

# Índice

	<b>Página</b>
Título.....	2
Resumo/ <i>Abstract</i> .....	2
Introdução.....	4
Materiais e Métodos.....	5
Resultados.....	5
➤ Fisiologia da Puberdade.....	5
➤ Epidemiologia.....	7
➤ Etiologia.....	8
➤ Manifestações Clínicas.....	11
▪ Estatura Final.....	12
▪ Perturbação do Défice de Atenção.....	13
▪ Manifestações Ósseas.....	13
▪ Sensibilidade à Insulina.....	14
▪ Manifestações Psicossociais.....	14
➤ Métodos de diagnóstico.....	17
➤ Tratamento.....	18
Discussão e Conclusão.....	23
Agradecimentos.....	26
Referências Bibliográficas.....	27

# **Atraso Constitucional do Crescimento e Puberdade no Rapaz - REVISÃO**

Miguel Pisco Pereira Gomes<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Estudante do 6º ano do Mestrado Integrado da Medicina

Faculdade de Medicina da Universidade de Coimbra

miguelppgomes@gmail.com

## **Resumo**

**Objetivos:** Investigar o que a literatura atual descreve relativamente à abordagem terapêutica do Atraso Constitucional do Crescimento e Puberdade (ACCP) no Rapaz, assim como a prevalência, causas, investigação diagnóstica e manifestação clínica.

**Métodos:** Pesquisa na Pubmed realizada recorrendo a palavras como “Constitutional Delay Growth Puberty”, “Pubertal Timing”, “Delayed Puberty” e “Boys”, com data de publicação a partir de 1998 até 2013.

**Resultados:** A prevalência do ACCP varia entre 0.6 e 10%, com possível sobre-representação do género masculino. Cerca de 80% destes rapazes têm familiares de 1º grau afetados. A investigação diagnóstica passa por excluir existência de patologia e por biometrias. Parece existir compromisso da Estatura Final (EF) e, em alguns casos, do bem-estar psicossocial. A terapêutica preconizada com Testosterona é segura e eficaz na indução da puberdade, mas não

melhora a EF. O Letrozole está demonstrado aumentar a EF, mas este ainda é um tratamento experimental.

Conclusões: O ACCP é uma situação comum, mais diagnosticada nos rapazes mas que pode afetar de forma equitativa ambos os géneros. A etiologia será multifatorial, mas com peso significativo da genética. O diagnóstico é de exclusão e muitas vezes retrospectivo. Apesar de o desenvolvimento psicossocial ser maioritariamente semelhante ao dos restantes rapazes, os jovens com ACCP têm maior probabilidade de sofrer vitimização pelos colegas, vindo a desenvolver problemas psicológicos no futuro. Nesta situação, está indicada a terapêutica com testosterona, que é segura. A Estatura Final Prevista (EFP) muitas vezes não corresponde à Estatura Alvo. O Letrozole pode ser especialmente benéfico para rapazes com EFP muito baixa, mas para o seu uso clínico são necessários mais estudos relativos à sua segurança.

## **Palavras-Chave (Termos MeSH)**

Adolescente, Atraso Puberdade, Crescimento, Masculino

## **Abstract**

Objective: To investigate what the current literature describes about the therapeutic approach of Constitutional Delay of Growth and Puberty (CDGP) in Boys, as well as the prevalence, causes, diagnostic investigation and clinical presentation.

Methods: Pubmed searches were performed, using such words as “Constitutional Delay Growth Puberty”, “Pubertal Timing”, “Delayed Puberty” and “Boys”, with publication date from 1998 until 2013.

Results: The prevalence of CDGP ranges between 0.6 and 10%, with a possible over-representation of the male gender. About 80% of these boys have affected first-degree family

members. Diagnostic investigation involves excluding the existence of disease and biological measures. There seems to be a compromise of adult height and, in some cases, psychosocial well-being. The recommended testosterone therapy is a safe and effective way to induce Puberty, but it does not improve adult height. Letrozole is demonstrated to increase adult height, but it is still an experimental treatment.

Conclusions: CDGP is a common situation, more diagnosed in boys, but which could affect both genders equally. The etiology ought to be multifactorial, but with a significant genetic influence. It is a diagnosis of exclusion and, many times, a retrospective one. Even though the psychosocial development is, for the most part, similar to the other boys, teens with CDGP are more likely to suffer victimization from their peers, having psychological problems in the future. In this instance, testosterone therapy, which is safe, is indicated. Predicted adult height often does not match target height. Letrozole might be especially beneficial for boys with very low predicted adult height, but its clinical usage requires more studies regarding its safety.

## **Keywords (MeSH Terms)**

Adolescent, Delayed Puberty, Growth, Male

## **Introdução**

O Atraso Constitucional do Crescimento e Puberdade (ACCP) consiste numa variante fisiológica do crescimento e *timing* pubertário, cursando com Baixa Estatura (BE) temporária devida ao atraso do surto de crescimento na puberdade<sup>1</sup>. Define-se ACCP como ausência de quaisquer sinais pubertários numa idade correspondente a dois desvios-padrão acima da idade cronológica média para o início da puberdade<sup>2,3</sup>. Na prática clínica o ACCP é mais comum no género masculino<sup>2</sup>, pelo que esta revisão incide apenas no rapaz.

O objetivo deste trabalho foi rever a abordagem terapêutica do ACCP, com especial enfoque nas indicações, benefícios e efeitos secundários das opções disponíveis. Irão ser também abordados aspetos como a prevalência, a etiologia, investigação diagnóstica e possíveis consequências físicas e/ou psicossociais desta condição.

## **Materiais e Métodos**

Para a realização deste trabalho, recorri à base de dados da Medline “Pubmed”, utilizando como termos e expressões de pesquisa “Constitutional Delay Growth Puberty”, “Pubertal Timing”, “Delayed Puberty” e “Boys”. As palavras-chave podiam estar incluídas no título, resumo ou corpo dos artigos encontrados. Como critérios de inclusão, selecionei publicações a partir do ano 1998 até ao ano 2013, que abordavam os seguintes temas: etiologia, prevalência, sinais e sintomas, critérios de diagnóstico, exames de diagnóstico e tratamento. No total, 45 publicações foram usadas e referenciadas e 22 publicações foram excluídas. Foram incluídas Publicações originais, Artigos de Revisão e Textos de Opinião.

## **Resultados**

### **➤ Fisiologia da Puberdade**

A Puberdade constitui um estágio distinto do desenvolvimento fisiológico, caracterizado por alterações hormonais, anatómicas e psicológicas e compreende um passo preparatório para a reprodução.<sup>4</sup>

Os estadios pubertários no rapaz são definidos segundo o Desenvolvimento Genital (Tabela 1), Pilosidade Púlica e Axilar.<sup>5</sup>

**Tabela 1 - Estadiamento Pubertário**, adaptado de Raine JE, Donaldson MDC, Gregory JW, Savage MO, Hintz RL. Practical Endocrinology and Diabetes in Children 2006, 2nd edition. Blackwell Publishing

<b>Estádios</b>	<b>Descrição</b>	<b>Idade Média (anos)</b>
<b>G1</b>	Pênis, escroto e testículos pré-pubertários.	-
<b>G2</b>	Volume testicular $\geq 4\text{mL}$ , com ou sem laxidão escrotal, mas sem alargamento peniano	11.6
<b>G3</b>	Aumento do comprimento peniano, com continuação do desenvolvimento testicular e escrotal	12.9
<b>G4</b>	Aumento do comprimento e largura peniana, com continuação do desenvolvimento testicular (volume entre 10 e 12 mL)	13.8
<b>G5</b>	Genitais de adulto, com volume testicular geralmente entre 15 e 25 mL	14.9

