**UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO
FACULDADE DE MEDICINA DE RIBEIRÃO PRETO**

THAIS MILIONI LUCIANO

**Evolução puberal e estatura final em pacientes do sexo masculino
com retardo constitucional de crescimento e puberdade**

**Ribeirão Preto
2021**

THAIS MILIONI LUCIANO

**Evolução puberal e estatura final em pacientes do sexo masculino
com retardo constitucional de crescimento e puberdade**

Versão corrigida. A versão original encontra-se disponível tanto na Biblioteca da Unidade que aloja o Programa, quanto na Biblioteca Digital de Teses e Dissertações da USP (BDTD)

Dissertação apresentada à Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo – FMRP-USP para obtenção do título de Mestre em Medicina pelo Programa de Mestrado Profissional em Medicina

Area de concentração: Saúde da criança e do adolescente

Orientador: Prof. Dr. Sonir Roberto Rauber Antonini

Ribeirão Preto

2021

Autorizo a reprodução e divulgação total ou parcial deste trabalho, por qualquer meio convencional ou eletrônico, para fins de estudo e pesquisa, desde que citada a fonte.

Luciano, Thais Milioni

Evolução puberal e estatura final em pacientes do sexo masculino com retardo constitucional de crescimento e puberdade. Ribeirão Preto, 2021.

75 p

Dissertação de mestrado profissional em medicina apresentada à Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto/USP. Área de concentração: Saúde da criança e do adolescente.

Orientador Prof. Dr. Sonir Roberto Rauber Antonini

1. Retardo constitucional de crescimento e puberdade, 2. Hipogonadismo hipogonadotrófico, 3. Atraso de puberdade, 4. Estatura final.

Nome: LUCIANO, Thais Milioni

Título: Evolução puberal e estatura final em pacientes do sexo masculino com retardo constitucional de crescimento e puberdade

Dissertação apresentada à Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo –FMRP-USP – para obtenção do título de Mestre em Medicina.

Aprovada em:

Banca examinadora:

Prof.Dr.: _____

Instituição: _____

Julgamento: _____

Prof.Dr.: _____

Instituição: _____

Julgamento: _____

Prof.Dr.: _____

Instituição: _____

Julgamento: _____

AGRADECIMENTOS

Aos meus pais, Cláudia e José Antônio, e meu irmão Marcelo, que sempre apoiaram as minhas escolhas e confiaram no meu potencial.

Ao meu companheiro Otávio pelo apoio amoroso e pacífico.

Ao meu orientador Professor Sonir R. Antonini, cuja integridade, clareza e generosidade em ensinar, aperfeiçoaram minha prática como médica e pesquisadora e são nortes na minha jornada.

À Dra. Mônica Freire Stecchini, que é um exemplo de pesquisadora e médica e que hoje tenho a sorte de chamar de amiga.

Aos meus colegas de residência, Amanda, Carol, Gentil e Marília, sempre dispostos a aconselhar, colaborar, aprender e ensinar juntos.

Aos médicos assistentes e docentes dos ambulatórios, em especial: Professora Heloísa, Professora Viviane, Professor Raphael, Dr. Luís Eduardo e Dra. Inez, Dra. Mariana, Dra. Patrícia, Dr. Rodrigo, Dra. Soraya pelos ensinamentos.

Ao estatístico do Departamento de Pediatria e Puericultura do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto, Sr. Davi C. Aragon, pela colaboração e paciência na leitura dos dados.

À equipe do Serviço de Arquivo Médico do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto, especialmente Sra. Carmen e Sra. Junia, pela disponibilidade e auxílio durante a pesquisa.

A todos os trabalhadores que mantêm – por diversos meios – o Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto um serviço de excelência, gratuito e disponível para a população brasileira.

Aos todos os professores das duas instituições que orgulhosamente considero minhas casas: Universidade Federal do Paraná e Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto, que me doaram seu precioso tempo e moldaram meu caráter e a minha prática.

Aos pacientes e suas famílias, que nos permitem aprender e cuidar e que dão sentido a existência de pesquisas como essa.

AGRADECIMENTOS

O presente trabalho foi realizado com apoio da Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior - Brasil (CAPES) – Código de financiamento 001.

RESUMO

LUCIANO, Thais Milioni. Evolução puberal e estatura final em pacientes do sexo masculino com retardo constitucional de crescimento e puberdade. Dissertação (Mestrado Profissional em Medicina) – Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto, Universidade de São Paulo, Ribeirão Preto, 2021.

Introdução: A maioria dos meninos com atraso puberal apresenta uma variante clínica da normalidade denominada retardo constitucional de crescimento e puberdade (RCCP). Entretanto, em alguns pacientes, o atraso puberal é patológico e denominado hipogonadismo. A diferenciação entre RCCP e hipogonadismo é um desafio frequente, pois o diagnóstico definitivo não pode ser feito no momento das primeiras avaliações e o seguimento longitudinal, muitas vezes, é a única maneira de confirmá-lo. Apesar de o RCCP ser a principal causa de atraso puberal, a evolução puberal e o desfecho estatural de meninos com RCCP ainda não são bem conhecidos. **Objetivos:** Avaliar e descrever o padrão de desenvolvimento puberal e pondero-estatural, bem como a estatura final, em pacientes do sexo masculino com RCCP. **Pacientes e Métodos:** Estudo retrospectivo com dados de prontuários dos pacientes do sexo masculino com diagnóstico de RCCP atendidos no Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo em um período de 35 anos (de 1984 a 2019). Prontuários de 46 meninos com RCCP foram analisados. Informações clínicas, laboratoriais e radiológicas foram descritas e analisadas através de medidas-resumo. Avaliação antropométrica seriada foi convertida em escore-Z e analisada através do coeficiente de observação de correlação seriada de Bland & Altman. A predição de estatura através do cálculo do alvo parental e da predição de estatura adulta de Bayley-Pinneau foi realizada e comparada com a estatura final através do teste de concordância de Bland & Altman. **Resultados:** A maioria dos pacientes nasceu a termo (78,3%) e com peso adequado para idade gestacional (84,8%). História familiar de atraso puberal estava presente em 39,2% dos casos. A média de idade na primeira avaliação foi de 14,3 anos (4,8 – 16,2). Baixa estatura no período pré-puberal foi a razão de busca de atendimento em 47,9% dos casos. Na primeira avaliação a mediana de escore-Z de estatura era -2,5 (-3,4 a 0,8), sendo 93,4% abaixo do escore-Z -2 DP e 53,4% estava abaixo da estatura-alvo parental. Na

última visita (mediana de idade de 17,7 anos), a mediana de escore-Z de estatura era -1,3 (-2,8 a 0,8), apenas 17,4% dos pacientes tinham escore-Z de estatura menor que -2DP e 4,6% estava abaixo do canal familiar. Para pacientes cuja estatura final é conhecida (n = 23), A estatura final foi semelhante à estatura alvo (mediana de 170,5 cm e 169,6 cm, respectivamente). Na primeira avaliação, o atraso da idade óssea foi observado em 82,6% dos pacientes. A previsão da estatura adulta pelo método Bayley-Pinneau superestimou em 5 cm (-0,9 a 8) a estatura na maioria das vezes. A mediana de idade de início espontâneo da puberdade (Tanner G2) foi de 15 anos e sua duração mediana foi de 2,1 anos (1,2 – 4,8; n = 33). A mediana da idade para atingir o estágio G5 de Tanner foi de 17,1 anos. **Conclusões:** Os meninos com RCCP iniciaram e concluíram a puberdade espontaneamente por volta dos 15 e 17 anos, respectivamente. A baixa estatura observada na maioria dos pacientes foi transitória e melhorou espontaneamente até o final da puberdade. Os pacientes com RCCP atingiram a estatura alvo, na maioria das vezes, e a estatura adulta prevista pelo método de Bayley-Pinneau superestimou a estatura final.

Palavras chave: atraso puberal, estatura final, retardo constitucional de crescimento e puberdade, hipogonadismo.

ABSTRACT

LUCIANO, Thais Milioni. Pubertal evolution and final height in boys with constitutional delay of growth and puberty. Dissertação (Mestrado Profissional em Medicina) – Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto, Universidade de São Paulo, Ribeirão Preto, 2021.

