

Ana Luísa Aguiar
Ana Cláudia Couto-Silva
Isabel Freitas
Thomaz Cruz
Maíra Rodrigues
Luís Fernando Adan

*Departamento de Pediatria,
Faculdade de Medicina da Bahia
(FAMEB), Universidade Federal
da Bahia; e Setor Infante-Juvenil
do Centro de Diabetes e
Endocrinologia do Estado da
Bahia (CEDEBA), Salvador, BA.*

*Recebido em 19/05/04
Revisado em 16/09/04
Aceito em 08/03/05*

RESUMO

Introdução: Embora os efeitos benéficos do tratamento com análogos de GnRH (GnRHa) na puberdade precoce central (PPC) estejam estabelecidos, aspectos clínicos podem variar em função do grupo racial. **Objetivo e Métodos:** Descrever o perfil de 175 meninas com PPC idiopática tratadas com GnRHa na Bahia, Brasil. **Resultados:** Houve predomínio do grupo racial mulato (73,6%). A puberdade iniciou-se aos $6,3 \pm 0,1$ anos. Ao diagnóstico, as crianças apresentavam estatura de $2,2 \pm 0,1$ DP e índice de massa corpórea (IMC) de $1,5 \pm 0,1$ DP (> 2 DP em 32%), estando este, inversamente associado ($R = -0,20$, $p = 0,008$) à idade no início da puberdade. As idades cronológica e óssea foram de $8,4 \pm 0,1$ anos e $10,3 \pm 0,1$ anos, respectivamente, ao início do tratamento. No seu término ($n = 52$), idade, IMC e estatura ($n = 52$) foram $10,6 \pm 0,1$ anos, $1,6 \pm 0,2$ DP e $1,9 \pm 0,2$ DP, respectivamente. **Conclusão:** Apresentação clínica e evolução puberal foram similares a outros estudos, independente do grupo racial. O tratamento com GnRHa não resultou em ganho de peso significativo na amostra estudada. (**Arq Bras Endocrinol Metab 2005;49/4:536-541**)

Descritores: Epidemiologia; Puberdade; Puberdade precoce; Meninas; Análogos de GnRH

ABSTRACT

Idiopathic Central Precocious Puberty in Girls from Bahia, Brazil.
Introduction: Although the therapeutic effects of GnRH analogues (GnRHa) in central precocious puberty (CPP) have been established, clinical aspects may vary according to racial groups. **Objective and Methods:** To describe the profile of 175 girls from Bahia, Brazil, treated with GnRHa for idiopathic CPP. **Results:** The mulatto racial group predominated in the sample. The chronological age at puberty was 6.3 ± 0.1 years. At diagnosis, height was 2.2 ± 0.1 SD and body mass index (BMI) was 1.5 ± 0.1 SD (> 2 SD in 32%), this one, inversely associated with age at onset of puberty ($R = -0.20$, $p = 0.008$). At treatment, chronological and bone ages were 8.4 ± 0.1 years and 10.3 ± 0.1 years, respectively. At the end of treatment ($n = 52$) age, BMI and height were 10.6 ± 0.1 years, 1.6 ± 0.2 SD and 1.9 ± 0.2 SD, respectively. **Conclusion:** Clinical presentation and evolution were similar to other studies, independently of racial characteristics. In this sample, treatment with GnRHa was not associated to significant weight gain. (**Arq Bras Endocrinol Metab 2005;49/4:536-541**)

Keywords: Epidemiology; Puberty; Precocious puberty; Girls; GnRH analogues

A PUBERDADE PRECOCE CENTRAL (PPC) é definida como o aparecimento de telarca antes dos 8 anos nas meninas e como o aumento do volume testicular antes dos 9 anos em meninos. Decorre da ativação prematura do eixo hipotálamo-hipófise-gonadal e é dita idiopática (PPCI) quando não se identificam lesões no SNC nos exames de imagem.

A eficácia do tratamento da PPC com análogos de GnRH (GnRHa) em meninas já está bem estabelecida (1,2). Sua indicação baseia-se, sobretudo, no risco de redução da estatura final e/ou de menarca precoce (antes dos dez anos) nas formas rapidamente progressivas.