A puberdade ocorre quando a secreção da Hormona Libertadora das Gonadotrofinas (GnRH) pelo Hipotálamo aumenta, resultando em estimulação da secreção pulsátil da Hormona Luteinizante (LH), que por sua vez origina produção de hormonas sexuais com consequente desenvolvimento de caracteres sexuais secundários. No caso dos rapazes, a LH estimula as células de Leydig a produzir Testosterona, que modulará a secreção da LH. Também a Hormona Folículo-Estimulante (FSH) é libertada por estimulação da GnRH, ligando-se a recetores nas células de Sertoli, permitindo a Espermatogénese. Estas células produzem Inibina-B, uma hormona que exerce retrocontrolo negativo na secreção de FSH.<sup>5</sup>

Na puberdade inicial existe uma diminuição marcada da sensibilidade à Insulina, específica para o metabolismo da glicose. Esta resistência leva a um Hiperinsulinismo compensatório, aumento do anabolismo proteico do Fator de Crescimento Semelhante à Insulina tipo 1 (IGF-1) e amplificação dos efeitos da Hormona do Crescimento (GH).<sup>6</sup>

O mecanismo de início da puberdade em humanos não está completamente compreendido<sup>2,3,6</sup>. Parece existir uma multitude de fatores responsáveis, entre eles a ação da Insulina.<sup>6</sup> Outro fator implicado no início e manutenção da puberdade é a Leptina.<sup>6,7</sup> A Leptina é expressa principalmente nos adipócitos, sendo os seus valores circulantes um

reflexo da gordura corporal. As suas concentrações estão mais elevadas no início da puberdade do que na infância, atingindo um pico no estadio G2 em rapazes, após o qual entram em queda até um valor mínimo em G5. Estudos em ratos forneceram fortes evidências que a Leptina ativa os neurónios secretores da GnRH.<sup>7</sup>

Já a Grelina parece ter efeitos inibidores da secreção de GnRH, no período pré-pubertário.<sup>4</sup> A Grelina é secretada no estômago e, juntamente com a Hormona Libertadora da Hormona do Crescimento (GHRH), aumenta os níveis de GH.

### ➤ **Epidemiologia**

O ACCP é um dos problemas mais comuns em Pediatria. A sua prevalência varia entre 0.6 e 10%, consoante os estudos.<sup>1,6,8</sup> Segundo Büyükgebiz et al (2001)<sup>9</sup>, o ACCP é mais frequente em países em desenvolvimento.

É considerada uma condição do género masculino, havendo referência a uma proporção de 9:1.<sup>1</sup> No entanto, os achados de um estudo de Wehkalampi et al (2008)<sup>2</sup> apontam para a possibilidade de haver uma “sobre-representação” enviesada de rapazes com ACCP nas clínicas pediátricas e de o ACCP afetar de forma equitativa rapazes e raparigas. Recorrendo aos registos hospitalares, os autores identificaram 95 jovens do género masculino e 29 do feminino com diagnóstico de ACCP (3:1). No entanto, ao entrevistar as famílias destes indivíduos, verificaram que os familiares masculinos de todos os jovens (rapazes e raparigas) analisados eram apenas ligeiramente mais afetados que os familiares femininos, numa razão de 1.2:1. As explicações apresentadas para este viés são o facto de os primeiros sinais de puberdade serem mais facilmente detetados no género feminino (botão mamário) que no género masculino (aumento do volume testicular) e o maior interesse por parte dos rapazes no desempenho atlético e nas características físicas pubertárias.

## ➤ Etiologia

O ACCP é uma razão frequente de referenciação para a Endocrinologia Pediátrica, estimando-se que os fatores genéticos sejam responsáveis por 50-80% da variabilidade do atraso pubertário.<sup>10</sup> De facto, vários estudos apuraram antecedentes familiares em percentagens significativas de jovens analisados. Han et al (2006)<sup>11</sup> e Wehkalampi et al (2008)<sup>2</sup> concluíram que cerca de 80% dos rapazes apresentavam familiares de primeiro grau afetados.

Considera-se que a etiologia desta condição seja multifatorial, estando ligada a diversos genes<sup>10,12</sup>. De facto, estudos mostraram haver diversos padrões aparentes de hereditariedade, incluindo autossómica recessiva<sup>12</sup>, ligada ao cromossoma X<sup>12</sup> e, predominantemente, autossómica dominante<sup>2,12</sup> (com ou sem penetrância incompleta), sugerindo haver genes únicos com efeitos major no ACCP, cuja penetrância seria afetada por modificadores genéticos ou ambientais. Um estudo retrospectivo de Sedlmeyer e Palmert (2002)<sup>3</sup> apurou a história familiar em 75 rapazes, existindo antecedentes familiares de Atraso Pubertário em 30 indivíduos (40%), ou 59 indivíduos (79%) se se considerar Atraso Pubertário  $\geq 1$  desvio-padrão. Tais achados sugerem penetrância variável ou mecanismos genéticos que agravam a condição nas gerações seguintes.

Tendo em conta o possível envolvimento monogénico, foram conduzidos estudos com o objetivo de o identificar. Banerjee et al (2008)<sup>10</sup> tentou associar o ACCP a mutações no gene IGFALS (codificante do peptídeo Subunidade Ácido-Lábil, que forma um complexo com a IGF-1, permitindo os seus efeitos), mas nenhuma foi encontrada. Também Tommiska et al (2010)<sup>13</sup> procuraram variações do gene LIN28B (previamente associado ao *timing* da puberdade em humanos) nestes jovens, não se encontrando qualquer alteração. Já um estudo de Pugliese-Pires et al (2011)<sup>14</sup>, investigou a presença de mutações no gene GHSR (codificante do recetor secretagogo de GH) num grupo de 96 jovens com Baixa Estatura



Idiopática (BEI) (incluindo um subgrupo de 31 jovens com ACCP), identificando cinco diferentes variações heterozigóticas pontuais apenas em cinco sujeitos com ACCP. A ausência de mutações do GHSR num grupo de 347 jovens do grupo controlo sugere que a associação entre variações desse gene e o fenótipo do ACCP seja de considerar. Este foi o primeiro relato de tais mutações em jovens com ACCP, sendo necessárias análises de *cohort* maiores.

Uma hipótese apoiada por Büyükgebiz et al (2001)<sup>9</sup> é que o *Helicobacter (H.) pylori* seja um dos fatores ambientais causadores de ACCP. No seu estudo, descobriram maior prevalência de *H. pylori* em crianças com ACCP do que em controlos saudáveis com desenvolvimento pubertário normal. O mecanismo não é claro, mas os autores sugerem que esteja relacionado com a importância das doenças crónicas e estado nutricional no crescimento e desenvolvimento pubertário, principalmente por o *H. pylori* estar associado a manifestações como enteropatia com perda de proteínas, diarreia, malnutrição e anemia ferropénica.

