



Artigo Original

Impacto a Curto-Prazo dos Análogos GnRH no Crescimento das Meninas com Puberdade Precoce Central: Estudo Retrospectivo de 20 Anos



Adriana Carvalho^a, Daniela Araújo^{b,*}, Sofia A. Martins^c, Ana Antunes^c, Maria Miguel Gomes^{a,c}

^aEscola de Medicina da Universidade do Minho. Braga, Portugal

^bServiço de Pediatria, Hospital de Braga, Unidade Local de Saúde de Braga. Braga, Portugal

^cUnidade de Endocrinologia e Diabetologia Pediátrica. Serviço de Pediatria, Hospital de Braga, Unidade Local de Saúde de Braga. Braga, Portugal

INFORMAÇÃO SOBRE O ARTIGO

Historial do artigo:

Received/ Recebido: 2023-12-03

Accepted/Aceite: 2024-06-02

Publicado / Published: 2024-09-13

© Autor (es) (ou seu (s) empregador (es)) e Revista SPEDM 2023. Reutilização permitida de acordo com CC BY-NC. Nenhuma reutilização comercial.

© Author(s) (or their employer(s)) and SPEDM Journal 2023. Re-use permitted under CC BY-NC. No commercial re-use.

Palavras-chave:

Hormona Libertadora de Gonadotropina/análogos e derivados;
Criança;
Feminino;
Puberdade Precoce.

Keywords:

Child;
Female;
Gonadotropin-Releasing Hormone/analogs & derivatives;
Puberty, Precocious.

R E S U M O

Introdução: Desde 1980 que os análogos da hormona libertadora de gonadotrofinas (GnRHa) de ação prolongada são o tratamento padrão da puberdade precoce central (PPC).

O nosso objetivo foi avaliar a resposta a curto-prazo ao tratamento com GnRHa, nos parâmetros auxológicos e pubertários aos 6 e 12 meses, nas crianças do sexo feminino diagnosticadas com PPC e seguidas Hospital de nível III.

Métodos: Estudo retrospectivo, observacional, descritivo e analítico. A amostra foi dividida em 3 grupos: grupo A – 21 crianças com PPC tratadas com GnRHa (grupo principal); grupo B – 10 crianças com PPC que não realizaram tratamento; grupo C – 19 crianças sem PPC (grupo controlo). Foram recolhidos dados no início (t0) e após 6 meses (t1) e 12 meses (t2) de seguimento. Os dados foram comparados ao longo do tempo de seguimento e entre os grupos.

Resultados: No grupo A verificou-se diminuição no *z-score* da estatura e da estatura corrigida, entre t0 e t2 ($p=0,007$), e diminuição na velocidade de crescimento (VC) entre os 3 momentos ($p<0,001$). O *z-score* da idade óssea (IO) diminuiu e o *z-score* da estatura prevista do adulto (EPA) corrigida aumentou, não sendo estes, porém, estatisticamente significativos. Não se observaram diferenças no estadio de Tanner do desenvolvimento mamário entre os momentos. Em t0, a VC do grupo A era significativamente superior à do grupo B e C ($p=0,003$ e $p<0,001$, respetivamente) e em t1 e t2 esta diminuiu para valores semelhantes ao grupo C, ou seja, pré-púbere, sendo que em t2 era significativamente inferior ao grupo B ($p=0,013$). Verificaram-se diferenças significativas entre os grupos A e C em todos os momentos, em relação ao *z-score* do peso, índice de massa corporal e estatura, sendo estes superiores no grupo A.

Conclusão: A curto-prazo, o tratamento foi eficaz em desacelerar o crescimento linear e a impedir a progressão do desenvolvimento mamário. Porém, não foi capaz de diminuir significativamente a maturação óssea, e consequentemente, a EPA não aumentou de forma significativa, sugerindo que poderá ser necessário um tratamento mais prolongado para atingir esses objetivos. Estes resultados permitem um melhor conhecimento dos efeitos a curto-prazo do tratamento com GnRHa.

Short-Term Impact of GnRH Analogues on the Growth of Girls with Central Precocious Puberty: Retrospective Study of 20 Years

A B S T R A C T

Introduction: Since the 1980s, long-acting gonadotropin-releasing hormone analogues (GnRHa) have been the standard treatment for central precocious puberty (CPP).

This study aims to evaluate the short-term response to the treatment with GnRHa, in terms of auxological parameters and pubertal status at 6 and 12 months, in girls diagnosed with PPC and monitored at a level III Hospital.

* Autor Correspondente / Corresponding Author.

E-Mail: da.nielamatos@hotmail.com (Daniela Araújo)

Sete Fontes - São Victor, 4710-243 Braga, Portugal

<https://doi.org/10.26497/ao230047>

1646-3439/© 2023 Sociedade Portuguesa de Endocrinologia, Diabetes e Metabolismo. Publicado por Sociedade Portuguesa de Endocrinologia, Diabetes e Metabolismo. Este é um artigo Open Access sob uma licença CC BY-NC (<https://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/>).

Methods: This is a retrospective, observational, descriptive and analytical study. The sample was divided into three groups: group A – 21 girls with CPP treated with GnRHa (main study group); group B – 10 girls with CPP who did not undergo treatment; group C – 19 girls without CPP (control group). Data were collected at baseline (t0), 6 months (t1) and 12 months (t2) of follow-up. In group A, changes in the studied variables were analysed over time. These data were then compared throughout the follow-up period and between groups.

Results: In group A, there was a significant decrease in the height and corrected height z-score, between t0 and t2 ($p=0.007$), and a decrease in growth velocity (GV) across the three time periods ($p<0.001$). The bone age z-score decreased and the corrected predicted adult height (PAH) z-score increased, although these changes were not significant. No differences were observed in the Tanner stage of breast development over time. At t0, GV in group A was significantly higher than that in groups B and C ($p=0.003$ and $p<0.001$, respectively) and at t1 and t2 decreased to values similar to group C (pre-pubertal levels), and at t2 was significantly lower than group B ($p=0.013$). Significant differences were observed between groups A and C at all time points regarding the z-score of weight, body mass index and height, with Group A having higher scores.

Conclusion: In the short term, GnRHa treatment effectively slowed linear growth and prevented breast development. However, it did not significantly decrease bone maturation and, consequently, PAH did not increase significantly, suggesting that longer treatment duration may be necessary to achieve these goals. These findings enhance the understanding of the short-term effects of GnRHa treatment, potentially aiding in clinical management.

Introdução

Desde 1980 que os análogos da hormona libertadora de gonadotrofinas (GnRHa) de ação prolongada são o tratamento padrão da puberdade precoce central (PPC).¹⁻⁴

A PPC decorre da ativação prematura do eixo hipotálamo-hipófise-gónadas (HHG), resultando na secreção pulsátil da hormona libertadora de gonadotrofinas (GnRH) e promovendo um desenvolvimento normal da puberdade, contudo, numa idade considerada precoce.^{5,6} A sua prevalência estimada é de 1:5000-10 000 na população caucasiana, sendo 10 vezes mais comum no sexo feminino.^{5,7} Existem várias causas identificadas para a PPC, como alterações congénitas ou adquiridas do sistema nervoso central, síndromes genéticas, disruptores endócrinos, entre outros.^{3,5} No sexo feminino, a PPC idiopática diz respeito a 90% dos casos, enquanto no sexo masculino predominam as causas orgânicas.^{3,5}

No sexo feminino, a puberdade ocorre geralmente entre os 8-13 anos e é marcada pelo aparecimento do botão mamário ou telarca, enquanto no sexo masculino ocorre entre os 9-14 anos, sendo o primeiro sinal pubertário o volume testicular ≥ 4 mL.³ O aparecimento do pêlo púbico, ou pubarca, ocorre maioritariamente de forma simultânea, podendo ocorrer ligeiramente antes ou depois.¹

