

CRISTINA LAGUNA BENETTI-PINTO¹
LUCIANA BANDEIRA NUNES CAMARGO²
LUIS ALBERTO MAGNA³
HERALDO MENDES GARMES⁴
CARLOS ALBERTO PETTA⁵

Fatores determinantes do ganho na altura em meninas com puberdade precoce central idiopática tratadas com análogo de GnRH

Predictive factors for height gain in idiopathic central precocious puberty treated with GnRH analogues

Artigos originais

Palavras-chave

Puberdade precoce/quimioterapia
Puberdade precoce/fisiopatologia
Desenvolvimento ósseo/efeitos de drogas
Hormônio liberador de gonadotropina/
análogos & derivados
Hormônio liberador de gonadotropina/
uso terapêutico
Determinação da idade pelo esqueleto
Estatura/efeito de drogas

Keywords

Puberty, precocious/drug therapy
Puberty, precocious/physiopathology
Bone development/drug effects
Gonadotropin-releasing hormone/
analogs & derivatives
Gonadotropin-releasing hormone/
therapeutic use
Age determination by skeleton
Body height/drug effects

Resumo

OBJETIVO: avaliar fatores determinantes de maior ganho na estatura como resultado do tratamento com GnRHa. **MÉTODOS:** estudo retrospectivo de 33 meninas com puberdade precoce central idiopática tratadas com GnRHa. Foram avaliadas: idade no início dos sintomas e no início do tratamento, tempo decorrido entre o início de aparecimento dos caracteres puberais e o início do tratamento, idade óssea, avanço da idade óssea, duração do tratamento com GnRHa, altura real e escore Z, altura predita e escore Z e dosagens hormonais de FSH e LH após estímulo com GnRH, que foram correlacionadas com o ganho de altura no final do tratamento, calculada pela diferença entre altura predita no final e início do tratamento. Para análise estatística foi utilizada a correlação linear de Pearson, além da regressão linear múltipla. **RESULTADOS:** a média de idade no início do tratamento foi $7,8 \pm 1,3$ anos, com idade óssea média de $10,1 \pm 1,6$ anos. O avanço da idade óssea era de $2,3 \pm 1,1$ anos e foi controlado com o tratamento. O ganho em altura predita foi de $2,5 \pm 1,3$ cm e foi correlacionado positivamente com o tempo decorrido entre o início dos sintomas e o início do tratamento e com o avanço da idade óssea, além de se correlacionar negativamente com o escore Z da altura no início do tratamento e com a altura predita no início do tratamento, sendo este último o principal fator determinante do ganho obtido com o tratamento. **CONCLUSÕES:** meninas com maior comprometimento da altura predita para a idade adulta, visualizado pelo maior desvio em relação à população (escore Z) e pelo maior avanço na idade óssea foram as que obtiveram maior benefício com o tratamento com GnRHa, não devendo ser excluídas do grupo a ser tratado.

Abstract

PURPOSE: to evaluate predictive factors of response to GnRHa treatment in girls with idiopathic central precocious puberty. **METHODS:** a retrospective cohort study was conducted involving 33 girls diagnosed with idiopathic central precocious puberty and treated with GnRHa. The following independent variables were assessed: age at the beginning of therapy and at the onset of symptoms, time elapsed since the appearance of pubertal characteristics and the beginning of treatment, bone age, bone age advance, duration of GnRHa treatment, actual height and Z-score, predicted height and Z-score and hormone measurements of FSH and LH after GnRH stimulation, which were correlated with gain in height as a dependent variable at treatment discontinuation, calculated by the difference between the predicted height at the end and beginning of treatment. For statistical analysis, Pearson's linear correlation was used, in addition to multiple linear regression analysis. **RESULTS:** the mean age at the beginning of treatment was 7.8 ± 1.3 years, with a mean bone age of 10.1 ± 1.6 years. Bone age advance was 2.3 ± 1.1 years and was controlled during the treatment period. Gain in predicted height was 2.5 ± 1.3 cm. It was positively correlated with time elapsed since the beginning of symptoms and the beginning of treatment and with bone age advance, while negatively correlated with the Z-score of height at the beginning of treatment and predicted height at the beginning of treatment, and the latter was the main factor determining gain from treatment. **CONCLUSIONS:** girls who had the most significant compromise of predicted adult height, as detected by a larger deviation from the population (Z-score) and the most considerable advance in bone age, received benefit from GnRHa therapy, and they must not be excluded from the group to be treated.