Em dezembro de 1998 foi implantado na Bahia o Programa Estadual de Medicamentos de Alto Custo (PEMAC) da Secretaria de Saúde do Estado da Bahia (SESAB), que, em parceria com o Centro de Diabetes e Endocrinologia do Estado da Bahia (CEDEBA), já beneficiou 265 pacientes para tratamento da puberdade precoce. Destes, a maioria é do sexo feminino (89,4%), tendo como etiologia mais comum a PPCI (54,3%).

O objetivo do estudo foi descrever as características clínicas, epidemiológicas e laboratoriais de pacientes do sexo feminino com diagnóstico de PPCI, tratadas com GnRHa.

MATERIAL E MÉTODOS

Trata-se de estudo do tipo corte transversal, no qual foram analisados, retrospectivamente, os dados de prontuário de todas as 175 pacientes com diagnóstico de PPCI, tratadas com GnRHa, através do Programa Estadual de Medicamentos de Alto Custo, entre dezembro de 1998 e outubro de 2003, no Estado da Bahia.

A coleta de dados foi feita através de ficha específica, onde constavam as seguintes variáveis: a) grupo racial: classificado em branco, mulato e negro, utilizando-se os critérios de Krieger e cols. (3), modificados por Azevedo (4), sem diferenciar o grupo mulato em claro, médio e escuro, pela dificuldade em fazê-lo; b) procedência: capital ou interior do estado; c) história familiar de puberdade precoce (PP) e grau de parentesco; d) idade cronológica (anos) da telarca, pubarca e menarca; e) idade cronológica (anos), IMC (DP) e estatura (DP) à época da primeira consulta médica; e) idade óssea, determinada pelo método de Greulich-Pyle (5); picos de LH e FSH, razão pico de LH/pico de FSH e níveis séricos de estradiol ao diagnóstico, dosados por radioimunoensaio (RIE); f) IMC (DP), estatura (DP), idades cronológica e óssea ao início e término do tratamento.

O estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa do CEDEBA.

Critérios de Inclusão

Foram incluídas todas as crianças do sexo feminino com aparecimento da telarca antes dos 8 anos de idade cronológica (IC), risco de redução acentuada de

estatura final (estatura projetada < 150cm, equivalente ao percentil 3 da curva do NCHS e/ou diferença entre as estaturas-alvo e projetada > 5cm) e/ou de menarca precoce (antes dos 10 anos). Sempre que disponível, avaliou-se as curvas de crescimento para confirmação da aceleração precoce da velocidade de crescimento. Além do comprometimento da estatura final estimada, pelo menos um dos seguintes critérios indicativos de formas rapidamente progressivas da PP estava presente nas pacientes tratadas: razão pico de LH/pico de FSH (RIE) > 1 ao teste do GnRH (n= 86), níveis púberes de estradiol (n= 85) e avanço de idade óssea \geq 2 anos (n= 113). Ultra-sonografias pélvicas (n= 170) realizadas em distintos Serviços e não obedecendo a um padrão único de avaliação não foram incluídas no presente estudo.

Todas as 175 meninas foram submetidas a tomografia axial computadorizada (n= 138) ou ressonância nuclear magnética (n= 37) do SNC. Dosagens de SDHEA, 17OHP e testosterona foram realizadas quando indicado.

Em casos de PPC de início muito recente ou de elementos sugestivos de progressão puberal lenta, as crianças foram reavaliadas, semestralmente, até a decisão pelo tratamento ou manutenção da vigilância.

Critérios de Exclusão

Foram excluídos os casos de PPC orgânica (n= 29), PPCI no sexo masculino (n= 6), puberdade precoce periférica antecedendo a PPC (n= 11), puberdade avançada (n= 42) e aqueles com diagnóstico etiológico não confirmado (n= 2).