O diagnóstico de PPC deve ser considerado perante o aparecimento de caracteres sexuais secundários antes dos 8 anos nas meninas e dos 9 anos nos meninos. A suspeita é maior quando o desenvolvimento destes caracteres é progressivo, juntamente com evidência de aceleração do crescimento, traduzida por uma maturação óssea (MO) superior a 2 desvios-padrão (DP) em relação à idade cronológica (IC).^{5,8-10}

O desenvolvimento precoce da puberdade influencia o crescimento e tem como principal consequência a diminuição da estatura final adulta (EF), resultante do aumento dos esteróides sexuais circulantes, principalmente do estradiol, que provoca a aceleração da MO e fusão precoce das cartilagens de crescimento.⁵

O objetivo do tratamento com GnRHa consiste em bloquear o eixo HHG, permitindo a estabilização ou regressão dos sinais clínicos de puberdade, assim como, preservar ou recuperar a EF, através da diminuição da velocidade de crescimento (VC) e da taxa de MO.^{2,3,11} O tratamento também está indicado para atenuar as repercussões psicossociais decorrentes da maturação sexual em idades precoces.^{4,11}

As meninas com PPC idiopática podem apresentar uma forma lentamente progressiva, com a menarca a ocorrer na idade habitu-

al, sem comprometimento do potencial de crescimento, não sendo necessário tratamento.^{4,12,13} Assim, alguns autores defendem um período mínimo de observação de 6 meses de forma a avaliar a progressão pubertária e determinar a necessidade de tratamento.¹⁴ No entanto, alguns estudos sugerem que na presença de um estadio de Tanner mamário ≥ 3 à apresentação, o tratamento deve ser iniciado rapidamente.^{14,15} Além disso, o atraso no início do tratamento superior a 1-2 anos, parece poder comprometer a EF.^{4,15}

Existem vários GnRHa disponíveis, com boa eficácia e tolerabilidade. Os mais antigos são de curta-ação, de administração diária, e por isso, associados a maior dificuldade na adesão terapêutica.^{4,16} Globalmente, as formulações de ação prolongada são as mais usadas, com uma libertação sustentada e administração intramuscular.¹⁶ Os GnRHa estão disponíveis em várias doses, preparações e intervalos de administração (mensal, trimestral ou semestral), sendo as preparações trimestrais as mais utilizadas na Europa.^{2,4,6,17,18} Recentemente, outros GnRHa têm sido desenvolvidos, como o implante subcutâneo de histrelina, com eficácia comprovada para utilização durante 2 anos e que não necessita de administrações periódicas, tornando a sua utilização mais cómoda.^{4,17,18}

A monitorização do tratamento deve ser feita através da avaliação de parâmetros clínicos, como a estatura, VC e estadio pubertário de Tanner, assim como a avaliação da idade óssea (IO).^{6,11,18}

Os efeitos adversos mais comuns são as cefaleias, *hot flushes* e complicações locais (dor, eritema ou hematomas, e raramente, abscessos estéreis).^{6,16,18} Nas meninas com desenvolvimento pubertário avançado, pode ocorrer hemorragia vaginal após a primeira administração, devido ao aumento transitório da secreção de estradiol.^{2,18}

Com este estudo pretendemos avaliar o impacto a curto-prazo do tratamento com GnRHa no crescimento de meninas com PPC.

Secundariamente, pretendemos ainda comparar a evolução do crescimento e desenvolvimento físico das meninas com PPC sob tratamento com as meninas com PPC que não realizaram tratamento, e com um grupo de controlo de meninas sem PPC, e ainda descrever possíveis reações adversas do tratamento com GnRHa.

Métodos

Foi realizado um estudo retrospectivo descritivo entre 1 de janeiro de 2002 e 1 de novembro de 2021.

Foram incluídas 50 crianças do sexo feminino que tiveram a primeira consulta de Endocrinologia Pediátrica (EP) no Hospital

de Braga (HB). A amostra foi dividida em 3 grupos: no grupo A foram incluídas meninas com PPC que realizaram ≥ 6 meses de tratamento com GnRHa (n=21); no Grupo B, as meninas com PPC que não realizaram tratamento (n=10); e no Grupo C (controle) as meninas sem PPC (n=19). Os critérios de diagnóstico de PPC foram o aparecimento de caracteres sexuais secundários (telarca ou pubarca) em idade < 8 anos, associado ao doseamento de *Luteinizing hormone* (LH) basal $> 0,2$ UI/L ou, após prova de estimulação com GnRH, doseamento de LH > 5 UI/L ou rácio LH/*follicle-stimulating hormone* (FSH) $> 0,66$.¹⁹ Foram excluídas: crianças com puberdade precoce periférica; variantes do normal (adrenarca/pubarca precoce, menarca precoce, telarca precoce ou adipomastia); ou ausência de dados necessários por inexistência de registos clínicos ou perda de seguimento.

No grupo B foram incluídas crianças do sexo feminino diagnosticadas com PPC idiopática na forma lentamente progressiva, que não realizaram tratamento com GnRHa, mas mantiveram vigília clínica durante ≥ 6 meses.

Para o grupo de controlo, foi selecionada uma amostra não randomizada de crianças do sexo feminino, sem PPC, seguidas na mesma consulta por doença que não comprometa o crescimento ou puberdade, com emparelhamento tendo em conta a idade das crianças dos grupos em estudo. Deste modo, foram incluídas 17 crianças com diabetes *mellitus* tipo 1 (DM1) bem controlada (hemoglobina glicada globalmente $< 7,0\%$); uma criança com hipotiroidismo subclínico e uma com hipotiroidismo congénito, sem necessidade de terapêutica ou sob terapêutica de substituição com boa adesão e com função tiroideia dentro dos intervalos de referência.²¹ Foram excluídas meninas com DM1 com doença celíaca, insuficiência adrenal, ou outra doença concomitante que condicione o crescimento ou a puberdade, assim como crianças que já tinham iniciado a puberdade à data da primeira consulta.

Os dados foram obtidos através da consulta do processo clínico. Para os grupos A e B, foram recolhidos dados sobre: nacionalidade, antecedentes pessoais, antecedentes familiares de PPC, idade de início de sintomas e idade na primeira consulta, doseamento de LH basal, realização de teste de estimulação com GnRH (pico de LH e rácio LH/FSH), tipo de PPC, estatura-alvo familiar (EAF) e respetivo *z-score*.

Para o grupo A foram registadas também a idade de início de tratamento, formulação de GnRHa utilizada, periodicidade da administração e possíveis efeitos adversos no período de seguimento estabelecido.

Foram escolhidos três tempos de colheita de dados: t0, que corresponde no grupo A ao início do tratamento, no grupo B à primeira consulta e no grupo C ao período inicial; t1, que corresponde aos 6 meses de seguimento/tratamento; e t2, aos 12 meses de seguimento/tratamento. Foram registados os parâmetros: auxologia [*z-score* do peso, estatura, índice de massa corporal (IMC), estatura corrigida (diferença entre o *z-score* da estatura da criança e da EAF), e a VC], os estadios de Tanner do desenvolvimento mamário (Tanner M) e o pêlo púbico (Tanner P). Em t0 e t2, foram ainda colhidos os seguintes dados: IO com base no método de Greulich & Pyle,²² Estatura Prevista do Adulto (EPA) através do método de Bayley-Pinneau²³ e respetivos *z-score*, IO-IC (diferença entre a IO e IC) e o *z-score* da EPA corrigida (diferença entre o *z-score* da EPA e da EAF). No grupo C não foi realizada por rotina a radiografia da mão e punho esquerdo, pelo que esse dado não foi recolhido.

Análise e Procedimentos Estatísticos

A análise estatística foi realizada com recurso ao programa IBM SPSS®, versão 28. Na descrição das variáveis consideraram-

-se frequências absolutas (n) e relativas (%) para as variáveis categóricas e médias (M) e desvios-padrão (DP) para as variáveis contínuas. A normalidade nas variáveis quantitativas foi avaliada através do teste Shapiro-Wilk, da assimetria e curtose e da análise gráfica; no caso da sua ausência foram realizados testes não paramétricos. Consideraram-se resultados estatisticamente significativos para valores de significância $< 0,05$.