Background: Most boys with delayed puberty have a constitutional delay of growth and puberty (CDGP). However, some of them have hypogonadism. Differentiating CDGP of hypogonadism is a clinical challenge. Longitudinal follow-up is often the only way to confirm the final diagnosis. Although CDGP is frequent in boys, there are few data in the literature reporting on pubertal evolution and growth and final height in these patients. **Objectives:** To evaluate the pattern of pubertal development, growth, and final height in male patients with CDGP. **Patients and Methods:** Retrospective study from a single tertiary care center involving male patients evaluated between 1984 and 2019. Medical charts of 46 boys presenting CDGP were analyzed. Clinical, laboratory, and radiological information was described and analyzed using summary measures. The serial anthropometric assessment was converted into Z-score and analyzed using the Bland & Altman repeated correlation observation coefficient. The height prediction using the target height and the Bayley-Pinneau predicted adult height was performed and compared with the final height through the Bland & Altman method of comparison studies. **Results:** Most patients were born at term (78.3%) and were adequate for gestational age (84.8%). Familial history of pubertal delay was present in 39.2% of the patients. The median age at the first evaluation was 14.3 years (4.8 – 16.2). Pre-pubertal short stature was the reason to seek for medical attention in 47.9% of cases. At the first evaluation, the median Z-score for height was -2.5 (-3.4 to 0.8), 93.4% of boys were under -2 SD of height, and 53.4% were under the growth channel. The height Z-score increased during age progression. At the last visit (median age 17.7 years old), the median height Z-score was -1.3 (-2.8 - 0.8), only 17.4% of cases were still under -2 SD of height Z-score, and 4.6% were under the growth channel. For patients whose final height is known (n=23), the final height was similar to the target height (median of 170.5 and 169.6 cm, respectively). At the first evaluation, delayed bone age was observed in 82.6% of the patients. The predicted adult height by the Bayley-Pinneau method overestimated height by a median of 5 cm (-0.9 to 8). The

median age of spontaneous pubertal start was 15 years. The median pubertal length was 2.1 years (1.2 – 4.8; n= 33), and the median age to reach Tanner stage G5 was 17.1 years. **Conclusion:** Boys with CDGP spontaneously started and concluded puberty by 15 and 17 years, respectively. Short stature observed in most patients was transient and improved spontaneously until the end of puberty. The patients with CDGP reached the target height most of the time, and the predicted adult height by the Bayley-Pinneau method usually overestimated the final height.

Key words: Delayed puberty; constitutional delay of growth and puberty; hypogonadism; final height.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 - Composição da amostra do estudo.....	36
Figura 2 - Gráfico de dispersão demonstrando a correlação entre escore-Z de estatura e idade para todos os pacientes da amostra.....	39
Figura 3 - Gráfico de dispersão demonstrando a correlação entre escore-Z de estatura e idade para os pacientes cuja estatura final é conhecida.....	40
Figura 4 - Representação da evolução do Z-escore de estatura conforme o tempo e comparação com a estatura do brasileiro aos 19 anos.....	41
Figura 5 - Gráfico de dispersão demonstrando a correlação entre Z-escore de IMC e idade para todos os pacientes da amostra.....	42
Figura 6 - Gráfico de dispersão demonstrando a correlação entre Z-escore de IMC e idade para os pacientes cuja estatura final é conhecida.....	43
Figura 7 - Representação da evolução do escore-Z de estatura conforme o tempo e comparação com o IMC do brasileiro aos 19 anos.....	44
Figura 8 - Concordância entre estatura final (EF) e estatura alvo (EA).....	46
Figura 9 - Concordância entre estatura final (EF) e estatura adulta predita com idade óssea compatível (EAPc).....	47
Figura 10 - Concordância entre estatura final (EF) e estatura adulta predita com idade óssea retardada (EAPr).....	48
Figura 11 - Concordância entre estatura final (EF) e estatura adulta predita com idade óssea compatível somados 6 meses a idade óssea (EAPcC).....	49
Figura 12 - Concordância entre estatura final (EF) e estatura adulta predita com idade óssea retardada somados 6 meses a idade óssea (EAPrC).....	50

Figura 13 - Gráfico de dispersão demonstrando a correlação entre a estatura no início da puberdade (Tanner G2) e o ganho em centímetros até a estatura final.....	51
Figura 14 - Distribuição das concentrações de LH (mUI/ml) por idade (anos).....	52
Figura 15 - Distribuição das concentrações de FSH (mUI/ml) por idade (anos).....	53
Figura 16 - Distribuição das dosagens de testosterona (em ng/dl) por idade (anos)....	53
Figura 17 - Porcentagem de pacientes que realizaram exame complementar - dosagens hormonais, exame citogenético e exame de imagem (ressonância nuclear magnética do SNC)	54

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 - Queixas clínicas apresentadas na primeira consulta.....	37
Tabela 2 - Dados do nascimento dos 46 pacientes do sexo masculino com RCCP.....	37
Tabela 3 - Histórico familiar dos 46 pacientes do sexo masculino com RCCP.....	38
Tabela 4 – Z-escore de estatura paterna e materna dos sujeitos do estudo.....	38
Tabela 5 - Z-escore de estatura na primeira e ultima consulta e estatura alvo dos participantes do estudo.....	45
Tabela 6 - Taxa de acerto na predição de estatura final para cada método.....	45
Tabela 7 – Mediana e intervalos das dosagens de testosterona, LH e FSH durante o acompanhamento.....	52
Tabela 8 – Medianas de estatura final, estatura alvo, estatura adulta predita e diferença entre estatura final e estatura alvo e estatura final e estatura predita em centímetros em diferentes estudos e neste estudo.....	59

LISTA DE SIGLAS

ml	Mililitros
Eixo HGG	Eixo hipotálamo-hipófise-gonadal
RCCP	Retardo constitucional de crescimento e puberdade
LH	<i>Luteinizing hormone</i>
FSH	<i>Follicle stimulating hormone</i>
GnRH	<i>Gonadotropin-releasing hormone</i>
IMC	Índice de Massa Corporal
IGF-1	<i>Insulin-like growth factor 1</i>
GWAS	<i>Genomic wide association</i>
SNP	<i>Single nucleotide polymorphism</i>
VHS	Velocidade de hemossedimentação
TSH	<i>Thyroid stimulating hormone</i>
RNM	Ressonância nuclear magnética
SNC	Sistema nervoso central
GnRHa	<i>Gonadotropin-releasing hormone</i> – análogo
hCG	<i>Chorionic gonadotropin hormone</i>
PIG	Pequeno para a idade gestacional
AIG	Adequado para idade gestacional
GIG	Grande para idade gestacional
DP	Desvio-padrão
GH	<i>Growth hormone</i>
IBGE	Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística
POF	Pesquisa de Orçamento Familiar
EF	Estatura final
EA	Estatura alvo
EAPc	Estatura adulta predita com idade óssea compatível
EAPr	Estatura adulta predita com idade óssea retardada
EAPcC	Estatura adulta predita com idade óssea compatível somados 6 meses
EAPrC	Estatura adulta predita com idade óssea retardada somados 6 meses

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO	15
2. JUSTIFICATIVA DESTE ESTUDO	23
3. HIPÓTESE	25
4. OBJETIVOS	27
4.1 Gerais	28
4.2 Específicos	28
5. MÉTODOS	29
5.1 Tipo de estudo:	30
5.2 População do estudo:	30
5.3 Critérios de inclusão:	30
5.4 Critérios de exclusão:	30
5.5 Dados coletados:	31
5.6 Análise dos dados:	33
5.7 Aspectos éticos:	34
6. RESULTADOS	35
6.1 Características gerais	36
6.2 Características do desenvolvimento pondero-estatural:	39
6.3 Evolução do desenvolvimento puberal	50
6.4 Exames complementares	51
7. DISCUSSÃO	55
8. CONCLUSÃO	62

1. INTRODUÇÃO

1. INTRODUÇÃO

A puberdade é o período de transição entre a infância e a vida adulta. Durante essa fase, ocorre rápido crescimento somático, aquisição da maturidade sexual e da capacidade reprodutiva (1).

