



FACULDADE DE MEDICINA DA UNIVERSIDADE DE COIMBRA

TRABALHO FINAL DO 6º ANO MÉDICO COM VISTA À ATRIBUIÇÃO DO GRAU DE MESTRE NO ÂMBITO DO CICLO DE ESTUDOS DE MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA

ANA RITA VAZ CRUZ

ABORDAGEM DA PUBERDADE PRECOCE

ARTIGO DE REVISÃO

ÁREA CIENTÍFICA DE PEDIATRIA

TRABALHO REALIZADO SOB A ORIENTAÇÃO DE:

DRª RITA CATARINA FERREIRA CARDOSO

PROFESSORA DRª GUIOMAR GONÇALVES DE OLIVEIRA

ABRIL/2014

Índice

Abordagem da Puberdade Precoce	3
Resumo.....	3
Introdução.....	6
Materiais e Métodos.....	7
Resultados.....	7
PUBERDADE PRECOCE.....	8
EPIDEMIOLOGIA.....	10
ETIOLOGIA.....	10
AVALIAÇÃO/ DIAGNÓSTICO.....	14
Avaliação Hormonal.....	15
Teste de estimulação com análogos da GnRH.....	16
LH e FSH basais, Estradiol.....	17
Inibina B.....	18
Kisspeptina.....	19
Velocidade de Crescimento.....	20
Ecografia Pélvica e Mamária.....	21
Ressonância Magnética Cerebral.....	22
INDICAÇÕES PARA TRATAMENTO.....	23
Critérios Antropométricos.....	24
Antecipação do Tempo da Menarca.....	25
TRATAMENTO.....	26
Preparações/ Regimes Terapêuticos Disponíveis.....	26
Histrelina.....	29
Terapia Combinada.....	30
MONITORIZAÇÃO DA SUPRESSÃO.....	31

Avaliação Hormonal	31
Ecografia Pélvica.....	33
EFEITOS DO TRATAMENTO	34
Na Estatura Final	34
No IMC.....	35
Na Densidade Mineral Óssea	37
Outros Efeitos.....	39
Na Função Reprodutora	40
Risco de Síndrome de Ovário Poliquístico.....	40
Hemorragia Uterina.....	41
DESCONTINUAÇÃO/ DURAÇÃO do TRATAMENTO.....	42
DISCUSSÃO/ CONCLUSÃO	44
REFERÊNCIAS.....	47

Abordagem da Puberdade Precoce

Revisão bibliográfica dos avanços na abordagem e tratamento da puberdade precoce nos últimos 10 anos.

Resumo

A puberdade precoce central (PPC) afeta 1 em cada 10.000 crianças, com um aumento da incidência nas últimas décadas, sendo 10 vezes mais comum em raparigas. É caracterizada por alterações pubertárias prematuras, aceleração da velocidade de crescimento e rápida maturação óssea, que frequentemente resultam no compromisso da estatura final. Crianças com desenvolvimento pubertário antes dos 8 anos na rapariga e dos 9 no rapaz devem ser avaliadas.

É importante diferenciar puberdade precoce rapidamente progressiva das formas lentamente progressivas, para evitar iatrogenia. As principais indicações para o tratamento incluem a prevenção do compromisso da estatura final e a evicção de problemas psicosociais e comportamentais.

A avaliação deve incluir uma história e exame físico detalhados, bem como a avaliação hormonal e exames de imagem cerebral. A hormona luteinizante (LH) basal constitui um bom teste para o rastreio de PPC. O teste de estimulação com hormona libertadora de gonadotrofinas (GnRH), ou com os seus análogos, é indispensável para o diagnóstico.

O tratamento de eleição da PPC é feito com análogos da GnRH que suprimem eficaz e reversivelmente o eixo hipotálamo-hipofisário-gonadal. Este tratamento é bem

tolerado, não interferindo na aquisição de massa óssea ou comprometendo a função reprodutora, nem estando associado a alterações significativas do índice de massa corporal (IMC). No entanto, existe um risco acrescido de desenvolvimento da síndrome de ovário poliquístico. Os desenvolvimentos no tratamento da PPC incluem um implante de histrelina eficaz e seguro, útil para tratamentos de longa duração.

São necessários mais estudos para permitir uma melhor compreensão dos fatores etiológicos da doença e a avaliação mais objetiva, bem como, a ilucidação acerca da eficácia e consequências do tratamento com recurso a análogos da GnRH.

O objectivo deste trabalho foi recolher dados, a nível da literatura, relativos às atualizações no que se refere à abordagem clínica e tratamento da PPC.

Abstract

Central precocious puberty (CPP) currently affects 1 in 10,000 children, with an increased incidence in the last decades, being 10 times more common in girls. It is characterized by premature pubertal changes, acceleration of growth rate and rapid bone maturation, often compromising final height. Children with pubertal development, before 8 years old in girls and 9 in boys, should be evaluated.

It is important to differentiate rapidly progressive precocious puberty from its slowly progressive forms, to avoid iatrogenesis. The main indications for treatment include prevention of final height compromise and avoidance of psychosocial and behavioral problems.

The evaluation should include a detailed history and physical examination, as well as a hormonal evaluation and cerebral imaging exams. Basal LH is a good

screening test for diagnosing CPP. The GnRH-stimulation test or its analogs helps to confirm the diagnosis.

Gonadotropin-releasing hormone analogs are the gold standard treatment for CPP and they efficiently and reversibly suppress the hypothalamic- pituitary-gonadal axis. This treatment is well tolerated and does not impair the bone mass, neither compromises the reproductive function nor is associated with significant changes in the body mass index (BMI). However, there is an increased risk of polycystic ovary syndrome. Developments in the treatment of CPP include a histrelin implant, proven effective, safe and useful for long-term treatments.

Further studies are required for a better understanding of CPP's etiology, a better assessment, as well as to elucidate on the effectiveness and consequences of GnRH analogues treatment.

The purpose of this study was to collect literature data regarding updates on the evaluation and treatment of CPP.

Key words

Puberty, precocious; therapeutics; diagnosis; etiology; bone mineral density; GnRH analogues;

Introdução

A puberdade precoce (PP) constitui uma das condições mais comuns da prática clínica da endocrinologia pediátrica. Na última década, tem surgido um elevado número de artigos que alertam para a tendência na diminuição da idade de início do desenvolvimento pubertário nas crianças, estando as famílias mais alertadas para este fato.

A PP pode ser definida como a produção ou exposição a hormonas sexuais, que ocorre mais cedo do que o normal, pré-estabelecido para a raça e etnia. Pode ser central (PPC), ou dependente de gonadotrofinas, quando é determinada pela ativação do eixo hipotálamo-hipofisário-gonadal ou periférica (PPP), independente de gonadotrofinas, sendo o aumento das hormonas sexuais resultante da ativação gonadal primária.

A PPC é a forma mais frequente, afeta sobretudo raparigas e é na maioria dos casos de causa desconhecida ou idiopática. Pode ser no entanto manifestação de lesões no sistema nervoso central. Muito raramente, a puberdade precoce pode ser consequência da secreção ectópica de gonadotrofinas por tecido tumoral. O espectro de formas clínicas de apresentação de maturação precoce varia desde telarca prematura (TP), pubarca precoce (PbP), PP lentamente e rapidamente progressiva. Um seguimento clínico adequado é essencial para se estabelecer a melhor estratégia de tratamento.

A resposta gonadotrófica à estimulação com GnRH tem sido o teste clássico para verificar a existência de atividade do eixo hipotálamo-hipofisário-gonadal, sendo actualmente sugeridos outros testes hormonais menos invasivos e dispendiosos para o rastreio destas situações.

Nos últimos anos, tem surgido um acréscimo de informação disponível, relacionada com o tratamento desta patologia e com os resultados obtidos a médio e a

longo prazo, tornando oportuna uma atualização neste campo. Neste trabalho, foi feita uma revisão da literatura acerca do tratamento da PP, pretendendo avaliar as diversas opções terapêuticas e concluir acerca das vantagens e desvantagens da intervenção médica nesta patologia. Em suma, procurar saber se os efeitos da PP no crescimento e desenvolvimento da criança, bem como o impacto social e psicológico, justificam uma terapêutica prolongada e os riscos e efeitos secundários da mesma. Nesta revisão é dado maior ênfase à abordagem, tratamento e monitorização da PPC idiopática.

Materiais e Métodos

Na pesquisa bibliográfica recorreu-se às palavras-chave, de acordo com os termos MeSH: “Puberty, precocious”, “therapeutics”, “diagnosis”, “etiology”, “bone mineral density” e “GnRH analogues” em bases eletrónicas de referência – EBSCOhost (PUBMED, BioMed, MEDLINE,). Selecionaram-se artigos originais, de revisão e estudo caso - publicados entre Janeiro de 2004 e Fevereiro de 2014, escritos em inglês ou português.

Resultados

Foram selecionados 69, dos 348 artigos resultantes da pesquisa, de acordo com a adequação ao objectivo proposto, tendo sido revistas as consequências da PP no crescimento e na estatura final e a informação disponível dos efeitos do tratamento, com as formulações atualmente disponíveis, na estatura, densidade mineral óssea, IMC e composição corporal.

PUBERDADE PRECOCE

A PP é definida pelo desenvolvimento dos caracteres sexuais secundários antes dos 8 anos de idade na rapariga e dos 9 no rapaz, acompanhado por uma aceleração do crescimento, da idade óssea e aumento dos níveis de esteróides sexuais [1].

Pode ser rápida ou lentamente progressiva [2]. As formas lentamente progressivas e as formas transitórias, são consideradas entidades benignas, não necessitando de tratamento. As rapidamente progressivas podem ser de causa desconhecida ou secundárias a lesões do sistema nervoso central e, embora seja difícil distinguir estas das primeiras, devido às semelhanças da clínica inicial, é essencial a identificação atempada da PP rapidamente progressiva [3].

Segundo Calcaterra *et al.*, os principais fatores preditivos da existência de uma PPC rapidamente progressiva, incluem um avanço de idade óssea superior a dois desvios padrão (Dp) da idade cronológica, níveis de estradiol ≥ 50 pmol/ L, um volume uterino ≥ 5 cm³, a presença de um eco endometrial e um volume mamário ecográfico ≥ 0.85 cm³. Neste estudo foi demonstrada uma sensibilidade de 77.1% e uma especificidade de 83.3%, na deteção PPC rapidamente progressiva, através da utilização de um modelo de avaliação individual dos parâmetros supracitados [3].

Na avaliação de uma criança com características clínicas de PP, o primeiro passo consiste na caracterização da puberdade como sendo dependente ou independente da secreção de gonadotrofinas.

A PP dependente de gonadotrofinas é denominada de PPC e é secundária a uma ativação prematura da GnRH e, conseqüentemente, do eixo hipotálamo-hipofisário-gonadal, mimetizando o desenvolvimento pubertário fisiológico, embora em idade cronológica precoce. A PP independente de gonadotrofinas, resulta da secreção de

esteróides sexuais, independentemente da ativação do eixo hipotálamo-hipofisário-gonadal. O diagnóstico diferencial entre estes dois tipos de PP tem implicações diretas na opção terapêutica [1].