As variáveis categóricas foram comparadas entre grupos A e B através do teste Qui-Quadrado ou teste Exato de Fisher.

As variáveis “doseamento de LH basal”, “idade no início de sintomas” e “idade na 1ª consulta” foram comparadas entre os grupos A e B com recurso ao teste-t de amostras independentes.²⁴

A avaliação da resposta ao tratamento com GnRHa aos 6 e 12 meses foi analisada com recurso à ANOVA de medidas repetidas. Na presença de diferenças significativas, analisaram-se as comparações *pairwise*. Na comparação entre t0 e t2 foi utilizado o Teste-t de amostras emparelhadas. A comparação dos estadios de Tanner foi realizada entre t0, t1 e t2 com recurso ao Teste de Friedman (χ^2). A comparação do *z-score* da EAF entre grupos foi realizada com recurso ao teste ANOVA *one-way*.

Resultados

A caracterização sociodemográfica, clínica e analítica dos grupos A e B é apresentada na [Tabela 1](#).

No grupo A, 19 doentes receberam administrações de triptorelina trimestral e 2 de leuprorrelina trimestral. Verificou-se uma diminuição significativa ($F=10,13$, $p=0,002$) no *z-score* da estatura entre t0 e t2, confirmada nas comparações *pairwise* ($p<0,001$), e do *z-score* da estatura corrigida ($F=10,13$, $p=0,002$), o que demonstra uma aproximação do *z-score* da estatura à EAF após 12 meses de tratamento ([Tabela 2](#)). Além disso, verificou-se ainda uma diminuição significativa da VC entre t0, t1 e t2 ($F=29,21$, $p<0,001$), com as comparações *pairwise* a demonstrar diferenças entre todos os momentos (t0-t1 e t0-t2 com $p<0,001$; t1-t2 com $p=0,07$). Apesar de também terem sido encontradas diferenças estatisticamente significativas entre os três momentos para o *z-score* do IMC ($F=3,34$, $p=0,046$), estas não se mantiveram nas comparações *pairwise*. Apesar de não ter sido encontrada uma diferença estatisticamente significativa no estadio de Tanner M, verificou-se ainda assim um aumento significativo do estadio de Tanner P entre os três momentos ($\chi^2=15,55$, $p<0,001$), com um aumento da mediana de 2 para 3 entre t0 e t2 e diferenças nas comparações *pairwise* ($p=0,043$). Para as restantes variáveis não se objetivaram diferenças significativas entre os vários momentos no grupo A.

Quanto à comparação da idade e do *z-score* da EAF nos três grupos em t0, não foram encontradas diferenças estatisticamente significativas ([Tabela 3](#)).

Apesar de para o *z-score* do peso e do IMC ([Tabela 3](#)), não ter sido encontrada uma interação significativa entre o tempo e os grupos, verificou-se um efeito principal do grupo significativo ($F=19,6$ e $F=12,39$ respetivamente, $p<0,001$ em ambas as variáveis), com diferenças estatisticamente significativas nas comparações *pairwise* entre os grupos A e C ($p<0,001$ em ambas as variáveis). Contudo, entre os grupos B e C, verificaram-se apenas diferenças no *z-score* do peso ($p=0,01$). Deste modo, o *z-score* do peso foi significativamente inferior no grupo C relativamente aos grupos A e B e o *z-score* do IMC foi inferior no grupo C relativamente ao grupo A.

Para o *z-score* da estatura verificou-se uma interação significativa entre o tempo e os grupos ($F=6,9$ e $F=11,66$ respetivamente, $p<0,001$). Como demonstrado na [Fig. 1A](#), no grupo A,

Tabela 1. Características sociodemográficas, clínicas e analíticas das crianças do sexo feminino com puberdade precoce central (PPC).

	Grupo A	Grupo B	Estatística
Nacionalidade			Teste de Fisher
Sim	2 (9,5)	0 (0)	$p=1,00$; $\varphi=0,18$.
Antecedentes Familiares de PPC			Teste de Fisher
Sim	8 (38,1)	4 (40)	$p=1,00$; $\varphi=-0,02$.
Antecedentes Pessoais			Teste de Fisher
Sim	4 (19)	4 (40)	$p=0,38$; $\varphi=-0,22$.
Alterações do desenvolvimento psicomotor	1 (25)	2 (50)	
Dislipidemia	0 (0)	1 (25)	
Excesso de peso	1 (25)	0 (0)	
Hipotireoidismo	0 (0)	1 (25)	
Obesidade	0 (0)	1 (25)	
Restrição de crescimento fetal	3 (75)	0 (0)	
Tipo de PPC			
Idiopática	20 (95,2)	10 (100)	
Secundária	1 (4,8)	0 (0)	Teste de Fisher
Quisto aracnóide	1 (100)		$p=1,00$; $\varphi=0,13$.
Doseamento de LH basal (UI/L)	2,2 (1,91) ^a	2,08 (2,38) ^a	$t=-0,16$; $p=0,88$; $d=-0,06$.
Teste de estimulação com GnRH			
Sim	8 (38,1)	1 (10)	Teste de Fisher
Pico de LH (UI/L)	22,32 (11,12) ^a	9,4 ^a	$p=0,21$; $\varphi=0,29$.
Ratio LH/FSH	1,73 (0,99) ^a	0,55 ^a	
Idade no início de sintomas (anos)	6,65 (0,96) ^a	6,57 (0,98) ^a	$t=-0,24$; $p=0,82$; $d=-0,09$.
Idade na 1ª Consulta (anos)	8,21 (0,63) ^a	8,48 (0,46) ^a	$t=1,23$; $p=0,23$; $d=0,47$.
Idade no início de tratamento (anos)	8,53 (0,71) ^a	-	-

Os resultados estão expressos em frequências absolutas e frequências relativas (n (%)) exceto os indicados. a – Resultados expressos em média \pm desvio-padrão; d – d de Cohen; FSH – *follicle-stimulating hormone*; GnRH – hormona libertadora de gonadotrofinas; Grupo A – meninas com puberdade precoce central que realizaram tratamento (n=21); Grupo B – meninas com puberdade precoce central que não realizaram tratamento (n=10); LH – *Luteinizing hormone*; PPC – puberdade precoce central; t – estatística de teste-t; UI/L – unidade internacional por litro; φ – Phi.

Tabela 2. Diferenças entre momentos nos dados do crescimento e nos estádios de Tanner, no grupo A.

	t0	t1	t2	Estatística teste	Dimensão do efeito
Peso z-score	1,63 (0,8)	1,69 (0,72)	1,59 (0,67)	$F=1,46$; $p=0,25$	$\eta^2=0,07$
IMC z-score	1,21 (0,69)	1,36 (0,58)	1,38 (0,54)	$F=3,34$; $p=0,046$	$\eta^2=0,14$
Estatura z-score	1,54 (1,17)	1,44 (1,15)	1,31 (1,13)	$F=10,13$; $p=0,002$	$\eta^2=0,34$
Estatura corrigida z-score	1,91 (1,07)	1,81 (1,04)	1,68 (1,03)	$F=10,13$; $p=0,002$	$\eta^2=0,34$
VC (cm/ano)^b	8,99 (1,58)	6,48 (2,05)	5,31 (1,44)	$F=29,21$; $p<0,001$	$\eta^2=0,62$
IO z-score^c	2,38 (1,02)	-	2,06 (1,05)	$t=1,15$; $p=0,27$	$d=0,26$
IO-IC (anos)^c	2,04 (0,94)	-	1,62 (1,01)	$t=1,6$; $p=0,13$	$d=0,36$
EPA z-score^c	-0,44 (1,24)	-	-0,15 (1,19)	$t=-1,65$; $p=0,12$	$d=-0,37$
EPA corrigida z-score^c	-0,01 (1,06)	-	0,28 (0,91)	$t=-1,65$; $p=0,12$	$d=-0,37$
Estádio de Tanner M^c	3 (1) ^a	3 (1) ^a	3 (2) ^a	$\chi^2=4,2$; $p=0,12$	$w=0,11$
Estádio de Tanner P^c	2 (1) ^a	3 (1) ^a	3 (1) ^a	$\chi^2=15,55$; $p<0,001$	$w=0,39$

