

**Carlos Alberto Longui  
Luís Eduardo P. Calliari  
Osmar Monte**

*Departamento de Pediatria da  
Irmandade da Santa Casa de  
Misericórdia de São Paulo,  
São Paulo, SP.*

*Recebido em 15/11/00  
Aceito em 10/01/01*

**RESUMO**

Novos critérios para o diagnóstico e tratamento da puberdade precoce central (GnRH-dependente) têm sido propostos. O início puberal em meninas normais tem, aparentemente, ocorrido mais cedo do que o previamente descrito. Classicamente, a idade limite para o desenvolvimento puberal normal é de 9 anos nos meninos e 8 anos nas meninas. Entre 6 e 8 anos, muitas meninas apresentam sinais puberais isolados (telarca ou pubarca), associados apenas a discreto avanço da velocidade de crescimento e da idade óssea. O quadro representa uma aceleração constitucional do crescimento e puberdade e não determina perda da estatura final prevista, mesmo quando comparada ao padrão familiar. Esta situação requer seguimento clínico cuidadoso, porém geralmente não necessita tratamento medicamentoso. A puberdade precoce GnRH-dependente patológica cursa com progressão dos caracteres puberais, aumento significativo da velocidade de crescimento e avanço desproporcional da idade óssea, determinando redução da estatura final prevista. A idade de início é muito variável, e em parte dependente da causa do processo. Quando se manifesta entre os 6 e 8 anos de idade, apresenta caráter rapidamente progressivo. A etiologia do processo é investigada com a ressonância magnética de crânio. Deve ser tratada com agonistas hiperativos do GnRH (GnRHa), especialmente os de liberação lenta. Pode-se utilizar o leuprolide ou a triptorelina, na dose de 3,75mg, uma vez a cada 4 semanas, por via intramuscular. Habitualmente, obtém-se bom controle dos caracteres puberais. Os resultados sobre a estatura final dependem do diagnóstico e tratamento precoces, preferencialmente antes dos 6 anos de idade. Durante o tratamento com GnRHa, parte dos pacientes apresenta grande redução da velocidade de crescimento e intenso comprometimento da previsão estatural. Nesta situação, a associação com hormônio de crescimento pode ser considerada. (Arq Bras Endocrinol Metab 2001;45/1:48-57)

**Unitermos:** Puberdade precoce; Diagnóstico e tratamento; Agonistas GnRH

**ABSTRACT**

New criteria have been proposed for the diagnosis and treatment of patients with central precocious puberty (GnRH-dependent). In girls, breast and pubic hair development are occurring significantly earlier than previously suggested. Usually, the age limit to consider puberty as normal is 9 years for boys and 8 years for girls. Several girls, between the age 6 and 8 years, show isolated pubertal characteristics (telarche or pubarche) with absent or slightly elevated growth velocity and bone age. This represents a constitutional acceleration of growth and puberty, and when compared to familial target, it presents no influence on predicted final height. Long-term clinical follow-up is recommended, but usually no treatment is required. On the other hand, pathologic GnRH-dependent precocious puberty is associated to progressive pubertal manifestation, increased growth velocity and accelerated bone matu-

ration, with consequent negative impact on the final height. The age of clinical manifestation is variable, and in part dependent on the etiology. When starting between the ages 6 and 8 the puberty is rapidly progressive. The cause of the early hypothalamic-pituitary activation should be investigated by cranial magnetic resonance. GnRH-dependent puberty is treated with low-release gonadotropin-releasing hormone analogues (leuprolide or triptorelin). The initial recommended dose is an intramuscular injection of 3.75mg, every four weeks. With this schedule, pubertal characteristics are efficiently controlled. The results on final height are influenced by the age of diagnosis and therapy, and the best outcome is observed with treatment starting before the age of 6. During GnRHa therapy, some patients show intense decrease in growth velocity and substantial reduction in predicted final height. In this condition, additional use of growth hormone should be considered. (Arq Bras Endocrinol Metab 2001;45/1:48-57)

**Keywords:** Precocious puberty; Diagnosis and therapy; GnRH agonists

**A** NECESSIDADE DE UMA REVISÃO crítica sobre o diagnóstico e tratamento da puberdade precoce (PP) é motivada por observações recentes de que a puberdade normal tem início mais precocemente do que antes suposto, bem como devido à disponibilidade de novas técnicas de diagnóstico e maior conhecimento sobre novos fármacos.

Na puberdade precoce GnRH-dependente, também denominada PP-central ou PP-verdadeira, ocorre o aparecimento de características puberais secundárias à ativação hipotalâmico-hipofisária. É o mais freqüente mecanismo desencadeante do desenvolvimento puberal precoce, tanto em condições normais quanto em situações patológicas. Em meninas, a reativação precoce dos pulsos de GnRH é idiopática em até 95% dos casos, enquanto, nos meninos, menos de 50% é de etiologia indeterminada. As anormalidades responsáveis pela puberdade GnRH-dependente incluem tumores hipotalâmicos (hamartomas, astrocitomas, neurofibromas), hidrocefalias, trauma crânio-encefálico, anóxia perinatal, quimioterapia e/ou radioterapia do SNC, síndromes convulsivas, infecções do SNC ou ainda maturação hipotalâmica secundária à exposição precoce aos esteróides sexuais endógenos ou exógenos.

Diversas características devem ser consideradas, tanto no diagnóstico diferencial das causas de precocidade puberal como na indicação do tratamento medicamentoso. Importantes revisões já foram publicadas abordando estes tópicos (1-3).