As formas isoladas de TP, PbP e menarca precoce constituem variantes do desenvolvimento pubertário normal [4]. A TP isolada e PbP isolada não estão associadas a uma aceleração da maturação óssea e, por isso, não requerem tratamento. No entanto, a TP e a PbP podem mimetizar as características clínicas da PPC, implicando, assim, diagnóstico diferencial [5,6].

O termo TP representa o desenvolvimento mamário isolado uni ou bilateral, sem outros sinais indicadores de secreção de estrogénios. Esta é, normalmente, uma condição benigna que ocorre desde o nascimento até aos 2 anos de idade e que apresenta uma regressão espontânea em meses, podendo no entanto persistir até à puberdade [6]. Na TP, a velocidade de crescimento e a idade óssea correlacionam-se com a idade cronológica. O seguimento das raparigas com TP é recomendado, uma vez que algumas podem evoluir para uma PPC.

A PbP isolada corresponde ao desenvolvimento de pelos púbicos antes dos 8 anos de idade nas raparigas e dos 9 nos rapazes. Nestes casos, poderá estar indicado o despiste da existência de uma hiperplasia supra-renal congénita com a realização de um teste de estimulação com ACTH.

A menarca precoce isolada é caracterizada por hemorragia vaginal antes dos 8 anos de idade, com ausência de outros sinais de desenvolvimento pubertário e de avanço da idade óssea. É necessária uma história clínica detalhada e um exame objetivo genital cuidado para excluir lesões traumáticas ou sinais de abuso sexual.

Na PP, a alta concentração de esteróides determina um aumento na velocidade de crescimento e na maturação óssea que culmina numa fusão prematura das epífises, o

que leva ao desenvolvimento de uma estatura excessiva durante a infância e o compromisso do potencial estatural adulto, nas crianças não tratadas [1].

EPIDEMIOLOGIA

A PPC ocorre, pelo menos, 10 vezes mais nas raparigas [4]. É estimado que afete entre 1 a 2 em cada 10.000 crianças e, nos últimos 40 anos, tem sido observado um aumento da incidência nas raparigas e uma diminuição na idade de início do desenvolvimento pubertário em todo o mundo. Embora ainda não sejam conhecidas as consequências destas alterações epidemiológicas para a saúde pública, tem surgido alguma preocupação, uma vez que uma maturação precoce está associada a um aumento do risco de cancro e de mortalidade cardiovascular, obesidade, hipertensão e diabetes mellitus tipo II [7].

ETIOLOGIA

A PP pode ser causada por processos dependentes da GnRH ou independentes da GnRH.

A PP dependente da GnRH, chamada PPC, resulta da ativação do eixo hipotálamo-hipofisário-gonadal pela existência de anomalias no sistema nervoso central [1]. Nas raparigas, a PPC é frequentemente idiopática, enquanto que nos rapazes, é possível, na maioria dos casos, identificar associada causa. Nos rapazes, patologias neurológicas são responsáveis por cerca de 60% dos casos de PP, metade

correspondendo a tumores do sistema nervoso central, de entre eles os hamartomas hipotalâmicos . Outras patologias incluem inflamação e trauma [8].

Para além dos casos idiopáticos, e na ausência de defeitos no sistema nervoso central, os fatores genéticos são apontados como uma possível causa de maturação precoce, estando já identificadas diversas mutações que influenciam o início da puberdade, nomeadamente na hormona libertadora de gonadotrofinas 1 (GNRH1), no recetor da hormona libertadora de gonadotrofinas (GNRHR), na taquinina 3 (TAC3), e no recetor da taquinina 3 (TACR3). Mais recentemente, concluiu-se que mutações nos genes codificantes da kisspeptina e no seu recetor (KISS1R), também estão associadas ao desenvolvimento de PPC [9].

No entanto, as alterações significativas verificadas nas ultimas décadas sugerem que fatores ambientais estão na base da maioria dos diagnósticos de puberdade [7,10-12].

Os disruptores endócrinos têm sido apontados como uma das principais causas secundárias de desenvolvimento de PP. Estes, atuam como hormonas no sistema endócrino e provocam alterações na função fisiológica das hormonas endógenas. A par dos disruptores endócrinos, também as isoflavonas, compostos orgânicos naturais de origem vegetal, têm sido associadas ao desenvolvimento de PP, já que apresentam semelhança estrutural com os estrogénios e mimetizam a ação estrogénica no organismo.

Num estudo, que mediu os níveis de 7 disruptores endócrinos e de 3 isoflavonas, que apresentam atividade semelhante aos estrogénios, foram obtidos resultados sugestivos da existência de uma relação causal entre o monobutil ftalato (MBP), o t-octylphenol (t-OP), o n-nonyl phenol o (n-NP), a daidzeina, a genisteina e a equol e a

PP. Estes compostos foram detetados em concentrações significativamente superiores em raparigas diagnosticadas com PP, comparativamente aos controlos [10].

Dados semelhantes em estudo de caso-controlo já tinham sido obtidos, concluindo que a existência de níveis elevados no soro de isoflavonas pode estar associada a um risco aumentado de desenvolvimento de PP, uma vez que foram detetadas concentrações de daidzeína e de genisteína superiores nas raparigas diagnosticadas com PPC [11].

Avaliou-se o efeito do ambiente de crescimento e dois disruptores endócrinos ambientais. O 1,1-Dichloro-2,2,bisethylene (p,p'-DDE), um produto da degradação do DDT e um bom marcador da exposição a este pesticida, e a zearalenona (ZEA), uma micotoxina produzida pelo *Fusarium graminearum* que contamina frequentemente cereais. Estes dois disruptores endócrinos possuem um efeito estrogénico e podem interferir com o desenvolvimento pubertário. Os resultados do estudo sugerem a existência de uma interação biológica entre o ambiente de crescimento e ZEA, provavelmente potenciadora do desenvolvimento de PP. Paralelamente, foram detetadas concentrações mais elevadas de p,p'-DDE e de ZEA nos doentes diagnosticados com PPC idiopática, comparativamente aos controlos. Assim, taxas elevadas de contaminação por estes disruptores endócrinos, estão associadas a risco de desenvolvimento de PP [12].

A obesidade é apontada como uma possível causa ou fator de risco para o desenvolvimento de PP [7].

Há evidências que suportam que mais adiposidade e níveis elevados de insulina pré-pubertária, predizem menor idade na menarca. Na verdade, raparigas com PPC apresentam aumento da insulina, da adiposidade, dos triglicéridos e das lipoproteínas de baixa densidade (LDL), e uma diminuição das lipoproteínas de alta densidade (HDL)

e da sensibilidade à insulina [13]. Esta diminuição da sensibilidade à insulina é ainda agravada durante a supressão gonadal, reduzindo significativamente durante o primeiro ano de tratamento com análogos da GnRH, não revertendo os níveis séricos de insulina. No entanto, embora as raparigas diagnosticadas com PPC apresentem pior perfil metabólico que os controlos [13], o seu IMC encontra-se, geralmente, dentro da média [14].

Em suma, a relação entre aumento de peso e maturação precoce não está bem esclarecida, e, nos rapazes, esta associação é controversa [7].

A presença de história familiar de PP também é vista como uma causa possível para a maturação precoce da criança. É frequente haver história familiar de desenvolvimento precoce em raparigas diagnosticadas com PPC, o que leva a crer que a sua presença constitua um fator de risco.

As crianças adotadas parecem ter também um risco aumentado de desenvolver PPC. Considera-se que, posteriormente à adoção, o possível aumento brusco da adiposidade em crianças com deficiência nutricional, possa despoletar o desenvolvimento precoce da puberdade. No entanto, fatores genéticos e ambientais podem estar na sua base. O crescimento e desenvolvimento da criança também pode ser afetado por fatores psicossociais, especialmente por exposição a stresse psicológico.

A PPP, ou independente de gonadotrofinas, resulta da secreção prematura de esteróides sexuais, independentemente da ativação do eixo gonadotrófico. As principais causas de PPP incluem tumores testiculares e ováricos, quistos ováricos, mutações genéticas, testotoxicose e hiperplasia da supra-renal. [12]

AValiação/ DIAGNÓSTICO

A primeira abordagem na avaliação de uma criança com PP corresponde à obtenção de uma história clínica cuidada, identificando a idade de início de desenvolvimento pubertário e o ritmo de desenvolvimento dos caracteres sexuais, bem como a velocidade de crescimento. É relevante averiguar a história familiar no que respeita ao início da puberdade nos pais e nos irmãos. Devem ser procuradas evidências sugestivas de envolvimento do sistema nervoso central, nomeadamente a presença de cefaleias, alterações visuais ou história de convulsões.

O exame físico inclui a descrição dos caracteres sexuais secundários, com medição dos testículos nos rapazes e avaliação do desenvolvimento mamário nas raparigas, e a identificação do desenvolvimento de pêlos púbicos em ambos os sexos. Um volume testicular $> 4\text{mL}$ e um comprimento $> 2.5\text{cm}$ são considerados evidência de presença de estimulação testicular. O estadió de desenvolvimento pubertário deve ser classificado de acordo com a classificação de Tanner [15]. No entanto, em raparigas obesas é necessária especial atenção, uma vez que o desenvolvimento mamário é frequentemente sobrestimado, devido à excessiva adiposidade secundária, difícil de discriminar de desenvolvimento glandular mamário verdadeiro [7].

A estatura e o peso devem ser determinados em todas as crianças, bem como a sua idade estatural, recorrendo a curvas adequadas e calculando o desvio-padrão da estatura e do peso para a idade cronológica.

O exame físico deve incluir também a avaliação de sinais específicos. A presença de manchas café-com-leite pode ser útil no diagnóstico da síndrome de McCune Albright (puberdade precoce independente de gonadotrofinas) ou de neurofibromatose.

A avaliação psicológica também pode ser incluída, um vez que algumas crianças desenvolvem níveis elevados de ansiedade [15].

Avaliação Hormonal

Os critérios bioquímicos para a confirmação diagnóstica de PPC variam na literatura mas baseiam-se essencialmente na resposta de LH durante o teste padrão de estimulação com GnRH [2].

Embora a sensibilidade do teste com GnRH não seja de 100%, este é, hoje em dia, a ferramenta mais utilizada no diagnóstico diferencial entre PPP e PPC. Existem inúmeros estudos que reportam valores de *cut-off* do pico de LH após o teste com GnRH, tendo sido verificado que níveis mais baixos de LH cursam com maior sensibilidade, enquanto que valores mais elevados aumentam a especificidade [15]. Valores de LH estimulado acima de 5 IU/L e/ou uma relação de LH/FSH estimulado acima de 0.66, durante o teste com GnRH, têm sido considerados respostas pubertárias [2].