Resultados estão expressos em média \pm desvio-padrão, exceto os indicados. a – resultados expressos em mediana e amplitude interquartil; b – valores indisponíveis em 2 crianças; c – valores indisponíveis em 1 criança; d – d de Cohen; EPA – estatura prevista em adulto; estádio de Tanner M – estádio de Tanner de desenvolvimento mamário; estádio de Tanner P – estádio de Tanner de pelo púbico; F – estatística de teste ANOVA; Grupo A – meninas com puberdade precoce central que realizaram tratamento com GnRH (n=21); IMC – índice de massa corporal; IO – idade óssea; IO-IC – diferença entre IO e Idade cronológica (IC); t – estatística de teste-t; t0 – início do tratamento; t1 – 6 meses de seguimento; t2 – 12 meses de seguimento; VC – velocidade de crescimento; w – w de Kendall; χ^2 – teste de Friedman; η^2 – eta quadrado.

ocorreu uma diminuição do z-score da estatura nos primeiros 6 meses de tratamento ($p=0,073$), e posteriormente, até aos 12 meses ($p<0,001$); no grupo B houve uma ligeira descida nos primeiros 6 meses ($p=0,92$) com um posterior aumento após esta altura, com valores semelhantes a t0 aos 12 meses ($p=0,9$). No grupo C verificou-se um valor de z-score constante desde t0 a t2 ($p=1,00$). Nas comparações *pairwise*, verificaram-se ainda diferenças significativas no z-score em todos os momentos entre os grupos A e C

($p<0,001$) e entre os grupos B e C (em t0 e em t2 com $p=0,018$; em t1 $p=0,043$).

No z-score da estatura corrigida, constatou-se uma interação significativa entre o tempo e os grupos ($F=6,95$ e $F=18,64$ respetivamente, $p<0,001$). Na Fig. 1B, pode-se observar que a trajetória de cada um dos grupos foi semelhante à ilustrada na Fig. 1A.

Relativamente à VC constatou-se uma interação significativa entre o tempo e os grupos (Fig. 2; $F=16,22$, $p<0,001$). No grupo

Tabela 3. Diferenças entre os três grupos na idade em t0, z-score da EAF e crescimento ao longo do tempo.

		Grupo A	Grupo B	Grupo C	Estatística teste	Dimensão do efeito	
Idade em t0 (anos)		8,53 (0,71)	8,48 (0,46)	8,52 (0,72)	F=0,02; p=0,98	$\eta^2=0,001$	
EAF z-score		-0,37 (0,85)	-0,63 (0,82)	-0,24 (0,62)	F=0,84; p=0,44	$\eta^2=0,03$	
		Grupo A	Grupo B	Grupo C	Efeito de Interação	Efeito do Grupo	Efeito do Tempo
Peso z-score ^a	t0	1,63 (0,8)	1,2 (1,23)	0,14 (0,6)	F=1,37	F=19,6	F=1,47
	t1	1,69 (0,72)	1,22 (1,23)	0,13 (0,64)	p=0,26	p<0,001	p=0,24
	t2	1,59 (0,67)	0,98 (1,12)	0,19 (0,59)	$\eta^2=0,06$	$\eta^2=0,47$	$\eta^2=0,03$
IMC z-score ^a	t0	1,21 (0,69)	0,9 (1,01)	0,27 (0,72)	F=1,63	F=12,39	F=0,79
	t1	1,36 (0,58)	0,98 (0,95)	0,23 (0,72)	p=0,17	p<0,001	p=0,46
	t2	1,38 (0,54)	0,87 (0,83)	0,21 (0,72)	$\eta^2=0,07$	$\eta^2=0,36$	$\eta^2=0,02$
Estatura z-score ^a	t0	1,54 (1,17)	1,1 (1,3)	-0,14 (0,67)	F=6,9	F=11,66	F=0,89
	t1	1,44 (1,15)	1,02 (1,44)	-0,09 (0,65)	p<0,001	p<0,001	p=0,39
	t2	1,31 (1,13)	1,19 (1,5)	-0,1 (0,69)	$\eta^2=0,24$	$\eta^2=0,34$	$\eta^2=0,02$
Estatura corrigida z-score ^a	t0	1,91 (1,07)	1,89 (0,77)	0,1 (0,87)	F=6,95	F=18,64	F=0,85
	t1	1,81 (1,04)	1,81 (0,9)	0,15 (0,85)	p<0,001	p<0,001	p=0,4
	t2	1,68 (1,03)	1,98 (0,93)	0,14 (0,87)	$\eta^2=0,24$	$\eta^2=0,45$	$\eta^2=0,02$
VC (cm/ano) ^b	t0	8,99 (1,58)	6,73 (1,63)	5,29 (0,95)	F=16,22	F=7,69	F=7,52
	t1	6,48 (2,05)	5,6 (2,14)	5,63 (1,17)	p<0,001	p=0,001	p=0,001
	t2	5,31 (1,44)	7,15 (1,78)	5,78 (0,95)	$\eta^2=0,44$	$\eta^2=0,25$	$\eta^2=0,16$
IO z-score ^c	t0	2,38 (1,02)	2,1 (1)	-	F=1,19	F=0,006	F=0,003
	t2	2,06 (1,05)	2,39 (1,22)	-	p=0,29	p=0,94	p=0,96
					$\eta^2=0,05$	$\eta^2=0,00$	$\eta^2=0,00$
IO-IC (anos) ^c	t0	2,04 (0,94)	1,78 (0,93)	-	F=1,13	F=0,006	F=0,28
	t2	1,62 (1,01)	1,93 (1,16)	-	p=0,3	p=0,94	p=0,6
					$\eta^2=0,04$	$\eta^2=0,00$	$\eta^2=0,01$
EPA z-score ^c	t0	-0,44 (1,24)	-0,72 (1,6)	-	F=1,71	F=0,84	F=0,09
	t2	-0,15 (1,19)	-0,9 (1,79)	-	p=0,2	p=0,37	p=0,77
					$\eta^2=0,06$	$\eta^2=0,03$	$\eta^2=0,003$
EPA corrigida z-score ^c	t0	-0,01 (1,06)	0,14 (1,2)	-	F=1,71	F=0,04	F=0,09
	t2	0,28 (0,91)	-0,04 (1,26)	-	p=0,2	p=0,84	p=0,77
					$\eta^2=0,06$	$\eta^2=0,002$	$\eta^2=0,003$

Resultados estão expressos em média \pm desvio-padrão. EAF – estatura-alvo familiar; F – estatística de teste ANOVA; Grupo A – meninas com puberdade precoce central que realizaram tratamento com GnRH α (n=21); Grupo B – meninas com puberdade precoce central que não realizaram tratamento (n=10); Grupo C – meninas do grupo controle, sem PPC (n=19); t0 – corresponde no grupo A ao início do tratamento, no grupo B à 1ª consulta e no grupo C ao período inicial; η^2 – eta quadrado; a – valores indisponíveis em 2 crianças do grupo B; b – valores indisponíveis em 2 crianças do grupo A e 4 do grupo B; c – valores indisponíveis em 1 criança do grupo A e 3 do grupo B; EPA – estatura prevista em adulto; IMC – índice de massa corporal; IO – idade óssea; IO-IC – diferença entre IO e idade cronológica (IC); t0 – corresponde no grupo A ao início do tratamento, no grupo B à 1ª consulta e no grupo C ao período inicial; t1 – 6 meses de seguimento; t2 – 12 meses de seguimento; VC – velocidade de crescimento.