Correspondência:

Cristina Laguna Benetti-Pinto
Rua Alexander Fleming, 101
Cidade Universitária – Caixa Postal 6.081
CEP 13083-881 – Campinas/SP
E-mail: crislag@sigmanet.com.br

Recebido

11/8/08

Aceito com modificações

10/12/08

Departamento de Tocoginecologia da Faculdade de Ciências Médicas da Universidade Estadual de Campinas – UNICAMP – Campinas (SP), Brasil.

¹ Doutor, Professor do Departamento de Tocoginecologia da Faculdade de Ciências Médicas da Universidade Estadual de Campinas – UNICAMP – Campinas (SP), Brasil.

² Mestre em Ginecologia pelo Departamento de Tocoginecologia da Faculdade de Ciências Médicas da Universidade Estadual de Campinas – UNICAMP – Campinas (SP), Brasil.

³ Professor Titular do Departamento de Genética da Faculdade de Ciências Médicas da Universidade Estadual de Campinas – UNICAMP – Campinas (SP), Brasil.

⁴ Médico Assistente do Departamento de Endocrinologia da Faculdade de Ciências Médicas da Universidade Estadual de Campinas – UNICAMP – Campinas (SP), Brasil.

⁵ Professor-associado do Departamento de Tocoginecologia da Faculdade de Ciências Médicas da Universidade Estadual de Campinas – UNICAMP – Campinas (SP), Brasil.

Introdução

A ativação prematura do eixo hipotálamo-hipófise-ovariano (HHO) na ausência de alterações ou lesões do sistema nervoso central determinando o desenvolvimento de caracteres sexuais é diagnosticada como puberdade precoce central idiopática (PPCI)¹. A PPCI é responsável por cerca de 95% dos casos de puberdade precoce GnRH dependente em meninas². Ela está associada ao comprometimento da altura devido à fusão precoce da placa epifisária de crescimento pela prematura exposição a esteróides sexuais.

Desde 1981 o tratamento de escolha da PPCI são os análogos do GnRH (GnRHa), utilizados com o intuito de bloquear o eixo HHO e conter o desenvolvimento de caracteres sexuais secundários, reduzir os danos psicológicos decorrentes das alterações físicas e reduzir a maturação óssea, preservando o potencial de crescimento para obter ganhos na altura na idade adulta²⁻⁵. A resposta a este tratamento é cercada de muitas controvérsias, relacionadas à seleção das pacientes, duração e resultado do tratamento no que se refere ao ganho na altura final⁶⁻¹¹.

O objetivo deste estudo é avaliar o benefício obtido na altura de meninas tratadas com GnRHa e investigar critérios na seleção das pacientes que indiquem quais poderiam obter maior benefício com o tratamento.

Métodos

Foi realizado um estudo de coorte retrospectivo que analisou os dados de 33 meninas com PPCI tratadas com GnRHa no Ambulatório de Ginecologia Endócrina do Departamento de Tocoginecologia da Faculdade de Ciências Médicas da Universidade Estadual de Campinas (UNICAMP).

Os critérios de inclusão foram o aparecimento de caracteres sexuais secundários (telarca e/ou pubarca) antes dos oito anos de idade, presença de menarca antes dos dez anos de idade ou resposta puberal (pico de LH > 5 UI/L)¹² ao teste de estímulo com LHRH.

Os critérios de exclusão foram: presença de antecedente de meningite ou encefalite, lesões do SNC diagnosticadas por tomografia computadorizada e/ou ressonância magnética, tumores de ovários ou adrenais diagnosticados por ecografia de gônadas e de adrenais e/ou tomografia computadorizada, hiperplasia adrenal congênita diagnosticada por teste de estímulo com ACTH, disfunção da tireóide, portadoras de doenças crônicas e uso de medicamentos que interfiram no amadurecimento do eixo HHO.