Devido ao facto de crianças com ACCP serem tipicamente magras e apresentarem um padrão de crescimento semelhante ao de carência nutricional<sup>11</sup>, Han et al (2006)<sup>11</sup> especularam que um desequilíbrio entre o fornecimento de energia e o seu gasto pudesse contribuir para a patogénese de ACCP. Assim, procuraram comparar as diferenças de nutrição, composição corporal, Densidade Mineral Óssea (DMO), consumo de energia em repouso (CER) e consumo de energia total (CET) entre rapazes com ACCP e controlos. Os rapazes com ACCP não eram mal-nutridos, mas podiam estar desprovidos de reservas de energia adequadas para o início atempado do crescimento e da puberdade. O CER não era significativamente mais alto comparado com os controlos, tornando o metabolismo basal aumentado uma etiologia improvável. Já o CET possuía diferenças marcadas entre os dois grupos, com taxas significativamente mais altas em ACCP. Como todas as outras medidas de

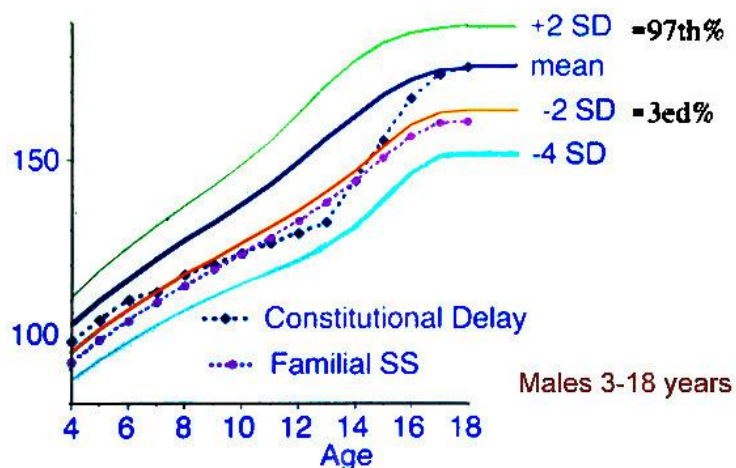
saúde nutricional se encontravam equiparadas, os autores sugerem que estes jovens tenham um aumento intrínseco de consumo energético, que explica, em parte, o padrão de crescimento lento.

Gill et al (1999)<sup>7</sup> compararam as concentrações séricas de Leptina entre rapazes “normais” e rapazes com ACCP. A ausência de elevação das suas concentrações no último grupo pareceu estar associada ao atraso pubertário. Por sua vez, El-Eshmawy et al (2010)<sup>4</sup> consideraram que concentrações aumentadas da Grelina e diminuídas da Leptina pudessem estar implicadas na alteração do momento da puberdade em rapazes com ACCP. Por conseguinte, avaliaram as variações dos níveis destas hormonas e a sua relação com LH, FSH e Testosterona em adolescentes com ACCP e adolescentes “normais”. Os rapazes com ACCP tinham valores mais baixos de peso, estatura, Índice de Massa Corporal (IMC), volume testicular, idade óssea, FSH, LH, Testosterona e Leptina que os sujeitos “normais”, mas níveis de Grelina mais altos. Estas associações podem também explicar a imaturidade sexual dos adolescentes com ACCP. No entanto, outro estudo<sup>15</sup>, mostrou níveis de Grelina semelhantes em crianças com ACCP e no grupo de controlo.

Apesar do rapaz típico com ACCP ser magro, existem casos com Atraso Pubertário com excesso de peso. Nesse sentido, Nathan et al (2006)<sup>16</sup> procuraram caracterizar melhor estes rapazes e investigar se esse atraso tem etiologia diferente do ACCP. A partir de um grupo de 45 rapazes com Atraso Pubertário (8 com  $IMC \geq P85$ ; 37 com  $IMC < P85$ ), os autores observaram que os rapazes mais pesados são mais altos no momento do diagnóstico, têm maior EFP e conseguem atingir EF mais elevada que os rapazes com  $IMC < P85$ . Estas observações sugerem que, no contexto do Atraso Pubertário, ter excesso de peso pode modular a EF de um rapaz com ACCP ou então que nos casos com excesso de peso a etiologia não será a mesma que no ACCP.

## ➤ Manifestações Clínicas

As crianças com ACCP nascem com peso e estatura normais para a idade gestacional, sendo a velocidade de crescimento normal durante os primeiros meses de vida; no 2º semestre de vida, há um decréscimo da velocidade de crescimento, resultando num desvio da curva de crescimento abaixo do percentil 3, pelo segundo ou terceiro ano de vida. De seguida, mantém-se próxima e paralela ao percentil 3.<sup>17</sup> Subsequentemente, as crianças crescem com uma velocidade relativamente constante, sendo o pico de crescimento da puberdade mais tardiamente, só atingindo um volume testicular de 3-4 mL depois dos 13.7 anos.<sup>4</sup> (Figura 1).



**Figura 1 - Comparação dos padrões de crescimento de Baixa Estatura Familiar com Atraso Constitucional do Crescimento e Puberdade** - Clark PA, Rosenbloom AL, Windle ML, Bercu BB. Constitutional Growth Delay. [consultado 20 Feb 2014]. Disponível em: <http://emedicine.medscape.com/article/919677-overview>

Estes rapazes procuram avaliação médica geralmente nos primeiros anos da adolescência, quando se apercebem da discrepância da sua estatura e da sua maturação relativamente aos seus pares. Clinicamente, apresentam uma idade estatural atrasada, mas concordante com a idade óssea. Em termos bioquímicos, os rapazes com ACCP assemelham-se a rapazes normais com idade óssea correspondente.<sup>18</sup>

## **Estatura Final**

A Estatura Alvo (EA) corresponde ao potencial genético estatural da criança, tendo em conta a estatura dos pais. Porém, segundo as conclusões de Rensonnet et al (1999)<sup>19</sup>, não é um bom preditor da Estatura Final (EF). Os autores efetuaram um estudo retrospectivo em 39 adultos do género masculino, diagnosticados com ACCP em criança, para determinar os fatores potencialmente influentes nas diferenças entre EF e EA em rapazes com ACCP e definir os períodos de crescimento críticos para estas diferenças. Também concluíram que um determinante significativo da EF é a magnitude da recuperação de estatura durante a puberdade em rapazes com ACCP. Por esse motivo, a otimização do crescimento pubertário pode ser um objetivo terapêutico relevante para estes rapazes. Segundo outros autores, o método mais exato para prever a EF é baseado na determinação da idade óssea.<sup>20,21</sup>

Existem diversos estudos que indicam que os rapazes com ACCP terão sempre algum défice da EF, comparativamente à população geral. Nas crianças com ACCP observadas por Poyrazoglu et al (2005)<sup>20</sup>, o intervalo entre o início da puberdade e o pico do crescimento pubertário era mais curto que em crianças “normais”. Neste estudo retrospectivo, uma percentagem significativa (46.3%) das 41 crianças observadas não conseguiram atingir a sua EA. Os autores referem também que durante o final da pré-puberdade e início da puberdade, o aumento da estatura é principalmente devido ao crescimento do segmento inferior, sendo o crescimento da coluna relativamente tardio. Um atraso no início da puberdade parece ser deletério para o crescimento da coluna e provavelmente para a EF.<sup>20</sup> Também Mobbs (2005)<sup>22</sup>, ao analisar um *cohort* de 49 adultos jovens, refere que este não pode ser caracterizado por atingir uma EF “normal”, uma vez que a média encontrada foi de 169.97 cm, contrapondo-se com a média populacional de referência de 176.50 cm. De acordo com o estudo de Wehkalampi et al (2007)<sup>23</sup> a 40 jovens com ACCP, rapazes que já apresentavam uma redução de estatura relativa antes da puberdade (desvio-padrão de -2.19) não alcançavam

a EF correspondente ao seu potencial genético (desvio-padrão da EF de -0.65). No entanto, rapazes sem tal redução (desvio-padrão de -1.34) conseguiam alcançar (desvio-padrão da EF de 0.30), ficando significativamente mais perto da EA. Logo, o ganho pubertário de estatura não corrige défices de crescimento infantil.

Porém, outros autores reportam que os rapazes com ACCP atingem uma EF adequada à EA. Cools et al (2008)<sup>21</sup> ao estudarem retrospectivamente um grupo de 33 rapazes com ACCP, que não receberam tratamento, concluíram que rapazes analisados com simples ACCP atingiam um EF (média de 175.8cm) apropriada para a sua EA (média de 174.7cm). Também, o estudo retrospectivo de Butenandt et al (2010)<sup>24</sup>, que incluiu 121 rapazes (e 58 raparigas) com ACCP, confirma que estes jovens acabarão por atingir uma estatura normal comparada com a da sua família, apesar da sua velocidade de crescimento ser inferior ao normal.