Em meninos, a puberdade se inicia entre 9-14 anos, em média aos 12 anos, e se expressa clinicamente pelo volume testicular maior ou igual a 4 mililitros (ml), o que corresponde ao estágio puberal de Tanner G2. Nas meninas, o início da puberdade ocorre entre 8-13 anos, em média aos 10 a 11 anos, e é identificado pela telarca (estágio puberal de Tanner M2) (2,3). Para que esse fenômeno biológico aconteça, é necessário que o funcionamento do eixo hipotálamo-hipófise-gonadal (HHG) esteja intacto (4).

Quando o desenvolvimento da puberdade ocorre antes dos 9 anos em meninos e antes dos 8 anos em meninas é considerado puberdade precoce. No outro extremo, a ausência dessas características após os 14 anos nos meninos e após os 13 anos nas meninas é considerado puberdade atrasada (3,5). Por outro lado, indivíduos que desenvolvem puberdade próxima dos limites para precoce ou tardia podem ser saudáveis e ter apenas um padrão de desenvolvimento sexual nos extremos da normalidade, mas devem ser investigados (6).

O atraso puberal afeta aproximadamente 2% dos adolescentes e é mais comum no sexo masculino (4,6). As causas são diversas e podem ser divididas em quatro grupos principais, sendo três patológicas: hipogonadismo hipogonadotrófico funcional, hipogonadismo hipogonadotrófico e hipogonadismo hipergonadotrófico. O quarto grupo corresponde a uma variante da normalidade, o retardo constitucional de crescimento e puberdade (RCCP).

No hipogonadismo hipogonadotrófico funcional, a reativação do eixo HHG se atrasa ou não acontece, pois o organismo está em situação de estresse orgânico, como no contexto de má nutrição (desnutrição proteico-calórica, anorexia e bulimia), doenças crônicas (doenças intestinais disabsortivas, asma, insuficiência renal, fibrose cística, hepatopatias, cardiopatias) e exercício físico extenuante (principalmente no sexo feminino). Sua frequência estimada é de cerca de 19% entre todos os casos de atraso puberal (7,8).

O hipogonadismo hipogonadotrófico se caracteriza pela ausência da ativação do eixo HHG, com base patológica diretamente relacionada à deficiência de

gonadotrofinas. A deficiência dos hormônios LH (do inglês – *luteinizing hormone*) e FSH (do inglês – *follicle stimulating hormone*) é uma condição rara e heterogênea, que pode ser isolada ou associada à deficiência de outros hormônios hipotálamo-hipofisários. As causas podem ser: a) deficiência isolada de GnRH (do inglês – *gonadotropin-releasing hormone*), associada ou não a anosmia ou hiposmia – condição denominada síndrome de Kallmann (9), b) deficiência de LH e FSH combinada à deficiência de outros hormônios hipofisários (hipopituitarismo) pode ser congênita ou adquirida. A frequência de hipogonadismo hipogonadotrófico é de cerca de 12% de todos os casos de atraso puberal (4,7,8,10).

No hipogonadismo hipergonadotrófico, a secreção pulsátil de GnRH, com consequente liberação de gonadotrofinas, é preservada. A falha está nas gônadas, por malformações isoladas (disgenesia gonadal), síndromes genéticas (exemplo: síndrome de Turner e Klinefelter) ou acometimento secundário (trauma ou torção da gônada, radioterapia, depósito de substâncias, fibrose cística, criptorquidia, retirada cirúrgica). Sem a resposta gonadal adequada, a puberdade não se desenvolve e há prejuízo da retroalimentação negativa sobre o eixo HHG e, por isso, a secreção de gonadotrofinas se torna exagerada. Sua frequência entre pacientes com atraso puberal é de cerca de 13% (6,8).

O RCCP é considerado um extremo da normalidade, cuja frequência corresponde a pelo menos 65% dos casos de atraso puberal em meninos e mais de 30% dos casos de atraso puberal em meninas (3,6, 9,10). Apesar de ser a causa mais comum de atraso puberal, esse diagnóstico só é definitivo após a exclusão de outras condições patológicas e, muitas vezes, depende do acompanhamento do desenvolvimento da puberdade, que pode levar alguns anos (6, 11).

Os pacientes com RCCP são tipicamente saudáveis. Não é comum que esse grupo de indivíduos tenha histórico de morbidade no período pré e perinatal, nem que seja portador de doenças crônicas, especialmente distúrbios de absorção de nutrientes (exemplo: doença celíaca), doenças tireoidianas e transtornos alimentares (como anorexia e bulimia) (10).

Ao exame físico, esses adolescentes costumam apresentar baixa estatura e isso se relaciona ao atraso da maturação óssea. O baixo índice de massa corporal (IMC) – que obrigatoriamente não está em um contexto de desnutrição – e o atraso da adrenarca também são comuns (4,8,10).

Não é esperado que os pacientes apresentem dismorfias corporais, surdez, anosmia, movimentos em espelho, agenesia renal, anormalidades da arcada dentária, anormalidades dos dedos, criptorquidia ou micropênis, nem que evoluam com infertilidade após o completo estabelecimento da vida reprodutiva (4,10).

Em uma recente revisão da literatura, Zhu & Chan analisaram diversos trabalhos que tratam sobre estatura final em RCCP e corroboraram o achado de que pacientes com RCCP, além de atraso no início do estirão puberal, também apresentam velocidade de crescimento menor que a média no período pré-puberal (12)

Há estudos que associam a baixa velocidade de crescimento em pacientes com RCCP à não exploração do potencial genético por completo, evoluindo com estatura final abaixo do alvo parental (10, 12). Apesar da falta de dados robustos, a literatura atual defende que os pacientes com RCCP atingem seu potencial genético e não permanecem com baixa estatura (12).

A puberdade costuma iniciar entre 15 e 17 anos e sua progressão espontânea confirma, em definitivo, o diagnóstico de RCCP (8,13). Como consequência da resolução do atraso sem terapia específica, o RCCP também é conhecido como puberdade atrasada autolimitada (14).

Na avaliação complementar esses adolescentes geralmente apresentam atraso da idade óssea, perfil laboratorial com baixos níveis de gonadotrofinas e de fatores de crescimento, por exemplo IGF-1 (do inglês, *insulin-like growth factor -1*) (8). Apesar de serem típicas, essas alterações de idade óssea e laboratório não são diagnósticas para RCCP, uma vez que elas também podem ocorrer em doenças crônicas e no hipogonadismo hipogonadotrófico associado à hipopituitarismo (10).

A história familiar de RCCP está presente em até 80% dos casos (6). Especialmente na última década, variações em diversos genes têm sido apontadas como reguladoras da síntese e secreção do GnRH, consequentemente, do controle da puberdade (15). Acredita-se que a influência dos genes na regulação da puberdade seja da ordem de 50-80% (16) e guarde grande relação hereditária (14,16). No RCCP, a maioria das famílias apresenta um padrão de herança autossômico dominante (11,16), que é coerente com a grande prevalência da história familiar positiva.

Os estudos de associação ampla de genoma (GWAS, do inglês – *genomic wide association*) em pacientes com atraso puberal buscam relacionar os fenótipos de menarca tardia em meninas e de alteração tardia do timbre da voz (sinal clínico relacionado ao início da puberdade masculina) a genótipos específicos (11,14).

Dezenas de *loci* no genoma humano foram identificados como importantes na regulação do período da puberdade. Porém, até o momento, se entende que o impacto individual de cada variante genética é pequeno na população (15,17).

A fim de investigar a etiologia do RCCP, pesquisadores buscaram polimorfismos de substituição simples de nucleotídeos (SNP, do inglês *single nucleotide polymorphism*) que sejam diferentes entre controles com início puberal normal e em indivíduos com RCCP. Em 2010, pesquisadores da Universidade de Helsinki, na Finlândia, avaliaram a ocorrência de SNPs no gene *Lin-28* em 145 pacientes com RCCP (115 meninos e 30 meninas). Estudos anteriores demonstram que mutações de ganho de função estariam associadas ao fenótipo de atraso puberal. Entretanto, nos participantes dessa pesquisa, nenhuma variação foi encontrada (18).