O cálculo do tamanho amostral foi baseado na diferença de médias das variáveis idade óssea e avanço da idade óssea antes e após dois anos de tratamento, segundo

artigo de Weise et al.¹³, e por meio do teste t pareado. Assumindo um nível de significância de 5% e um poder do teste de 90%, o tamanho da amostra foi calculado em 24 meninas.

As pacientes foram tratadas com acetato de leuprolida de depósito na dose de 3,75 mg IM a cada 28 dias (± 2 dias).

As variáveis analisadas foram idade cronológica (IC); altura real e escore Z (altura aferida em cm); altura predita e escore Z calculados por meio do método de Bayley e Pinneau¹⁴, o qual utiliza a idade, altura e idade óssea (IO) obtidas em um mesmo momento para estimar a altura obtida na idade adulta ou também chamada de altura final; IO, avaliada pela radiografia do punho não-dominante e calculada pelo método de Greulich e Pyle¹⁵ e avanço na IO, calculado pela diferença entre a IO e IC (IO-IC). Todos estes parâmetros foram avaliados no início e no final do tratamento. Também foram estudadas a idade cronológica no início dos sintomas e o intervalo de tempo decorrido entre o início dos sintomas e do tratamento. Para a realização das análises, a altura, no momento do diagnóstico, foi avaliada pelo escore Z, uma vez que o valor absoluto da altura estava relacionado a meninas de diferentes idades, não podendo ser avaliado por meio da média.

Só foi possível calcular a média parental de 19 meninas, pelo desconhecimento ou impossibilidade de obter a altura de um dos genitores, razão pela qual esta variável não pode ser considerada na análise dos fatores determinantes.

O benefício ou ganho obtido na estatura foi avaliado pela diferença entre a altura predita calculada ao final do tratamento e aquela calculada no início. Esta diferença reflete quantos centímetros foi possível ganhar com o tratamento. Esta variável (denominada ganho ou benefício com o tratamento) foi correlacionada com as variáveis estudadas e disponíveis no início do tratamento por meio da correlação simples de Pearson e análise multivariada.

Todas as variáveis numéricas utilizadas neste estudo foram testadas quanto à sua distribuição normal, segundo o teste Z de Kolmogorov-Smirnov e nenhuma delas mostrou se desviar significativamente deste tipo de distribuição, com os valores de p variando de 0,124 a 0,996. Desse modo, a comparação das médias dessas variáveis pode ser feita pelo teste t de Student para dados emparelhados. O teste de correlação simples de Pearson e análise de regressão múltipla escalonada também foram utilizados. Em todos os casos a significância estatística foi declarada com valor de $p < 0,05$.

Este estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Faculdade de Ciências Médicas da UNICAMP.

Resultados

O início do desenvolvimento dos caracteres sexuais secundários ocorreu aos $5,5 \pm 1,7$ anos. Ao procurar atendimento médico, 14 meninas já haviam apresentado menarca (42%). O teste de estímulo com gonadotrofina foi realizado para as demais, tendo obtido um pico médio de LH de $15,8 \pm 9,7$ UI/L, caracterizando resposta puberal e, portanto, ativação do eixo HHO.

O tratamento com GnRHa foi iniciado aos $7,8 \pm 1,3$ anos com intervalo entre o início dos sintomas e o início do tratamento de $2,3 \pm 1,1$ anos. O tratamento foi realizado por $1,9 \pm 1,1$ anos.

No início do tratamento, a idade óssea mostrava um avanço em relação à idade cronológica de $2,3 \pm 1,1$ anos e, ao final do tratamento, o avanço era de $2,0 \pm 1,1$ anos. A altura predita no início do tratamento era de $157 \pm 8,8$ cm (escore Z $-0,86 \pm 1,3$) e ao final do tratamento de $160 \pm 6,9$ cm (escore Z $-0,55 \pm 1,1$), com redução do comprometimento em relação à média da população, visualizado pelo escore Z. As características do grupo tratado nos momentos iniciais e finais da utilização do GnRHa, estão na Tabela 1.