### **Perturbação do Défice de Atenção (PDA)**

Uma nova hipótese de associação entre ACCP nos rapazes e PDA (com ou sem Hiperatividade) foi levantada por Sedlmeyer e Palmert (2002)<sup>3</sup>, através de um estudo retrospectivo com 232 jovens (158 rapazes e 74 raparigas). A prevalência da PDA na população geral era de 4-12%, mas nos rapazes com ACCP era de 17% (nas raparigas com ACCP era de 2.7%). Os autores explicitam que há que ser cauteloso ao interpretar esta associação, pois ela não prova causalidade. Ainda assim, levanta-se a nova questão de existir alguma ligação entre os mecanismos subjacentes à PDA e os fatores que controlam o despoletar da puberdade, necessitando-se de replicação destes resultados.

### **Manifestações Ósseas**

Segundo LD Houchin et al<sup>25</sup>, os estudos até então (1998) demonstravam que rapazes com ACCP têm DMO e Conteúdo Mineral Ósseo (CMO) diminuídos.

No entanto, um estudo de Krupa et al (2005)<sup>17</sup> chegou à conclusão que, em rapazes com ACCP, o *turnover* ósseo era normal e que a DMO ajustada à idade óssea aumentava ao longo dos estádios pubertários de forma semelhante a crianças “normais”. Os autores mediram a DMO e os marcadores do *turnover* ósseo em 41 rapazes com ACCP, por ter sido sugerido anteriormente que crescimento escasso durante a infância e puberdade, assim como o *timing* da puberdade, eram determinantes para a osteoporose.

### **Sensibilidade à Insulina**

Um estudo sugeriu que as crianças com ACCP terão vantagens a longo prazo, pois apresentam diferenças de sensibilidade à insulina, que poderão levar a menor risco de desenvolvimento de Síndrome Metabólica na vida adulta.<sup>6</sup> Esse estudo descritivo submeteu 21 crianças com ACCP presumido e 23 crianças-controlo a testes de tolerância à glicose. As crianças com ACCP eram mais magras, mais baixas e 40% mais sensíveis à insulina. No entanto, são precisos estudos para se apurar se os níveis de sensibilidade à insulina se mantêm durante a idade adulta.

### **Manifestações Psicossociais**

Na revisão de LD Houchin et al (1998)<sup>25</sup>, os rapazes com atraso de puberdade tinham avaliações por professores mais baixas relativas à capacidade intelectual, assim como pontuações inferiores em testes de inteligência. No entanto, Mobbs (2005)<sup>22</sup> e Voss (2006)<sup>26</sup> contradizem a existência de relação entre BE e desempenho académico.

Existem algumas referências ao compromisso do bem-estar psicossocial dos rapazes com ACCP. Um estudo de Voss et al (2000)<sup>27</sup>, com base em questionários relativos a *bullying* em alunos dos 13 aos 15 anos, num total de 92 estudantes com BE e 117 controlos, relatou que era duas vezes mais provável rapazes baixos serem vítimas do que rapazes-controlo, e ainda

mais provável dizerem que o *bullying* os perturbava. Os alunos baixos admitiam ter tantos amigos quanto os controles, mas passavam mais tempo sozinhos. Uma investigação longitudinal de Graber et al (2004)<sup>28</sup> abordou 396 adultos jovens do género masculino, entrevistando-os duas vezes durante a adolescência e, por fim, aos 24 anos. Esta concluiu que, comparativamente a homens com puberdade atempada, os homens com puberdade tardia tinham menor autoestima, mais sintomas depressivos, taxas elevadas de história longa de perturbações de comportamento e de uso de drogas no início da vida adulta. Os autores referem ainda que um estudo prévio já demonstrara maior abuso de álcool por adultos jovens com puberdade tardia. Concluem que a transição para a vida adulta aparenta ser um período de risco para adultos jovens com puberdade tardia, pois muitas vezes, após terminado o ensino secundário, encontram-se longe de casa, com dificuldade em interagirem com os seus sistemas de suporte.

No entanto, têm surgido diversos estudos que apontam para a inexistência de problemas psicossociais. Storch et al (2004)<sup>29</sup> examinaram a relação entre vitimização pelos pares e desajustes psicossociais relatados por 93 jovens (idades entre 8 e 18 anos) com perturbações endócrinas. Os resultados observados foram contraditórios ao esperado. A relação entre vitimização e sintomas depressivos, ansiedade social, solidão e problemas de comportamento exteriorizados era superior em jovens sem sinais físicos da sua perturbação (como Diabetes Mellitus tipo 1) do que para jovens com sinais físicos (como BE, Atraso de Puberdade e Ginecomastia). A interpretação apresentada é que os colegas podem ter mais prontamente como alvo comportamentos específicos que características físicas e ainda que os jovens com sinais físicos recebam maior apoio e orientação de pais, professores e colegas. Mais tarde, Voss (2006)<sup>26</sup> reporta um estudo *cohort* prospetivo, que não encontrou nenhuma evidência de má adaptação ou disfunção psicossocial, antes, durante ou após a puberdade em rapazes considerados muito baixos, sendo os fatores socioeconómicos, e não a estatura, que melhor

prediziam o desenlace acadêmico e psicossocial. Um estudo *cohort* de Lee et al (2009)<sup>30</sup> incluiu 712 rapazes e raparigas do 6º ano de escolaridade, com o objetivo de determinar se haveria diferenças significativas entre crianças com estatura normal e BE, a nível de funcionamento comportamental e relações com os pares. Os achados foram condizentes com estudos prévios que mostravam que crianças baixas podem relatar taxas de gozo ou vitimização superiores, mas não experienciam problemas psicossociais significantes atribuíveis à BE. De facto, as crianças com BE não eram diferentes dos seus colegas, no que diz respeito a exclusão por pares, apoio social, popularidade, relatos por professores de vitimização pelos colegas, sintomas depressivos da infância, ou problemas de comportamento. Os resultados do estudo refutam a suposição de que crianças mais baixas que a média têm pior qualidade de vida, a nível social, emocional e comportamental. Além disso, permitem aos pediatras assegurar aos pais que é improvável que diminuições temporárias no crescimento dos filhos tenham impacto significativo na sua qualidade de vida.

Já Mobbs (2005)<sup>22</sup> reporta evidências que suportam ambas as alegações. Este estudo comparou 48 jovens adultos com ACCP (estatura média de 169.97 cm) e 55 jovens adultos “saudáveis” (estatura média de 179.40 cm), referindo que não houve diferenças estatisticamente significativas entre os dois grupos, no que concerne a perturbações psicológicas e à qualidade de vida. No entanto, são os jovens com ACCP que atingem níveis mais elevados de perturbações psicológicas e níveis inferiores de qualidade de vida. Além disso, relativamente às opiniões, de forma geral, dos sujeitos em estudo, o grupo de ACCP considerou que a sua estatura não tinha influência no trabalho, mas envolvia desvantagens a nível da vida social e desportiva, enquanto o grupo “saudável” considerou que a sua estatura era vantajosa nas áreas de trabalho, vida social e vida desportiva.