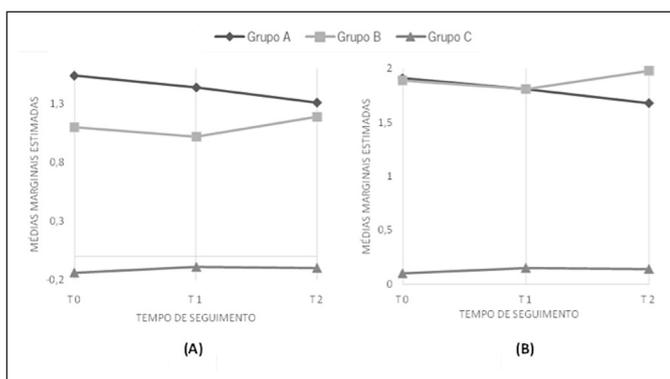


Figura 1. Evolução do z-score da estatura (A) e da estatura corrigida (B) ao longo do tempo em cada grupo.

Valores indisponíveis em 2 crianças do grupo B. Grupo A – meninas com PPC que realizaram tratamento com GnRH α (n=21); Grupo B – meninas com PPC que não realizaram tratamento (n=10); Grupo C – meninas do grupo controle, sem PPC (n=19); t0 – corresponde no grupo A ao início do tratamento, no grupo B à primeira consulta e no grupo C ao período inicial; t1 – 6 meses de seguimento; t2 – 12 meses de seguimento.

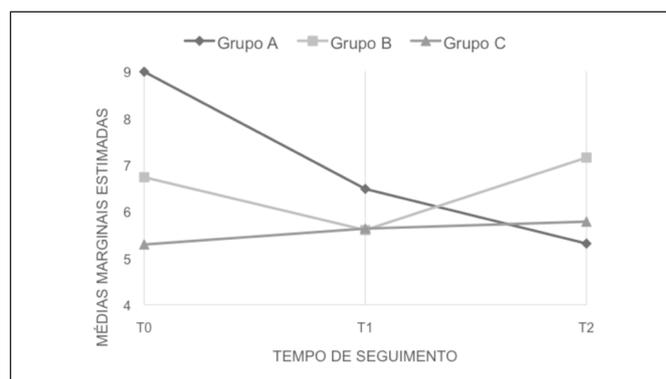


Figura 2. Evolução da velocidade de crescimento ao longo do tempo em cada grupo.

Valores indisponíveis em 2 crianças do grupo A e 4 do grupo B. Grupo A – meninas com PPC que realizaram tratamento com GnRH α (n=21); Grupo B – meninas com PPC que não realizaram tratamento (n=10); Grupo C – meninas do grupo controle, sem PPC (n=19); t0 – corresponde no grupo A ao início do tratamento, no grupo B à 1ª consulta e no grupo C ao período inicial; t1 – 6 meses de seguimento; t2 – 12 meses de seguimento.

A, houve uma diminuição acentuada desde t0 até t1 ($p<0,001$) que se manteve com menor amplitude até t2 ($p=0,007$). Nas comparações *pairwise*, a VC no grupo A em t0 foi significativamente superior à dos grupos B e C ($p=0,003$ e $p<0,001$, respetivamente), sem diferença significativa entre os grupos B e C ($p=0,092$). Em t1, não se verificaram diferenças significativas entre os grupos ($p>0,05$), e em t2 objetivaram-se diferenças significativas apenas entre os grupos A e B ($p=0,013$).

No que diz respeito à IO-IC, *z-score* da IO, EPA e EPA corrigida, não foi encontrado um efeito de interação significativo, nem diferenças no que diz respeito ao tempo ou aos grupos.

No que concerne ao estadió de Tanner M (Tabela 4), em t0 verificamos uma percentagem de meninas superior à esperada no estadió 2, e uma percentagem inferior de meninas no estadió 4 no grupo A, demonstrando um estadió pubertário mais precoce no grupo A. No grupo B, não foram observadas diferenças significativas entre os três momentos no estadió de Tanner M ($p=0,14$), com a mediana (Mdn) a situar-se no estadió 2 (em t0 e t1: Mdn=2, AIQ (amplitude inter-quartil)=0,75; em t2: Mdn=2, AIQ=1). No estadió de Tanner P não houve diferenças significativas entre momentos ($p=0,06$), e os valores da mediana mostraram que em t2 se encontrava no estadió 3, sendo a mediana ligeiramente inferior em t0 e t1 (em t0 e t1: Mdn=2,5, AIQ=1; em t2: Mdn=3, AIQ=1,75).

Na Tabela 4 observa-se que em t0 houve diferenças significativas entre os grupos A e B no estadió de Tanner M ($F=8,3$, $p=0,03$), sendo que se verificou uma maior percentagem de meninas em estadió 2 no grupo B do que no grupo A. Em t1, também

se objetivaram diferenças significativas entre os grupos A e B no estadió de Tanner M ($F=8,53$, $p=0,02$), sendo que se observou uma maior percentagem de meninas em estadió 2 e menor percentagem em estadió 4 no grupo B do que no grupo A.

Das 21 meninas que realizaram tratamento, apenas uma criança reportou dor local durante a administração e outra referiu rubor.

Discussão

Os sinais de resposta clínica ao tratamento com GnRHa consistem na diminuição da VC, desaceleração da progressão da MO, e estabilização ou regressão dos caracteres sexuais secundários.^{2,15,18,25}

Relativamente ao objetivo do tratamento com GnRHa, verificamos uma diminuição considerável da VC após 6 meses, e conseqüentemente, uma desaceleração do crescimento linear, com diminuição significativa do *z-score* da estatura até aos 12 meses. Por outro lado, embora tenha ocorrido uma diminuição do *z-score* da IO, esta não foi significativa a curto-prazo, com ausência do aumento da EPA. Ocorreu ainda estabilização do estadió de Tanner M, pelo que o tratamento parece ter sido eficaz em impedir a progressão de um dos sinais clínicos pubertários.

A idade média de início de tratamento foi de 8,5 anos, sendo concordante com o intervalo médio das idades noutros estudos (3,9-8,7 anos).^{26,27} No entanto, a idade média de início dos sintomas situou-se nos 6,7 anos, pelo que o início do tratamento com GnRHa só ocorreu em média mais de 1 ano após o diagnóstico, o

Tabela 4. Estadió de Tanner de desenvolvimento mamário e do pelo púbico em cada momento nos grupos A e B.

		Grupo A	Grupo B	Estatística
Tanner de desenvolvimento Mamário				
t0	Tanner 1	0 (0)	1 (10)	Teste de Fisher= 8,3; $p=0,03$; $\varphi_c=0,55$.
	Tanner 2	4 (19)	6 (60)	
	Tanner 3	11 (52,4)	3 (30)	
	Tanner 4	5 (23,8)	0 (0)	
	Tanner 5	1 (4,8)	0 (0)	
t1^a	Tanner 1	1 (4,8)	1 (12,5)	Teste de Fisher= 8,53; $p=0,02$; $\varphi_c=0,56$.
	Tanner 2	3 (14,3)	5 (62,5)	
	Tanner 3	9 (42,9)	2 (25)	
	Tanner 4	8 (38,1)	0 (0)	
t2^b	Tanner 1	1 (5)	0 (0)	Teste de Fisher= 5,75; $p=0,1$; $\varphi_c=0,44$.
	Tanner 2	6 (30)	6 (60)	
	Tanner 3	6 (30)	4 (40)	
	Tanner 4	7 (35)	0 (0)	
Tanner de Pêlo Púbico				
t0	Tanner 2	12 (57,1)	5 (50)	Teste de Fisher = 1,02; $p=0,67$; $\varphi_c=0,18$.
	Tanner 3	5 (23,8)	4 (40)	
	Tanner 4	4 (19)	1 (10)	
t1^a	Tanner 2	7 (33,3)	4 (50)	Teste de Fisher = 2,14; $p=0,41$; $\varphi_c=0,29$.
	Tanner 3	9 (42,9)	4 (50)	
	Tanner 4	5 (23,8)	0 (0)	
t2^b	Tanner 2	4 (20)	3 (30)	Teste de Fisher = 3,7; $p=0,28$; $\varphi_c=0,36$.
	Tanner 3	9 (45)	5 (50)	
	Tanner 4	7 (35)	1 (10)	
	Tanner 5	0 (0)	1 (10)	