Análise Estatística

Utilizou-se o programa Statview (versão 1.2) para a análise dos dados. Os resultados de variáveis contínuas foram expressos em médias \pm erro padrão. Foram utilizados testes não paramétricos para comparações inter-grupos (Kruskal-Wallis e Mann Whitney) e intra-grupos (Wilcoxon para séries pareadas). As associações foram testadas através da correlação de Spearman. As diferenças observadas nos testes foram consideradas significantes quando a probabilidade (p) do erro tipo I foi \leq 0,05.

RESULTADOS

Características Epidemiológicas

A amostra foi composta predominantemente por pacientes do grupo racial mulato (n= 128, 73,6%), seguido do branco (n= 27, 15,5%) e do negro (n= 19, 10,9%). Em um único caso essa informação não estava

disponível. As meninas foram referenciadas principalmente pelos três Serviços de Endocrinologia Pediátrica da capital e residiam na maioria dos casos em Salvador e Região Metropolitana (n= 112, 64%). História familiar de PP esteve ausente na maior parte dos casos (n= 137, 78,3%), não havendo registro deste dado em três prontuários e sendo quatro crianças filhas adotivas. Nos prontuários das 31 pacientes restantes (17,7%) foram relatados antecedentes familiares de PP (mãe em 14 casos). A menarca materna foi informada em 159 casos, tendo ocorrido aos $12,1 \pm 0,1$ anos (8,5-17,0).

Características Clínicas

A idade da telarca foi de $6,3 \pm 0,1$ anos (0,7-8,2). Observou-se que na primeira consulta, ocorrida aos $7,6 \pm 0,1$ anos (2,0-10,0), a pubarca estava presente em 147 crianças (85,9%) e surgira aos $6,7 \pm 0,1$ anos (0,9-10,0). Vinte e seis meninas (15%) tinham apresentado menarca, com idade de aparecimento aos $7,9 \pm 0,2$ anos (0,8-9,9).

Em 98 meninas (57,3%), a telarca iniciou-se isoladamente, em 47 (27,5%) foi associada à pubarca e em 26 (15,2%) foi precedida pela mesma. Em quatro casos não foi possível obter esse dado.

No momento do diagnóstico, as crianças apresentavam IMC de $1,5 \pm 0,1$ DP (-1,62-5,66) e estatura de $2,2 \pm 0,1$ DP (-1,3-6,0). Cinquenta e seis pacientes (32%) apresentavam IMC > 2 DP.

O tempo transcorrido entre o aparecimento dos sinais de puberdade e a primeira consulta foi de $1,3 \pm 0,1$ ano (0-4,2), sendo maior nas pacientes do interior do estado (n= 63; $1,5 \pm 0,1$ ano), quando comparadas às residentes na capital (n= 112; $1,2 \pm 0,1$ ano) (p= 0,03). O tempo transcorrido entre a primeira consulta e o início do tratamento foi semelhante nas meninas procedentes do interior e da Região Metropolitana ($0,7 \pm 0,1$ e $0,9 \pm 0,1$ anos, respectivamente; p= 0,07). A idade de início do tratamento foi de $8,4 \pm 0,1$ anos (3,3-11,5; n= 174). Uma paciente não iniciou o tratamento, apesar da indicação.

Não houve diferença na idade de surgimento dos sinais de puberdade em função do grupo racial (tabela 1). As meninas do grupo racial branco apresentavam estatura significativamente menor ao diagnóstico (p= 0,02). A idade e o tempo transcorrido desde o início da puberdade foram similares nos três grupos raciais.

Não foram encontradas associações entre a presença de pubarca e IMC ao diagnóstico ou grupo racial. Das 26 meninas nas quais a telarca foi precedida de pubarca, 19 eram do grupo racial mulato (73%), três do negro (12%) e quatro do branco (15%), distribuição semelhante à da população total estudada.

Quando o grupo foi analisado em conjunto, verificou-se associação negativa entre o IMC na primeira avaliação e a idade de aparecimento dos caracteres sexuais (R= -0,20, p= 0,008).

Tabela 1. Características clínicas ao diagnóstico de PPCI, de acordo com o grupo racial.