## ➤ Métodos de diagnóstico

Apesar de ser frequente, o ACCP é um diagnóstico de exclusão, havendo várias condições médicas (como Déficit da GH, Hipotireoidismo, Doença inflamatória intestinal e Doença Celíaca) que conduzem a atraso ou ausência de puberdade.<sup>3</sup> É considerado que o ACCP é responsável por 65% das causas de atraso de crescimento em rapazes.<sup>31</sup>

Descrevem-se os critérios usados para o diagnóstico de ACCP:

- Peso de nascimento normal ( $> 2500\text{g}$ )<sup>20</sup>
- Score de desvio-padrão da estatura  $\leq -2$ <sup>4,20,22</sup>
- Volume testicular inferior a 4 mL aos 14 anos<sup>4,22</sup>
- Idade óssea com atraso de dois anos ou mais (em relação à idade cronológica)<sup>4,20,22</sup>
- Ausência de patologia endócrina<sup>4,20,22</sup>
- Ausência de doença crónica subjacente, características dismórficas ou displasia óssea<sup>4,20,22</sup>

## **Diagnóstico diferencial entre ACCP e Hipogonadismo Hipogonadotrópico Isolado (HHI)**

Determinar a etiologia do atraso pubertário durante a avaliação inicial pode ser um desafio. Frequentemente não é possível distinguir entre ACCP e HHI<sup>31</sup>, apesar de este último ser mais raro (prevalência de 0.025%).<sup>32</sup>

O aparecimento de desenvolvimento pubertário progressivo e endógeno é o *gold standard* para diagnosticar ACCP. O diagnóstico definitivo de HHI implica a ausência de puberdade espontânea até os 18 anos.<sup>31</sup> Porém, a capacidade de estabelecer um diagnóstico correto e atempado tem implicações clínicas importantes.<sup>31</sup> Uma revisão de Harrington et al (2012)<sup>31</sup> relativa aos métodos de diagnóstico diferencial entre estas duas entidades, comparou o recurso a medição dos níveis basais de Gonadotropinas, testes de estimulação por GnRH ou seus agonistas, testes de estimulação por hCG, medição dos níveis de Inibina e ainda testes

genéticos. Excetuando a Inibina, todos os métodos têm limitações de especificidade e sensibilidade. No que concerne à Inibina, relatos recentes indicam que esta poderá vir a tornar-se um teste simples de primeira linha, se os resultados desses estudos forem replicáveis. No entanto, não existe atualmente nenhum teste diagnóstico que seja útil na prática clínica, sendo esta uma área importante de investigação futura.

Num estudo de Segal et al (2009)<sup>32</sup>, em rapazes com atraso pubertário, que eram sujeitos a terapêutica com testosterona, a distinção entre ACCP e HHI foi feita consoante a necessidade de suplementação continuada dessa hormona após a indução da puberdade, que acontece no último caso. Além disso, a terapêutica com Testosterona nos casos de HHI apenas inicia a virilização, sem causar desenvolvimento testicular, ao passo que no ACCP ocorrem ambos os processos.<sup>33</sup>

## ➤ Tratamento

O tratamento hormonal é uma opção para os adolescentes que experienciem sofrimento psicológico pela imaturidade sexual e BE concomitante.<sup>8</sup> A maioria dos rapazes com ACCP não é referenciada a endocrinologistas nem tratada, pois o atraso pubertário é leve a moderado.<sup>18</sup> Preconizam-se doses fisiológicas de androgénios,<sup>8</sup> com o objetivo de promover o crescimento linear e aparecimento de caracteres sexuais secundários, enquanto permite aquisição normal de massa muscular e de conteúdo mineral ósseo.<sup>18</sup> Geralmente é desaconselhado iniciar a terapêutica hormonal antes de atingir uma idade óssea de 12 anos ou idade cronológica de 14 anos (quando se considera haver atraso pubertário).<sup>33</sup>

Existem várias preparações de Testosterona e várias vias de administração. No entanto, para o normal desenvolvimento pubertário, as doses devem ser baixas, daí que sejam poucas as preparações sugeridas para a indução da puberdade (a maioria das preparações é desenhada para a terapêutica de substituição androgénica no adulto). Estas são o Enantato de

Testosterona e o Cipionato de Testosterona, ambos injetáveis.<sup>18</sup> O esquema terapêutico consiste em 50-100mg de formulação de um destes ésteres de Testosterona (correspondente a 15-25% da dose do adulto), administrada por via intra-muscular, uma vez por mês<sup>34</sup>, durante 3 a 6 meses.<sup>33</sup> Estes esquemas na forma *depot* são a forma mais comum de administração, visto serem eficazes, relativamente baratos e bem aceites pelos jovens.<sup>33</sup> Outras vias de administração possíveis, mas desvantajosas, são a oral, que implicaria entre duas a três tomas por dia e pensos escrotais, que resultam em doses demasiado altas para o rapaz. Relativamente a pensos transdérmicos, há pouca experiência clínica.<sup>33</sup>

Rogol (2005)<sup>18</sup> revê três trabalhos, relativos ao uso de Enantato de Testosterona, com doses entre 33 e 125 mg/mês, sendo que todos negam compromisso da EF. Ainda assim, a terapêutica apenas com testosterona não melhora a Estatura Final Prevista (EFP).<sup>8,19,20,23,35</sup>

O tratamento com testosterona em doses baixas não afeta de forma adversa a EF, quer os rapazes tenham tido redução precoce do desvio-padrão da estatura, quer não.<sup>23</sup> No entanto, doses excessivas podem acelerar o encerramento das epífises, levando a EF reduzida.<sup>23</sup>

Uma reação adversa rara da terapêutica com testosterona é o priapismo de alto-fluxo.<sup>36</sup> Apesar de ter sido sugerido que esta reação seria dose-dependente, houve um caso relatado<sup>36</sup> tratado com testosterona com doses muito baixas. Desta forma, a ocorrência desta reação adversa pode não depender da dose, apesar de o seu aparecimento ser atrasado quando as doses são baixas. No entanto, os rapazes e os seus pais devem ser alertados para esta possibilidade e da obrigatoriedade da sua avaliação e tratamento imediatos.<sup>36</sup>

A Oxandrolona é um androgénio anabólico não aromatizável que interage diretamente com os recetores dos androgénios, sendo também usada (mas com menor frequência que os Ésteres de Testosterona), nas doses de 2.5-10 mg/dia por via oral.<sup>18</sup> Apesar de aumentar a velocidade do crescimento, Rogol (2005)<sup>18</sup> refere que a maioria dos estudos até então não

mostrou alterações na EF ou na EFP. Num ensaio clínico randomizado<sup>8</sup> que incluiu 30 rapazes com ACCP sujeitos a essa terapêutica e 22 rapazes-controlo (sujeitos a placebo), a EFP não sofreu aumento significativo em nenhum desses grupos. No entanto, comparando com o grupo de controlo, a Oxandrolona aumentou a idade óssea, a DMO e o volume testicular. Existem relatos que associam esta terapêutica a ginecomastia e complicações hepáticas.<sup>8</sup> No entanto, neste mesmo ensaio, nenhum rapaz desenvolveu tais efeitos secundários.<sup>8</sup> Comparativamente aos Ésteres de Testosterona, a Oxandrolona oferece a vantagem de ser administrada oralmente, mas tem as desvantagens de ser fracamente androgénica e de implicar o risco remoto de hepatotoxicidade.<sup>37</sup>

A Hormona do Crescimento (GH) é uma das hipóteses terapêuticas para o ACCP. De acordo com as *Guidelines da Food and Drugs Administration (FDA)*, o uso da GH é considerado para rapazes cujas previsões de estatura não ultrapassem os 160 cm.<sup>1</sup> No entanto, nenhum dos métodos de previsão de EF disponíveis foram sensíveis o suficiente para recrutar de forma confiável rapazes com idades entre os 14 e os 16 anos.<sup>1</sup>

Uma vez que há indícios de um desequilíbrio intrínseco entre o aporte e gasto de energia nestes jovens<sup>11</sup>, um estudo de Han et al (2011)<sup>38</sup> examinou se nutrição suplementar aumentaria as ações anabólicas da GH em rapazes com ACCP. Foi conduzido um ensaio clínico randomizado durante 18 meses com 20 rapazes pré-pubertários com ACCP, divididos em dois grupos: um recebeu suplementos nutricionais diariamente nos primeiros 6 meses; o outro não. Nos 12 meses seguintes ambos os grupos receberam terapêutica de GH. Concluiu-se que, nos jovens que receberam suplementos, aumentou o aporte de energia, mas o consumo de energia aumentou também. Daí que suplementação nutricional por si só não esteve associada a benefícios no desvio-padrão da estatura e do peso, aumento do índice de massa magra ou velocidade de crescimento. Além disso, a suplementação nutricional combinada

com GH não esteve associada a aumento do crescimento linear ou ponderal comparando com GH isolada.