Os resultados estão expressos em frequências absolutas e frequências relativas (n (%)). a – valores indisponíveis em 2 crianças do grupo B; b – valores indisponíveis em 1 criança do grupo A; Grupo A – crianças com puberdade precoce central que realizaram tratamento com GnRHa (n=21); Grupo B – crianças com puberdade precoce central que não realizaram tratamento (n=10); t0 – corresponde no grupo A ao início do tratamento e no grupo B à 1ª consulta; t1 – 6 meses de seguimento; t2 – 12 meses de seguimento; φ_c – V de Cramer.

que pode comprometer a EF.^{4,15} Este atraso pode dever-se a inúmeros fatores, nomeadamente, pelas dificuldades administrativas no fornecimento da medicação até 2014, ao receio parental para o início do tratamento, ao atraso na identificação dos sinais pubertários por parte dos cuidadores ou dos profissionais de saúde, e ao atraso na referenciação hospitalar, entre outros. Apesar do aumento progressivo do número de crianças tratadas ao longo dos anos, o aumento mais expressivo ocorreu após 2019, coincidente com a pandemia COVID-19 e como relatado na literatura.²⁸

O presente estudo corrobora os dados de Carel *et al*, que demonstrou um aumento da VC média e do *z-score* da estatura ao diagnóstico, com uma VC de $9 \pm 1,58$ cm/ano e um *z-score* da estatura de $1,54 \pm 1,17$.²⁶ No entanto, e apesar do avanço da IO na nossa amostra ter sido de $2,04 \pm 0,94$ anos, o *z-score* da EPA corrigida, ao contrário do esperado, foi de $-0,01 \pm 1,06$, sendo assim muito semelhante à EAF. Postulamos que esta diferença se pode dever a uma dissociação entre o aumento das hormonas sexuais e o seu efeito na IO. Como sugerido por Ziqin *et al*, é possível que a IO esteja menos avançada aquando do diagnóstico, o que contribui para o cálculo exagerado da EAP, através do método BP.⁴⁸

Em crianças com PPC a exposição precoce ao estradiol desencadeia a estimulação da secreção hipofisária de hormona do crescimento, provocando uma aceleração do crescimento linear, associada à aceleração da senescência da placa de crescimento, com consequente paragem precoce do crescimento.^{29,30} Deste modo, o tratamento com GnRHa tem como objetivo diminuir a secreção de estradiol. Neste estudo, observamos uma diminuição da VC para valores semelhantes a crianças pré-púberes ($6,48 \pm 2,05$) após 6 meses de tratamento, sendo este achado consistente com outros estudos.³¹⁻³³ Com a manutenção da VC em valores pré-púberes, será expectável a obtenção de melhores resultados na EF.³⁴

Decorrente da diminuição da VC, verificou-se uma diminuição do *z-score* da estatura, sendo que esta foi significativa após 12 meses de tratamento, com uma desaceleração do crescimento linear. Analisamos ainda a estatura corrigida para a EAF que, apesar de ser uma medida correta para avaliação da estatura, é ainda pouco utilizada na maioria dos estudos.^{18,35} Após 12 meses de tratamento, o *z-score* da estatura corrigida diminuiu significativamente de $1,91 \pm 1,07$ para $1,68 \pm 1,03$. Desta forma, o *z-score* da estatura diminuiu, como esperado, para valores mais próximos da EAF, apoiando a hipótese da desaceleração da taxa de crescimento.³⁶

Na nossa amostra, antes de iniciar tratamento, o *z-score* do IMC das crianças com PPC ($1,21 \pm 0,69$) era superior ao das crianças pré-púberes da mesma idade (grupo C), o que é consistente com a literatura.^{6,15,37,38} As meninas com obesidade tendem a iniciar a puberdade precocemente e a maturação sexual precoce tem sido associada ao aumento do IMC destas crianças.^{15,19} Durante o período de 12 meses de tratamento, houve um aumento significativo do *z-score* do IMC ($p=0,046$). No entanto, através da análise *pairwise*, podemos concluir que não existiram diferenças significativas entre cada um dos momentos (t0-t1, t1-t2, t0-t2). Relativamente a este paradigma, a literatura não é concordante, com alguns estudos a demonstrarem que o *z-score* do IMC parece aumentar durante o tratamento com GnRHa^{27,39}, enquanto outros não confirmam estes achados.^{15,40,41}

Após 12 meses de tratamento, apesar de constarmos a diminuição do *z-score* da IO e a IO-IC, estas não foram estatisticamente significativas. Como demonstrado por outros estudos, estes achados sugerem que, a curto prazo, o tratamento com GnRHa não parece ser capaz de abrandar significativamente a taxa de MO.⁴² Noutros estudos, a desaceleração do *z-score* da MO não parece acontecer antes do segundo semestre de tratamento, tendo

uma queda mais expressiva no segundo ano de tratamento.^{26,31,34,43} Além disso, os esteróides sexuais parecem continuar a ter efeito na MO, mesmo após ter ocorrido a sua supressão pelo tratamento, sendo que esse efeito pode estar associado ao atraso na redução dos níveis circulantes de *insulin-like growth factor-1*.^{32,43}

De forma semelhante ao reportado na literatura,⁴³⁻⁴⁵ o *z-score* da EPA melhorou após 12 meses, assim como a EPA corrigida ($-0,01 \pm 1,06$ para $0,28 \pm 0,91$), passando esta a ser superior à EAF.

Nas meninas sob GnRHa, verificou-se ainda estabilização do estadió de Tanner M após 6 e 12 meses, o que, de forma concordante com outros estudos, sugere eficácia do tratamento em impedir a progressão deste carácter sexual secundário.^{31,46} Este efeito poderá ser justificado pela supressão dos níveis séricos de estradiol.⁴³

No que diz respeito ao estadió de Tanner P, observou-se uma progressão significativa do mesmo. O estadió de Tanner P não parece representar um bom indicador de supressão do eixo HHG, uma vez que demonstra a continuação da normal adrenarca, pelo que o seu aumento não traduz falência terapêutica.^{2,15,17}

A inclusão de crianças pré-púberes sem PPC neste estudo constituiu uma vantagem, uma vez que permitiu comparar o crescimento de crianças com PPC com o crescimento considerado normal para crianças da mesma idade. Verificou-se que, durante o tempo de seguimento, as crianças com PPC apresentaram *z-score* da estatura e IMC superior às crianças sem PPC, o que é concordante com a literatura.^{3,6,15,26,37,38} A VC nas crianças do grupo C manteve-se constante ao longo do tempo, em valores adequados para meninas pré-púberes com 8 anos, que habitualmente se situa entre os $3,9-7,3$ cm/ano.²⁶ Estas apresentaram um crescimento linear constante, de acordo com um *z-score* da estatura aceitável para a EAF. A aceleração do crescimento, habitualmente, só ocorre com o início da puberdade, nomeadamente entre os estádios de Tanner M 2-3, atingindo um pico por volta dos 11,5 anos.²⁹