Desde 2015, a equipe de pesquisadores europeus liderada por Sasha R. Howard publicou diversos estudos em que foram realizados sequenciamentos amplos do genoma (exoma) em séries de casos e coortes de pacientes com RCCP, a fim de encontrar polimorfismos genéticos associados a essa condição. Foram encontrados polimorfismos nos genes *HS6ST1* e *EAP1* em casos isolados, sem clara relação fenótipo-genótipo (15, 17, 18). Em 2015, o mesmo grupo realizou sequenciamento do exoma de uma coorte de 111 pacientes com RCCP, encontrando 4 raras variantes em heterozigose do gene *IGSF10* – cuja mutação pode atrapalhar a migração dos neurônios produtores de GnRH – em 29 pacientes, concluindo que variações nesse gene teriam um papel no atraso constitucional de crescimento e puberdade (19). Porém, em 2018, Cassatella & Howard demonstraram não haver diferença significativa dos polimorfismos desse gene em amostras de pacientes com RCCP quando comparados ao controle (15,20).

Os estudos são confluentes em declarar que provavelmente há influência genética na determinação do RCCP (20), porém, sua etiologia, até o momento, permanece desconhecida (14,17).

O grande desafio no manejo dos pacientes que iniciam a puberdade tardiamente é distinguir entre entidades patológicas e variações da normalidade (3,4,20). É necessário estar atento à história clínica, história familiar, presença ou ausência de baixa estatura e/ou de dismorfias corporais, proporções corporais, tamanho e dismorfias dos genitais, presença de doenças crônicas aparentes ou ocultas e à ocorrência de outros sinais e sintomas (por exemplo: anosmia, cefaleia, alterações

visuais) que podem acompanhar o quadro e auxiliar a identificação da causa do atraso puberal (10).

A avaliação laboratorial essencial é composta inicialmente pela dosagem de LH, FSH e testosterona (meninos) ou estradiol (meninas) (10,20). Além disso, é necessário excluir a possibilidade de doenças crônicas. Com essa finalidade, geralmente são solicitados: hemograma completo, velocidade de hemossedimentação (VHS), função renal, função hepática, enzimas para avaliação da integridade hepática, eletrólitos, gasometria venosa e anticorpos para doença celíaca (10,13).

Os demais exames permitem a identificação de disfunções de outros eixos hormonais que podem estar associados ao atraso puberal e, eventualmente, podem auxiliar a distinção entre hipogonadismo hipogonadotrófico e RCCP, como IGF-1, prolactina, TSH (do inglês, *thyroid stimulating hormone*), T4 livre e cortisol basal.

Exames de imagem também são importantes na investigação do atraso puberal. A radiografia simples de mão e punho esquerdos para a determinação da idade óssea é indispensável para avaliar o potencial de crescimento e a influência do quadro sobre a maturação esquelética (10,13,20). A ressonância nuclear magnética (RNM) de sela túrcica e/ou encéfalo é importante se houver suspeita ou confirmação laboratorial de hipopituitarismo, hiperprolactinemia ou suspeita de lesão do sistema nervoso central (SNC). Para diferenciação entre hipogonadismo hipogonadotrófico isolado anósmico (Síndrome de Kallmann) ou normósmico, deve-se avaliar a presença de anormalidades dos sulcos e bulbos olfatórios por meio de RNM dessa região (21).

O seguimento longitudinal é, muitas vezes, a única maneira através da qual é possível estabelecer o diagnóstico etiológico, uma vez que a evolução espontânea da puberdade confirma o RCCP (20).

Como já demonstrado em séries de casos anteriores (3,10), a diferenciação entre hipogonadismo hipogonadotrófico e RCCP é difícil e ainda não há um protocolo de investigação que permita diagnosticar essas condições de maneira rápida e eficiente.

O estudo de 2012 de Harrington & Palmert revisou 19 trabalhos dos últimos 30 anos com o objetivo de encontrar ferramentas que auxiliem a distinção entre hipogonadismo hipogonadotrófico e RCCP. A revisão sugere que há diferença na dosagem basal de gonadotrofinas entre pacientes com hipogonadismo e RCCP, porém a literatura conta apenas com pequenas séries de casos, o que diminui a

utilidade dessa informação para definição diagnóstica. Também foram verificadas as diferenças das dosagens de gonadotrofinas após estimulação com GnRHa (*gonadotropin-releasing hormone* – análogo) e hCG (do inglês, *chorionic gonadotropin hormone*), porém, novamente, o tamanho reduzido das amostras foi uma limitação para distinguir os dois grupos. Desse modo, esses testes não são indicados para esse fim (21).

Pesquisas recentes sinalizam para o uso da inibina B como método inicial e precoce de diagnóstico de hipogonadismo, porém a validação diagnóstica desse teste ainda precisa ser confirmada em estudos com maior número de indivíduos (6,21,22). Além disso, é importante ressaltar que a dosagem da inibina B ainda é pouco disponível.

O tratamento do atraso puberal é definido conforme o diagnóstico etiológico. Nos casos de RCCP, não há necessidade de terapia medicamentosa e a conduta tradicional é acompanhar o crescimento e o desenvolvimento puberal do indivíduo. Deve-se tranquilizar o paciente e sua família dado que condição é benigna e tem bom prognóstico quanto à fertilidade e estatura final. Em alguns casos de RCCP, quando houver comprometimento psicossocial, podem-se administrar doses baixas de testosterona nos meninos, durante quatro a seis meses (4,10,13). Já nos casos de hipogonadismo, o tratamento deve ser direcionado à solução da doença de base, se houver possibilidade. Adicionalmente, a puberdade deve ser induzida com reposição de esteroides sexuais de forma a mimetizar o desenvolvimento puberal normal (4,7,8).

Apesar de o RCCP ser a causa mais comum de atraso puberal, ainda há poucos estudos que apresentem dados consistentes sobre a evolução puberal, a evolução pômbero-estatural e o desfecho estatural de pacientes com essa condição (2,6). Atualmente, alguns estudos publicados aponta o RCCP como uma variante da normalidade, com evolução benigna e desfecho estatural dentro do canal familiar e sem baixa estatura (3). No entanto, Palmert *et al*, em um estudo de 2012, sugerem que o RCCP seja um subtipo da baixa estatura idiopática, cuja evolução nem sempre atinge o potencial genético do indivíduo acometido (10). Em uma série de casos de 2010, Kaplowitz *et al* verificaram que a estatura final de seus pacientes atinge o canal familiar, mas predominantemente em sua metade inferior (13). Em uma grande revisão sobre diversos desfechos do RCCP na vida adulta publicada em 2017, Zhu *et al* encontraram 13 estudos que mostraram estatura final aferido menor que estatura

alvo calculada em pacientes do sexo masculino com RCCP e 10 estudos cujo resultado é o oposto (12).

O padrão de crescimento e desenvolvimento, bem como as variáveis que influenciam a estatura final dos pacientes com RCCP, ainda não são claramente conhecidos e não são consenso na literatura (12).

2. JUSTIFICATIVA DESTE ESTUDO

2. JUSTIFICATIVA DESTE ESTUDO

O RCCP é a causa mais comum de atraso puberal em ambos os sexos, principalmente no sexo masculino, porém é um diagnóstico de exclusão. Descrever a evolução de um grupo desses pacientes acompanhados em um único serviço de referência é útil não apenas para o próprio serviço, mas também para o pediatra e endocrinologista infantil que acompanha o crescimento e o desenvolvimento puberal dos seus pacientes. Adicionalmente, dados sobre a evolução puberal e a estatura final desses pacientes podem aumentar a compreensão sobre esses desfechos e podem evitar a instituição de tratamentos desnecessários.

3. HIPÓTESE

3. HIPÓTESE

Há um padrão de crescimento e desenvolvimento característico em pacientes com RCCP.

Pacientes do sexo masculino com RCCP têm estatura final adequada para seu potencial genético.

4. OBJETIVOS

4. OBJETIVOS

4.1 Gerais

- Descrever o padrão de crescimento e desenvolvimento de pacientes do sexo masculino com RCCP acompanhados em um serviço de referência em um período de 35 anos.

4.2 Específicos

Em pacientes com RCCP:

- Avaliar a progressão estatural.
- Descrever o desenvolvimento puberal (idade de início e de final da puberdade, duração da puberdade).
- Descrever dados clínicos, laboratoriais e de imagem dos pacientes com RCCP.