	Branco		Mulato		Negro		p
	média	(n)	média	(n)	média	(n)	
Idade M2, anos	$6,4 \pm 0,3$	(27)	$6,2 \pm 0,1$	(122)	$6,6 \pm 0,2$	(19)	NS
Idade P2, anos	$6,5 \pm 0,4$	(24)	$6,7 \pm 0,1$	(106)	$6,8 \pm 0,3$	(16)	NS
IMC, DP	$1,7 \pm 0,3$	(26)	$1,5 \pm 0,1$	(126)	$1,2 \pm 0,3$	(19)	NS
Estatura, DP	$1,6 \pm 0,3$	(26)	$2,3 \pm 0,1$	(126)	$2,1 \pm 0,3$	(19)	0,02
Idade, anos	$7,9 \pm 0,3$	(27)	$7,8 \pm 0,1$	(126)	$8,1 \pm 0,3$	(19)	NS
Duração da puberdade, anos	$1,4 \pm 0,1$	(27)	$1,7 \pm 0,1$	(126)	$1,6 \pm 0,2$	(19)	NS

Tabela 2. Avaliação laboratorial ao diagnóstico das pacientes com PPCI.

Dosagem hormonal	n	Média ± EPM (limites)
Estradiol, pg/ml	166	$35,0 \pm 2,4$ (0,1-250)
LH, mIU/ml	172	$2,2 \pm 0,2$ (0,1-11,0)
FSH, mIU/ml	170	$4,8 \pm 0,2$ (0,4-14,6)
Pico LH, mIU/ml	147	$19,6 \pm 1,6$ (0,9-123)
Pico FSH, mIU/ml	144	$15,4 \pm 1,0$ (1,6-91,6)
Razão pico LH/pico FSH	144	$1,4 \pm 0,1$ (0,1-6)

Características Radiológicas e Laboratoriais

O avanço de idade óssea foi de $2,4 \pm 0,1$ anos (-1,5 a 6,9) em 170 radiografias analisadas por dois observadores. A idade óssea ao início do tratamento foi de $10,3 \pm 0,1$ anos ($3,5 \pm 13,5$). Os achados laboratoriais são apresentados na tabela 2.

Tratamento com GnRHa

Os análogos de GnRH utilizados foram o Acetato de Leuprolida (n= 49), na dose de 3,75mg, intramuscular, a cada 28 dias e a Goserelina 3,6mg, via subcutânea, a cada 28 dias (n= 118) ou 10,8mg, a cada 12 semanas (n= 8). Para a escolha da droga foram usados os critérios de disponibilidade do medicamento na Farmácia Central da Secretaria de Saúde, peso e procedência da criança.

As injeções foram habitualmente aplicadas no próprio CEDEBA, que conta, envolvida no Programa, com equipe multidisciplinar de médicos, farmacêuticos, psicólogos, assistentes sociais e enfermeiras. Além de aplicarem o medicamento em pacientes que residem em Salvador e área metropolitana, as enfermeiras treinam profissionais do interior do estado.

Não houve diferença nos parâmetros clínicos de bloqueio da puberdade entre os dois análogos, assim como no relato de efeitos colaterais. Raros episódios de prurido ou equimoses no local da aplicação foram registrados. Um único caso de artralgia, atribuída inicialmente à Goserelina, não foi confirmado em avaliação posterior. Quatro casos de abandono de tratamento (2,3%) foram registrados.

Seis crianças tinham idade óssea superior a 13 anos, duas delas com idade cronológica superior a 11 anos. Nesses casos, o tratamento objetivou o retardo da menarca ou a suspensão de ciclos menstruais em crianças imaturas do ponto de vista psicológico.

Cinquenta e duas meninas já suspenderam o GnRHa (tabela 3). A duração do tratamento foi de $1,7 \pm 0,1$ anos (0,3-3,9), sendo o avanço de idade óssea no período de $1,4 \pm 0,2$ anos (0-5,5). As idades cronológica e óssea ao final do tratamento foram de $10,6 \pm 0,2$ anos (9,3-12,2) e $12,1 \pm 0,1$ anos (10,6-15,0), respectivamente. A estatura e o IMC ao final do tratamento

foram de $147,7 \pm 0,8$ cm (135-162) e $1,6 \pm 0,2$ DP (-2,0-4,4), respectivamente. Vinte e duas meninas (42%) apresentavam $IMC > 2$ DP e todas estavam no percentil ≥ 95 (obesidade). Dentre elas, 14 já apresentavam obesidade antes do início do tratamento.