O teste com estimulação de GnRH, requer um número elevado de amostras, é dispendioso e moroso. Com o objetivo de simplificar este teste, têm sido feitos estudos que visam reduzir o número de amostras necessárias para o diagnóstico definitivo. Tem sido ainda proposto como alternativa, a medição dos níveis basais de LH e de hormona folículo estimulante (FSH) e a utilização de um teste com uma única amostra de LH, após injeção subcutânea com leuprolide (análogo da GnRH) [4].

Com o propósito de diminuir o número de amostras necessárias para a obtenção de diagnóstico definitivo, foi feito um estudo retrospectivo, que avaliou os registos médicos de 166 raparigas que recorreram ao hospital por apresentarem sinais

pubertários precoces. Segundo os dados recolhidos, os níveis de LH medidos, numa amostra de sangue após estimulação com GnRH, aos 30 e aos 45 minutos, são suficientes para o diagnóstico de PPC, tendo diagnosticado com acuidade todas as raparigas. Este estudo determinou ainda, que uma única medição aos 45 minutos demonstrou ser adequada, apresentando validade para o diagnóstico de PPC, utilizando um valor de *cut-off* superior ou igual a 5 IU/ L [4].

Noutros estudos, o teste de estimulação de GnRH com uma única determinação de LH, obtida 30 [16] ou 40 [17] minutos após a estimulação, demonstrou ser adequado para avaliar raparigas com PPC, com elevada sensibilidade e especificidade, e tão fiável quanto o teste padrão [17].

Teste de estimulação com análogos da GnRH

Como alternativa para o diagnóstico de PPC, o teste com recurso a análogos da GnRH tem sido comparado ao teste padrão com GnRH. O teste com triptorelina (análogo da GnRH) demonstrou alta acuidade em diferenciar PPC de TP, revelando-se uma alternativa válida [18]. Noutro estudo, que avaliou a eficácia do teste de estimulação com outro análogo da GnRH, o acetato de leuprolide, este demonstrou ser eficaz na distinção entre raparigas pré-puberes e raparigas nos estadios iniciais da puberdade [19]. O pico de LH de 6 IU/ L, medido 60 minutos após a estimulação com o análogos da GnRH, demonstrou ser o melhor nível de *cut-off* para o diagnóstico [20].

Recentemente, na tentativa de determinar o tempo ótimo para uma única amostra, foi demonstrado que os níveis de LH após estimulação com leuprolide estiveram perto do máximo aos 30 minutos em raparigas com PPC, enquanto que nas formas não progressivas continuaram a aumentar [20].

Baixas concentrações basais de LH e de estradiol no soro, em raparigas que apresentam sinais físicos de PP, constituem um desafio diagnóstico. Nestas raparigas, a resposta de LH e de estradiol à estimulação pelo leuprolide foi capaz de prever corretamente a progressão pubertária [21].

LH e FSH basais, Estradiol

As flutuações diurnas dos níveis de gonadotrofinas, especialmente no início da puberdade, dificultam a avaliação dos níveis séricos basais. Os níveis de esteróides sexuais devem, por isso, ser determinados de manhã, com recurso a metodologias que possuam limites de deteção adaptados aos valores pediátricos. Apesar destas restrições, as raparigas com PPC apresentam geralmente níveis basais de LH acima de $+2.0$ SD, enquanto que as raparigas com TP e com início pubertário entre os 8 e os 9 anos apresentam níveis significativamente mais baixos [2].

Tem sido sugerida a utilização dos níveis de LH basal como alternativa ao teste padrão com estimulação de GnRH, visando uma diminuição dos custos e da morosidade. A utilização isolada dos níveis basais de LH para o diagnóstico de PPC não é, no entanto, aconselhada, já que apresenta baixa sensibilidade e especificidade [4].

Quando o nível de LH basal é superior a 1.5 IU/L, o diagnóstico de PPC pode ser confirmado em combinação com manifestações clínicas, sendo dispensável a realização de um teste de estimulação com GnRH [22]. Na prática, a não ser que os níveis de LH basal estejam significativamente elevados, é aconselhada a confirmação diagnóstica de puberdade precoce central progressiva com um teste de estimulação com GnRH, antes do início do tratamento [4,23].

Nas raparigas, os níveis séricos de estradiol são muito variáveis e possuem uma baixa sensibilidade para o diagnóstico de PP, não apresentando grande utilidade devido à larga sobreposição dos valores entre raparigas pré-pubescentes e pubescentes. No entanto, um valor de estradiol, medido ao acaso, dentro de intervalos pubertários (>73 pmol/ L), pode sugerir, com elevado grau de evidência, a existência de uma PPC progressiva. As raparigas com TP apresentaram níveis de estradiol superiores à média das raparigas da mesma idade, o que pode indicar que a puberdade pode já ter iniciado nestas raparigas, independentemente do resultado pré-pubertário no teste inicial de estimulação com GnRH, devendo, por isso, ser monitorizadas clinicamente [2]. Desta forma, um aumento significativo do estradiol acompanhado de uma LH basal e de uma FSH suprimidas, antes e após estimulação, sugere o diagnóstico de puberdade precoce periférica. Níveis muito elevados de estradiol geralmente traduzem a existência de um quisto ovárico ou de um tumor [15].

A medição dos níveis da FSH não apresenta utilidade diagnóstica, uma vez que, após estimulação com GnRH, os níveis séricos de FSH na puberdade precoce se sobrepõem aos achados em raparigas pré-pubescentes, não sendo possível diferenciar raparigas com PPC de raparigas pré-pubescentes [4,24].

Inibina B

A importância das inibinas no desenvolvimento pubertário só começou a ser caracterizada recentemente, com a distinção entre inibinas A e B. A inibina B é uma glicoproteína heterodimérica constituída por uma subunidade alfa ligada a uma subunidade beta-B, que é secretada nos folículos ováricos e nos testículos, possuindo um mecanismo de *feedback* negativo na secreção da FSH. O aumento da inibina B na

puberdade, é assim um sinal proeminente de maturação gonadal, tanto no sexo feminino como no masculino.

Na puberdade, um aumento progressivo dos níveis de inibina B ocorre concomitantemente com o aumento da produção de esteróides sexuais em ambos os géneros. Este aumento, deve-se maioritariamente à atividade gonadotrófica, sendo regulado por mecanismos parácrinos e autócrinos nas gónadas. Na raparigas com PPC, os níveis de inibina B estão de acordo com o estadió clínico de maturação, contrastando com presença de níveis normais ou diminuídos na síndrome de McCune-Albright [25]. Há ainda evidências de que um aumento no desenvolvimento folicular poderá preceder as alterações pubertárias.

O recurso à medição dos níveis basais de inibina B tem, desta forma, utilidade quando complementado com os níveis de LH basal, constituindo um método fiável para a identificação das formas progressivas de PPC [26].

Kisspeptina

O início da puberdade está dependente da secreção pulsátil de GnRH. O sistema de sinalização do recetor acoplado à proteína G (GPR54) da kisspeptina tem um papel importante na fisiologia da GnRH e na indução da puberdade. Pensa-se, por isso, que a PPC seja ativada por um aumento prematuro dos níveis de kisspeptina sérica [27]. Num estudo, os níveis de kisspeptina sérica foram significativamente superiores nas raparigas com PPC, comparativamente com os controlos, concluindo-se que a sua determinação é suscetível de ser usada no diagnóstico de PPC [28]. No entanto, há evidências da existência de uma sobreposição nos resultados entre raparigas pré-pubescentes e nos

estádios iniciais da puberdade, que limita o seu uso como única ferramenta diagnóstica [29].

Em suma, a utilização da LH basal é mais eficaz no diagnóstico de PPC comparativamente à taxa de LH/FSH e às concentrações séricas de FSH, estradiol, inibina B e kisspetina [22,23].

Velocidade de Crescimento

Uma avaliação precisa da velocidade de crescimento é necessária e recomendada para identificar as raparigas que requerem um seguimento com um teste de estimulação com GnRH, e quais as que necessitarão de tratamento com análogos da GnRH no futuro. Embora a sua aplicação na prática clínica apresente limitações, já que possui uma baixa sensibilidade como método de rastreio e demora 3 a 6 meses a ser obtida, pode ser útil para evitar testes desnecessários, uma vez que tem grande especificidade. Permite também decidir a altura apropriada para a realização do teste de estimulação com GnRH, durante o seguimento, especialmente em raparigas com resultado negativo no teste inicial [14].

A velocidade de crescimento constitui o fator preditivo mais significativo de um teste positivo no diagnóstico de PPC [4]. A idade óssea avançada e uma maior concentração de LH, FSH e estradiol, ao serem características dos doentes com PPC, também têm valor como fatores preditivos da doença [14].

Ecografia Pélvica e Mamária

A ecografia pélvica é considerada um exame não invasivo, rápido e fiável na avaliação dos genitais internos nas raparigas e está indicado na investigação de crianças com alterações pubertárias [1].

Recentemente, tem sido investigado o papel da ecografia pélvica na distinção entre raparigas normais e com PPC. As raparigas com TP e PbP apresentam parâmetros ecográficos semelhantes aos normais para as raparigas da mesma idade. Assim, a ecografia pélvica ajuda a diferenciar PP de TP e PbP, em raparigas que apresentam caracteres sexuais antes dos 8 anos de idade. No entanto, embora as medidas uterinas e ováricas sejam significativamente maiores em raparigas com PPC do que nos controlos, existe uma sobreposição entre os valores normais pré-pubertários e os valores nos estadios iniciais da puberdade [2].

A ecografia pélvica, com avaliação uterina e ovárica, pode melhorar o diagnóstico de PP não devendo, no entanto, ser utilizada isoladamente [30].

O comprimento uterino foi considerado por alguns autores, o melhor parâmetro para distinguir PPC de TP, com valores *cut-off* de 3.18 para raparigas até aos 6 anos de idade e 3.83 para raparigas entre os 6 e os 8 anos. [31] É no entanto, mais adequado utilizar a medida do diâmetro ântero-posterior do fundo uterino, uma vez que não é fácil determinar os limites entre o colo uterino e a vagina, quando é medido o comprimento, ou os limites entre o útero e os seus ligamentos, quando é medida a largura [31]. Para Badouraki *et al.*, o volume ovárico constituiu o melhor parâmetro para identificar PPC, com pontos de *cut-off* ótimos, corrigidos numa correspondência posterior, de 1.78 cm³, 1.96 cm³ e 2.69 cm³ para grupos de idades 0–6, 6–8 e >8–10 anos, respetivamente [5]. Estes valores, estão em concordância com o consenso recente, que reporta valores de

cut-off para o volume ovárico de 1.0 a 3.0 cm³. Infelizmente, a existência de uma variedade de intervalos descritos na literatura para o volume ovárico tem sido desapontadora [1].

Em suma, as raparigas com PPC apresentaram geralmente valores significativamente mais altos nas variáveis medidas através da ecografia pélvica, o que a torna um exame eficaz na complementação diagnóstica da patologia.

A avaliação mamária era, até agora, feita com recurso ao estadiamento de Tanner, ficando a ecografia mamária reservada para os casos de raparigas obesas, para confirmação da presença de tecido mamário. Mais recentemente a medição do volume mamário foi considerada uma ferramenta útil no diagnóstico de puberdade precoce, com um volume mamário ecográfico superior a 0.85 cm³ a ser considerado fortemente preditivo da existência de uma puberdade precoce rapidamente progressiva [3].