### **Idade de Início dos Caracteres Puberais**

Como um fenômeno biológico clássico, as características puberais apresentam um espectro variável de início, assim como considerável variação no seu ritmo evolutivo. Nos extremos do intervalo de normalidade encontram-se a aceleração constitucional do crescimento e puberdade (ACCP) e o retardo constitucional do crescimento e puberdade (RCCP). De maneira simplificada, as crianças e adolescentes com ACCP, RCCP ou aquelas representativas da média da população geral nascem com estaturas semelhantes e atingem a mesma estatura final. Porém, o crescimento e o desenvolvimento puberal ocorrem em ritmo diferente, o que se caracteriza como uma variação tanto da época de início quanto da duração do fenômeno puberal (figura 1).

Critérios estabelecidos na década de 40 (4) e revisados na década de 60 (5) estabeleceram o limite de normalidade para o início puberal em 8 anos para as meninas e em 9 anos para os meninos.

Tem sido descrito um subgrupo de crianças normais que iniciam a puberdade precocemente, mas que progridem lentamente ou apresentam involução das características puberais, sem repercussão sobre a idade da menarca ou sobre a estatura final (6).

Existe grande discussão quanto à idade normal para o início da puberdade. Recentemente, foi sugerido que o desenvolvimento puberal seja mais precoce que a anteriormente proposta (7). Nesse estudo, realizado em 65 clínicas localizadas nos subúrbios de vários estados norte-americanos, os autores avaliaram aproximadamente 17.000 meninas entre 3 e 12 anos. O estadiamento mamário foi realizado apenas por inspeção (semelhante ao realizado por Tanner et al.). Quando comparados aos previamente descritos por Tanner, o estágio 2 para as mamas foi observado 1 ano mais cedo para meninas caucasianas e 2 anos mais cedo para as afro-americanas (figura 2). Não foi observada nenhuma mudança na idade média da menarca.

Importantes centros de Endocrinologia Pediátrica consideram ainda prematura a conclusão de que a puberdade normal tenha início mais precoce (8). Admite-se que grande parte das crianças avaliadas nesta idade limítrofe não necessita de tratamento, mas é enfatizada a associação da telarca ou pubarca precoces com futuras anormalidades endócrino-metabólicas, que necessitam de seguimento clínico longitudinal.

Embora não existam dados nacionais sobre este aspecto, em nossa experiência meninas com ascendência negra apresentam-se mais freqüentemente com adrenarca prematura e pilificação pubiana precoce, porém não observamos maior precocidade do desenvolvimento mamário neste grupo étnico.

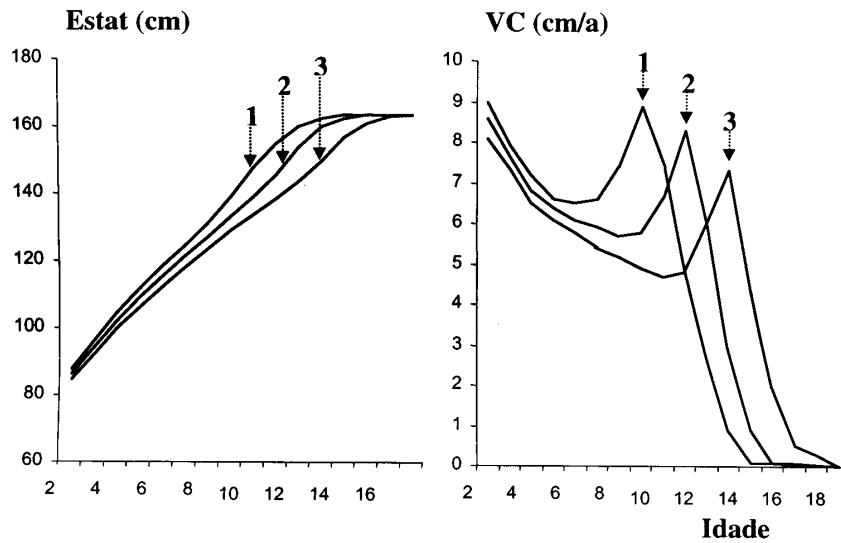


Figura 1: Variações normais do crescimento estatural do desenvolvimento puberal\*

- 1 = ACCP (aceleração constitucional do crescimento e puberdade)
- 2 = Média do crescimento e desenvolvimento puberal
- 3 = RCCP (retardo constitucional do crescimento e puberdade)

\* Valores de estatura média, correspondentes aos maturadores rápidos, média e maturadores lentos, referido por Tanner et. al. (5)