DISCUSSÃO

O presente estudo avalia o perfil de meninas portadoras de PPCI, tratadas com análogo de GnRH e oriundas de região do Nordeste brasileiro, caracterizada por intensa miscigenação racial, que é refletida na predominância do grupo racial mulato (73,6%).

Dados recentes nos Estados Unidos, onde a miscigenação racial é menos marcante, indicam que o início da puberdade em meninas está ocorrendo em média um e dois anos mais cedo, respectivamente em brancas e em afro-americanas (6). Kaplowitz e cols. (7) justificam que uma possível interação entre peso, fatores genéticos e ambientais específicos do grupo racial negro, poderia levar a esta precocidade.

No presente estudo não houve relação entre o início mais precoce dos caracteres sexuais e o grupo racial. A miscigenação pode ser fator determinante para justificar esse achado.

É possível que o início da puberdade seja também influenciado pelo peso e que a obesidade possa contribuir para o desenvolvimento precoce da puberdade em meninas (8,9). Midyett e cols. (10), avaliando 212 pacientes com início precoce da puberdade, observaram obesidade em 45% das mesmas. No presente estudo, verificou-se associação negativa entre IMC na primeira avaliação e idade de aparecimento dos caracteres, reforçando a possibilidade de uma relação entre peso e desencadeamento da puberdade.

O grupo racial branco apresentou estatura ao diagnóstico inferior aos grupos mulato e negro. Inicialmente, atribuiu-se esse achado às diferenças sócio-culturais marcantes no Brasil, ou seja, meninas brancas teriam melhor nível sócio-econômico e seriam avaliadas em fase mais precoce, no início da aceleração estatural. Entretanto, a idade cronológica ao diagnóstico e o tempo transcorrido entre o aparecimento dos

Tabela 3. Características clínicas de 52 pacientes antes e após o tratamento com GnRHa.

Variáveis	Início do tratamento	Fim do tratamento	P
Idade cronológica, anos	$8,9 \pm 0,1$ (6,6 - 11,5)	$10,6 \pm 0,1$ (9,3 - 12,2)	-
Idade óssea, anos	$10,6 \pm 0,2$ (5,5 - 13,5)	$12,1 \pm 0,1$ (10,6 - 15,0)	-
IMC, DP	$1,4 \pm 0,2$ (-1,2 - 3,8)	$1,6 \pm 0,2$ (-2,0 - 4,4)	0,33
Estatura, DP	$2,2 \pm 0,2$ (-1,3 - 5,0)	$1,9 \pm 0,2$ (-1,8 - 4,9)	0,002

caracteres sexuais secundários e o diagnóstico foram similares nos três grupos raciais. Diferenças nas estaturas-alvo poderiam explicar este achado, contudo não sendo objeto do presente estudo não foram confirmadas através de aferição.

A idade de aparecimento da puberdade (6,3 anos) foi semelhante à encontrada em outras publicações. Nos estudos de Chemaitilly e cols. (11) e Adan e cols. (12) as médias de idade foram 6,6 e 6,4 anos, respectivamente.

Por outro lado, a idade cronológica média ao início do tratamento com o GnRHa (8,4 anos) foi ligeiramente superior à de outros estudos. Nas 40 meninas avaliadas por Carel e cols. (13), nas 30 pacientes de Bajpai e cols. (14) e nas 72 meninas do estudo de Adan e cols. (12) as médias foram de 8,2, 6,5 e 7,9 anos, respectivamente. Apesar da existência de três serviços públicos em Endocrinologia Pediátrica na capital, a ausência de centros de referência em outros municípios dificulta o acesso dos pacientes ao especialista, resultando em atrasos no tratamento.