No grupo de 19 meninas, em que foi possível calcular a altura média parental, foi encontrada uma média parental de 156 ± 12 cm, sendo a altura predita inicial de 157 ± 10 cm e a altura predita ao final do tratamento, de 160 ± 7 cm.

Na análise dos resultados das 33 meninas, foi possível verificar melhora na altura predita com o tratamento em 60% das meninas (isto é, altura predita final maior do que a inicial) e nenhum ganho em 40% delas. A média da altura predita inicial foi de 155 ± 10 cm nas meninas em que houve ganho em estatura e de $161 \pm 5,6$ cm quando nenhum ganho foi obtido. Embora no primeiro grupo a média das alturas preditas tenha sido menor, não foi possível estabelecer uma altura de corte que definisse quais meninas deveriam ser ou não tratadas.

O ganho ou benefício com o tratamento foi correlacionado com todas as variáveis disponíveis no início, tendo sido verificada correlação positiva com duas variáveis: com o tempo decorrido entre o início dos sintomas e o início do tratamento ($r=0,545$ e $p=0,001$) e com o avanço da idade óssea em relação à idade cronológica ($r=0,476$ e $p=0,005$). O ganho com o tratamento foi correlacionado negativamente com o escore Z da altura real inicial ($r=-0,377$ e $p=0,030$) e com a altura predita inicial ($r=-0,653$ e $p<0,0001$). A mesma correlação negativa observada para altura predita inicial foi, obviamente, observada para o escore Z da altura predita inicial ($r=-0,635$ e $p<0,000$). Assim, a melhora na altura predita se faz na razão direta da demora em iniciar o tratamento, do avanço da idade óssea, na razão inversa

Tabela 1 - Características das meninas com puberdade precoce central idiopática antes e após o tratamento com GnRHa (n=33)

Variável	Antes do tratamento	Após o tratamento	Valor de p
IC (anos)	$7,8 \pm 1,3$	$9,8 \pm 0,9$	NA
IO (anos)	$10,1 \pm 1,6$	$11,7 \pm 1,1$	$<0,001$
IO-IC (avanço)	$2,3 \pm 1,1$	$2,0 \pm 1,1$	0,281
Altura (cm)	$133 \pm 9,2$	144 ± 6	$<0,001$
Escore Z	$1,07 \pm 1$	$1,04 \pm 0,9$	0,848
Altura predita (cm)	$157 \pm 8,8$	$160 \pm 6,9$	0,058
Escore Z	$-0,86 \pm 1,3$	$-0,55 \pm 1,1$	0,090

Os valores são expressos em média \pm desvio-padrão.

IC=idade cronológica; IO=idade óssea; IO-IC=avanço da IO em relação à IC; NA=não aplicável.

da altura predita inicial e do escore Z da altura real inicial (Figura 1, A e B).

Não houve correlação entre a idade no início dos sintomas, idade cronológica no início do tratamento, pico de hormônio luteinizante (LH) e de hormônio folículo estimulante (FSH), presença ou não de menarca e tempo de tratamento com o resultado do tratamento com GnRHa. A correlação entre o ganho com o tratamento e a idade óssea inicial, embora com resultado limítrofe ($r=0,34$ e $p=0,053$), também não foi significativa.

Construindo um modelo de análise de regressão múltipla escalonada tendo como variável dependente a diferença da altura predita final e inicial (considerada o benefício ou ganho com o tratamento) e como variáveis independentes as quatro variáveis que apresentaram correlação simples (tempo até o início do tratamento, avanço da idade óssea, altura predita inicial e escore Z da altura real inicial), somente duas das variáveis levaram a um modelo estatisticamente significativo, isto é, 51% do benefício do tratamento foi determinado pela conjunção das variáveis altura predita inicial e tempo decorrido até o início do tratamento, sendo a variável mais importante a altura predita inicial ($r^2=0,427$).