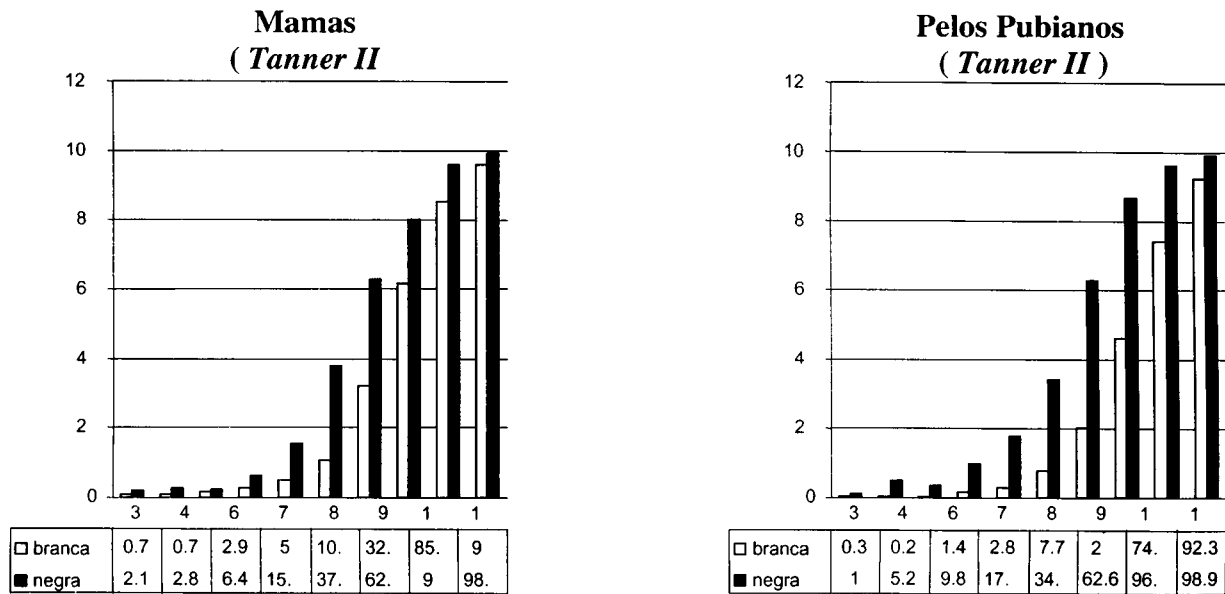


Figura 2: Porcentagem de meninas manifestando características puberais (mamas ou pelos pubianos) de acordo com a idade cronológica ou etnia\*.

\*Valores percentuais médios referidos por Herman-Guiddens MA

Não existem evidências de que a antecipação puberal detectada no sexo feminino esteja também ocorrendo no sexo masculino. Nos meninos, o limite inferior considerado normal permanece aos 9 anos.

Adicionalmente, sinais puberais isolados (pubarca ou telarca) podem estar presentes, sem que haja associação com aumento significativo da velocidade de crescimento (VC) ou da idade óssea (IO), caracterizando variantes incompletas idiopáticas, como a adrenarca prematura e a telarca prematura. Estas situações não têm indicação de tratamento por não comprometerem a estatura final.

Embora pacientes com adrenarca prematura não tenham comprometimento da estatura final ou qualquer repercussão psicossocial, esta variante deve servir de alerta para a investigação de anormalidades clínicas como a forma tardia da hiperplasia adrenal congênita e a associação com resistência insulínica, a qual poderá na vida adulta fazer parte de um quadro plurimetabólico mais complexo, englobando o hirsutismo, obesidade, hipertensão arterial e o diabetes mellitus tipo II (9).

Por outro lado, boa parte das crianças que iniciam prematuramente a puberdade apresenta evidências de perda progressiva da estatura final prevista ou desajustes psicossociais. Neste grupo de pacientes, a idade cronológica de apresentação da doença é muito variável, há grande sobreposição com as crianças normais e aparentemente não tem se modificado no decorrer no tempo (figura 3).

Todos esses aspectos criam uma situação na qual são freqüentemente realizados falsos diagnósticos de puberdade precoce em crianças normais, assim como desvalorizada ou retardada a avaliação de crianças com puberdade precoce verdadeira, as quais potencialmente seriam beneficiadas pelo tratamento clínico. Portanto, é necessário que se considere, nas meninas, uma idade intermediária (entre 6 e 8 anos), na qual a necessidade de investigação e o uso de medicamentos deva estar na dependência não apenas do simples aparecimento das mamas, mas da velocidade de progressão da puberdade e do potencial comprometimento da estatura final. A presença de sintomas específicos (doenças do SNC, doenças genéticas, etc.), ou de repercussões psicossociais secundárias ao início puberal precoce, representam aspectos importantes na decisão de investigar ou tratar a paciente.

### Velocidade de Maturação Puberal

O ritmo evolutivo das características puberais é um aspecto extremamente importante do desenvolvimento puberal. Em média, o intervalo entre dois estágios

puberais é de 1 ano, sendo que intervalos inferiores a 6 meses devem ser considerados anormais.

Quando comparadas às crianças com RCCP, as crianças com ACCP desenvolvem a puberdade num período de tempo mais longo e possuem maior VC durante o estirão puberal (10). Estas características compensam possível prejuízo sobre a estatura final exercido pela antecipação constitucional da puberdade e avanço da idade óssea.

### Estatura e Avanço da Idade Óssea

Estatura acima do padrão familiar é uma observação habitual em crianças com puberdade precoce. Na ACCP, a VC é superior à média da população antes mesmo do início puberal e, como já citado, a amplitude do estirão também é maior. Nesta situação existe avanço proporcional da IO, além de estatura projetada adequada em relação ao percentil esperado para o padrão familiar, significando uma previsão estatural normal. No acompanhamento evolutivo de uma criança com ACCP, permanece o avanço da IO, com VC proporcionalmente aumentada e manutenção da previsão de estatura final dentro do padrão familiar. Estes são os principais critérios para sua diferenciação com a puberdade precoce. Na PPC, o avanço da IO é desproporcionalmente maior que o aumento da VC, promovendo fechamento prematuro da cartilagem de crescimento e perda da estatura final.

O método escolhido para a determinação da IO é de grande relevância. O método de Greulich-Pyle é simples e rápido, porém limitado por oferecer grande intervalo entre os padrões de idade. Este fato impossibilita a análise longitudinal comparativa entre a IC e o ritmo de progressão da IO. O método de escolha deve ser o de Tanner-Whitehouse (TW-20) para 20 núcleos das mãos e punhos (11,12). Em condições ideais de avaliação, duas radiografias com intervalo mínimo de 6 meses devem ser examinadas pelo mesmo observador.