Ressonância Magnética Cerebral

A PPC, embora seja mais frequentemente idiopática, pode resultar de lesões cerebrais orgânicas (PPCO), que são eficazmente avaliadas com recurso a uma ressonância magnética cerebral. Estas, são mais frequentes no rapaz e correspondem principalmente a hamartomas hipotalâmicos, gliomas óticos, astrocitomas, tumores da glândula pineal, encefalite, hidrocefalia, neurofibromatose e a lesões prévias do sistema nervoso central [8].

Está indicada, de acordo com recomendações existentes, a realização de uma ressonância magnética cerebral, em todas os rapazes e raparigas com PPC, embora seja controverso nas que iniciem um desenvolvimento pubertário progressivo acima dos 6 anos de idade [1]. Na verdade, recentemente, foi colocada a hipótese de alterar estas

recomendações, considerando apenas a realização da ressonância magnética cerebral em raparigas que desenvolvam PPC antes dos 6 anos. No entanto, um estudo de coorte efetuado num único centro avaliou 229 raparigas com sinais prematuros de puberdade ou puberdade precoce e considerou errado alterar as recomendações existentes, uma vez que foi detetada uma elevada frequência de raparigas com PP, entre o 6 e os 8 anos, que apresentavam uma ressonância magnética cerebral com alterações de significado clínico. De salientar que, 13 das 208 raparigas (6.3%) com PPC, e sem sinais de envolvimento neurológico, apresentaram uma ressonância magnética alterada, com associação causal à PPC. [8] O seguimento clínico é, por isso, imprescindível antes de uma decisão.

Até à data, não foram identificados preditores clínicos ou bioquímicos de uma ressonância magnética cerebral patológica, embora uma rápida progressão pubertária, níveis altos de estradiol e uma idade mais jovem sejam considerados fatores que, possivelmente, estarão associados a um risco aumentado da existência de anomalias cerebrais na rapariga [8].

INDICAÇÕES PARA TRATAMENTO

A principal preocupação na PP prende-se com a existência de alguma condição associada. Neoplasias do sistema nervoso central e gonadais têm de ser definitivamente excluídas. A estatura constitui a segunda preocupação, uma vez que a puberdade precoce motiva aceleração do crescimento e da maturação óssea e, conseqüentemente, a uma diminuição, não desejável, da estatura final [15].

Existe falta de critérios absolutos para identificar as raparigas com PPC idiopática que beneficiarão de um tratamento com análogos da GnRH. Os critérios

devem ter por base uma avaliação cuidadosa da progressão pubertária, maturação óssea e velocidade de crescimento [6]. As principais razões que levam a considerar o tratamento da PPC incluem a preservação da estatura-alvo, e evitar a menarca precoce e as perturbações psicológicas inerentes [1].

Crítérios Antropométricos

A perda de estatura em crianças com PPC é, em média, de 20 cm no rapaz e 12 cm na rapariga. O problema da preservação da estatura final é particularmente relevante em raparigas com menos de 6 anos de idade. Nestas, o bloqueio da libertação de gonadotrofinas e a consequente supressão da libertação dos esteróides sexuais, são capazes de prevenir, ou até recuperar a perda de estatura. As raparigas entre os 6 e os 8 anos de idade formam um grupo mais heterogéneo. As que apresentem uma puberdade rapidamente progressiva podem beneficiar do tratamento. No entanto, algumas, com puberdade lentamente progressiva, alcançam uma estatura normal sem necessidade de tratamento. O tratamento de raparigas com uma estatura final prevista superior a 155 cm e mais de 8 anos de idade não está indicado por regra, quando a estatura é a preocupação, uma vez que não demonstrou ter utilidade no ganho da estatura final [32].

É necessária, então, uma avaliação cuidadosa e urgente, uma vez que quanto menor o tempo entre o início do desenvolvimento da PPC e o início do tratamento, maior o ganho em relação à estatura prevista [6,32].

O controle da progressão pubertária está ainda indicado na prevenção de problemas psicossociais, reduzindo o grau de ansiedade da criança e dos familiares e o risco de abuso sexual [15].

Um estudo desenvolveu modelos para prever a diferença entre a estatura final e a estatura-alvo em raparigas com PPC idiopática, com o objetivo de identificar as raparigas que podem não ser tratadas, desde que adequadamente monitorizadas, sem riscos adicionais para a sua estatura final. Grande diferença entre a estatura no início da avaliação e a estatura-alvo está associada a maior estatura final, tanto em raparigas tratadas como nas não tratadas. Pequenas diferenças entre a estatura na avaliação inicial e a estatura final prevista estão associadas a maior estatura final, em raparigas tratadas. A existência de relação LH / FSH mais baixa está associada a maior estatura final, em raparigas não tratadas. Estas, por conseguinte, apenas terão indicação para tratamento se apresentarem um avanço da idade óssea superior a 2 anos [6].

Antecipação do Tempo da Menarca

Outro fator a considerar na decisão terapêutica é a preocupação dos pais e o seu receio de que as filhas não sejam capazes de lidar com o stresse inerente a menarca precoce. Nestes casos, o tratamento é considerado pelos pais como uma forma de evitar o problema, principalmente quando a criança é imatura ou apresenta um atraso no desenvolvimento. No entanto, ainda não existem estudos que analisem o stresse emocional associado a menarca precoce. Esta questão é importante também em termos práticos .

Na maioria das raparigas, o intervalo entre a telarca e a menarca é de 2 a 3 anos. Isto permite identificar com alguma segurança as crianças que desenvolverão menarca antes dos 9 anos de idade, a quem estará mais indicada a supressão gonadal e o consequente adiamento do desenvolvimento pubertário [15].

TRATAMENTO

Preparações/ Regimes Terapêuticos Disponíveis

A interrupção da maturação sexual até à idade normal de desenvolvimento pubertário, com regressão e estabilização dos caracteres sexuais secundários, bem como a supressão da aceleração na maturação óssea, pode prevenir o desenvolvimento de problemas emocionais nas crianças e aliviar a ansiedade parental, atrasando o início da atividade sexual e prevenindo a gravidez e o abuso sexual [15].

O tratamento clássico para a PPC tem por base os análogos da GnRH. Estes fármacos exercem uma ação constante sobre os seus recetores, inibindo o carácter pulsátil da GnRH endógena. A ausência de estimulação pulsátil de GnRH leva à supressão da produção hipofisária de gonadotrofinas.

Existem vários análogos da GnRH disponíveis e todos são eficazes na supressão pubertária, apesar das diferentes formas de administração, das doses e da duração de ação [33]. A dose ótima para a obtenção de uma supressão hormonal é desconhecida, especialmente em doentes que apresentam maior peso [34]. As preparações de ação prolongada são preferíveis, já que permitem uma maior adesão do doente à terapêutica, melhorando significativamente os resultados a curto e longo prazo nas raparigas afetadas pela PPC, sem relatos de efeitos secundários de relevo a curto e longo prazo [35].

As injeções mensais demonstraram capacidade de suprimir eficazmente o eixo gonadotrófico, na maioria das crianças. No entanto, nalgumas crianças, são necessárias maiores doses ou injeções mais frequentes [34]. Formulações trimestrais e anuais de ação prolongada de análogos da GnRH estão disponíveis atualmente para o tratamento

da PPC. As formulações trimestrais disponíveis incluem a goserelina na dose de 10.8mg, a triptorelina na dose de 11.25mg, e o leuprolide nas doses de 11.25mg, 22.5mg e 30mg (Tabela 1).

Tabela 1- Formulações de ação prolongada de análogos da GnRH disponíveis para o tratamento da PPC.

Formulação	Dose
<i>Goserelina</i>	3.6 mg/mês 10.8 mg/ 3 meses
<i>Leuprolide</i>	3.75 mg ou 7.5 mg/ mês 11.25, 22.5 ou 30mg/ 3 meses
<i>Triptorelina</i>	3.75 mg/ mês 11.25mg/ 3 meses
<i>Histrelina (implante)</i>	50 mg/ ano

Três estudos recentes avaliaram a eficácia das diferentes doses de acetato de leuprolide. Mericq *et al.* comparou, durante um ano, as doses de 7.5mg/m, 11.25mg/3m e 22.5mg/3m de acetato de leuprolide, concluindo que, apesar de, após 12 meses, todos os doentes apresentarem uma supressão eficaz da LH (<2 IU/ L), esta supressão ocorre mais cedo na formulação de 22.5mg/3meses [34]. Estes resultados foram, recentemente, corroborados por Fuld *et al.*, que identificou que doses mais altas oferecem uma supressão mais eficaz, com manutenção de níveis de LH e FSH inferiores a outras doses [36]. Num terceiro estudo, com as doses de 11.25mg e 30mg trimestrais, também foi

demonstrado que quanto maior a dose, mais consistente é a supressão do eixo hipotálamo-hipofisário-gonadal [35].

. Os autores não detetaram diferenças no que respeita a velocidade de crescimento e a progressão da idade óssea, e concluíram que todas as formulações de acetato de leuprolide são eficazes na supressão pubertária, embora possa ser necessária, nalgumas circunstâncias, a administração de doses mais elevadas [34-36].

No que respeita as diferenças entre os diferentes análogos da GnRH, a triptorelina, na dose trimestral de 11.25mg, revelou ser mais eficaz na supressão pubertária, com a velocidade de crescimento, a FSH e os esteróides sexuais reduzidos para valores pré-pubertários, desde a primeira administração, quando comparada com os outros análogos da GnRH, em doses semelhantes [37].

Na prática, os Estados Unidos recomendam iniciar o tratamento com uma dose mensal de 7.5-15mg ou de 11.5mg, cada 3 meses, enquanto que na Europa o tratamento é iniciado com uma dose inferior, de 3.75mg mensais, instituindo-se, posteriormente, a dose trimestral de 11.25mg. Segundo Lee et al., a dose mensal de 7.5mg é mais eficaz em suprimir o eixo hipotálamo-hipofisário-gonadal, quando comparada com as outras doses, embora não tenham sido detetadas diferenças nos níveis de esteróides sexuais [35].

Em suma, são necessários estudos mais longos para determinar as diferenças entre as preparações, no que respeita a supressão clínica do desenvolvimento pubertário, o avanço da idade óssea e os resultados na estatura final.

Histrelina

Embora o tratamento com análogos da GnRH ofereça uma supressão geralmente eficaz dos parâmetros clínicos e laboratoriais da puberdade, as injeções são dolorosas e implicam visitas clínicas frequentes.

Recentemente, foi iniciado um novo tratamento da PPC com recurso a um implante subcutâneo de histrelina que liberta o análogo da GnRH numa média de 65 microgramas por dia, durante um ano. O implante de histrelina foi inicialmente desenvolvido para o tratamento de cancro da próstata, mas tem provado, em estudos, a sua eficácia e aplicabilidade na supressão pubertária. No entanto, ainda não se encontra disponível em Portugal para o tratamento da PPC [38,39].