Os efeitos adversos possíveis da terapêutica com GH não foram observados em crianças submetidas a tratamento com as doses recomendadas e sob supervisão médica adequada.<sup>39</sup> Por outro lado, não existem estudos rigorosos que demonstrem benefícios no funcionamento psicossocial em rapazes tratados com GH.<sup>26</sup>

Em Portugal, porém, a GH não está indicada para o tratamento de ACCP.<sup>40</sup>

Devido ao facto de os estrogénios serem essenciais na maturação óssea, fusão das placas de crescimento e cessação do crescimento linear (em ambos os géneros), surgiu uma hipótese de modalidade de tratamento para melhorar a EFP, através do bloqueio da síntese de estrogénio, utilizando Inibidores da Aromatase (enzima conversora de Testosterona em Estradiol).<sup>41</sup> O mais conhecido é o Letrozole. Essa hipótese tem sido suportada por diversos estudos.

Hero et al (2006)<sup>41</sup> administraram a 9 rapazes com ACCP Testosterona associada ao Letrozole e Testosterona com Placebo a 8. Os resultados evidenciaram que o primeiro grupo atingiu estatura média quase-final mais elevada (175.8 vs 169.1 cm) e que ficou mais perto da estatura média parental (175.8 para 177.1 cm vs 169.1 para 173.9 cm). O tratamento com Letrozole não teve efeitos adversos na composição corporal nem interferiu no desenvolvimento de sinais físicos da puberdade. No entanto, devido à sua natureza experimental e ao decorrente número reduzido de jovens recrutados, os autores salientam que a eficácia dos Inibidores da Aromatase no aumento da EF necessita de replicação, e também que os efeitos a longo prazo (na Espermatogénese, saúde óssea, metabolismo dos lípidos e hidratos de carbono e função cognitiva) não se encontram bem caracterizados. O seu uso deverá atualmente ser restrito a ambiente de investigação.

Os efeitos do tratamento com Testosterona associada a Letrozole foram comparados com Testosterona com Placebo e com ausência de tratamento, num ensaio clínico randomizado dirigido a 33 rapazes com ACCP<sup>35</sup>. A EFP não mudou significativamente nos rapazes que receberam apenas Testosterona (0.3 cm) ou que não receberam nenhum tratamento (2.0 cm), o que está de acordo com estudos prévios que demonstraram que o tratamento com androgénios isoladamente não eleva a EF. Pelo contrário, o aumento da EFP em rapazes tratados com Testosterona associada a Letrozole (5.1 cm) apoia a hipótese de que a inibição da síntese de estrogénios em adolescentes em crescimento aumenta a EF. Nenhum dos tratamentos teve efeitos adversos no tamanho testicular nem nas concentrações de Inibina-B, sugerindo que não afetam negativamente a Espermatogénese.<sup>35</sup> Uma análise posterior a estes mesmos indivíduos avaliou também as concentrações séricas de Colesterol das Lipoproteínas de Alta Densidade (HDL) durante e após o tratamento. Verificou-se que estas reduziram mais durante o tratamento com Testosterona associada a Letrozole relativamente ao grupo da Testosterona com Placebo ou sem tratamento, atingindo o seu valor mais baixo 5 meses após o início da terapêutica. No entanto, 18 meses depois (6 meses após a descontinuação de todos os tratamentos), os valores de Colesterol-HDL eram semelhantes entre os três grupos.<sup>42</sup> Este resultado foi replicado num ensaio posterior<sup>8</sup>, em que diminuição significativa dos valores de Colesterol-HDL surgiu 6 meses após a terapêutica com Letrozole.

Salehpour et al (2010)<sup>8</sup> realizaram um ensaio clínico randomizado prospetivo em 91 rapazes com ACCP para comparar o efeito da terapêutica de Letrozole com o efeito de Oxandrolona na EFP. O Letrozole causou um aumento significativo da EFP (6.1 cm vs 1.9 cm). Além disso, o Letrozole provocou menor avanço no estadio pubertário e na mineralização óssea relativamente à Oxandrolona. Não foi registado nenhum efeito secundário durante o período de estudo.

A utilização de Testosterona associada a Letrozole induz hiperandrogenismo funcional, que acelera a puberdade, concluíram Raivio et al (2004)<sup>43</sup>. Os autores investigaram a relação entre bioatividade dos Androgénios e desenvolvimento genital, recorrendo a um bioensaio a 14 rapazes com ACCP. Além disso, sugeriram que até Letrozole em monoterapia consegue induzir hiperandrogenismo e virilização em rapazes na puberdade.

A preocupação principal associada ao uso de Inibidores da Aromatase em indivíduos do género masculino é o efeito negativo que pode ter no metabolismo ósseo.<sup>44</sup> Os resultados de Hero et al (2010)<sup>45</sup> sugeriram que, apesar dos efeitos benéficos na EF, a terapêutica com Letrozole pode predispor a deformações vertebrais, especialmente na pré-puberdade. Este estudo caracterizou os efeitos de ensaios clínicos de tratamento com Letrozole em rapazes com ACCP e BEI a nível da morfometria e morfologia vertebral, assim como dos pratos vertebrais e discos intervertebrais, 7 e 4.2 anos (respetivamente) após a conclusão desses ensaios. No total, 35 jovens foram estudados. Os autores recomendam que o uso de Letrozole seja feito durante a puberdade, que decorra em ambiente de investigação, recorrendo a avaliação em série da morfologia vertebral por radiografia, e ainda que pacientes com medicações ou patologias associadas a fragilidade óssea não sejam submetidos a terapêutica com Letrozole.

Finalmente, o Letrozole, ao causar uma diminuição nos níveis de Estrogénios séricos, pode suprimir a maturação das células germinativas, células de Sertoli e Túbulos Seminíferos. Será, então, importante averiguar se existem efeitos a longo prazo do Letrozole na Maturação Espermática e, conseqüentemente, na Fertilidade.<sup>8</sup>

## **Discussão e Conclusão**

O ACCP é uma variante comum da normalidade. Apesar da maior prevalência no género masculino, recentemente considera-se que o ACCP afeta de igual modo ambos os géneros, existindo um enviesamento de referenciação que mascara esse facto. Trata-se de um

diagnóstico de exclusão e que, sem qualquer intervenção médica, só se torna definitivo após o desenvolvimento pubertário espontâneo. A história familiar tem relevância na abordagem destes casos, pois, na maioria, é possível identificar atraso pubertário em parentes de primeiro grau, de ambos os gêneros. A etiologia é multifatorial, mas um padrão sugestivo de hereditariedade autossômica dominante é frequente. Um desses fatores moduladores envolvidos pode ser o *Helicobacter pylori*. Tentativas de identificação de genes responsáveis por esta entidade têm sido realizadas, ainda sem resultados positivos. Já o mecanismo pelo qual o ACCP se desenvolve parece estar relacionado com o aumento intrínseco do consumo energético e com ausência de aumento dos valores séricos da Leptina, que se julga ser necessário para o início da puberdade.