### Concentrações Hormonais

Tanto em condições basais quanto após estímulo com GnRH (75µg/m<sup>2</sup>, máximo de 100µg, EV em bolo), as concentrações de LH e FSH são parcialmente superponíveis em crianças pré-púberes e púberes. Este fato limita a utilidade das determinações hormonais como método a ser empregado em um caso individual. Embora ineficazes no diagnóstico do início puberal, após o diagnóstico clínico de puberdade tais determinações hormonais são importantes no reconhecimento do mecanismo gerador do processo (central ou periférico).

Desta forma, uma elevação significativa do LH (basal ou após GnRH) caracteriza a puberdade como

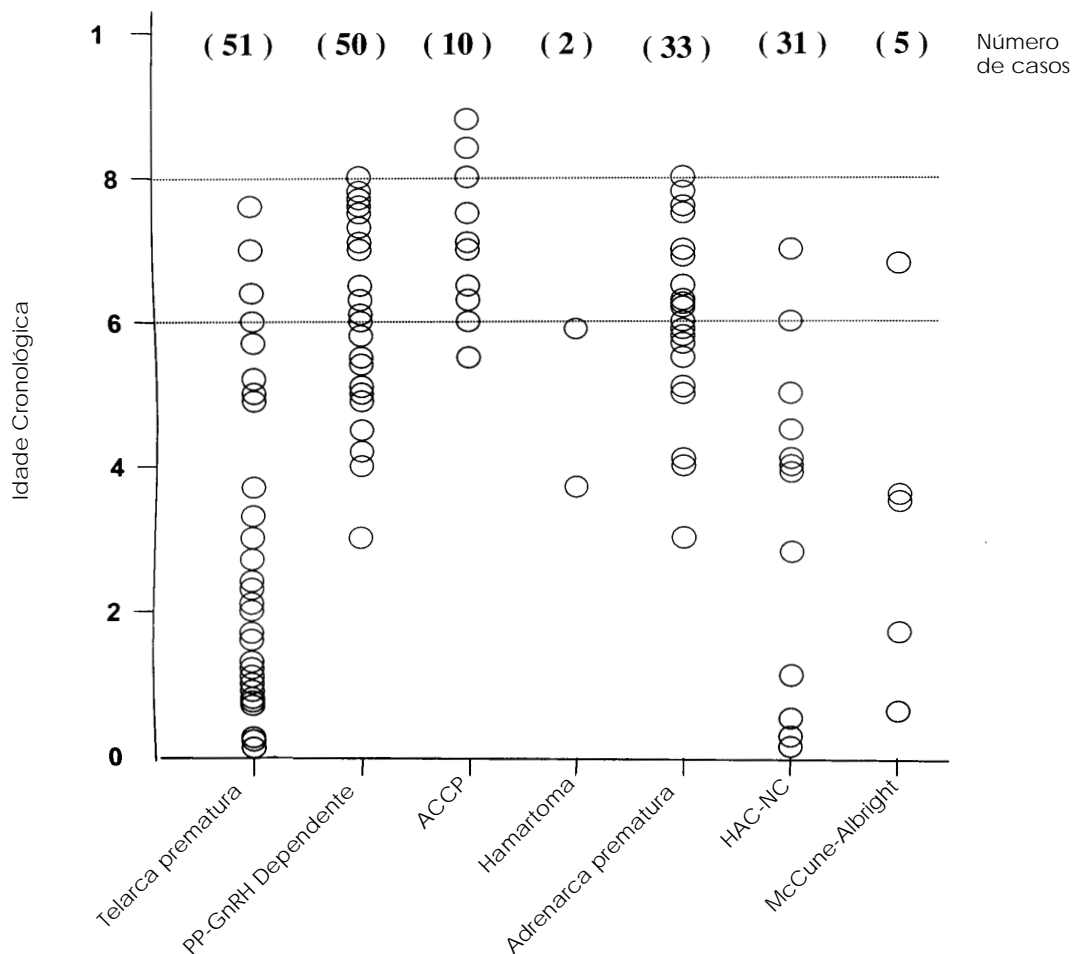


Figura 3: Idade cronológica de início das características puberais em meninas (n = 182) em estados patológicos e em variantes normais da puberdade\*

\* Fonte: Depto. Pediatria da Irmandade da Santa Casa de Misericórdia de São Paulo

de origem central ou GnRH-dependente, significando que o eixo hipotalâmico-hipofisário-gonadal esteja ativado. Para que o aumento do LH seja considerado significativo, deve-se considerar o tipo de ensaio utilizado para sua quantificação. Nos antigos radioimunoensaios (RIE), nos quais eram empregados anticorpos policlonais, apenas elevações de LH superiores a 25mU/mL eram consideradas como diagnósticas de eixo ativado. Nos ensaios imunoradiométricos (IRME), tal limite foi estimado em 10mU/mL. Ensaio utilizando o método imunofluorimétrico (IFME) apresentam valores de corte ainda mais baixos e diferentes para os dois sexos, sendo de 9,6mU/mL nos meninos e de 6,9mU/mL nas meninas. Devido à sua especificidade e alta sensibilidade, o IFME parece ser capaz de reconhecer o início puberal mesmo em

condições basais, onde se observam valores de LH > 0,6mU/mL (13). A relação LH/FSH > 1 também é mais freqüente em indivíduos púberes (14).

Quanto aos esteróides sexuais, a elevação persistente da testosterona em meninos (IFME > 19ng/dL; RIE > 30ng/dL) é um dado adicional bastante útil e freqüentemente associado a volume testicular  $\geq 3\text{cm}^3$ . Nas meninas, a quantificação do estradiol não é um método confiável para a identificação do início puberal. O DHEA-sulfato é um bom marcador do início da atividade adrenal, confirmando a adrenarca bioquímica e apresentando boa correlação com o início dos pêlos pubianos, mas não possui qualquer valor preditivo sobre a maturação gonadal (gonadarca), não sendo portanto um exame útil na determinação do início puberal.

