun. 2003.
16. DA SILVA, Simonete Pereira *et al.* **Maturação biológica: da sua relevância à aprendizagem do método TW3.** Revista Brasileira Cineantropometria e Desempenho Humano, [S. l.], v. 12, n. 5, p. 352-358, 20 abr. 2010. DOI 10.5007/1980-0037.2010V12N5P352. Disponível em: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1980-00372010000500007. Acesso em: 22 set. 2019.
17. DAMIANI, Durval. **Diagnóstico Laboratorial da Puberdade Precoce.** Arq Bras Endocrinol Metab, [S. l.], ano 1, n. 46, p. 85-90, fev. 2002.
18. EMMANUEL M, Bokor BR. **Tanner Stages.** [Updated 2020 Aug 22]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2020 Jan-. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK470280/>
19. EUGSTER, Erica A. **Update on Precocious Puberty in Girls.** Journal of Pediatric and Adolescent Gynecology, [S. l.], p. 1-5. 2019.
20. FIDELEFF, H.L *et al.* **LA HORMONA DE CRECIMIENTO DURANTE EL PERÍODO DE TRANSICIÓN.** Revista Venezolana de Endocrinología y Metabolismo, [S. l.], v. 12, n. 3, p. 148-156, 2014.
21. FERREIRA, Victoria Lima Florentino Alves; DUARTE, Marcelo Mota de Souza; SOUZA, Matheus Mendes de; RIBEIRO, Mylena Jorge Alarcon; BORGES, Ana Clara Tonelli Ursulino; ARRUDA, Jalsi Tacon. **Relação entre puberdade precoce e obesidade infantil.** Revista Educação em Saúde, [S. l.], v. 7, p. 123-128, 2019.
22. FRANK, Graeme. Role of Estrogen and Androgen in Pubertal Skeletal Physiology. **Med Pediatr Oncol**, [S. l.], v. 41, p. 217-221, 9 dez. 2003.
23. GARFINKEL, L. (1985). **Overweight and Cancer.** Annals of Internal Medicine, 1034-1036.
24. GEMELLI, Ivanice Fernandes Barcellos; FARIAS, Edson dos Santos; SPRITZER, Poli Mara. **Association of body composition and age at menarche in girls and adolescents in the Brazilian Legal Amazon.** Jornal de Pediatria, [S. l.], p. 240-246, 28 maio 2018.
25. GÓMEZ-CAMPOS, R. *et al.* **Valoración de la maduración biológica: usos y aplicaciones en el ámbito escolar.** Rev Andal Med Deporte, [S. l.], v. 6, n. 4, p. 159-168, 15 fev. 2013.
26. IBAÑEZ L, Potau N, François I, de Zegher F. **Precocious pubarche, hyperinsulinism and ovarian hyperandrogenism in girls: relation to reduce fetal growth.** J Clin Endocrinol Metab 1998;83:3558-62.