Nas crianças do grupo B, verificaram-se, ao longo do tempo, valores de VC semelhantes aos das meninas pré-púberes (grupo C) e o *z-score* da EPA manteve-se em valores próximos da EAF. O estadió de Tanner M permaneceu estável ao longo do tempo, com a maioria das crianças no estadió 2. Apesar de se encontrar uma maior percentagem de meninas neste estadió em t0 e t1 quando comparado com o grupo A, o facto de existir um valor inferior de VC em t0 e t1, um valor inferior de diferença entre IO-IC, e uma altura projetada sem tratamento concordante com a EAF, conduziu provavelmente a uma atitude expectante. Estes achados podem sugerir uma PPC lentamente progressiva.²⁶ Concordante com estes achados, não se constatou um avanço em mais de 2 anos da IO em relação à IC em ambos os momentos.⁴⁷ Observamos que a VC diminuiu acentuadamente no grupo A, enquanto que no grupo B se manteve constante e em t2 foi significativamente superior ao grupo A. Lanes *et al* descreveu resultados semelhantes ao comparar a VC entre um grupo de crianças sob tratamento e outro grupo de crianças sem tratamento com diagnóstico de PPC lentamente progressiva.¹³ Não encontramos diferenças estatisticamente significativas nos parâmetros da MO (*z-score* da IO e IO-IC), assim como no *z-score* da EPA ao longo do tempo e entre os grupos A e B. A curto-prazo, não parece ter havido uma evolução da MO significativamente diferente nas crianças submetidas a tratamento das que não realizaram tratamento. As crianças com PPC lentamente progressiva e IO avançada parecem atingir uma EF adequada, mesmo sem tratamento.¹⁵ Deste modo, é importante manter seguimento clínico neste grupo de crianças pelo menos até aos 9 anos, dada a possibilidade do tratamento ter de ser iniciado no caso de a EPA diminuir consideravelmente.^{12,47} Este seguimento foi realizado no nosso estudo e não houve necessidade de iniciar

tratamento em nenhum caso.

Durante o tempo de seguimento, não registamos efeitos adversos graves pelo que a terapêutica GnRHa parece ser segura e bem tolerada.^{11,15,19}

São vários os estudos a avaliar a eficácia a longo-prazo do tratamento com GnRHa, nomeadamente até ao término do tratamento ou até ser atingida a EF. No entanto, são poucos os que se focam no efeito a curto-prazo do tratamento com GnRHa no crescimento linear, na MO e na evolução dos caracteres sexuais secundários, constituindo este um dos pontos fortes deste estudo. A demonstração da eficácia e boa tolerabilidade do tratamento com GnRH a curto prazo, permite o ajuste mais precoce da terapêutica em casos de não resposta clínica ou resposta sub-terapêutica. Além disso, pode contribuir também para capacitar os pacientes e suas famílias no processo de tomada de decisão, promovendo assim a adesão ao tratamento e manutenção do mesmo. Além disso, neste estudo foi ainda comparada a evolução destes parâmetros com crianças que não realizaram tratamento e crianças pré-púberes (grupo controlo).

Salientamos, contudo, algumas limitações deste estudo, nomeadamente de se tratar de um estudo unicêntrico e retrospectivo, o reduzido tamanho amostral, a utilização de duas formulações de GnRHa e o viés de seleção do grupo controlo, uma vez que, apesar de terem sido aplicados rigorosos critérios de inclusão e exclusão, foram incluídas crianças seguidas em consulta hospitalar por doença crónica. De ressaltar ainda que, apesar da avaliação da IO ser realizada por médicos pediatras especializados na área da Endocrinologia Pediátrica, a subjetividade inerente entre avaliadores (3 no total) pode ter condicionado os dados relativos a esta avaliação e respetivos resultados.

Conclusão

O tratamento com GnRHa foi eficaz em demonstrar uma desaceleração do crescimento linear a curto prazo. A VC diminuiu significativamente após 6 meses de tratamento para valores pré-púberes, semelhantes ao de crianças da mesma idade sem PPC, com consequente diminuição significativa do *z-score* da estatura após 12 meses de terapêutica. O tratamento foi ainda eficaz em impedir a progressão dos sinais clínicos de puberdade, tendo sido objetivada estabilização do estadió de Tanner M. No entanto, o tratamento com GnRHa não demonstrou diminuir significativamente a taxa de MO.

Neste estudo a terapêutica com GnRHa parece ser segura e bem tolerada.

Futuramente, sugere-se a ampliação deste estudo a outros centros, com o propósito de melhor compreender o panorama nacional do tratamento da PPC.

Contributorship Statement / Declaração de Contribuição:

AC: Desenho do estudo, recolha de dados, análise e interpretação dos dados, redação do manuscrito.

DA: Análise e interpretação dos dados, redação do manuscrito.

SAM e AA: Avaliação, diagnóstico, tratamento e seguimento dos utentes e revisão do manuscrito.

MMG: Desenho do estudo, recolha dos dados, análise e interpretação dos dados, avaliação, diagnóstico, tratamento e seguimento dos utentes e revisão do manuscrito.

Todos os autores analisaram e aprovaram a versão final do manuscrito.

AC: Study design, data collection, data analysis and interpretation, writing of the manuscript.

DA: Analysis and interpretation of data, drafting of the manuscript.

SAM and AA: Assessment, diagnosis, treatment and follow-up of users and revision of the manuscript.

MMG: Study design, data collection, data analysis and interpretation, evaluation, diagnosis, treatment and follow-up of users and revision of the manuscript.

All the authors analyzed and approved the final version of the manuscript.

Responsabilidades Éticas

Conflitos de Interesse: Os autores declaram a inexistência de conflitos de interesse na realização do presente trabalho.

Fontes de Financiamento: Não existiram fontes externas de financiamento para a realização deste artigo.

Confidencialidade dos Dados: Os autores declaram ter seguido os protocolos da sua instituição acerca da publicação dos dados de doentes.

Proteção de Pessoas e Animais: Os autores declaram que os procedimentos seguidos estavam de acordo com os regulamentos estabelecidos pela Comissão de Ética responsável e de acordo com a Declaração de Helsinquia revista em 2013 e da Associação Médica Mundial.

Proveniência e Revisão por Pares: Não comissionado; revisão externa por pares.

Ethical Disclosures

Conflicts of Interest: The authors have no conflicts of interest to declare.

Financing Support: This work has not received any contribution, grant or scholarship

Confidentiality of Data: The authors declare that they have followed the protocols of their work center on the publication of data from patients.

Protection of Human and Animal Subjects: The authors declare that the procedures followed were in accordance with the regulations of the relevant clinical research ethics committee and with those of the Code of Ethics of the World Medical Association (Declaration of Helsinki as revised in 2013).

Provenance and Peer Review: Not commissioned; externally peer reviewed.

References / Referências

1. Fuqua JS. Treatment and outcomes of precocious puberty: an update. *J Clin Endocrinol Metab.* 2013;98:2198–207.
2. Bangalore Krishna K, Fuqua JS, Rogol AD, Klein KO, Popovic J, Houk CP, et al. Use of Gonadotropin-Releasing Hormone Analogs in Children: Update by an International Consortium. *Horm Res Paediatr.* 2019;91:357–72.
3. Latronico AC, Brito VN, Carel JC. Causes, diagnosis, and treatment of central precocious puberty. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2016;4:265–74.
4. Kaplowitz PB. Treatment of central precocious puberty. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obesity.* 2009;16:31–6.
5. Maione L, Bouvattier C, Kaiser UB. Central precocious puberty: Recent advances in understanding the aetiology and in the clinical approach. *Clin Endocrinol.* 2021;9:542–55.
6. Chen M, Eugster EA. Central precocious puberty: update on diagnosis and treatment. *Paediatr Drugs.* 2015;17:273–81.