### Diagnóstico por Imagem

Em geral, os métodos de investigação por imagem são de pouca utilidade para o diagnóstico da puberdade, mas de grande importância na investigação etiológica do processo. A ultrassonografia pélvica e abdominal é um método simples e rápido na triagem inicial de cistos ou tumores gonadais e adrenais. O aumento do volume ovariano ou uterino é lento no início da puberdade e só se torna evidente numa fase mais tardia, quando o diagnóstico definitivo da puberdade já foi estabelecido pelo exame clínico. Adicionalmente, a presença de pequenos cistos ovarianos é comum em crianças pré-púberes (15).

Na avaliação etiológica da puberdade precoce GnRH-dependente, a tomografia de alta resolução e especialmente a ressonância magnética têm papel fundamental. A RM tem boa resolução para regiões do SNC habitualmente envolvidas no mecanismo desencadeante da puberdade, como o hipotálamo, III<sup>o</sup> e IV<sup>o</sup> ventrículos e a região pineal, podendo evidenciar anormalidades não visualizadas na tomografia convencional.

### Tratamento da Puberdade Precoce GnRH-dependente

#### Por que tratar?

O avanço desproporcional da maturação óssea, secundária ao efeito dos esteróides sexuais, determina o desaparecimento prematuro da cartilagem de crescimento e reduz a estatura final. Em idade adequada, o bloqueio da liberação das gonadotrofinas e conseqüente supressão da liberação dos esteróides gonadais, é capaz de prevenir ou mesmo recuperar a perda estatural.

Além disso, os esteróides gonadais são responsáveis pela progressão das características puberais e parte das mudanças comportamentais observadas durante esta fase. Apenas em um número reduzido de casos a necessidade de tratamento é determinada pela intensidade destas alterações psicossociais, visto que a maior parte dos pacientes não apresenta qualquer alteração comportamental ao diagnóstico ou ao final da adolescência (16).

O controle da progressão puberal permite reduzir o grau de ansiedade dos familiares e o maior risco de abuso sexual a que estas crianças estão sujeitas. Podem ainda atuar de maneira benéfica na fertilidade futura e na redução do risco de câncer de mama associado à menarca precoce (17).

#### Quando tratar?

Como discutido no início desta revisão, a indicação de tratamento não deve estar vinculada apenas à idade de

apresentação dos caracteres puberais, mas também à rapidez de sua progressão. Início precoce e evolução rápida dos sinais puberais, associados a indicadores de perda estatural devem ser prontamente investigados e o tratamento instituído o mais breve possível. Vários estudos correlacionam a eficiência terapêutica à menor idade de manifestação e de tratamento da puberdade precoce, em especial antes dos 5 a 6 anos de idade (18). O tratamento de meninas com puberdade rapidamente progressiva, porém de início entre 8 e 10 anos, não mostra qualquer benefício sobre a estatura final (19).

#### Como tratar?

O acetato de medroxiprogesterona e o acetato de ciproterona foram utilizados durante muitos anos no controle da progressão dos caracteres sexuais em pacientes com puberdade precoce. Porém, a presença de vários efeitos colaterais e a baixa efetividade em bloquear ou recuperar a perda estatural fez com que estes fármacos não sejam mais empregados nesta anormalidade.

O tratamento de pacientes com puberdade precoce GnRH-dependente utiliza análogos-agonistas-hiperativos do GnRH (GnRHa). Estes fármacos causam estímulo inicial de poucos dias, seguidos de supressão mantida da secreção de gonadotrofinas. Isto ocorre inicialmente por uma redução do número de receptores do GnRH (*down-regulation*) nos gonadotrofos hipofisários, seguido da dessensibilização dos receptores por desacoplamento do sinal de transdução intracelular (20). A redução da atividade gonadotrófica se deve à menor secreção da sub-unidade  $\beta$  do LH, que ocorre em concomitância com a elevação da sub-unidade  $\alpha$  do LH durante o tratamento com o GnRHa (21).

Embora sejam disponíveis no mercado apresentações para uso nasal e subcutâneo diário, os GnRHa de liberação lenta (*depot*) para uso intramuscular ou implante subcutâneo podem ser aplicados a cada 4 semanas, permitindo maior aderência e efetividade ao tratamento. Devem ser empregados na dose inicial de 3,75mg, aplicada uma vez a cada 4 semanas (tabela 1). Em nossa experiência, raramente é necessário para a supressão puberal o uso do GnRHa com intervalo de apenas 3 semanas. Formulações contendo o triplo da dose têm sido usadas em aplicações a cada 3 meses no tratamento do câncer de próstata e parecem ser também eficazes nas crianças com puberdade precoce, com resultados semelhantes ao uso clássico mensal (22). A tabela 1 resume as principais características dos GnRHa *depot* disponíveis em nosso meio.

O objetivo do tratamento tem sido o de manter completamente suprimida a liberação das gonadotrofinas. Isto pode ser confirmado pela realização do teste

Tabela 1. Agonistas hiperativos do GnRH (GnRHa) de liberação lenta (*depot*).

Nome Características	Lupron® (leuprolide)	Neo-decapeptyl® (triptorelina)	Zoladex® (gozerelina)
Potência (*)	20	35	150
Afinidade ao receptor	12	10	
Ligação protéica	20	27	
Dose (µg/kg/mês)	150 - 300	60	
Via administração	IM	IM	SC - implante
Apresentações (mg/fr)	3,75 / 7,5 / 11,25	3,75	3,6

(\*) Potência relativa ao GnRH nativo

do GnRH precedendo à aplicação do GnRHa ou pela simples determinação das gonadotrofinas 2 horas após a aplicação GnRHa. Embora ainda haja certa discussão a respeito do impacto desta supressão excessiva sobre o crescimento estatural ou sobre o pico de massa óssea, os estudos não têm demonstrado qualquer repercussão negativa definitiva. O estímulo permanente dos agonistas sobre os gonadotrofos não parece exercer ação proliferativa sobre o tecido hipofisário, não estando habitualmente associado ao aparecimento de adenomas hipofisários.