O implante de histrelina, tendo em conta as taxas de libertação estabelecidas, contém medicação suficiente para durar até 2 anos. Em 2007 foi feito o estudo do tratamento em larga escala de 36 crianças (33 raparigas e 3 rapazes, 20 *naive* e 16 tratadas previamente com leuprolide de ação prolongada), que concluiu que o implante subcutâneo de histrelina suprime eficazmente o pico de LH e os níveis de esteroides sexuais, mantendo essa supressão durante um ano em crianças com PPC. No espaço de um mês, todos os doentes apresentaram um pico de LH, após estimulação com acetato de leuprolide, suprimido, com menos de 4 IU/ L e durante o resto do estudo, inferior a 2 IU/ L. Metade dos pacientes reportaram uma reação moderada no local de implantação, que resolveu dentro de 1 a 2 semanas. Não se verificaram extrusões do implante, no entanto, foram registados sete casos em que o implante se partiu durante a sua extração [38].

Um estudo recente com 32 crianças tratadas para PPC com um implante de histrelina, pôs a hipótese de colocar o implante durante 2 anos, em vez dos habituais 12

meses, e concluiu que esta abordagem é segura e eficaz. A colocação de um único implante de histrelina durante dois anos oferece uma supressão pubertária equivalente à supressão obtida com um implante de histrelina durante um ano. Isto poderá reduzir os custos e o número de intervenções para a sua colocação [39].

Apesar da eficácia clínica do implante de histrelina e de ser, no geral, bem tolerado e não ter efeitos adversos significativos reportados, o tratamento apresenta algumas limitações. Requer a intervenção de um cirurgião e, em crianças mais jovens, é necessário alguma sedação. No entanto, para a maioria dos pais, estas são limitações contornáveis, já que permitem evitar a necessidade das injeções mensais ou trimestrais [6].

Concluindo, a escolha da preparação deve ser individualizada, dependendo do doente, da experiência do médico e da aprovação e disponibilidade no mercado. Uma dose adequada é importante para a obtenção de um resultado ótimo.

Terapia Combinada

É controversa a associação de análogos da GnRH com hormona do crescimento (GH), 0.15 U/Kg/d, para efeitos de manutenção do potencial estatural, nas crianças com puberdade precoce, que apresentem uma desaceleração acentuada da velocidade de crescimento durante o tratamento [40].

Um estudo recente concluiu, ainda, no que respeita a terapia combinada, que o tratamento com análogos da GnRH, associado à oxandrolona (0.06 mg/ kg.d oral), um androgénio não aromatizável, pode ser útil no subgrupo de pacientes com puberdade precoce que apresentem redução significativa da estatura final prevista. Neste estudo, a

estatura final média foi 7.8 cm superior à prevista no início do tratamento e 4.5 cm superior à estatura final atingida pelo grupo controlo [41].

Apesar dos resultados encorajadores da associação de análogos da GnRH à GH ou à oxandrolona, aparentemente, é necessário identificar melhor os pacientes que realmente possam beneficiar destas terapêuticas [40,41].

MONITORIZAÇÃO DA SUPRESSÃO

Avaliação Hormonal

O teste de estimulação com GnRH é considerado o teste padrão para a avaliação da eficácia da supressão pubertária, na monitorização do tratamento com análogos da GnRH em crianças com PPC, e utiliza, idealmente, os níveis de gonadotrofinas, uma vez que o estradiol é difícil de medir quando apresenta níveis baixos.

No entanto, dado que este teste é consideravelmente dispendioso, moroso e desconfortável para os doentes, um estudo recente, objetivou simplificar este procedimento. Foi efetuada a análise da supressão pubertária em 270 raparigas diagnosticadas com PPC e tratadas com análogos da GnRH. Foi considerado existir uma supressão adequada para valores de LH <2 IU/ L medido 20 minutos após a estimulação com GnRH, com 100% de sensibilidade e especificidade. Concluindo-se que uma única amostra de LH 20 minutos após uma administração de GnRH pode ser usada para monitorização do tratamento da PPC.

A determinação de LH basal é especulada como uma hipótese de simplificar a monitorização da eficácia do tratamento para a PPC e tem ganhado popularidade. No

entanto, foi demonstrado estar associada a uma baixa sensibilidade e especificidade, não sendo por isso um procedimento recomendado como critério isolado na avaliação da supressão pubertária. Valores inferiores a 0.3 IU/ L foram considerados uma exceção, ao corresponderem a um alto valor preditivo negativo (96.4%).

Em suma, a determinação de LH basal pode ser usada como exame de rastreio mas, no caso da existência de valores iguais ou superiores a 0.3 IU/ L, deve ser efetuado o teste de GnRH para verificar a necessidade de ajuste da dose [17].

Na monitorização da supressão pubertária durante o tratamento, recentemente instituído, com recurso a um implante de histrelina, a utilização dos níveis de LH basal revelou não ser de todo apropriada, falhando frequentemente em demonstrar a supressão pubertária quando existente. Para a monitorização do tratamento com um implante de histrelina é, por isso, aconselhada a realização com testes de estimulação com análogos da GnRH [42].

Demirbilek *et al.* procurou, como alternativa, analisar a validade da utilização de uma única amostra de LH, obtida 90 minutos após a administração de um análogo da GnRH (leuprolide), na avaliação da supressão pubertária durante o tratamento da PPC. Houve uma correlação positiva entre o pico de LH durante o teste padrão de estimulação com GnRH e o nível de LH medido após a injeção com leuprolide. A supressão pubertária foi considerada existente para valores de LH iguais ou inferiores a 2.5 mIU/ ml, com uma especificidade de 100% e uma sensibilidade de 88%. No entanto, o teste com apenas uma medição de LH, 90 minutos após injeção com um análogo da GnRH, pode não ser capaz de demonstrar a supressão pubertária nalguns casos (1/9), em comparação com o teste padrão de estimulação com GnRH. Assim, aos pacientes que aparentam não estar adequadamente suprimidos é aconselhada a

reavaliação com o teste padrão de estimulação com GnRH, para posteriormente ajustar adequadamente a dose [43].

Outro estudo, especulou a hipótese de uma determinação de LH, 3 horas após a administração da dose trimestral de 11.25 mg intramuscular de leuprolide de ação prolongada, ser eficaz na monitorização da supressão pubertária em raparigas com PPC, comparativamente com o teste de estimulação com leuprolide subcutâneo, com resultados positivos [44].

Os níveis de kisspeptina constituem um parâmetro com valor na avaliação da eficácia do tratamento da PPC [45].

Ecografia Pélvica

Atualmente não existem critérios para a monitorização da supressão durante o tratamento da PPC com análogos da GnRH.

A ecografia pélvica constitui um recurso válido para avaliar a supressão do eixo hipotálamo-hipofisário-gonadal, sendo que, na sua utilização, é recomendada uma abordagem individualizada, comparando medidas ao longo do tratamento.

Num estudo prospetivo recente, foi efetuada uma avaliação com recurso a ecografia pélvica, em 31 raparigas com PPC, antes de iniciarem e após 3 e 6 meses de terapêutica com análogos da GnRH, aquando do último tratamento e após a descontinuação. Os parâmetros uterinos e a ausência de eco endometrial revelaram ser melhores indicadores de uma supressão adequada quando comparados com os parâmetros ováricos [2,46].

A comparação de medidas ecográficas, no decurso do tratamento de raparigas com PPC, deve ser individualizada de forma a constituir um método eficaz para a avaliação da supressão do eixo hipotálamo-hipofisário-gonadal [2,3].

EFEITOS DO TRATAMENTO

Na Estatura Final

Durante o tratamento, a velocidade de crescimento diminui progressivamente e atinge a taxa normal para a idade cronológica durante o primeiro ou segundo anos de terapêutica. Paralelamente, há uma diminuição da maturação óssea. Apesar da diminuição da velocidade de crescimento, a normalização progressiva da idade óssea produz um aumento na estatura final prevista. No entanto, os valores de estatura prevista obtidos durante o tratamento são, frequentemente, sobrestimados comparativamente com a estatura atingida pelo doente [47].

A variação nos resultados relativos à altura das raparigas tratadas para a PPC, verificada nos estudos, pode dever-se em parte à inexistência de um seguimento completo, à falta de grupos de controlo adequados, aos métodos de previsão da estatura e à inconstância da definição da estatura final.

O tratamento com análogos da GnRH de raparigas com PPC está, em geral, associado ao atingimento da estatura final prevista [48]. Muitas raparigas atingem inclusive uma estatura igual à média da população normal [32]. No entanto, o benefício deste tratamento no ganho e manutenção do potencial da estatura é mais observado nas raparigas que desenvolveram o início pubertário antes dos 6 anos de idade [1]. Outros fatores associados a melhores efeitos na estatura, com o tratamento, incluem um menor

intervalo entre o início da PPC e o tratamento, uma maior duração deste, e uma maior estatura e estatura final prevista no início da avaliação [6]. A eficácia do tratamento com análogos da GnRH em melhorar a estatura final nas formas lentamente progressivas de PPC é duvidosa [49]. Quanto à terapêutica prolongada com análogos da GnRH, esta tem um efeito benéfico modesto no ganho de estatura final em raparigas com PPC [50].

Uma maior supressão de LH pode melhorar o resultado em termos de estatura em raparigas tratadas para a PPC com análogos da GnRH. O grau de supressão alcançado é individualizado e não está necessariamente relacionado com a dose absoluta [51]. No entanto, há evidências em alguns estudos, de variação no ganho de altura dentro das opções terapêuticas com análogos da GnRH. Raparigas tratadas com triptorelina apresentaram uma estatura final cerca de 3 cm superior à obtida com o tratamento com o leuprolide, após 24 meses [49].

No IMC

Existe alguma preocupação relativa à possibilidade do tratamento com análogos da GnRH afetar o índice da massa corporal (IMC), em crianças com PPC.

Segundo um consenso de 2008, embora no início do tratamento esteja presente frequentemente um IMC acima da média, o tratamento prolongado com análogos da GnRH não parece agravar ou causar obesidade [1], já que a supressão efetuada pelos análogos da GnRH não aumentou a sua prevalência [52].

No entanto, estudos recentes vieram constatar que o tratamento com análogos da GnRH pode causar obesidade central, apesar de não estar associado a alterações significativas do IMC [13,53,54,40].

Foi ainda demonstrado, por Wolters *et al.*, que as alterações no peso, verificadas com o tratamento da PPC, são dependentes do IMC da criança aquando do diagnóstico, sendo que, crianças obesas não aparentam ter um risco acrescido de agravar o seu IMC com a terapêutica. Neste estudo, durante, no final e 6 meses após o tratamento da PPC com análogos da GnRH, as crianças com excesso de peso prévio não apresentaram alterações no seu IMC, enquanto que as que tinham previamente um peso normal, aumentaram significativamente o seu IMC, verificando-se que o ganho de peso corporal máximo foi observado aos 6 meses [55]. Mais recentemente, Karamizadeh *et al.* avaliou apenas crianças com um IMC normal, sendo que nestas, um maior aumento de peso corporal, com o tratamento, estava associado a IMCs mais elevados aquando do diagnóstico [54].