27. KAPLOWITZ PB, Slora EJ, Wasserman RC, Pedlow SE, Herman-Giddens ME. 2001. **Earlier onset of puberty in girls: Relation to increased body mass index and race.** *Pediatrics* 108:347–353.
28. KUPERMAN, Hilton *et al.* **Idade óssea e distúrbios do crescimento.** *Atualização de Condutas em Pediatria: Sociedade de Pediatria de São Paulo, [s. l.], ed. 38, p. 2-5, mar. 2008. Disponível em: <https://www.spsp.org.br/publicacoes/recomendacoes/>. Acesso em: 10 set. 2020.*
29. KOTA, Archana S.; EJAZ, Sehar. **Precocious Puberty.** StatPearls Publishing LLC, [S. l.], p. 1-3, 19 jan. 2019.
30. LONGUI, Carlos Alberto. **Determinação da idade óssea: na avaliação do crescimento.** *Temas de Pediatria, [s. l.], ed. 61, p. 3-26, 1996.*
31. LIMA, Luana Pontes *et al.* **Avaliação clínica e laboratorial de meninas com diagnóstico de puberdade precoce central acompanhadas em ambulatório de referência.** *Rev Med UFC, [S. l.], v. 59, n. 1, p. 16-20, 2019.*
32. LEITE, Silvana Nair; VASCONCELLOS, Maria da Penha Costa. **Adesão à terapêutica medicamentosa: elementos para a discussão de conceitos e pressupostos adotados na literatura.** *Ciência & Saúde Coletiva, [S. l.], v. 8, n. 3, p. 775-782, 12 jul. 2003.*
33. MINISTÉRIO DA SAÚDE SECRETARIA DE ATENÇÃO À SAÚDE PORTARIA CONJUNTA Nº 3, DE 8 DE JUNHO DE 2017. Aprova o **Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas da Puberdade Precoce Central.**
34. MARTORELL R, Habicht JP. **Growth in early childhood in developing countries.** In: Falkner F, Tanner JM, eds. *Human Growth, A Comprehensive Treatise*, 2nd ed. New York: Plenum Press, 1986:241-62, v.3.
35. MENESES, Celise *et al.* **Tanner stages: a study of reliability between the referred and the observed.** *Adolescência & Saúde, [S. l.], p. 54-56, out. 2008.*
36. MACHADO, Renata. **Crescimento.** *SOCIEDADE BRASILEIRA DE PEDIATRIA, [S. l.], p. 1-4, 20 out. 2016.*
37. MACEDO, D. B. *et al.* **Avanços na etiologia, no diagnóstico e no tratamento da puberdade precoce central.** *Arquivos Brasileiros de Endocrinologia & Metabologia, [s.l.], v. 58, n. 2, p.108-117, mar. 2014. FapUNIFESP (SciELO).*
38. MONTE, Osmar *et al.* **Puberdade Precoce: Dilemas no Diagnóstico e Tratamento.** *Arquivos Brasileiros de Endocrinologia & Metabologia, [S. l.], v. 45, n. 4, p. 321-329, 13 ago. 2001. DOI 10.1590/S0004-27302001000400003. Disponível em: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0004-27302001000400003. Acesso em: 22 set. 2019.*
39. OHLSSON, C. *et al.* **Endocrine regulation of longitudinal bone growth.** *Acta PBdiatr Suppl, [S. l.], v. 391, p. 33-40, 1993.*

40. **O SISTEMA reprodutor.** *In*: HANG, H.P; RITTER, J.M.; FLOWER, R.J; HENDERSON, G. Rang & Dale's Pharmacology. 8. ed. rev. Rio de Janeiro: Elsevier, 2016. cap. 35, p. 425-436.
41. PI-SUNYER, F. X. (1991). **Health implications of obesity.** The American Journal of Clinical Nutrition, 53(6), 1595S–1603S.
42. PALMERT MR, Malin HV, Boepple PA. **Unsustained or slowly progressive puberty in young girls: initial presentation and long-term follow-up of 20 untreated patients.** J Clin Endocrinol Metab 1999;84:415-23.
43. BORGES, Maria F. *et al.* **Pubarca Precoce: Estudo Retrospectivo Clínico e Laboratorial.** Arq Bras Endocrinol Metab, [S. l.], v. 44, n. 5, p. 405-412, 1 out. 2000.
44. RUÍZ-MEJÍA, A. F.; MOCKUS-SIVICKAS, I. **Current concepts regarding mechanisms regulating puberty.** Revista de la Facultad de Medicina, [S. l.], v. 60, n. 1, p. 50-59, 15 fev. 2012.
45. ROVER, Marina Rajiche Mattozo; VARGAS-PELAEZ, Claudia Marcela; FARIAS, Marení Rocha; LEITE, Silvana Nair. **Acesso a medicamentos de alto preço em Brasil: la perspectiva de médicos, farmacéuticos y usuarios.** Gac Sanit, [S. l.], ano 2, n. 30, p. 110–116, 3 fev. 2016. DOI <http://dx.doi.org/10.1016/j.gaceta.2015.12.005>. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0213911115002514?via%3Dihub>. Acesso em: 16 nov. 2020.
46. ROVER, Marina Rajiche Mattozo, Claudia Marcela Vargas-Peláez, Marení Rocha Farias, Silvana Nair Leite. **Da organização do sistema à fragmentação do cuidado: a percepção de usuários, médicos e farmacêuticos sobre o Componente Especializado da Assistência Farmacêutica.** Physis Revista de Saúde Coletiva, Rio de Janeiro, 26 [2]: 691-711, 2016.
47. SINGLETON A, Patois E, Pedron M, Roy P. **Croissance de la taille, du segment superieur et du diametre biiliaque chez la filie après l'apparition des premieres regies.** Arch Franc Red 1975;32:859-70.
48. 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.
49. SAENGER P, Snyder P, Kirkland J, Crowley W, Hoppin A, Martin K. **Overview of precocious puberty** [Internet]. UpToDate; 2009.
50. SEALFON SC, Weinstein J, Milar RP. **Molecular mechanisms of ligand interaction with the gonadotropin-releasing hormone receptor.** Endocr Rev 1997;18:180-205.
51. SILVEIRA L.G, Noel S. D, Silveira-Neto A.P, Abreu A. P, Brito V. N, Santos M. G, et ál. **Mutations of the KISS1 gene disorders of puberty.** J Clin Endocrinol Metab. 2010;95:2276-2280.