#### Até quando tratar?

A recuperação ou mesmo ganho na estatura final de pacientes com puberdade precoce GnRH-dependente e tratadas com GnRHa tem sido correlacionada, entre vários aspectos, com a IO e estatura no momento da suspensão do tratamento. A maior parte dos autores sugere que os melhores resultados são obtidos com a suspensão do GnRHa entre os 12 e 12,5 anos de IO na menina (23) e entre os 13 e 13,5 anos de IO no menino (24).

#### Resultados com o Uso de GnRHa

Existe um consenso de que os GnRHa determinam a parada da progressão ou mesmo a involução da maior parte das características puberais de pacientes com puberdade precoce. Porém, a experiência dos diversos grupos quanto à eficiência do tratamento na recuperação da perda estatural é bastante discrepante (25-30). Diferenças nos resultados observados são devidas a variações das características de cada casuística, diferentes critérios de diagnóstico, idade de início e duração do tratamento, tipo de análogo empregado e variável critério para a suspensão do tratamento. Apenas parte dos estudos compararam a estatura final obtida com a estatura alvo familiar.

De forma geral, admite-se que o tratamento com GnRHa, indicado nos casos com aceleração desproporcional da IO e perda da estatura final pre-

vista, seja capaz de impedir a progressão da perda e mesmo de produzir ganho na estatura final. Os melhores resultados foram obtidos em meninas com IC inferior a 6 anos, com maior avanço da IO e tratadas até que a IO tenha atingido por volta de 12 anos.

A estatura final observada é geralmente 4 a 7cm maior que a estatura prevista no início do tratamento, porém 5 a 7cm abaixo do padrão familiar e usualmente abaixo da média normal para a população geral (31).

#### Outros Efeitos do GnRH a Longo Prazo

Estudos prospectivos avaliando pacientes com puberdade precoce antes e ao término do tratamento, bem como ao final do crescimento, têm demonstrado não haver qualquer impacto significativo da terapêutica sobre a proporção entre os segmentos inferior e superior, assim como sobre o pico de massa óssea (32). Apesar disso, alguns autores encontraram uma tendência à redução da densidade mineral óssea durante o tratamento com GnRH, a qual pode ser prevenida pela suplementação oral com 1g de gluconato e carbonato de cálcio (33).

Não existem evidências de anormalidade evolutiva do eixo hipotalâmico-hipofisário-gonadal após a suspensão do tratamento com GnRH. O aumento do volume ovariano foi observado em algumas pacientes com hamartoma hipotalâmico (34). A menstruação é reiniciada rapidamente (6 a 12 meses) em pacientes que já haviam tido a menarca antes do tratamento. Nos casos sem menarca prévia, o intervalo entre a suspensão do tratamento e o primeiro episódio menstrual é extremamente variável. Não há descrição de efeitos negativos do GnRH sobre a fertilidade e nos poucos relatos disponíveis, o fármaco parece ser seguro aos descendentes das pacientes tratadas (35).

Obesidade, definida como IMC > p95 para a idade e sexo, foi descrita em 22% das meninas ao final do tratamento com GnRHa, sendo que 86% das mesmas já eram obesas antes do início do tratamento. Nos meninos, a prevalência de obesidade foi de 31% ao

final do tratamento, sendo 71% destes já obesos previamente. Não houve piora do grau de obesidade durante o uso do análogo (36). Outros autores sugerem ganho predominante da massa gorda em relação à massa magra, quando os pacientes tratados com GnRHa são comparados a controles normais ajustados para o estágio puberal (37).

#### Efeitos Adversos do GnRHa

São escassos os relatos sobre efeitos colaterais durante o uso dos GnRHa (38). Podem ocorrer alterações locais como eritema, endureção e abscesso, provavelmente relacionado ao veículo contendo ácidos lático e glicólico, que acabam por interferir na absorção do medicamento. Efeitos sistêmicos transitórios também são observados e incluem cefaléia, ondas de calor e depressão (39), que podem ser devidos à redução brusca da concentração dos esteróides sexuais ou à elevação inicial das gonadotrofinas, de forma semelhante ao que ocorre próximo à menopausa. A presença de convulsões foi descrita como mais freqüentes em pacientes com hamartomas tratados com GnRHa (34), porém não há outros relatos de que este seja um efeito direto da medicação, mas sim de que se deva à predisposição deste grupo de pacientes.

#### Associação GnRHa + GH

Diminuição da VC é um efeito esperado com o uso do GnRHa, porém o grau de redução pode ser muito intenso em alguns casos, impedindo a adequada recuperação estatural durante o tratamento. A estatura final pode ainda ficar muito abaixo da estimada pois os métodos de previsão geralmente superestimam a estatura, de forma que, após a suspensão do tratamento, existe rápida maturação óssea não acompanhada da correspondente aceleração da VC, o que distorce o padrão de crescimento inicialmente previsto.

Tem sido descritas anormalidades da secreção de GH, IGF-1 e IGF-1 e IGF-1 em pacientes com puberdade precoce, tanto antes quanto durante o tratamento com GnRHa (40,41). Durante o tratamento, crianças com VC < 4cm/ano apresentam menor secreção noturna de GH e reduzido pico de secreção durante testes farmacológicos (42). A redução do IGF-1 e concomitante elevação da IGF-1 e estar relacionado à baixa VC. Muito mais que a um efeito direto do tratamento com GnRHa, a redução da concentração de GH tem sido correlacionada ao aumento do IMC (43).