Em suma, a variedade encontrada nos estudos existentes, relativa ao peso dos indivíduos selecionados e à duração do seguimento, após o tratamento com análogos da GnRH, não permite ainda estabelecer conclusões baseadas na evidência acerca dos efeitos deste, no IMC e no aumento do peso corporal, nas crianças diagnosticadas com PPC.

As alterações metabólicas verificadas com o tratamento da PPC, têm levantado a hipótese de este despoletar o desenvolvimento de uma síndrome metabólica. No entanto, apesar de Karamizadeh *et al.* comprovar a existência de alterações metabólicas derivadas da terapêutica com análogos da GnRH, estas não preenchem todos os critérios desta síndrome. Neste estudo, verificou-se um aumento do peso corporal, do IMC e do diâmetro da cintura, e uma hipertrigliceridémia, sem alteração da HDL, 6 meses após o tratamento. [54]

No geral, as raparigas diagnosticadas com PPC apresentam pior perfil metabólico, que se deteriora ainda mais após a supressão gonadal, obtida com o

tratamento com análogos da GnRH [48,53]. Este, embora não provoque efeitos negativos a longo prazo no IMC, pode aumentar a percentagem total de massa gorda nestas crianças, sugerindo-se, por isso, a monitorização da sua composição corporal até à idade adulta [56].

Na Densidade Mineral Óssea

Existe uma grande preocupação e debate acerca dos efeitos, na densidade mineral óssea, do tratamento da PPC com agonistas da GnRH.

A massa óssea, em indivíduos normais, aumenta durante a infância e mais intensamente no início da adolescência, observando-se uma desaceleração no final da adolescência até que seja atingido o pico de massa óssea (PMO). A magnitude do PMO alcançado depende, não só de fatores genéticos [57], mas também da ingestão de cálcio, alterações no tempo de início pubertário, deficiência hormonal ou tratamentos farmacológicos, e fatores ambientais e atividade física. Os esteróides sexuais e os fatores de crescimento desempenham um papel fulcral nas variações da curva de densidade mineral óssea. Em circunstâncias normais, a produção de gonadotrofinas nas mulheres leva ao aumento da conversão de androstenediona e de testosterona em estrogénios, resultando numa aceleração do crescimento, da maturação óssea e da fusão das epífises [58].

O aumento de massa óssea verificado durante a puberdade é essencialmente devido ao papel dos estrogénios na maturação e mineralização óssea. O efeito hipoestrogénico do tratamento com análogos da GnRH, por supressão da secreção de gonadotrofinas e redução dos níveis de esteróides sexuais, levanta preocupações acerca

da possível redução de massa óssea nos doentes sob tratamento, durante o desenvolvimento pubertário.

Os doentes com puberdade precoce não-tratados, ou antes do tratamento, apresentam uma densidade mineral óssea da coluna vertebral elevada para a sua idade cronológica, quando comparadas com raparigas pré-pubertárias, mas apropriada para o avanço da idade óssea.

Embora esteja demonstrada a redução da densidade mineral óssea durante o tratamento com análogos da GnRH no tratamento da PPC, este não parece prejudicar o atingimento de um pico de massa óssea normal quando é alcançada a estatura final. Na literatura, no entanto, existem relatos contraditórios, possivelmente motivados pela existência de grupos de estudo heterogêneos, com ambos os sexos ou que não compreendem apenas crianças com PPC idiopática [59].

Num estudo de Antoniazzi *et al.*, após o tratamento, foi possível recuperar a densidade mineral óssea e atingir um pico de massa óssea normal. Neste estudo, após 12 meses de tratamento, a massa óssea na coluna lombar, mas não no rádio, diminuiu significativamente, sugerindo que a primeira consequência da administração de análogos da GnRH seja a supressão da formação de osso [58]. Estes dados são corroborados por um estudo coreano recente, que avaliou a densidade mineral óssea de 121 raparigas coreanas com puberdade precoce, antes e um ano após o tratamento com análogos da GnRH, concluindo que a supressão efetuada pelos análogos da GnRH não reverteu a progressão da aquisição de massa óssea [52].

Uma das limitações destes estudos era a inexistência de uma avaliação durante um tratamento mais prolongado. Um estudo recente, avaliou as alterações na densidade mineral óssea em 195 raparigas coreanas com PPC, tratadas com análogos da GnRH, 39 das quais, tratadas por mais de 3 anos. E concluiu que o tratamento com agonistas da

GnRH, em raparigas com PPC, durante 3 anos, não afeta negativamente a aquisição de massa óssea e que pode ser eficazmente iniciado em raparigas com PPC desde cedo [59].

Em suma, embora a densidade mineral óssea possa diminuir durante a administração de análogos da GnRH, a maioria dos estudos demonstraram não existir dano para a densidade mineral óssea durante e depois do tratamento da PPC, não parecendo haver efeitos negativos na aquisição de massa óssea [52].

Antoniazzi *et al.* avaliou igualmente o papel da suplementação de cálcio na recuperação dos níveis de massa óssea após o tratamento da PPC. A suplementação com cálcio, desde o início do tratamento, revelou ser eficaz na melhoria dos níveis densitométricos ósseos e pode promover a obtenção de um melhor pico de massa óssea. No entanto, uma das limitações do estudo prende-se com o fato do pico de massa óssea só ser alcançado numa fase da vida mais tardia e não quando é atingida a estatura final. Ou seja, esta avaliação deverá ser feita novamente entre os 20 e os 30 anos de idade [58].

Existem casos reportados de crianças que desenvolveram deslizamento epifisário da cabeça femoral pouco depois da suspensão do tratamento com análogos da GnRH. Park *et al.* sugere que uma falta de exposição adequada às hormonas sexuais, num período crítico da formação óssea, pode resultar num enfraquecimento da epífise, que fica assim suscetível ao deslizamento [60].

Outros Efeitos

A disfunção neuro-endócrina presente na doentes com PPC persiste até à idade adulta, verificando-se um aumento da taxa de hiperandrogenismo clínico.

Quanto a aspetos psicossociais verificou-se que o estado civil e o grau de educação não são afetados pela PPC [61].

Na Função Reprodutora

O tratamento da PPC com análogos da GnRH levanta questões acerca das possíveis consequências a longo prazo no que respeita a função reprodutora.

Para avaliar os efeitos na reprodução do tratamento para a PPC, um estudo efetuou o seguimento de longa duração de 47 mulheres com PPC. Destas, 33 foram tratadas com GnRH e 14 não receberam tratamento. Foram medidas a regularidade dos ciclos menstruais e as taxas de gravidez e nados-vivos. Não se verificaram diferenças entre os grupos relativamente às irregularidades menstruais, dismenorrea significativa, número de gravidezes ou evolução destas. Concluindo-se não haver comprometimento da função reprodutora após o tratamento da PPC com análogos da GnRH [62].

Outro estudo adianta a possibilidade do tratamento da PPC com análogos da GnRH poder exercer um efeito protetor da fertilidade, uma vez que os problemas de fertilidade foram significativamente mais prevalentes nas não-tratadas [61].

Risco de Síndrome de Ovário Poliquístico

Uma das principais preocupações inerentes ao tratamento da PPC com recurso a análogos da GnRH prende-se com a possibilidade de poder estar relacionado com o aumento do risco de desenvolver a síndrome de ovário poliquístico. Esta, é uma endocrinopatia heterogénea, caracterizada pela libertação anormal de gonadotrofinas e desregulação da esteroidogénese. Mulheres com síndrome de ovário poliquístico têm

um risco aumentado de desenvolver disfunções cardiometabólicas e infertilidade. O aumento da prevalência da síndrome de ovário poliquístico em raparigas tratadas para a PPC, em comparação com raparigas com puberdade normal, é relatado em vários estudos [1,48].

Num estudo, foram selecionadas 46 mulheres diagnosticadas com PPC idiopática e previamente tratadas com análogos da GnRH. Foram avaliadas com uma idade média de 18.1 ± 3.0 anos e tinham tido uma idade na menarca de 12.2 ± 0.93 anos. Os materiais e métodos incluíram uma entrevista estruturada, o exame físico, avaliação laboratorial, registo diário do padrão menstrual e a realização de uma ecografia pélvica durante o início da fase folicular do ciclo menstrual. A prevalência da síndrome de ovário poliquístico foi de 32% usando os critérios de Rotterdam,¹ suportando a hipótese do tratamento com análogos da GnRH funcionar como fator de risco independente para o desenvolvimento da síndrome já desde a adolescência. Analisando os dados relativos ao peso à nascença, IMC na altura do diagnóstico e idade de início da telarca ou pubarca, não foi possível identificar fatores preditivos para o desenvolvimento da síndrome de ovário poliquístico [63].

Hemorragia Uterina

A hemorragia uterina é comum após o início do tratamento com análogos da GnRH, em raparigas pré-menarca com PPC, apresentando uma incidência de cerca de

¹ Critérios de Rotterdam¹ - 2 de 3 critérios presentes: oligo ou anovulação; sinais clínicos ou bioquímicos de hiperandrogenismo; ovários poliquísticos e exclusão de outras patologias.

15%. Este pode ser massivo e recorrente. No entanto, a maioria dos episódios resolve espontaneamente e não necessita de tratamento.

A doente e a família devem ser cuidadosamente aconselhadas antes de ser iniciado o tratamento para evitar preocupações desnecessárias e assegurar uma melhor adesão à terapêutica [64].

Com o intuito de diminuir a incidência destes episódios de hemorragia transitória, foi feito um estudo que visava avaliar a ação do acetato de cyproterona quando coadministrado com o análogo da GnRH. Concluiu-se que a coadministração de análogos da GnRH com acetato de cyproterona não diminuiu significativamente esta situação [65].

DESCONTINUAÇÃO/ DURAÇÃO do TRATAMENTO

O *Consensus Conference Group* sugere que a descontinuação do tratamento em raparigas com uma idade óssea correspondente a 11.5 anos pode levar a uma melhor densidade mineral óssea [1].

Num estudo realizado por Nabhan *et al.*, o crescimento de 26 raparigas com PPC, após a descontinuação do tratamento com análogos da GnRH, foi variável e normalmente melhor do que o esperado. A idade óssea e a idade cronológica, no final da terapêutica, foram consideradas fatores determinantes, explicando cerca de 60% do crescimento observado após a descontinuação do tratamento com análogos da GnRH.

A falta de previsibilidade do crescimento após a descontinuação da terapêutica sugere que a decisão de parar o tratamento deve ser individualizada, com consideração da idade cronológica, idade óssea e perfil psicológico, bem como do desejo da criança e da família [66].

Após a descontinuação terapêutica com leuprolide, a maioria das raparigas recupera os níveis hormonais pubertários dentro de 6 meses e a média de surgimento da menarca é de 1.5 anos após o fim do tratamento, variando entre 2 a 61 meses [62].