5. MÉTODOS

5. MÉTODOS

5.1 Tipo de estudo:

Tratou-se de um estudo retrospectivo observacional longitudinal realizado no Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo – HC-FMRP-USP, em Ribeirão Preto, SP.

5.2 População do estudo:

Foram utilizados dados de prontuários de pacientes do sexo masculino com o diagnóstico de atraso puberal, acompanhados nos ambulatórios denominados APCD (ambulatório de problemas de crescimento e desenvolvimento), ECA (ambulatório de endocrinologia da criança e do adolescente) e ENI (ambulatório de endocrinologia infantil), do HC-FMRP-USP, no período de janeiro de 1984 a dezembro de 2019.

Os termos “puberdade atrasada”, “atraso puberal”, “retardo constitucional de crescimento e puberdade”, “baixa estatura constitucional”, “baixa estatura constitucional e familiar”, “maturador tardio”, “atraso puberal constitucional”, “hipogonadismo”, “puberdade retardada”, “infantilismo” ou “hipodesenvolvimento sexual” foram utilizados para a identificação dos prontuários dos possíveis pacientes dentro da própria instituição.

5.3 Critérios de inclusão:

- Paciente do sexo masculino com diagnóstico de atraso puberal.

5.4 Critérios de exclusão:

- Seguimento ambulatorial por um período inferior a um ano. O período de um ano foi determinado arbitrariamente, considerando o intervalo necessário para a avaliação da evolução dos estágios puberais e da velocidade de crescimento (23, 24).
- Presença de doenças crônicas sistêmicas, uso de medicamentos e condições que estejam associadas ao hipogonadismo.
- Diagnóstico confirmado de hipogonadismo definitivo.

5.5 Dados coletados:

Dados perinatais: Idade gestacional, peso e comprimento ao nascimento, existência de intercorrências perinatais, gemelaridade, existência de hipospádia e/ou criptorquidia uni ou bilateral ao nascimento. A idade gestacional foi classificada em pré-termo, se nascimento antes de 37 semanas completas; a termo, se entre 37 e 41 semanas e 6 dias, e pós-termo, se após 42 semanas completas. Quanto ao peso, foi considerado pequeno para a idade gestacional (PIG), todo recém-nascido com escore-Z de peso menor que -2 desvios-padrão (DP) para idade gestacional; adequado para idade gestacional (AIG), todo recém-nascido entre -2 DP e +2 DP, e grande para idade gestacional (GIG), todo recém-nascido maior que +2 DP para a idade gestacional (25).

Antecedentes familiares: Estatura dos pais, idade da menarca da mãe, idade do estirão de crescimento do pai e história de RCCP na família (considerada positiva se presente em pais, irmãos, avôs, avós, tios e primos de primeiro grau). A idade da menarca da mãe foi classificada como precoce (se antes dos 9 anos), adequada (se entre 9 e 15 anos) ou tardia (se após os 15 anos). A idade do estirão do pai foi considerada um indicativo de puberdade atrasada se ocorreu após os 14 anos. Os limites superior e inferior do canal estatural familiar foram calculados a partir da estatura dos pais, pela fórmula: $(\text{estatura paterna} + \text{estatura materna} + 13) / 2 \pm 10 \text{ cm}$ (24). A estatura-alvo foi definida com o valor médio encontrado nessa conta.

Dados da consulta inicial e do seguimento: Cor da pele, idade e queixa no encaminhamento foram aferidas na primeira consulta. Estatura, peso, índice de massa corporal (IMC), estágio puberal de Tanner (23) e volume testicular foram aferidos nas consultas durante o seguimento.

Os dados antropométricos foram obtidos por equipe de enfermagem ou equipe médica capacitada, na pré-consulta ou na consulta, utilizando-se estadiômetro padrão de Harpenden e balança digital antropométrica nas visitas do paciente ao serviço de saúde. Nesse estudo foi considerada apenas uma observação de peso e estatura para cada ano completo dos participantes da pesquisa. O cálculo do escore-Z de estatura e IMC foi realizado considerando sexo, anos e meses de idade e para a análise dos dados a observação foi alocada na faixa etária que corresponde ao ano completo (exemplo: aferições realizadas entre 13 anos e 13

anos e 11 meses tiveram escore-Z calculado considerando anos e meses e foram alocadas na faixa etária correspondente a 13 anos). Nos casos em que houve perda do acompanhamento clínico, o pesquisador buscou as informações de peso e estatura final nas unidades básicas de saúde ou em entrou contato por via telefônica com os pacientes para solicitar que aferissem esses dados em unidade básica de saúde. Foi considerada estatura final ou quase final a estatura que se manteve constante ou quando a velocidade de crescimento foi inferior a 1cm/ano.

Foi considerada idade de início de puberdade a idade em que o paciente apresentou testículos de volume maior ou igual a 4 ml (3,5). Foi considerada idade do final da puberdade a idade em que o paciente apresentou estadiamento de Tanner G5 (3,5).

Idade óssea: A radiografia simples de mão e punho esquerdos, para determinação da idade óssea, foi solicitada em algum momento do acompanhamento para todos os pacientes. Em alguns casos, esse exame foi repetido em mais de uma ocasião. A idade óssea, avaliada segundo o método de Greulich-Pyle (26), foi convertida em escore-Z e classificada em atrasada (se menor que -2 DP para idade e sexo em relação a idade cronológica), adequada (intervalo entre as idades óssea e cronológica entre -2 DP e +2 DP) ou avançada (se idade óssea maior que +2 DP). A leitura foi realizada por, pelo menos, dois médicos experientes e treinados.

Dosagem de LH, FSH e testosterona: A dosagens foram classificadas em concentração puberal ou não puberal, conforme suas concentrações plasmáticas, considerando-se os valores de referência para cada exame usados pelo Laboratório de Endocrinologia do HC-FMRP-USP, onde todos os exames foram realizados (12). Durante os 35 anos em que foram acompanhados os pacientes do estudo, o método de dosagem de LH e FSH foi modificado, no início foi por meio de radiomunoensaio, na década de 1990 por imunofluorescência e, posteriormente, por imunoquimioluminescência. O método de dosagem de testosterona, radioimunoensaio, permaneceu o mesmo ao longo de todo o período avaliado.

Outros exames complementares: IGF-1, teste de estímulo de GH (do inglês – *growth hormone*), cortisol, estradiol, prolactina, TSH, cariótipo, ressonância magnética de sela túrcica/encéfalo, foram realizados conforme indicação clínica individualizada.

5.6 Análise dos dados:

Os dados de nascimento, história familiar, idade óssea, dosagens hormonais e outros exames complementares foram apresentados de maneira descritiva, utilizando porcentagens e medianas e comparados com os dados da literatura.

Os dados antropométricos dos pacientes (estatura e IMC) e a estatura dos pais foram convertidos em escore-Z pelo *software* WHO anthroplus 1.0.4, versão em português (disponibilizado pela Organização Mundial de Saúde em <https://www.who.int/growthref/tools/en/>), com base nos gráficos de crescimento padronizados pela OMS para crianças e adolescentes de 5-19 anos (2007) (25). Alta estatura foi definida como escore-Z maior que +2 DP para idade e sexo e baixa estatura, como escore-Z menor que -2 DP para idade e sexo. Entre esses dois valores de DP, a estatura foi considerada normal. Quanto ao IMC, os pacientes com IMC acima de +2 DP foram considerados obesos, os entre +2 DP e + 1 DP foram considerados com sobrepeso, os entre +1 DP e -2 DP foram considerados eutróficos e os abaixo de -2 DP foram considerados magros.

Os pacientes que atingiram a estatura final tiveram essa medida registrada e comparada com a estatura inicial, bem como com a estatura-alvo.

A predição de estatura final também foi calculada por meio do método de Bayley-Pinneau, considerando a idade óssea atrasada e compatível com a idade cronológica (27) e pelo método de Bayley-Pinneau somados 6 meses a idade óssea, como proposto por Cools et al em 2008 (40). Para esses cálculos, utilizou-se a última idade óssea menor que 16 anos, disponível nos registros.