Pacientes com VC lenta durante o uso de GnRHa têm sido tratados com a associação de GH

(0,1 a 0,15UI/kg/dia) e habitualmente duplicam a VC sem acelerar significativamente o ritmo de maturação óssea. O ganho médio na estatura final foi de 13,6cm no grupo tratado com a combinação GnRHa+GH (0,15UI/kg/dia) e de 6cm no grupo tratado apenas com o GnRHa (44). São necessários mais estudos para que se defina com melhor clareza o grupo de pacientes que deva ser tratado com esta associação de fármacos.

#### REFERÊNCIAS

1. Kaplowitz PB, Oberfield SE, et al. Reexamination of the age limit for defining when puberty is precocious in girls in the United States: implications for evaluation and treatment. *Pediatrics* 1999;104:936-41.
2. Klein KO. Precocious puberty: who has it? Who should be treated? *J Clin Endocrinol Metab* 1999;84:411-4.
3. Lee P. Central precocious puberty: an overview of diagnosis, treatment, and outcome. *Endocrinol Metab Clin North Am* 1999;28:901-18.
4. Reynolds EL, Wine JV. Individual difference in physical changes associated with adolescence in girls. *Am J Dis Child* 1948;75:329-50.
5. Marshall WA, Tanner JM. Variations in the pattern of pubertal changes in girls. *Arch Dis Child* 1969;44:291-303.
6. Palmert MR, Malin HV, Boepple PA. Unsustained or slowly progressive puberty in young girls: initial presentation and long-term follow-up of 20 untreated patients. *J Clin Endocrinol Metab* 1999;84:415-23.
7. Herman-Guiddens MA, Slora EJ, Wasserman RC, et al. Secondary sexual characteristics and menses in young girls seen in office practice: a study from the Pediatric Research in Office Settings Network. *Pediatrics* 1997;505:12.
8. Rosenfield RL, Bachrach L, Chernauek S, Gertner JM, Gottschalk M, Hardin DS, et al. Current age of onset of puberty. *Pediatrics* 2000;106:662-5.
9. Pathomvanich A, Merke D, Chrousos GP. Early puberty: a cautionary tale. *Pediatrics* 2000;105(part 1):115-6.
10. Marti-Henneberg C, Vizmanos B. The duration of puberty in girls is related to the timing of its onset. *J Pediatr* 1997;131:618-21.
11. Longui CA. Determinação da idade óssea e previsão da estatura final. In: Monte O, Longui CA, Calliari LEP editors. *Endocrinologia para o Pediatra* 2<sup>nd</sup> ed. Atheneu:São Paulo. 1998; p.24-47.
12. Longui CA. A determinação da idade óssea na avaliação do crescimento. *Temas de Pediatria - Nestlé* 1996;1:1-26.
13. Brito VN, Batista MC, Borges MF, Latrônico AC, Kohek MBF, Thirone ACP, et al. Diagnostic value of fluorometric assays in the evaluation of precocious puberty. *J Clin Endocrinol Metab* 1999;84:3539-44.
14. Neely EK, Hintz RL, Wilson DM. Normal ranges for immunochemiluminometric gonadotropin assays. *J Pediatr* 1995;127:40-6.