A recuperação para níveis pubertários também é verificada após a descontinuação da terapêutica com o implante de histrelina. Um estudo de 2014 avaliou o tempo até à menarca em raparigas e o aumento do volume testicular em rapazes após a remoção do implante de histrelina. Todos os rapazes desenvolveram espontaneamente um aumento testicular no espaço de um ano. Nas raparigas, uma maior idade à data da remoção correspondeu ao desenvolvimento mais precoce da menarca [67]. O implante de histrelina, após a descontinuação da terapêutica, conduziu ao surgimento da menarca dentro de 9.3 ± 1.5 meses, cerca de 7 meses mais cedo do que o verificado após o fim do tratamento com triptorelina, não tendo sido, no entanto, descritas diferenças nos resultados relativos à estatura final e ao IMC entre as duas modalidades de tratamento [68].

A subunidade-alfa livre (FAS) gonadotrófica é o indicador mais sensível da recuperação gonadotrófica, após a descontinuação terapêutica. Aumenta rapidamente após a administração de análogos da GnRH e mantém-se estável durante todo o tratamento, no fim o qual, retorna para valores normais no espaço de uma semana.

Num estudo, a concentração sérica da subunidade-alfa livre diminuiu de 1.02 ± 0.29 para 0.31 ± 0.12 ng/mL (normal ≤ 0.6 para raparigas pré-pubertárias), uma semana após a remoção do implante de histrelina. Nos casos em que o implante é quebrado aquando da sua remoção, a medição da FAS revela-se particularmente útil para avaliar se o implante foi totalmente removido, dispensando a realização de estudos de imagem [69].

DISCUSSÃO/ CONCLUSÃO

O aumento da incidência da PPC observado nas últimas décadas, provavelmente devido à existência de melhor capacidade diagnóstica, motivou o aumento significativo da investigação, tornando oportuna uma atualização da informação e das conclusões obtidas pelos estudos mais recentes.

Os avanços no tratamento da PP permitiram o aumento da sua eficácia, com a supressão completa do desenvolvimento pubertário, permitindo melhorar a *compliance* e mantendo o potencial estatural. No entanto, apesar de existir uma quantidade razoável de estudos sobre a utilização de análogos da GnRH no tratamento de crianças com PPC, poucos são os que são randomizados e duplamente cegos, tornando difícil a instituição de critérios e recomendações baseados na evidência.

As raparigas com PPC evolutiva antes dos 6 anos de idade, são as que mais beneficiam do tratamento com análogos da GnRH. A decisão de iniciar a terapêutica posteriormente, deverá ser individualizada já que existem ainda poucos dados acerca dos seus efeitos, a longo prazo. Estabelecido o diagnóstico de PPC, a preservação da estatura-alvo e as perturbações psicológicas inerentes à PP e à menarca precoce constituem os principais critérios para o início da terapêutica.

O tratamento da PPC é classicamente feito com recurso a análogos da GnRH. Atualmente estão disponíveis diversas formulações com elevado nível de eficácia. A escolha do melhor tratamento está dependente da experiência do médico tendo em conta a preferência do doente e da família. As formulações trimestrais de análogos da GnRH, de ação prolongada, são tão eficazes, como as formulações mensais, embora nem sempre seja alcançada uma supressão gonadotrófica completa. O implante subcutâneo de histrelina constitui o mais recente recurso terapêutico, embora ainda em fase de

estudo, oferecendo uma supressão pubertária eficaz, no mínimo, durante 12 meses, havendo evidências de que poderá ser mantido durante 24 meses, sem repercussões negativas e com resultados equiparáveis. Os análogos da GnRH são, geralmente, bem tolerados em crianças e adolescentes.

A associação de GH ou de oxandrolona ao tratamento com análogos da GnRH não está recomendada como rotina, sendo necessário identificar melhor os pacientes que realmente possam beneficiar destas terapêuticas.

No geral, as raparigas diagnosticadas com PPC apresentam pior perfil metabólico, que se deteriora ainda mais após o tratamento com análogos da GnRH. Este, apesar de não estar associado a alterações significativas do IMC, pode causar obesidade central, sugerindo-se, por isso, a monitorização da composição corporal até à idade adulta. A maioria dos estudos demonstraram não existir efeitos negativos na aquisição de massa óssea durante e depois do tratamento da PPC, embora a densidade mineral óssea possa diminuir durante a administração de análogos da GnRH, nem repercussões negativas para a função reprodutora. No entanto, a informação disponível é escassa, sendo necessários mais estudos que avaliem a fecundidade e a reserva ovárica a longo prazo, nas doentes tratadas para a PPC. Embora não tenham sido identificados fatores preditivos de desenvolvimento da síndrome de ovário poliquístico, está reportado um risco aumentado de desenvolvimento da doença, nas raparigas tratadas com análogos da GnRH.

A decisão da descontinuação terapêutica tem por base o atingimento de uma estatura final aceitável e a sincronização da puberdade com as crianças saudáveis da mesma idade.

Concluindo, o benefício do tratamento da PP não é reconhecido em todas as crianças diagnosticadas com a patologia, sendo discutível a sua implementação

generalizada. Os relatos de uma possível associação ao desenvolvimento e agravamento de distúrbios metabólicos, bem como ao aumento do risco de síndrome de ovário poliquístico, sugerem cautela e ponderação na decisão de administração de análogos da GnRH. É ainda necessário maior número de estudos que permita a instituição de critérios e recomendações claras na abordagem e tratamento da PP.

REFERÊNCIAS

1. Carel JC, Eugster EA, Rogol A, Ghizzoni L, et al: Consensus statement on the use of gonadotropin-releasing hormone analogs in children. *Pediatrics* 2009; 123:e752–e762.
2. Mogensen SS, Aksglaede L, Mouritsen A, Sorensen K, Main KM, Gideon P et al. Diagnostic work-up of 449 consecutive girls who were referred to be evaluated for precocious puberty. *J Clin Endocrinol Metab* 2011; 96:1393–1401.
3. Calcaterra V, Sampaolo P, Klersy C, Larizza D, Alfei A, Brizzi V et al. Utility of breast ultrasonography in the diagnostic work-up of precocious puberty and proposal of a prognostic index for identifying girls with rapidly progressive central precocious puberty. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2009 Jan;33:85-91.
4. Kim HK, Kee SJ, Seo JY, Yang EM, Chae HJ, Kim CJ. Gonadotropin-releasing hormone stimulation test for precocious puberty. *Korean J Lab Med.* 2011 Oct;31:244-9.
5. Badouraki M, Christoforidis A, Economou I, Dimitriadis AS, Katzos G. Evaluation of pelvic ultrasonography in the diagnosis and differentiation of various forms of sexual precocity in girls. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2008 Nov;32:819-27.
6. Allali S, Lemaire P, Couto-Silva AC, Prété G, Trivin C, Brauner R. Predicting the adult height of girls with central precocious puberty. *Med Sci Monit.* 2011 Jun;17:PH41-8.
7. Sorensen K, Mouritsen A, Aksglaede L, Hagen CP, Mogensen SS, Juul A. Recent secular trends in pubertal timing: implications for evaluation and diagnosis of precocious puberty. *HormRes Paediatr.* 2012;77:137–145.
8. Mogensen SS, Aksglaede L, Mouritsen A, Sørensen K, Main KM, Gideon P et al. Pathological and incidental findings on brain MRI in a single-center study of 229 consecutive girls with early or precocious puberty. *PLoS One.* 2012;7:e29829.

9. Silveira LF, Trarbach EB & Latronico AC. Genetics basis for GnRHdependent pubertal disorders in humans. *Molecular and Cellular Endocrinology* 2010 324 30–38.
10. Yum T, Lee S, Kim Y. Association between precocious puberty and some endocrine disruptors in human plasma. *J Environ Sci Health A Tox Hazard Subst Environ Eng.* 2013;48:912-7.
11. Kim J, Kim S, Huh K, Kim Y, Joung H, Park M. High serum isoflavone concentrations are associated with the risk of precocious puberty in Korean girls. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2011 Dec;75:831-5.
12. Deng F, Tao FB, Liu DY, Xu YY, Hao JH, Sun Y et al. Effects of growth environments and two environmental endocrine disruptors on children with idiopathic precocious puberty. *Eur J Endocrinol.* 2012 May;166:803-9.
13. Sorensen K, Mouritsen A, Mogensen SS, Aksglaede L, Juul A: Insulin sensitivity and lipid profiles in girls with central precocious puberty before and during gonadal suppression. *J Clin Endocrinol Metab* 2010; 95: 3736–3744.
14. Nam HK, Rhie YJ, Son CS, Park SH, Lee KH. Factors to predict positive results of gonadotropin releasing hormone stimulation test in girls with suspected precocious puberty. *J Korean Med Sci.* 2012 Feb;27:194-9
15. Carel JC, Leger J. Clinical practice. Precocious puberty. *N Engl J Med* 2008;358:2366-77.
16. Houk CP, Kunselman AR, Lee PA. The diagnostic value of a brief GnRH analogue stimulation test in girls with central precocious puberty: a single 30-minute post-stimulation LH sample is adequate. *J Pediatr Endocrinol Metab.* 2008 Dec;21:1113-8.
17. Kandemir N, Demirbilek H, Özön ZA, Gönç N, Alikışıfoğlu A. J. GnRH stimulation test in precocious puberty: single sample is adequate for diagnosis and dose adjustment. *Clin Res Pediatr Endocrinol.* 2011;3:12-7

18. Freire AV, Escobar ME, Gryngarten MG, Arcari AJ, Ballerini MG, Bergadá I et al. High diagnostic accuracy of subcutaneous Triptorelin test compared with GnRH test for diagnosing central precocious puberty in girls. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2013 Mar;78:398-404.
19. Sathasivam A, Rosenberg HK, Shapiro S, Wang H, Rapaport R. Pelvic ultrasonography in the evaluation of central precocious puberty: comparison with leuprolide stimulation test. *J Pediatr*. 2011 Sep;159(3):490-5.
20. Chi CH, Durham E, Neely EK. Pharmacodynamics of aqueous leuprolide acetate stimulation testing in girls: correlation between clinical diagnosis and time of peak luteinizing hormone level. *J Pediatr*. 2012 Oct;161:757-9.e1.
21. Sathasivam A, Garibaldi L, Shapiro S, Godbold J, Rapaport R. Leuprolide stimulation testing for the evaluation of early female sexual maturation. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2010 Sep;73(3):375-81
22. Liang JT. Value of basal serum gonadotropin levels in the diagnosis of precocious puberty in girls. *Zhongguo Dang Dai Er Ke Za Zhi*. 2012 Dec;14(12):942-5.
23. Pasternak Y, Friger M, Loewenthal N, Haim A, HersHKovitz E. The utility of basal serum LH in prediction of central precocious puberty in girls. *Eur J Endocrinol*. 2012 Feb;166:295-9.
24. Houk CP, Kunselman AR, Lee PA. Adequacy of a single unstimulated luteinizing hormone level to diagnose central precocious puberty in girls. *Pediatrics*. 2009 Jun;123(6):e1059-63.
25. Lahlou N, Roger M. Inhibin B in pubertal development and pubertal disorders. *Semin Reprod Med*. 2004 Aug;22:165-75.