Para os pacientes cuja estatura final (EF) era conhecida, a diferença entre EF e estatura alvo (EA), EF e estatura adulta predita (EAP) considerando idade óssea compatível (EAPc), EAP considerando atraso de idade óssea (EAPr), EAP considerando idade óssea compatível somados 6 meses (EAPcC) e EAP considerando atraso de idade óssea somados 6 meses (EAPrC) foi calculada.

A diferença, em centímetros e em escore-Z, entre a estatura final e a estatura alvo calculada, entre a estatura final e a estatura predita pelo método de Bayley-Pinneau e estatura final e estatura predita pelo método de Bayley-Pinneau somados 6 meses a idade óssea (considerando idade óssea atrasada e compatível) foi calculada e submetida ao teste de concordância de Bland & Altman (28).

Para a avaliação da progressão do escore-Z de estatura e IMC conforme a idade, foi utilizado o coeficiente de observação de correlação seriada de Bland & Altman. Esse coeficiente é útil para entender a correlação entre observações múltiplas de um mesmo sujeito em diferentes momentos, bem como entre diferentes sujeitos (29).

5.7 Aspectos éticos:

Este projeto foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa do HC-FMRP-USP, sob o parecer de número 3.805.964. Por se tratar de um estudo retrospectivo, com análise de dados de prontuários de pacientes que, na maioria dos casos, já receberam alta do HC-FMRP-USP, foi obtida a dispensa da necessidade de Termo de Consentimento Livre e Esclarecido.

6. RESULTADOS

6. RESULTADOS

Os prontuários dos 816 pacientes do ambulatório APCD e de 65 pacientes dos ambulatórios ECA e ENI entre 1984 e 2019 foram revisados. Dentre todos os investigados, 46 pacientes tiveram o diagnóstico de RCCP e foram elegíveis para o estudo. A **Figura 1** mostra a seleção dos pacientes, composição da amostra final, as causas de não inclusão e exclusão e o número de pacientes em cada categoria.

Figura 2 - Composição da amostra do estudo.

Fonte: o autor.

6.1 Características gerais

Quanto à cor da pele, 80,5% dos pacientes se declarou branco, 15%, negro e 4,5%, pardo. A mediana de idade de início de acompanhamento foi de 14,3 anos (4,8 – 16,2). Classificando por faixas etárias, 4,5% dos pacientes procurou atendimento antes dos 9 anos, 28%, entre 9 e 14 anos incompletos, e 67,5%, após os 14 anos. A mediana de tempo de acompanhamento ambulatorial foi de 2,9 anos (1,1 – 13). A mediana de idade ao final do acompanhamento de 17,7 anos (15 – 20).

As queixas que motivaram a busca por avaliação do crescimento e puberdade foram divididas em quatro grupos e estão apresentadas na **Tabela 1**. Os detalhes das características gerais são apresentados no **Anexo 1**.

Tabela 1 - Queixas clínicas apresentadas na primeira consulta.

Queixa clínica	Numero de pacientes (%)
Encaminhamento médico	3 (6,5%)
Baixa estatura e baixo peso	22 (47,9%)
Não apresentou desenvolvimento sexual	10 (21,7%)
Não apresentou estirão de crescimento	11 (23,9%)
Total	46 (100%)

Fonte: o autor.

Os dados de nascimento estão apresentados na **Tabela 2**. Exceto pela prematuridade em alguns casos, nenhum paciente apresentou outras intercorrências neonatais, malformações congênitas ou gemelaridade. Os detalhes dos dados do nascimento são apresentados no **Anexo 2**.

Tabela 2 - Dados do nascimento dos 46 pacientes do sexo masculino com RCCP.

Informações do nascimento	Número de pacientes (%)
Idade Gestacional	
Termo	36 (78,3%)
Pré-termo	8 (17,3%)
Ignorado	2 (4,4%)
Adequação do peso a idade gestacional	
Pequeno para idade gestacional (PIG)	0 (0%)
Adequado para idade gestacional (AIG)	39 (84,8%)
Grande para idade gestacional (GIG)	1 (2,2%)
Ignorado	6 (13%)
Exame do genital ao nascimento	
Sem alterações	43 (93,4%)
Criptorquidia unilateral	1 (2,2%)
Ignorado	2 (4,4%)
Total	46 (100%)

Fonte: o autor.

Os antecedentes familiares estão descritos na **Tabela 3**. O **Anexo 3** trás informações da história familiar de cada paciente.

Tabela 3 - Histórico familiar dos 46 pacientes do sexo masculino com RCCP.
Características familiares **Número de pacientes (%)**

História familiar de RCCP	
Sim	18 (39,2%)
Não	24 (52,1%)
Ignorado	4 (8,7%)
Menarca materna	
Precoce (antes dos 9 anos)	0 (0%)
Adequada (entre 9 em 15 anos)	8 (17,4%)
Tardia (após os 15 anos)	6 (13%)
Ignorado	32 (69,6%)
Total	46 (100%)

Fonte: o autor.

Apenas cinco dos 46 participantes tinham registro em prontuário de algum dado da puberdade paterna e não houve uniformização dos relatos. Em dois casos, os cuidadores referiram estirão do pai entre 13 e 14 anos. Em três casos, os cuidadores referiram ter começado a se barbear aos 16 anos (dois relatos) e aos 22 anos.

A estatura dos pais foi aferida na maioria dos casos. Entre as mães, apenas em um caso não foi possível aferir a estatura, pois ela não tinha contato com o paciente. A estatura paterna não foi obtida em apenas dois casos (um pai falecido e um pai desconhecido). As medianas de escore-Z de estatura dos genitores, do alvo familiar e das estaturas de início e fim de acompanhamento estão apresentadas na **Tabela 4**.

Tabela 4 – Z-escore de estatura paterna e materna dos sujeitos do estudo.
Z-Escore de estatura **Mediana (intervalo)**

Materna (n=45)	-0,9 (-2,8 a 0,8)
Paterna (n=44)	-0,9 (-2,3 a 1,4)

Fonte: o autor.

6.2 Características do desenvolvimento pondero-estatural:

Os pacientes tiveram múltiplas observações, porém em idades variadas, uma vez que cada paciente iniciou o acompanhamento em uma idade diferente. Metade dos pacientes perdeu seguimento e não foi possível estabelecer contato para aferição da estatura e IMC final. Vinte e três sujeitos tiveram sua estatura e IMC final observados. Os **Anexos 4 e 5** mostram a evolução individual de escore-Z de estatura e IMC de cada paciente.

Os coeficientes de correlação de observação seriada entre idade e escore-Z de estatura de todos os pacientes e apenas daqueles cuja estatura final é conhecida est apresentados nas **Figuras 2 e 3**.

Figura 2 - Gráfico de dispersão demonstrando a correlação entre escore-Z de estatura e idade para todos os pacientes da amostra.

Fonte: o autor.

Figura 3 - Gráfico de dispersão demonstrando a correlação entre escore-Z de estatura e idade para os pacientes cuja estatura final é conhecida

Fonte: o autor.

A **Figura 4** representa, por meio de box-plot, a evolução do escore-Z de estatura dos pacientes, durante o acompanhamento clínico. O box-plot do lado direito da figura representa a variação da mediana de estatura do homem brasileiro aos 19 anos nos diferentes estados do Brasil, segundo o Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE) em 2008. Estes dados vêm da pesquisa de orçamento familiar (POF) liderada pelo IBGE que, entre outras funções, busca criar uma base de dados antropométricos dos brasileiros em diferentes faixas etárias e regiões do país. O box-plot que representa a população brasileira foi construído com as medianas de estatura nas 27 unidades da federação. A mediana de estatura do homem brasileiro aos 19 anos no estado de São Paulo, onde esse trabalho se desenvolveu era de 171,9 cm (30).

Figura 4 - Representação da evolução do escore-Z de estatura conforme o tempo (11 a 19 anos) do presente estudo e comparação com a estatura do brasileiro aos 19 anos.

Fonte: o autor. Fonte do box-plot à direita: IBGE, 2008.

O escore-Z do IMC dos pacientes também variou conforme o tempo na amostra. As **Figuras 5 e 6** mostram o coeficiente de correlação entre o escore-Z de IMC e a idade para todos os pacientes da amostra e apenas para o grupo cuja estatura final é conhecida, respectivamente.