15. Cohen HL, Eisenberg ME, Haller JO. Ovarian cysts are common in premenarchal girls: a sonographic study of 101 children 2-12 years old. **AJR** 1992;159:89-92.
16. Ehrhardt AA, Meyer-Bahlburg HF. Idiopathic precocious puberty in girls: long-term effects on adolescent behavior. **Acta Endocrinol (Copenh)** 1986;279(suppl):244-53.
17. Grumbach MM. True precocious puberty. In: Kreiger DT, Bardin CW, eds. **Current Therapy in Endocrinology and Metabolism**. Toronto:BG Decker. 1985.p.4-8.
18. Paul D, Conte FA, Grumbach MM, et al. Long-term effect of gonadotropin-releasing on final and near-final height in 26 children with true precocious puberty treated at a median age of less than 5 years. **J Clin Endocrinol Metab** 1995;80:546-51.
19. Bouvattier C, Coste J, Rodrigue D, Teinturir C, Carel JC, Chaussain JL, et al. Lack of effect of GnRH agonists on final height in girls with advanced puberty: a randomized long-term pilot study. **J Clin Endocrinol Metab** 1999;84:3575-8.
20. Sealfon SC, Weinstein J, Milar RP. Molecular mechanisms of ligand interaction with the gonadotropin-releasing hormone receptor. **Endocr Rev** 1997;18:180-205.
21. Lahlou N, Carel JC, Chaussain JL, Roger M. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of GnRH agonists: clinical implications in Pediatrics. **J Pediatr Endocrinol Metab** 2000;13(suppl 1):723-37.
22. Bouchot O, Soret JY, Jacqmin D, Lahlou N, Roger M, Blumberg J. Three-month sustained release form of triptorelin in patients with advanced prostatic adenocarcinoma: results of an open pharmacodynamic and pharmacokinetic multicenter study. **Horm Res** 1998;50:89-93.
23. Antoniazzi F, Arrigo T, Cisternino M, Galluzzi F, Bertelloni S, Pasquino A, et al. End results in central precocious puberty with GnRH analog treatment: the data of the Italian study group for physiopathology of puberty. **J Pediatr Endocrinol Metab** 2000;13(suppl 1):773-80.
24. RizzoV, De Sanctis V, Corrias A, Fortini M, Galluzzi F, Bertelloni S, et al. Factors influencing final/near-final height in 12 boys with central precocious puberty treated with gonadotrophin-releasing hormone agonists. **J Pediatr Endocrinol Metab** 2000;13(suppl 1):781-6.
25. Oerter KE, Manasco P, Barnes KM, Jones J, Hill S, Cutler Jr GB. Adult height in precocious puberty after long-term treatment with deslorelin. **J Clin Endocrinol Metab** 1991;73:1235-40.
26. Oostdijk W, Rikken B, Schreuder S. Final height in central precocious puberty after long term treatment with a slow release GnRH agonist. **Arch Dis Child** 1996;75:292-7.
27. Mul D, Oostdijk W, Otten BJ, Rouwé C, Jansen M, Delemarre-van de Waal HA, et al. Final height after gonadotrophin releasing hormone agonist treatment for central precocious puberty: the Dutch experience. **J Pediatr Endocrinol Metab** 2000;13(suppl 1):765-72.
28. Arrigo T, Cisternino M, Galluzzi F, Bertelloni S, Pasquino AM, Antoniazzi F, et al. When to stop GnRH analog therapy: the experience of the Italian study group for physiopathology of puberty. **J Pediatr Endocrinol Metab** 2000;13(suppl 1):759-64.
29. Micillo M, Salerno M, Officioso A, Perna E, Gasparini N, Pisaturo L, et al. Near final height after GnRH agonist treatment in central precocious puberty. **J Pediatr Endocrinol Metab** 2000;13(suppl 1):787-90.
30. Carel JC, Roger M, ISPAS S, Tondu F, Lahlou N, Blumberg J, et al. Final Height after long-term treatment with triptorelin slow release for central precocious puberty: importance of statural growth after interruption of treatment. **J Clin Endocrinol Metab** 1999;84:1973-8.
31. Walvoord EC, Pescovitz OH. Combined use of growth hormone and gonadotropin-releasing hormone analogues in precocious puberty: theoretic and practical considerations. **Pediatrics** 1999;(suppl)104:1010-4.
32. Heger S, Partsch CJ, Sippell WG. Long-term outcome after depot gonadotropin-releasing hormone agonist treatment of central precocious puberty: final height, body proportions, body composition, bone mineral density, and reproductive function. **J Clin Endocrinol Metab** 1999;84:4583-90.
33. Antoniazzi F, Bertoldo F, Lauriola S, Sirpresi S, Gasperi E, Zamboni G, et al. Prevention of bone demineralization by calcium supplementation in precocious puberty during gonadotropin-releasing hormone agonist treatment. **J Clin Endocrinol Metab** 1999;84:1992-6.
34. Feuillan PP, Jones JV, Barnes K, Oerter-Klein K, Cutler Jr GB. Reproductive axis after discontinuation of gonadotropin-releasing hormone analog treatment of girls with precocious puberty: long term follow-up comparing girls with hypothalamic hamartoma to those with idiopathic precocious puberty. **J Clin Endocrinol Metab** 1999;84:44-9.
35. Shankar RR, Pescowitz OH. Precocious puberty. **Adv Endocrinol Metab** 1995;6:707-10.
36. Palmert MR, Mansfield J, Crowley Jr WF, Crigler JF, Crawford JD, Boepple PA. Is obesity an outcome of gonadotropin-releasing hormone agonist administration? Analysis of growth and body composition in 110 patients with central precocious puberty. **J Clin Endocrinol Metab** 1999;84:4480-8.
37. Chiumello G, Brambilla P, Guarnieri MP, Russo G, Manzoni P, Sgaramella P. Precocious puberty and body composition: effects of GnRH analog treatment. **J Pediatr Endocrinol Metab** 2000;13(suppl 1):791-4.
38. Tonini G, Lazzerini M. Side effects of GnRH analogue treatment in childhood. **J Pediatr Endocrinol Metab** 2000;13(suppl 1):795-803.
39. Warnock JK, Bundren JC. Sertraline in the treatment of depression associated with gonadotropin-releasing hormone agonist therapy. **Biol Psychiatry** 1998;43:464-5.
40. Mansfield MJ, Rudlin CR, Crigler JF. Changes in growth and serum growth hormone and plasma somatomedin-C levels during suppression of gonadal sex steroid secretion in girls with central precocious puberty. **J Clin Endocrinol Metab** 1988;66:3-9.
41. DiMartino-Nardi J, Wu R, Varner R, Wong WLT, Saenger P. The effect of luteinizing hormone-releasing hormone analog for central precocious puberty on growth hormone (GH) and GH-binding protein. **J Clin Endocrinol Metab** 1994;78:664-8.
42. Saggese G, Pasquino AM, Bertelloni S. Effect of combined treatment with gonadotropin releasing hormone analogue and growth hormone in patients with central precocious puberty who had subnormal growth velocity.

ty and impaired height prognosis. **Acta Paediatr** **1995**;84:299-304.

43. Kamp GA, Manasco PK, Barnes KM. Low growth hormone levels are related to increased body mass index and do not reflect impaired growth in luteinizing hormone-releasing hormone agonist-treated children with precocious puberty. **J Clin Endocrinol Metab** **1991**;72:301-7.
44. Pasquino AM, Pucarelli I, Segni M, Matrunola M, Cerrone F. Adult height in girls with central precocious puberty treated with gonadotropin-releasing hormone ana-

logues and growth hormone. **J Clin Endocrinol Metab** **1999**;84:449-52.

**Endereço para correspondência:**

Carlos Alberto Longui  
Rua Pimenta Bueno, 65  
03.060-000 São Paulo, SP  
e.mail: fisiolab@santacasasp.org.br