O tempo médio de um ano e três meses entre o aparecimento dos sinais e a procura por assistência médica é também muito longo. Talvez por isso, a idade óssea no início do tratamento tenha sido maior que em outros estudos. O avanço médio de 2,4 anos foi superior ao encontrado por Chemaitilly e cols. (11), que avaliaram 186 meninas com PPCI e observaram avanço de idade óssea de apenas 1,4 ano. Este atraso pode justificar o fato de a menarca já ter ocorrido em 15% das meninas quando iniciaram o tratamento e pode comprometer o prognóstico estatural dessas crianças. Trabalhos educativos junto à população e a maior divulgação do Programa deverão repercutir positivamente.

O atraso no tempo médio para início do tratamento (0,7 ano) pode ser atribuído às dificuldades de realização de exames, sobretudo de métodos de imagem para exclusão de processo expansivo intracraniano à origem da puberdade precoce. Apesar de controversa, a realização de métodos de imagem é indicada em todas as meninas com início da puberdade antes dos oito anos. Kaplowitz (15) sugere a realização sistemática do exame em todos os pacientes do sexo masculino e nas meninas cuja puberdade ocorrer antes dos seis ou dos sete anos (conforme o grupo racial seja negro ou branco, respectivamente). Por outro lado, Chalumeau e cols. (16) registraram dois casos de pacientes com lesões do SNC, que não seriam identificados caso fossem seguidas as diretrizes da *Lawson Wilkins Pediatric Endocrine Society*. Numa tentativa de redução de custos e agilização do tratamento, a nossa

rotina tem sido a indicação de tomografia axial computadorizada (TAC) em meninas entre seis e oito anos sem evidências clínicas de distúrbios neurológicos e de Ressonância Nuclear Magnética (RNM) nos demais casos, incluindo todos os pacientes do sexo masculino. Embora a sensibilidade da RNM seja superior, a relação custo-benefício merece ser avaliada, já que a opção pela TAC representa redução de aproximadamente 50% nos gastos com exames.

A aderência ao tratamento foi de quase 100%. Dos cinco casos de desistência, um ocorreu antes da primeira injeção. Não foram observados efeitos colaterais importantes com o uso do GnRHa. Em geral esses efeitos em crianças são aceitáveis e de menor gravidade (17).

No grupo de pacientes que concluiu o tratamento, a estatura e idade óssea ao final do mesmo foram respectivamente $147,7 \pm 5,8$ cm e $12,1 \pm 0,1$ anos, semelhantes às observada por Adan e cols. (12): $148,1 \pm 0,7$ cm e $12,2 \pm 0,1$ anos, respectivamente.

O aumento de IMC observado nas 52 crianças que concluíram o tratamento não foi significativo ($p=0,33$). Há divergência na literatura em relação ao efeito do tratamento sobre o IMC. Palmert e cols. (9), ao avaliarem a composição corporal antes, durante e após a administração de GnRHa em 110 pacientes (96 meninas) com PPC, observaram alta prevalência de obesidade desde o diagnóstico. Os autores concluíram que o IMC elevado para a idade ao início da terapia é fator preditivo para obesidade na adolescência, e que a administração de GnRHa em meninas com IMC no percentil 85 não parece influenciar a progressão para obesidade nesta faixa etária. Nas crianças avaliadas por Van der Sluis e cols. (18), a porcentagem de gordura corporal estava aumentada antes do tratamento e manteve-se elevada após o seu término, mas normalizou-se após dois anos. No presente estudo, das 175 meninas avaliadas, 56 pacientes (32%) apresentavam, antes do tratamento, IMC acima de 2 DP. Ao final do tratamento, este percentual foi de 42% (22/52), sendo que 14 delas já apresentavam excesso de peso previamente ao uso do GnRHa.