Figura 5 - Gráfico de dispersão demonstrando a correlação entre escore-Z de IMC e idade para todos os pacientes da amostra.

Fonte: o autor.

Figura 6 - Gráfico de dispersão demonstrando a correlação entre escore-Z de IMC e idade para os pacientes cuja estatura final é conhecida.

Fonte: o autor.

A **Figura 7** representa, por meio de box-plot, a evolução do escore-Z de IMC durante o acompanhamento clínico, em comparação com o IMC do homem brasileiro aos 19 anos, segundo os dados do IBGE em 2008. Da mesma maneira na **Figura 4**, o box-plot que representa a população brasileira foi construído com as medianas de peso e estatura nas 27 unidades da federação aferidas pela POF em 2008. No estado de São Paulo a mediana de IMC de um homem de 19 anos em 2008 era de 22,8 kg/m² (30).

Figura 7 - Representação da evolução do escore-Z de estatura conforme o tempo e comparação com o IMC do brasileiro aos 19 anos

Fonte: o autor. Fonte do box-plot à direita: IBGE, 2008.

Na primeira consulta, 93,4% dos pacientes apresentavam baixa estatura e 53,4% estavam abaixo do canal familiar. Na última visita, o percentual de pacientes com baixa estatura era de 17,3% e 89,1% deles estava dentro do canal familiar. Os 23 pacientes cuja estatura final ou quase final era conhecida estavam dentro do canal familiar na última consulta.

A **Tabela 5** apresenta as medianas e a variação do escore-Z de estatura dos pacientes na primeira e na última visita médica, estatura alvo calculada, estatura adulta predita com e sem atraso da idade óssea, segundo o método de Bayley-Pinneau e pelo método de Bayley-Pinneau somados 6 meses a idade óssea. É importante ressaltar que o método de Bayley-Pinneau para predição de estatura final quando a idade óssea é atrasada em um ano ou mais em relação a idade cronológica propõe constantes para calculo apenas até a idade óssea de 13 anos. Por essa limitação metodológica algumas observações foram perdidas. A predição de estatura está detalhada no **Anexo 6**.

Tabela 5 - Z-escore de estatura na primeira e ultima consulta e estatura alvo dos participantes do estudo.

Escore-Z de estatura	Mediana (intervalo)
Primeira consulta (n=46)	-2,5 (-3,4 a 0,8)
Última consulta (n=46)	-1,3 (-2,8 a 0,8)
Estatura alvo (n=43)	-1 (-2 a 0,8)
Estatura adulta predita sem considerar o atraso de idade óssea (n=46)	-0,4 (-2,5 a 1,7)
Estatura adulta predita considerando o atraso de idade óssea (n=32)	-0,4 (-1,7 a 0,7)
Estatura adulta predita sem considerar o atraso de idade óssea (somados 6 meses). (n=46)	-1 (-2,7 a 1,1)
Estatura adulta predita considerando o atraso de idade óssea (somados 6 meses). (n=32)	-0,9 (-2,3 a 0,3)

Fonte: o autor.

A diferença entre a estatura predita calculada pelos diferentes métodos de predição de estatura e a estatura final variou. A porcentagem de acerto na predição de estatura para cada método está descrita na **Tabela 6** e a concordância entre a estatura final e as diferentes estimativas de estatura final, testada usando o coeficiente de concordância de Bland & Altman, é apresentada nas **Figuras 8, 9, 10, 11 e 12**.

A tabela proposta por Bayley-Pinneau para o calculo de estatura predita com idade óssea atrasada apresenta dados apenas até a idade óssea de 13 anos. Por essa limitação metodológica o numero de participantes nas predições de estatura com idade óssea atrasada é menor.

Tabela 6 - Taxa de acerto na predição de estatura final para cada método.

Método de predição	Variação $\leq 0,5$ DP	Variação 0,6 - 1 DP	Variação >1 DP
EF-EA (n=22)	63,6%	31,8%	4,6%
EF-PAHc (n=23)	34,8%	34,8%	30,4%
EF-PAHr (n=15)	40%	53,3%	6,7%
EF-PAHcC (n=23)	65,2%	30,4%	4,4%
EF-PAHrC (n=10)	80%	20%	0

Fonte: o autor. EF: estatura final; EA: estatura alvo; PAHc: estatura prevista pelo Bayley-Pinneau considerando idade óssea compatível; PAHr: estatura prevista pelo Bayley-Pinneau considerando idade óssea atrasada; EF-PAHcC: estatura prevista pelo Bayley-Pinneau considerando idade óssea compatível somados 6 meses. EF-PAHrC: estatura prevista pelo Bayley-Pinneau considerando idade óssea atrasada somados 6 meses.

Figura 8 - Concordância entre estatura final (EF) e estatura alvo (EA).

Fonte: o autor.

Figura 9 - Concordância entre estatura final (EF) e estatura adulta predita com idade óssea compatível (EAPc).

Fonte: o autor.

Figura 10 - Concordância entre estatura final (EF) e estatura adulta predita com idade óssea retardada (EAPr).

Fonte: o autor.

Figura 11 - Concordância entre estatura final (EF) e estatura adulta predita com idade óssea compatível somados 6 meses a idade óssea (EAPcC).

Fonte: o autor.

Figura 12 - Concordância entre estatura final (EF) e estatura adulta predita com idade óssea retardada somados 6 meses a idade óssea (EAPrC).

Fonte: o autor.

6.3 Evolução do desenvolvimento puberal

A puberdade se desenvolveu espontaneamente em todos os pacientes. A idade de início da puberdade foi observada em todos os casos e sua mediana foi de 15 anos (14,5 – 16,7). A mediana de idade de final da puberdade foi de 17,2 anos (16 – 20) e foi observada em 33 pacientes. Os outros 13 pacientes abandonaram o acompanhamento antes de completar a puberdade. A mediana de duração da puberdade foi de 2,1 anos (1,2 – 4,8). A evolução puberal individual está descrita no **Anexo 7**.

O ganho em estatura desde o início da puberdade até a estatura final foi maior quanto menor era a estatura do paciente era no momento que atingia o estágio puberal

Tanner G2. A correlação entre as duas medidas mostrou forte associação negativa, conforme demonstrado na **Figura 13**.

Figura 13 - Gráfico de dispersão demonstrando a correlação entre a estatura no início da puberdade (Tanner G2) e o ganho em centímetros até a estatura final.

Fonte: o autor.

6.4 Exames complementares

Na primeira avaliação da idade óssea, a mediana de idade cronológica foi de 14,9 anos (10,7 – 16,8) e a mediana de atraso da idade óssea foi de -2,5 (-5,6 – 0) DP. Em 82,4% dos casos, a idade óssea estava atrasada. Uma segunda avaliação da idade óssea foi realizada em 27 pacientes e 63% dos pacientes permaneciam com atraso em relação a idade cronológica. Nesta segunda avaliação, a mediana de idade foi de 17,4 anos (14,4 – 20) e a mediana de atraso na idade óssea foi de -2,2 (-2,3 - -0,6) DP.

As concentrações de LH, FSH e testosterona não foram aferidos em todas as idades nem em todos os pacientes. A solicitação das dosagens hormonais aconteceu conforme indicação clínica e a minoria dos pacientes os colheu. As dosagens tiveram ampla variação conforme a idade, mas apresentaram um aumento progressivo conforme a idade. A **Tabela 6** e as **Figuras 14, 15 e 16** ilustram os dados relativos às avaliações bioquímicas.

Tabela 7 – Mediana e intervalos das concentrações de LH, FSH e testosterona durante o acompanhamento.

Exame	14 anos	15 anos	16 anos	17 anos
LH	0,9 (0,4 – 2)	1,6 (0,6 – 3,3)	1,8 (0,3 – 6)	2,1 (1,9 – 2,3)
(mUI/ml)	n=8	n=11	n=8	n=2
FSH	1,6 (1-2,8)	2 (0,4 – 4,6)	18 (1,5-5) n=5	2,7 (2,4 – 5,6)
(mUI/ml)	n=7	n=10		n=3
Testosterona	70,3 (30 – 100)	117 (31 – 307)	162 (56 – 286)	357 (250 – 488)
(ng/dL)	n=13	n=14	n=9	n=7

Fonte: o autor.