26. De Filippo G, Rendina D, Nazzaro A, Lonardo F, Bouvattier C, Strazzullo P. Baseline inhibin B levels for diagnosis of central precocious puberty in girls. *Horm Res Paediatr.* 2013;80:207-12.
27. Demirbilek H, Gonc EN, Ozon A, Alikasifoglu A, Kandemir N. Evaluation of serum kisspeptin levels in girls in the diagnosis of central precocious puberty and in the assessment of pubertal suppression. *J Pediatr Endocrinol Metab.* 2012;25:313-6.
28. Rhie YJ, Lee KH, Eun SH, Choi BM, Chae HW, Kwon AR et al. Serum kisspeptin levels in Korean girls with central precocious puberty. *J Korean Med Sci.* 2011 Jul;26:927-31.
29. de Vries L, Shtauf B, Phillip M, Gat-Yablonski G. Kisspeptin serum levels in girls with central precocious puberty. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2009 Oct;71:524-8.
30. Eksioglu AS, Yilmaz S, Cetinkaya S, Cinar G, Yildiz YT, Aycan Z. Value of pelvic sonography in the diagnosis of various forms of precocious puberty in girls. *J Clin Ultrasound.* 2013 Feb;41:84-93.
31. Martins WP, Nastri CO. Ultrasonographic measurement of ovarian volume in the diagnosis of central precocious puberty. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2009 Oct;34:484-5.
32. Lee PA, Neely EK, Fuqua J, et al. Efficacy of leuprolide acetate 1-month depot for central precocious puberty (CPP): growth outcomes during a prospective, longitudinal study. *Int J Pediatr Endocrinol.* 2011;2011:7.
33. Antoniazzi F, Zamboni G. Central precocious puberty: current treatment options. *Paediatr Drugs.* 2004;6:211-31.
34. Mericq V, Lammoglia JJ, Unanue N, et al. Comparison of three doses of leuprolide acetate in the treatment of central precocious puberty: preliminary results. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2009;71:686–690.

35. Lee PA, Klein K, Mauras N, et al. Efficacy and safety of leuprolide acetate 3-month depot 11.25 milligrams or 30 milligrams for the treatment of central precocious puberty. *J Clin Endocrinol Metab.* 2012;97:1572–1580.
36. Fuld K, Chi C, Neely EK. A randomized trial of 1- and 3-month depot leuprolide doses in the treatment of central precocious puberty. *J Pediatr.* 2011;159:982–987.
37. Chiocca E, Dati E, Baroncelli GI, Cassio A, Wasniewska M, Galluzzi F et al. Central precocious puberty: treatment with triptorelin 11.25 mg. *ScientificWorldJournal.* 2012; 2012:583751.
38. Eugster EA, Clarke W, Kletter GB, et al. Efficacy and safety of histrelin subdermal implant in children with central precocious puberty: a multicenter trial. *J Clin Endocrinol Metab.* 2007;92:1697–1704.
39. Lewis KA, Goldyn AK, West KW, Eugster EA. A single histrelin implant is effective for 2 years for treatment of central precocious puberty. *J Pediatr.* 2013 Oct;163:1214-6.
40. Volta C, Regazzi C, Ndaka J, Vitale R, Bernasconi S. Combined therapy with luteinizing hormone releasing hormone agonist (LHRHa) and growth hormone (GH) in central precocious puberty. *Acta Biomed.* 2005 Sep;76:73-8.
41. Vottero A, Pedori S, Verna M, Pagano B, Cappa M, Loche S, et al. Final height in girls with central idiopathic precocious puberty treated with gonadotropin-releasing hormone analog and oxandrolone. *J Clin Endocrinol Metab.* 2006; 91: 1284-7
42. Neely EK, Silverman LA, Geffner ME, Danoff TM, Gould E, Thornton PS. Random unstimulated pediatric luteinizing hormone levels are not reliable in the assessment of pubertal suppression during histrelin implant therapy. *Int J Pediatr Endocrinol.* 2013 Dec 2;2013:20.

43. Demirbilek H, Alikasifoglu A, Gonc NE, Ozon A, Kandemir N. Assessment of gonadotrophin suppression in girls treated with GnRH analogue for central precocious puberty; validity of single luteinizing hormone measurement after leuprolide acetate injection. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2012 Jan;76:126-30.
44. Acharya SV, Gopal RA, George J, Bandgar TR, Menon PS, Shah NS. Utility of single luteinizing hormone determination 3 h after depot leuprolide in monitoring therapy of gonadotropin-dependent precocious puberty. *Pituitary*. 2009;12:335-8.
45. Demirbilek H, Gonc EN, Ozon A, Alikasifoglu A, Kandemir N. Evaluation of serum kisspeptin levels in girls in the diagnosis of central precocious puberty and in the assessment of pubertal suppression. *J Pediatr Endocrinol Metab*. 2012;25:313-6.
46. de Vries L, Phillip M. Pelvic ultrasound examination in girls with precocious puberty is a useful adjunct in gonadotrophin-releasing hormone analogue therapy monitoring. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2011 Sep;75:372-7.
47. Mouat F, Hofman PL, Jefferies C, Gunn AJ, Cutfield WS. Initial growth deceleration during GnRH analogue therapy for precocious puberty. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2009 May;70:751-6
48. Chiavaroli V, Liberati M, D'Antonio F, Masuccio F, Capanna R, Verrotti A et al. GNRH analog therapy in girls with early puberty is associated with the achievement of predicted final height but also with increased risk of polycystic ovary syndrome. *Eur J Endocrinol*. 2010 Jul;163:55-62.
49. Massart F, Federico G, Harrell JC, Saggese G. Growth outcome during GnRH agonist treatments for slowly progressive central precocious puberty. *Neuroendocrinology*. 2009;90:307-14.
50. Poomthavorn P, Suphasit R, Mahachoklertwattana P. Adult height, body mass index and time of menarche of girls with idiopathic central precocious puberty after

gonadotropin-releasing hormone analogue treatment. *Gynecol Endocrinol.* 2011;27:524–528.

51. Kunz GJ, Sherman TI, Klein KO. Luteinizing hormone (LH) and estradiol suppression and growth in girls with central precocious puberty: is more suppression better? Are pre-injection LH levels useful in monitoring treatment? *J Pediatr Endocrinol Metab.* 2007 Nov;20(11):1189-98.

52. Ko JH, Lee HS, Lim JS, Kim SM, Hwang JS. Changes in bone mineral density and body composition in children with central precocious puberty and early puberty before and after one year of treatment with GnRH agonist. *Horm Res Paediatr* 2011;75:174-9.

53. Tascilar ME, Bilir P, Akinçi A, et al. The effect of gonadotropin-releasing hormone analog treatment (leuprolide) on body fat distribution in idiopathic central precocious puberty. *Turk J Pediatr.* 2011;53:27–33.

54. Karamizadeh Z, Tabebordbar M, Saki F, Karamifar H, Amirhakimi G. The side effects of gonadotropin releasing hormone analog (diphereline) in treatment of idiopathic central precocious puberty. *Acta Med Iran.* 2013;51:41-6.

55. Wolters B, Lass N, Reinehr T. Treatment with gonadotropin-releasing hormone analogues: different impact on body weight in normal-weight and overweight children. *Horm Res Paediatr.* 2012;78:304-11.

56. Chiocca E, Dati E, Baroncelli GI, Mora S, Parrini D, Erba P et al. Body mass index and body composition in adolescents treated with gonadotropin-releasing hormone analogue triptorelin depot for central precocious puberty: data at near final height. *Neuroendocrinology* 2009;89(4):441-7.

57. Alessandri SB, Pereira Fde A, Villela RA, Antonini SR, Elias PC, Martinelli CE Jr et al. Bone mineral density and body composition in girls with idiopathic central

precocious puberty before and after treatment with a gonadotropin-releasing hormone agonist. *Clinics (Sao Paulo)*. 2012;67:591-6.

58. Antoniazzi F, Zamboni G, Bertoldo F, Lauriola S, Tatò L. Bone development during GH and GnRH analog treatment. *Eur J Endocrinol*. 2004 Aug;151:S47-54.

59. Park HK, Lee HS, Ko JH, Hwang IT, Lim JS, Hwang JS. The effect of gonadotrophin-releasing hormone agonist treatment over 3 years on bone mineral density and body composition in girls with central precocious puberty. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2012 Nov;77:743-8.

60. Inman M, Hursh BE, Mokashi A, Pinto T, Metzger DL, Cummings EA. Occurrence of slipped capital femoral epiphysis in children undergoing gonadotropin-releasing hormone agonist therapy for the treatment of central precocious puberty. *Horm Res Paediatr*. 2013;80:64-8.

61. Lazar L, Meyerovitch J, de Vries L, Phillip M, Lebenthal Y. Treated and untreated women with idiopathic precocious puberty: long-term follow-up and reproductive outcome between the third and fifth decades. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2014 Apr;80:570-6.

62. Neely EK, Lee PA, Bloch CA, et al. Leuprolide acetate 1-month depot for central precocious puberty: hormonal suppression and recovery. *Int J Pediatr Endocrinol*. 2010;2010:398639.

63. Franceschi R, Gaudino R, Marcolongo A, et al. Prevalence of polycystic ovary syndrome in young women who had idiopathic central precocious puberty. *Fertil Steril*. 2010;93:1185–1191.

64. Kauschansky A, Orvieto R, Yeshaya A, Shterntal B, Naor Z. Insight: prolonged vaginal bleeding during central precocious puberty therapy with a long-acting

gonadotropin-releasing hormone agonist: a proposed mechanism and management plan. *J Pediatr Adolesc Gynecol.* 2011 Dec;24:365-7.

65. Seminara S, Nanni L, Generoso M, Mirri S, Leonardi V, Slabadzianiuk T et al. Effect of treatment with cyproterone acetate on uterine bleeding at the beginning of GnRH analogue therapy in girls with idiopathic central precocious puberty. *Horm Res Paediatr.* 2010;73:386-9.

66. Nabhan ZM, Feezle LK, Kunselman AR, Johnson NB, Lee PA. Normal adult height among girls treated for central precocious puberty with gonadotropin-releasing hormone analog therapy. *J Pediatr Endocrinol Metab.* 2009 Apr;22:309-16.

67. Fisher MM, Lemay D, Eugster EA. Resumption of puberty in girls and boys following removal of the histrelin implant. *J Pediatr.* 2014 Apr;164:912-916.e1.

68. Gillis D, Karavani G, Hirsch HJ, Strich D. Time to menarche and final height after histrelin implant treatment for central precocious puberty. *J Pediatr.* 2013 Aug;163(2):532-6

69. Hirsch HJ, Lahlou N, Gillis D, et al. Free α -subunit is the most sensitive marker of gonadotropin recovery after treatment of central precocious puberty with the histrelin implant. *J Clin Endocrinol Metab.* 2010;95:2841–2844.