REFERÊNCIAS

1. Kappy M, Stuart T, Perelman A, Clemons R. Suppression of gonadotropin secretion by a long-acting gonadotropin-releasing hormone analog (leuprolide acetate, Lupron Depot) in children with precocious puberty. *J Clin Endocrinol Metab* 1989;69:1087-9.
2. Oostdijk W, Huemmelink R, Odink RJH, Partsch CJ, Drop SLS, Lorenzen F, et al. Treatment of children with central

- precocious puberty by a slow-release GnRH agonist. *Eur J Pediatr* 1990;149:308-13.
3. Krieger H, Morton NE, Mi MP, Azevêdo ES, Freire-Maia A, et al. Racial admixture in northeastern Brazil. *Ann Hum Genet* 1965;29:113-25.
 4. Azevêdo ES. Subgroup studies of black admixture within a mixed population of Bahia, Brazil. *Ann Hum Genet* 1980;44:55-60.
 5. Greulich WW, Pyle SI. **Radiographic atlas of skeletal development of the hand and wrist.** 2nd ed. Stanford: Stanford University Press, 1959.
 6. Herman-Giddens ME, Slora EJ, Wassermann RC, Bourdony CJ, Bhapkar MV, Koch GG, 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;99:505-12.
 7. Kaplowitz PB, Oberfield SE, and the Drug and Therapeutics and Executive Committees of Lawson Wilkins Pediatric Endocrine Society. 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.
 8. Kaplowitz PB, Slora EJ, Wasserman RC, Pedlow SE, Herman-Giddens ME. Earlier onset of puberty in girls: relation to increased body mass index and race. *Pediatrics* 2001;108:347-53.
 9. Palmert MR, Mansfield MJ, Crowley Jr WF, Crigler Jr JF, Crawford JD, Boepple PA. Is obesity an outcome of gonadotropin-releasing agonist administration? Analysis of growth and body composition in 110 patients with central precocious puberty. *J Clin Endocrinol Metab* 1999;84:4480-8.
 10. Midyett K, Moore WV, Jacobson J. Are pubertal changes in girls before age 8 benign? *Pediatrics* 2003;47-51.
 11. Chemaitilly W, Trivin C, Adan L, Gall V, Sainte-Rose C, Brauner R. Central precocious puberty: clinical and laboratory features. *Clin Endocrinol* 2001;54:289-94.
 12. Adan L, Chemaitilly W, Trivin C, Brauner R. Factors predicting adult height in girls with idiopathic central precocious puberty: implications for treatment. *Clin Endocrinol* 2002;56:297-302.
 13. Carel JC, Lahlou N, Jaramillo O, Montauban V, Teinturier C, Colle M, et al. Treatment of central precocious puberty by subcutaneous injections of leuporelin 3-month depot (11.25mg). *J Clin Endocrinol Metab* 2002;87:4111-6.
 14. Bajpai A, Sharma J, Kabra M, Gupta AK, Menon PS. Long-acting GnRH analogue triptorelin therapy in central isosexual precocious puberty. *Indian Pediatr* 2002;39:633-9.
 15. Kaplowitz P. Precocious puberty in girls and the risk of a central nervous system abnormality: the elusive search for diagnostic certainty. *Pediatrics* 2002;109:139-41.
 16. Chalumeau M, Chemaitilly W, Trivin C, Adan L, Bréart G, Brauner R. Central precocious puberty in girls: an evidence-based diagnosis tree to predict central nervous system abnormalities. *Pediatrics* 2002;109:61-7.
 17. Kreiter ML, Cara JF, Rosenfield RL. Modifying the outcome of complete precocious puberty. To treat or not to treat. In: Grave GD, Cutler GB Jr, editors. **Sexual precocity: Etiology, diagnosis and management.** 1st ed. New York: Raven Press, 1993. p. 109-20.
 18. Van der Sluis IM, Boot AM, Krenning EP, Drop SL, De Muinck Keizer-Schrama SM. Longitudinal follow-up of bone density and body composition in children with precocious or early puberty before, during and after cessation of GnRH agonist therapy. *J Clin Endocrinol Metab* 2002;87:506-12.

Endereço para correspondência:

Luis Fernando Adan
Rua Leonor Calmon 256, salas 203/204
40280-620 Salvador, BA
E-mail: luis.adan@uol.com.br