Discussão

A comparação da altura predita inicial e final das 33 meninas tratadas com GnRHa mostra que a medicação permitiu um ganho médio de cerca de $2,5 \pm 1,3$ cm ao final do tratamento, valores semelhantes aos obtidos por outros autores^{9,10}, porém ainda se mantendo com escore Z $-0,55 \pm 1,1$ em relação à população de meninas com puberdade em idade habitual. Este aumento deve ser analisado sob a visão de que, em meninas não-tratadas, a ação persistente do estrógeno sobre a placa de crescimento conduziria à fusão epifisária ainda mais precoce, provavelmente com ainda maior redução da altura final. Durante o tratamento com GnRHa há redução dos níveis estrogênicos e redução na taxa de maturação óssea, e, embora com aumento da altura predita final, não é

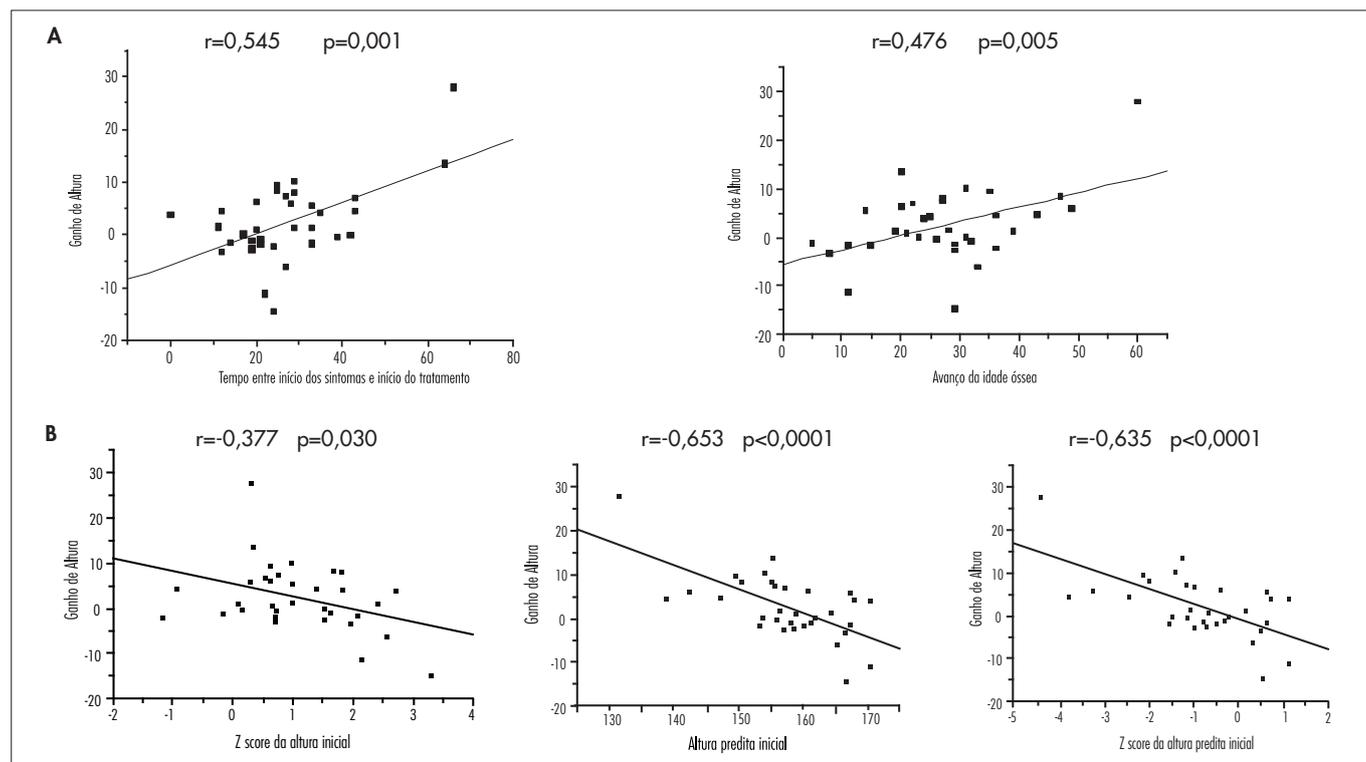


Figura 1 A e B - Correlação entre o ganho em altura predita com o tratamento com GnRHa e as variáveis tempo decorrido entre o início dos sintomas e o início do tratamento, avanço da idade óssea, escore Z da altura real inicial, altura predita inicial e escore Z da altura predita inicial (n=33).

possível restaurar o potencial de crescimento prévio ao estímulo estrogênico¹⁶.