7. Partsch CJ, Sippell WG. Pathogenesis and epidemiology of precocious puberty. Effects of exogenous oestrogens. *Hum Reprod Update.* 2001;7:292–302.
8. Kaplowitz P, Bloch C, Section on Endocrinology, American Academy of Pediatrics. Evaluation and referral of children with signs of early puberty. *Pediatrics.* 2016;137. doi: 10.1542/peds.2015-3732.
9. Durá-Travé T, Gallinas-Victoriano F, Malumbres-Chacon M, Ahmed-Mohamed L, Guindulain MJ, Berrade-Zubiri S. Clinical data and basal gonadotropins in the diagnosis of central precocious puberty in girls. *Endocr Connect.* 2021;10:164–70.
10. Lazar L, Phillip M. Pubertal disorders and bone maturation. *Endocrinol Metab Clin North Am.* 2012;41:805–25.
11. Aguirre RS, Eugster EA. Central precocious puberty: From genetics to treatment. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab.* 2018;32:343–54.
12. Léger J, Carel JC. Central Precocious Puberty – Management and Long-term Outcomes. *Eur Endocrinol.* 2015;11:45–6.
13. Lanes R, Soros A, Jakubowicz S. Accelerated versus slowly progressive forms of puberty in girls with precocious and early puberty. Gonadotropin suppressive effect and final height obtained with two different analogs. *J Pediatr Endocrinol Metab.* 2004;17:759–66.
14. Eugster EA. Treatment of Central Precocious Puberty. *J Endocr Soc.* 2019;3:965–72.
15. Carel JC, Eugster EA, Rogol A, Ghizzoni L, Palmert MR, ESPE-LWPES GnRH Analogs Consensus Conference Group, et al. Consensus statement on the use of gonadotropin-releasing hormone analogs in children. *Pediatrics.* 2009;123:e752-62.
16. De Sanctis V, Soliman AT, Di Maio S, Soliman N, Elsedfy H. Long-term effects and significant Adverse Drug Reactions (ADRs) associated with the use of Gonadotropin-Releasing Hormone analogs (GnRHa) for central precocious puberty: a brief review of literature. *Acta Biomed.* 2019;90:345–59.
17. Cantas-Orsdemir S, Eugster EA. Update on central precocious puberty: from etiologies to outcomes. *Exp Rev Endocrinol Metab.* 2019;14:123–30.
18. Cheuiche AV, da Silveira LG, de Paula LC, Lucena IRS, Silveiro SP. Diagnosis and management of precocious sexual maturation: an updated review. *Eur J Pediatr.* 2021;180:3073–87.
19. Soriano-Guillén L, Argente J. Central precocious puberty, functional and tumor-related. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab.* 201;3301262.
20. DiMeglio LA, Acerini CL, Codner E, Craig ME, Hofer SE, Pillay K, et al. ISPAD Clinical Practice Consensus Guidelines 2018: Glycemic control targets and glucose monitoring for children, adolescents, and young adults with diabetes. *Pediatr Diabetes.* 2018;19 Suppl 27:105–14.
21. Expected Values & S.I. Unit Conversion Tables - Esoterix Labcorp. 2021:52–55.
22. Milner GR, Levick RK, Kay R. Assessment of bone age: a comparison of the Greulich and Pyle, and the Tanner and Whitehouse methods. *Clin Radiol.* 1986; 37:119–21.
23. Bayley N, Pinneau SR. Tables for predicting adult height from skeletal age: revised for use with the Greulich-Pyle hand standards. *J Pediatr.* 1952;40:423–41.
24. Fife-Schaw C. Levels of Measurement. In: Breakwel G, Hammond S, Fife-Schaw C, Smith J, editores. *Research Methods in Psychology.* 3rd ed. London: iSAGE; 2006.
25. Kendirci HNP, Agladioglu SY, Bas VN, Önder A, Çetinkaya S, Aycan Z. Evaluating the Efficacy of Treatment with a GnRH Analogue in Patients with Central Precocious Puberty. *Int J Endocrinol.* 2015;2015:247386.
26. Carel JC, Lahlou N, Roger M, Chaussain JL. Precocious puberty and statural growth. *Human Reprod Update.* 2004;10:135–47.
27. Leite AL, Galo E, Antunes A, Robalo B, Amaral D, Espada F, et al. Do GnRH Agonists Really Increase Body Weight Gain? Evaluation of a Multicentric Portuguese Cohort of Patients With Central Precocious Puberty. *Front Pediatr.* 2022;10:816635.
28. Gnocchi M, D'Alvano T, Lattanzi C, Messina G, Petraroli M, Patianna VD, et al. Current evidence on the impact of the COVID-19 pandemic on paediatric endocrine conditions. *Front Endocrinol.* 2022;13:913334.
29. Chulani VL, Gordon LP. Adolescent growth and development. *Primary Care.* 2014;41:465–87.
30. Jee YH, Baron J. The Biology of Stature. *J Pediatr.* 2016;173:32–8.
31. Klein K, Yang J, Aisenberg J, Wright N, Kaplowitz P, Lahlou N, et al. Efficacy and safety of triptorelin 6-month formulation in patients with central precocious puberty. *J Pediatr Endocrinol Metab.* 2016;29:1241–8.
32. Lee PA, Page JG. Effects of leuprolide in the treatment of central precocious puberty. *J Pediatr.* 1989;114:321–4.
33. Hümmelink R, Oostdijk W, Partsch CJ, Odink RJ, Drop SL, Sippell WG. Growth, bone maturation and height prediction after three years of therapy with the slow release GnRH-agonist Decapeptyl-Depot in children with central precocious puberty. *Horm Metab Res.* 1992;24:122–6.
34. Glab E, Wikiera B, Bieniasz J, Barg E. The Influence of GnRH Analog Therapy on Growth in Central Precocious Puberty. *Adv Clin Exp Med.* 2016;25:27–32.
35. Bradley SH, Lawrence N, Steele C, Mohamed Z. Precocious puberty. *BMJ.* 2020;368:l6597.
36. Paterson WF, McNeill E, Young D, Donaldson MD. Auxological outcome and time to menarche following long-acting goserelin therapy in girls with central precocious or early puberty. *Clin Endocrinol.* 2004;61:626–34.
37. Arcari AJ, Gryngarten MG, Freire AV, Ballerini MG, Ropelato MG, Bergadá I, et al. Body mass index in girls with idiopathic central precocious puberty during and after treatment with GnRH analogues. *Int J Pediatr Endocrinol.* 2016;2016:15.
38. Yoon JW, Park HA, Lee J, Kim JH. The influence of gonadotropin-releasing hormone agonists on anthropometric change in girls with central precocious puberty. *Korean J Pediatr.* 2017; 60:395–402.
39. Park J, Kim JH. Change in body mass index and insulin resistance after 1-year treatment with gonadotropin-releasing hormone agonists in girls with central precocious puberty. *Ann Pediatr Endocrinol Metab.* 2017;22:27–35.
40. 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;93:190-5
41. Arani K, Heidari F. Gonadotropin-Releasing Hormone Agonist Therapy and Obesity in Girls. *Int J Endocrinol Metab.* 2015;13.
42. Carel JC, Blumberg J, Seymour C, Adamsbaum C, Lahlou N, Triptorelin 3-month CPP Study Group. Three-month sustained-release triptorelin (11.25 mg) in the treatment of central precocious puberty. *Eur J Endocrinol.* 2006;154:119–24.
43. Neely EK, Hintz RL, Parker B, Bachrach LK, Cohen P, Olney R, et al. Two-year results of treatment with depot leuprolide acetate for central precocious puberty. *J Pediatr.* 1992;121:634–40.
44. Chiocia 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. doi: 10.1100/2012/583751.
45. Jeon MJ, Choe JW, Chung HR, Kim JH. Short-term efficacy of 1-month and 3-month gonadotropin-releasing hormone agonist depots in girls with central precocious puberty. *Ann Pediatr Endocrinol Metab.* 2021;26:171–7.
46. Alaaraj N, Soliman AT, De Sanctis V, Hamed N, Alyafai F, Ahmed S, et al. Growth, bone maturation and ovarian size in girls with early and fast puberty (EFP) and effects of three years treatment with GnRH analogue (GnRHa). *Acta Biomed.* 2022;92: e2021333. doi: 10.23750/abm.v92i6.10809.
47. Léger J, Reynaud R, Czernichow P. Do all girls with apparent idiopathic precocious puberty require gonadotropin-releasing hormone agonist treatment? *J Pediatr.* 2000;137:819–25.
48. Ziqin L, Xiaohui L, Xiaobo C. Precocious Puberty in Boys: A Study Based on Five Years of Data from a Single Center in Northern China. *J Clin Res Pediatr Endocrinol.* 2021;13:418–25.