Por vezes, o diagnóstico diferencial entre ACCP e HHI pode ser difícil, principalmente se estivermos perante um rapaz sem história familiar de Atraso Pubertário. Além disso, ainda não existe nenhum teste de diagnóstico que seja útil para o diagnóstico diferencial. A resposta à terapêutica androgénica poderá ajudar, uma vez que os rapazes com HHI não terão aumento do volume testicular e, findado o tratamento, não mantêm a virilização, necessitando de manter terapêutica na vida adulta, ao contrário dos que apresentam ACCP.

Quanto às manifestações físicas e psicossociais nestes rapazes, os resultados dos estudos são contraditórios. Relativamente à EF, a maior parte das evidências aponta para, sem qualquer tratamento, os rapazes com ACCP não atingirem a sua EA, ainda que em alguns casos o contrário se verifique. Desta forma, quando estes rapazes e as suas famílias procuram esclarecimento médico, será importante explicar-lhes que deverão criar expectativas adequadas quanto à EF. Outro ponto discordante na literatura é o metabolismo ósseo, tendo, porém, os estudos mais recentes negado consequências negativas. Associações curiosas reportadas, mas ainda necessitando mais estudos, foram com a perturbação do défice de atenção e com o aumento da sensibilidade à insulina. Relativamente ao desenvolvimento



psicossocial, parecem existir mais evidências de que rapazes com ACCP não têm diminuição da qualidade de vida nem do desempenho académico ou profissional e não apresentam dificuldades psicossociais. No entanto, alguns relatos apontam para o maior risco deste grupo sofrer vitimização pelos colegas e de experienciar problemas psicológicos no início da idade adulta, recorrendo a álcool e/ou drogas.

Desta forma, e tratando-se de uma variante fisiológica, o ACCP pode não requerer qualquer terapêutica. Aliás, a maioria destes indivíduos não recorre a assistência médica. No entanto, caso o rapaz ou a família procurem ajuda, devemos esclarecê-los sobre a história natural e sobre a probabilidade elevada de esta não acarretar complicações futuras. Porém, se o rapaz evidenciar que este atraso pubertário efetivamente tem repercussões negativas na sua vida e se ele, ou os pais, estiverem convencidos que a indução da puberdade será benéfica, deve-se iniciar a terapêutica, que é segura e eficaz. Está indicado o uso de Ésteres de Testosterona (Cipionato ou Enantato), através de injeções intra-musculares mensais durante 3 a 6 meses. Devem ser esclarecidos que este tratamento não aumenta a EFP, mas simplesmente acelera o aparecimento do processo pubertário. Mesmo tratando-se de um tratamento seguro, existe uma reação adversa, rara mas grave, a que os rapazes deverão estar atentos, já que pode ocorrer mesmo com doses baixas (priapismo de alto-fluxo). Outro fármaco androgénico, a Oxandrolona, apesar da sua via de administração oral, não parece oferecer vantagem relativamente aos Ésteres da Testosterona, pelo que o seu uso não é preferido. O facto de a GH não estar indicada em Portugal não é preocupante, pois não está demonstrado ser benéfica na esfera psicossocial e é difícil definir que rapazes são candidatos ao seu uso.

Por haver indícios de existir compromisso do atingimento de valores normais de EF, investigações quanto ao papel do Letrozole têm sido levadas a cabo, para determinar se o seu uso será vantajoso. Com a administração de Letrozole, há um ganho de estatura. Porém, existem preocupações e incertezas quanto à sua segurança a longo prazo, nomeadamente o

seu efeito no metabolismo ósseo e na maturação espermatogénica. Deste modo, o seu uso clínico só será justificado em casos de EFP bastante baixa, sendo ainda necessários estudos prospetivos.

## **Agradecimentos**

Gostaria de agradecer às minhas orientadoras, Dra. Rita Cardoso e Professora Guiomar Oliveira, pela disponibilidade e assistência na realização deste trabalho.

## Referências Bibliográficas

1. Krajewska-Siuda E, Malecka-Tendera E, Krajewski-Siuda K. Are short boys with constitutional delay of growth and puberty candidates for rGH therapy according to FDA recommendations? *Horm Res.* 2006;65(4):192–196. doi:10.1159/000092120.
2. Wehkalampi K, Widén E, Laine T, Palotie A, Dunkel L. Patterns of inheritance of constitutional delay of growth and puberty in families of adolescent girls and boys referred to specialist pediatric care. *J Clin Endocrinol Metab.* 2008;93(3):723–728. doi:10.1210/jc.2007-1786.
3. Sedlmeyer IL, Palmert MR. Delayed puberty: analysis of a large case series from an academic center. *J Clin Endocrinol Metab.* 2002;87(4):1613–1620.
4. El-Eshmawy MM, Abdel Aal I a, El Hawary AK. Association of ghrelin and leptin with reproductive hormones in constitutional delay of growth and puberty. *Reprod Biol Endocrinol.* 2010;8(1):153. doi:10.1186/1477-7827-8-153.
5. Raine JE, Donaldson MDC, Gregory JW et al. Practical Endocrinology and Diabetes in Children. Blackwell Publishing; 2<sup>nd</sup> edition; 2006:chapter 5.
6. Wilson D a, Hofman PL, Miles HL, et al. Enhanced insulin sensitivity in prepubertal children with constitutional delay of growth and development. *J Pediatr.* 2010;156(2):308–312. doi:10.1016/j.jpeds.2009.08.038.
7. Gill MS, Hall CM, Tillmann V, Clayton PE. Constitutional delay in growth and puberty (CDGP) is associated with hypoleptinaemia. *Clin Endocrinol (Oxf).* 1999;50(6):721–6.
8. Salehpour S, Alipour P, Razzaghy-Azar M, et al. A double-blind, placebo-controlled comparison of letrozole to oxandrolone effects upon growth and puberty of children with constitutional delay of puberty and idiopathic short stature. *Horm Res paediatrics.* 2010;74(6):428–435. doi:10.1159/000315482.
9. Büyükgebiz A, Dündar B, Böber E, Büyükgebiz B. Helicobacter pylori infection in children with constitutional delay of growth and puberty. *J Pediatr Endocrinol Metab.* 2001;14(5):549–51.
10. Banerjee I, Hanson D, Perveen R, Whatmore a, Black GC, Clayton PE. Constitutional delay of growth and puberty is not commonly associated with mutations in the acid labile subunit gene. *Eur J Endocrinol.* 2008;158(4):473–477. doi:10.1530/EJE-07-0769.
11. Han JC, Balagopal P, Sweeten S, Darmaun D, Mauras N. Evidence for hypermetabolism in boys with constitutional delay of growth and maturation. *J Clin Endocrinol Metab.* 2006;91(6):2081–2086. doi:10.1210/jc.2005-2762.
12. Sedlmeyer IL, Hirschhorn JN, Palmert MR. Pedigree analysis of constitutional delay of growth and maturation: determination of familial aggregation and inheritance patterns. *J Clin Endocrinol Metab.* 2002;87(12):5581–5586. doi:10.1210/jc.2002-020862.