Dentre os fatores com provável interferência na resposta ao tratamento, haveria maior ganho na altura quando o tratamento fosse instituído antes dos seis anos e haveria resultado menos expressivo com o início entre seis e oito anos^{17,18}. Neste estudo, a média da idade no início do tratamento foi de $7,8 \pm 1,3$ anos, provavelmente reduzindo o benefício a ser obtido.

Outro dado importante a ser ressaltado foi a demora verificada desde o início dos sintomas até que o diagnóstico fosse feito e o tratamento instituído, uma vez que 42% das meninas do grupo de estudo já havia menstruado. À luz destes dados, os resultados deste estudo são de maior importância na discussão de quem deve receber tratamento, mostrando que é possível obter alguma melhora na altura final, não devendo excluí-las do grupo a ser tratado.

O ganho na estatura, observado em 60% das meninas tratadas, foi correlacionado positivamente com o tempo decorrido entre o início dos sintomas e o início do tratamento e com o avanço da idade óssea, e foi correlacionado negativamente à altura predita inicial e ao escore Z da altura real inicial. As meninas que mais se beneficiaram foram as que apresentavam idade óssea mais comprometida, puberdade precoce mais estabelecida, altura mais comprometida em relação à média populacional e, no

momento do diagnóstico, predição de altura para a idade adulta menor.

Tais resultados refletem que meninas com a doença mais instalada e com estrógeno atuando há mais tempo na placa de crescimento não devem ser excluídas do grupo a ser tratado. Embora o tratamento tenha oferecido a elas um ganho percentual maior do que o das demais, ele não é capaz de restaurar o potencial de crescimento. Vários autores consideram a idade óssea como um marcador do envelhecimento da placa de crescimento e que, com o avanço, uma redução da velocidade de crescimento pode ser verificada¹³. Os presentes resultados não são discordantes destes, apenas analisam que ao se instituir o tratamento, o GnRHa reduz o avanço da idade óssea (o avanço da idade óssea foi de $2,3 \pm 1,1$ e $2,0 \pm 1,1$ respectivamente no início e final do tratamento), melhorando a estatura final. A correlação positiva entre o ganho em altura e a idade óssea também é relatada por outros autores^{6,7,10}.

Apesar de melhorarem a expectativa de sua altura, estas meninas, ao final do tratamento, ainda se apresentam abaixo da média da população geral (escore Z de $0,86 \pm 1,3$ e $-0,55 \pm 1,1$ respectivamente no início e final do tratamento). Embora alguns autores³ discutam o tratamento da PPCI apenas para meninas com altura predita final abaixo de 150 a 155 cm, o limite para instaurar tratamento permanece discutível. Neste

estudo, embora os dados mostrem correlação negativa entre o benefício na altura e a altura predita inicial ($r=-0,653$ e $p<0,000$), mostrando que meninas com menor altura predita inicial terão um ganho proporcionalmente maior ao receberem tratamento, não foi possível estabelecer um nível de corte significativo que permitisse determinar um limite entre o grupo a ser ou não tratado devido à presença de maior variabilidade na altura predita inicial no grupo com ganho em altura (coeficiente de variação de 6,36%) do que no grupo sem ganho (coeficiente de variação da altura predita de 3,47).

Em resumo, os resultados mostraram que as meninas com maior tempo de ação estrogênica e menor altura

predita no início do tratamento foram as que mais se beneficiaram proporcionalmente com o tratamento, não devendo ser negado a elas esta opção de melhora na altura final. Mesmo ganhos de poucos centímetros podem ajudar emocionalmente estas meninas. Deve ficar claro, porém, que o tratamento deve ser iniciado o mais precoce possível em relação ao início dos sintomas e diagnóstico, o que provavelmente propiciará um ganho maior em números absolutos na estatura final.