52. TIVESTEN A, Moverare-Skrtic S, Chagin A, Veken K, Salmon P, Vandershueren D et al. **Additive protective effects of estrogen and androgen treatment on trabecular bone in ovariectomized rats.** J Bone Miner Res. 2004;19:1833-44.
53. TUMA, Carlos Eduardo da Silva *et al.* **Avaliação da idade óssea em crianças de 9 a 12 anos de idade na cidade de Manaus-AM.** Dental Press J Orthod, [S. l.], ano 3, n. 16, p. 63-69, jun. 2011.
54. TEIXEIRA, Rosimere J. *et al.* **Prevalência de Obesidade e Baixo Peso ao Nascer na Pubarca Precoce.** Arq Bras Endocrinol Metab, [S. l.], ano 2, n. 47, p. 166-170, abr. 2003.
55. WOLFF, R. *et al.* **Aspectos moleculares dos esteroides sexuais sobre a cartilagem e os ossos.** Rev Assoc Med Bras, [S. l.], ano 4, v. 58, p. 493-497, 15 maio 2012.
56. Weise M, Eisenhofer G, Merke DP. 2002. **Pubertal and gender-related changes in the sympathoadrenal system in healthy children.** J Clin Endocrinol Metab 87:5038–5043.
57. Xu Y-Q, Li G-M, Li Y. **Advanced bone age as an indicator facilitates the diagnosis of precocious puberty.** J Pediatr(Rio J). 2018;94:69-75.
58. ZEFERINO, Angelica *et al.* **Acompanhamento do crescimento.** Jornal de Pediatria, [S. l.], p. S23-S32, 2003.

Apêndice I - TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO (TCLE)

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 esta área científica.

Eu, (NOME COMPLETO) _____ portadora do RG/CPF nº _____ 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 repassada pelos pesquisadores. Portanto opto por livre e espontânea vontade em participar da pesquisa.
Assinatura: _____.

Eu, **Agnes Louyse Alves Trisotto**, como aluna e pesquisadora, portadora do RG 109508853 SSP – PR /CPF nº 103.477.959-19, 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 me comprometo 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, **Gabriela Ribeiro Gomes Pereira**, como aluna e pesquisadora, portadora do RG 2091471074 SSP - RS /CPF nº 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 me comprometo 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 n° 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 n° 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

Agnes Louyse Alves Trisotto, Rua Gentil Sandin 30, Trindade – São José, 88103-350, SC – Brasil Telefone: (48) 991168440 e (48) 3047-2302 e-mail: agnes.louyse@gmail.com

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)