13. Tommiska J, Wehkalampi K, Vaaralahti K, Laitinen E-M, Raivio T, Dunkel L. LIN28B in constitutional delay of growth and puberty. *J Clin Endocrinol Metab.* 2010;95(6):3063–3066. doi:10.1210/jc.2009-2344.
14. Pugliese-Pires PN, Fortin J-P, Arthur T, et al. Novel inactivating mutations in the GH secretagogue receptor gene in patients with constitutional delay of growth and puberty. *Eur J Endocrinol.* 2011;165(2):233–241. doi:10.1530/EJE-11-0168.
15. Sen TA, Gökşen Şimşek D, Darcan S, Coker M. Ghrelin levels in children with constitutional delay of growth and puberty. *J Clin Res Pediatr Endocrinol.* 2010;2(3):117–121. doi:10.4274/jcrpe.v2i3.117.
16. Nathan BM, Sedlmeyer IL, Palmert MR. Impact of body mass index on growth in boys with delayed puberty. *J Pediatr Endocrinol Metab.* 2006;19(8):971–7.
17. Krupa B, Miazgowski T. Bone mineral density and markers of bone turnover in boys with constitutional delay of growth and puberty. *J Clin Endocrinol Metab.* 2005;90(5):2828–2830. doi:10.1210/jc.2005-0086.
18. Rogol AD. New facets of androgen replacement therapy during childhood and adolescence. *Expert Opin Pharmacother.* 2005;6(8):1319–1336.
19. Rensonnet C, Kanen F, Coremans C, Ernould C, Albert a, Bourguignon JP. Pubertal growth as a determinant of adult height in boys with constitutional delay of growth and puberty. *Horm Res.* 1999;51(5):223–229.
20. Poyrazoğlu S, Günöz H, Darendeliler F, Saka N, Bundak R, Baş F. Constitutional delay of growth and puberty: from presentation to final height. *J Pediatr Endocrinol Metab.* 2005;18(2):171–9.
21. Cools BLM, Rooman R, Op De Beeck L, Du Caju MVL. Boys with a simple delayed puberty reach their target height. *Horm Res.* 2008;70(4):209–214. doi:10.1159/000137663.
22. Mobbs EJ. The psychological outcome of constitutional delay of growth and puberty. *Horm Res.* 2005;63 Suppl 1:1–66.
23. Wehkalampi K, Vangonen K, Laine T, Dunkel L. Progressive reduction of relative height in childhood predicts adult stature below target height in boys with constitutional delay of growth and puberty. *Horm Res.* 2007;68(2):99–104. doi:10.1159/000101011.
24. Butenandt O, Kunze D. Growth velocity in constitutional delay of growth and development. *J Pediatr Endocrinol Metab.* 23(1-2):19–25.
25. Houchin LD, Rogol a D. Androgen replacement in children with constitutional delay of puberty: the case for aggressive therapy. *Baillieres Clin Endocrinol Metab.* 1998;12(3):427–440.
26. Voss LD. Is short stature a problem? The psychological view. *Eur J Endocrinol.* 2006;155(suppl\_1):S39–S45. doi:10.1530/eje.1.02262.
27. Voss LD, Mulligan J. Bullying in school: are short pupils at risk? Questionnaire study in a cohort Drug points Hypersensitivity reaction to balsalazide. 2000;320(March):612–613.

28. Graber JA, Seeley JR, Brooks-Gunn J, Lewinsohn PM. Is pubertal timing associated with psychopathology in young adulthood. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 2004;43(6):718–26. doi:10.1097/01.chi.0000120022.14101.11.
29. Storch E a, Lewin AB, Silverstein JH, et al. Social-psychological correlates of peer victimization in children with endocrine disorders. *J Pediatr*. 2004;145(6):784–789.
30. Lee JM, Appugliese D, Coleman SM, et al. Short Stature in a Population-Based Cohort: Social, Emotional, and Behavioral Functioning. *Pediatrics*. 2009;124(3):903–910. doi:10.1542/peds.2008-0085.
31. Harrington J, Palmert MR. Clinical review: Distinguishing constitutional delay of growth and puberty from isolated hypogonadotropic hypogonadism: critical appraisal of available diagnostic tests. *J Clin Endocrinol Metab*. 2012;97(9):3056–67. doi:10.1210/jc.2012-1598.
32. Segal TY, Mehta A, Anazodo A, Hindmarsh PC, Dattani MT. Role of gonadotropin-releasing hormone and human chorionic gonadotropin stimulation tests in differentiating patients with hypogonadotropic hypogonadism from those with constitutional delay of growth and puberty. *J Clin Endocrinol Metab*. 2009;94(3):780–785. doi:10.1210/jc.2008-0302.
33. Delemarre EM, Felius B, Delemarre-van de Waal H a. Inducing puberty. *Eur J Endocrinol*. 2008;159 Suppl :S9–15. doi:10.1530/EJE-08-0314.
34. Viswanathan V, Eugster EA. Etiology and treatment of hypogonadism in adolescents. *Endocrinol Metab Clin North Am*. 2009;38(4):719–38. doi:10.1016/j.ecl.2009.08.004.
35. Wickman S, Sipilä I, Ankarberg-Lindgren C, Norjavaara E, Dunkel L. A specific aromatase inhibitor and potential increase in adult height in boys with delayed puberty: a randomised controlled trial. *Lancet*. 2001;357(9270):1743–8. doi:10.1016/S0140-6736(00)04895-9.
36. Arrigo T, Crisafulli G, Salzano G, Zirilli G, De Luca F. High-flow priapism in testosterone-treated boys with constitutional delay of growth and puberty may occur even when very low doses are used. *J Endocrinol Invest*. 2005;28(4):390–1.
37. Cohen P, Rogol a D, Deal CL, et al. Consensus statement on the diagnosis and treatment of children with idiopathic short stature: a summary of the Growth Hormone Research Society, the Lawson Wilkins Pediatric Endocrine Society, and the European Society for Paediatric Endocrinology Workshop. *J Clin Endocrinol Metab*. 2008;93(11):4210–7. doi:10.1210/jc.2008-0509.
38. Han JC, Damaso L, Welch S, Balagopal P, Hossain J, Mauras N. Effects of growth hormone and nutritional therapy in boys with constitutional growth delay: a randomized controlled trial. *J Pediatr*. 2011;158(3):427–432. doi:10.1016/j.jpeds.2010.09.006.
39. Curtis V a, Allen DB. Boosting The Late Blooming Male: Use of growth promoting agents in the athlete with constitutional delay of growth and puberty. *Sports Health*. 2011;3(1):32–40. doi:10.1177/1941738110386705.
40. Infarmed. Despacho n.º 12455/2010, de 22 de Julho - Determina as situações patológicas que beneficiam de comparticipação integral na administração da hormona do crescimento. [consultado 20 Fev 2014] Disponível em: [https://www.infarmed.pt/portal/page/portal/INFARMED/LEGISLACAO/LEGISLACAO\\_FARMACEUTICA\\_COMPILADA/TITULO\\_IV/110-D\\_Desp\\_12455\\_2010.pdf](https://www.infarmed.pt/portal/page/portal/INFARMED/LEGISLACAO/LEGISLACAO_FARMACEUTICA_COMPILADA/TITULO_IV/110-D_Desp_12455_2010.pdf).

41. Hero M, Wickman S, Dunkel L. Treatment with the aromatase inhibitor letrozole during adolescence increases near-final height in boys with constitutional delay of puberty. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2006;64(5):510–513. doi:10.1111/j.1365-2265.2006.02499.x.
42. Dunkel L. Use of aromatase inhibitors to increase final height. *Mol Cell Endocrinol*. 2006;254-255:207–16. doi:10.1016/j.mce.2006.04.031.
43. Raivio T, Dunkel L, Wickman S, Jänne O a. Serum androgen bioactivity in adolescence: a longitudinal study of boys with constitutional delay of puberty. *J Clin Endocrinol Metab*. 2004;89(3):1188–1192. doi:10.1210/jc.2003-031655.
44. De Ronde W, de Jong FH. Aromatase inhibitors in men: effects and therapeutic options. *Reprod Biol Endocrinol*. 2011;9(1):93. doi:10.1186/1477-7827-9-93.
45. Hero M, Toiviainen-Salo S, Wickman S, Mäkitie O, Dunkel L. Vertebral morphology in aromatase inhibitor-treated males with idiopathic short stature or constitutional delay of puberty. *J Bone Miner Res*. 2010;25(7):1536–1543. doi:10.1002/jbmr.56.