Os demais fatores presentes no início (idade no início dos sintomas, idade no início do tratamento, pico de LH e de FSH, presença ou não de menarca e tempo de tratamento) não se mostraram eficientes para prever a resposta ao tratamento.

Referências

- Brauner R, Couto-Silva AC, Chemaitilly W, Adan L, Trivin C. Central precocious puberty in girls: prediction of the etiology. *Arch Pediatr*. 2005;12(11):1661-4.
- Speroff L, Glass RH, Kase NG. *Endocrinologia ginecológica clínica e infertilidade*. 5ª ed. São Paulo: Manole; 1995. p. 375-404.
- Kaplan SL, Grumbach MM. Clinical review 14: pathophysiology and treatment of sexual precocity. *J Clin Endocrinol Metab*. 1990;71(4):785-9.
- Brauner R, Adan L, Malandry F, Zantleifer D. Adult height in girls with idiopathic true precocious puberty. *J Clin Endocrinol Metab*. 1994;79(2):415-20.
- Oostdijk W, Rikken B, Schreuder S, Otten B, Odink R, Rouwé C, et al. Final height in central precocious puberty after long term treatment with a slow release GnRh agonist. *Arch Dis Child*. 1996;75(4):292-7.
- Fontoura M, Brauner R, Prevot C, Rappaport R. Precocious puberty in girls: early diagnosis of a slowly progressing variant. *Arch Dis Child*. 1989;64(8):1170-6.
- 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(12):4583-90.
- Carel JC, Roger M, Ispas S, Tondou 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. French study group of Decapeptyl in Precocious Puberty. *J Clin Endocrinol Metab*. 1999;84(6):1973-8.
- Arrigo T, Cisternino M, Galluzzi F, Bertelloni S, Pasquino AM, Antoniazzi F, et al. Analysis of the factors affecting auxological response to GnRH agonist treatment and final height outcome in girls with idiopathic central precocious puberty. *Eur J Endocrinol*. 1999;141(2):140-4.
- Adan L, Chemaitilly W, Trivin C, Brauner R. Factors predicting adult height in girls with idiopathic central precocious puberty: implications for treatment. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2002;56(3):297-302.
- Carel JC, Lahlou N, Roger M, Chaussain JL. Precocious puberty and statural growth. *Hum Reprod Update*. 2004;10(2):135-47.
- Neely EK, Hintz RL, Wilson DM, Lee PA, Gautier T, Argente J, et al. Normal ranges for immunochemiluminometric gonadotropin assays. *J Pediatr*. 1995;127(1):40-6.
- Weise M, Flor A, Barnes KM, Cutler GB Jr, Baron J. Determinants of growth during gonadotropin-releasing hormone analog therapy for precocious puberty. *J Clin Endocrinol Metab*. 2004;89(1):103-7.
- Bayley N, Pinneau SR. Tables for predicting adult height from skeletal age: revised for use with the Greulich-Pyle hand standards. *J Pediatr*. 1952;40(4):423-41.
- Greulich WW, Pyle S. *Radiographic atlas of skeletal development of the hand and wrist*. 2nd ed. Stanford: Stanford University Press; 1959.
- Roger M, Chaussain JL, Berlier P, Bost M, Canlorbe P, Colle M, et al. Long term treatment of male and female precocious puberty by periodic administration of a long-acting preparation of D-Trp6-luteinizing hormone-releasing hormone microcapsules. *J Clin Endocrinol Metab*. 1986;62(4):670-7.
- Lazar L, Padoa A, Phillip M. Growth pattern and final height after cessation of gonadotropin-suppressive therapy in girls with central sexual precocity. *J Clin Endocrinol Metab*. 2007;92(9):3483-9.
- Pasquino AM, Pucarelli I, Accardo F, Demiraj V, Segni M, Di Nardo R. Long-term observation of 87 girls with idiopathic central precocious puberty treated with gonadotropin-releasing hormone analogs: impact on adult height, body mass index, bone mineral content, and reproductive function. *J Clin Endocrinol Metab*. 2008;93(1):190-5.