Figura 14 - Distribuição das concentrações de LH (mUI/ml) por idade (anos).

Fonte: o autor.

Figura 15 - Distribuição das concentrações de FSH (mUI/ml) por idade (anos).

Fonte: o autor.

Figura 16 - Distribuição das dosagens de testosterona (em ng/dl) por idade (anos).

Fonte: o autor.

A complementação diagnóstica foi solicitada conforme a evolução individual dos pacientes. A avaliação laboratorial dos eixos hormonais, bem como cariótipo e avaliação de ressonância magnética da hipófise não foram solicitadas para todos os pacientes. Dos pacientes dessa amostra, 8,6% não realizaram nenhum exame

laboratorial, com exceção da idade óssea, durante todo o acompanhamento. A porcentagem de pacientes que recebeu cada investigação está representada na **Figura 17**.

Figura 17 - Porcentagem de pacientes que realizaram exame complementar - dosagens hormonais, exame citogenético e exame de imagem (ressonância nuclear magnética do SNC).

Fonte: o autor.

7. DISCUSSÃO

7. DISCUSSÃO

Embora seja a causa mais comum de atraso puberal em pacientes do sexo masculino, o RCCP é um diagnóstico de exclusão (4). Por esse motivo, é preciso estar atento ao acompanhamento de puericultura para detectar o atraso puberal e descartar suas causas patológicas. O RCCP é considerado uma variante da normalidade de caráter transitório, que evolui com resolução espontânea tanto do atraso puberal, quanto da baixa estatura, com adequação ao canal familiar, na maioria dos casos (3,6,10,12).

Neste estudo, em mais de 90% dos casos, a queixa de atraso do desenvolvimento puberal ou do crescimento foi notada pela família e não apenas pelo médico que segue a criança. Mais da metade dos pacientes iniciou a queixa e foi encaminhada na faixa etária em que geralmente se inicia a puberdade. O índice de abandono do acompanhamento antes da aferição de estatura final foi alto nesta série, correspondendo à metade dos casos. Essa observação reforça a hipótese de que o RCCP é uma variante da normalidade transitória e com boa evolução. Inferiu-se que os pacientes abandonam o acompanhamento quando a demanda se resolve espontaneamente.

O atraso puberal e a baixa estatura, mesmo que não de causa patológica, podem afetar negativamente o bem estar psicológico de pacientes e famílias (10). Na adolescência, o padrão corporal infantil, quando comparados aos indivíduos da mesma idade, e a preocupação com a manutenção da baixa estatura na vida adulta podem gerar grande ansiedade nos adolescentes e seus cuidadores. Alguns estudos sugerem que o RCCP possa estar associado a maior frequência de sintomas depressivos, baixa autoestima e ansiedade na vida adulta, mas essa associação ainda é indeterminada (12). É essencial que o médico pediatra que realiza acompanhamento clínico esteja atento a essa fase do desenvolvimento e realize anamnese valorizando as demandas dos pacientes e cuidadores tanto para o diagnóstico do RCCP, quanto para o cuidado com suas possíveis consequências.

A maioria dos participantes desta pesquisa nasceu a termo e com tamanho adequado para idade gestacional. Em nenhum deles foi observada, a combinação de criptorquidia e micropênis, que está presente no

hipogonadismo hipogonadotrófico congênito. Apenas um paciente apresentou criptorquidia unilateral. Achados semelhantes foram encontrados por Varimo et al em 2016 em uma grande série de casos em que se compararam características clínicas e laboratoriais de pacientes com hipogonadismo e RCCP. Naquele trabalho, a criptorquidia foi associada ao risco elevado de hipogonadismo e os pacientes com RCCP não apresentavam alterações genitais relevantes ao nascimento. Estas conclusões também foram observadas neste estudo (3).

Os mecanismos que regulam o início da puberdade são complexos e múltiplos e, embora não sejam completamente conhecidos, sabe-se que a carga genética assume um papel relevante nesse cenário, provavelmente com padrão autossômico dominante, com ou sem penetrância completa. A idade de início da puberdade costuma ter um padrão familiar homogêneo (5,10,11). Em nosso estudo, a história familiar de atraso da puberal esteve presente em mais de um terço dos casos. Esta frequência é menor do que em estudos com desenhos semelhantes (10,12), mas ainda é relevante. É importante notar que os dados de menarca materna e puberdade paterna não foram encontrados na maioria dos prontuários. O serviço de saúde onde foram coletados os dados é um serviço universitário e o atendimento desses pacientes é realizado por estudantes de medicina e médicos em treinamento. Portanto, pode-se considerar que a avaliação da história familiar foi prejudicada pela coleta insuficiente dessas informações.

Conforme esperado, a baixa estatura presente na maioria dos pacientes no início da puberdade se resolveu ou se tornou menos importante com a progressão da idade e houve boa correlação entre o aumento do escore-Z de estatura e o passar dos anos. Baixa estatura na primeira consulta foi observada em 93,4% dos pacientes, enquanto que 17,4% ainda a apresentavam na última consulta. A mediana de ganho de estatura dos pacientes, em DP, entre a primeira e a última consulta foi de 1 DP. Mesmo para os pacientes cuja estatura final não é conhecida, nenhum paciente teve uma variação negativa do escore-Z de estatura. A evolução com aumento do escore-Z de estatura em pacientes com RCCP já foi documentada em diversos estudos (12), porém, ainda não é consenso se esses pacientes atingem o canal familiar e a estatura final acima de -2 DP em relação a população.

A estatura dos pacientes cuja estatura final era conhecida teve mediana de 170,5 centímetros (162 – 182). Esse valor é apenas 1,5 centímetros ($\sim 0,2$ DP) menor que a mediana de estatura do homem brasileiro aos 19 anos, segundo dados do IBGE de 2008 (30). No entanto, todos esses pacientes atingiram o seu canal familiar, sendo que metade ficou acima e metade abaixo do alvo estatural. Aproximadamente 82% dos pacientes tiveram uma diferença de até 5 centímetros entre o alvo estatural e a estatura final.

A predição de estatura usando o método de Bayley-Pinneau foi pouco precisa e superestimou as estaturas com frequência. No artigo de 1952 em que é descrito o método de predição de estatura de Bayley-Pinneau, os próprios autores fazem a ressalva de que, em indivíduos cuja idade óssea é atrasada em relação a cronológica em mais de dois anos, o método costuma superestimar a estatura final (27). Com base nesse argumento e na observação repetida da superestimação da estatura final de pacientes com RCCP por tal método, Cools et al em 2008 sugerem que a estatura adulta é melhor predita nesses casos se somados 6 meses à idade óssea. Esse cálculo foi feito para os pacientes deste estudo e a estatura adulta predita foi estimada com melhor acurácia tanto para a idade óssea compatível quanto para a atrasada. Apesar da limitação de apresentar constantes de cálculo apenas até a idade óssea de 13 anos quando há atraso maior que um ano da idade óssea em relação a idade cronológica, tanto pelo método de Bayley-Pinneau proposto em 1952, quanto pela modificação proposta por Cools et al em 2008, o cálculo da estatura adulta predita é mais próximo da estatura final se considerada a idade óssea atrasada.

Estudos anteriores realizados em diversos países avaliaram (em pacientes com RCCP sem tratamento) estatura final, alvo parental estatural e estatura predita pelo mesmo método ou por outros métodos de predição de estatura encontraram medianas de estatura muito semelhantes às encontradas nesse estudo. Na **Tabela 7** estão resumidos os dados desses estudos.

Tabela 8 – Medianas de estatura final, estatura alvo, estatura adulta predita e diferença entre estatura final e estatura alvo e estatura final e estatura predita em centímetros em diferentes estudos e nesse estudo

Estudo	N	EF (cm)	EA (cm)	PAH (cm)	EF-EA (cm)	EF-PAH (cm)
Crowne et al (31)	43	164,1	170,6	166,1*	-6,5	-2
Ranke et al (32)	20	167,3	170,6	169,6	-3,6	-2,3
Brämsswing et al (33)	37	170,4	172,1	173,5	-1,7	-3,1
LaFranchi et al (34)	29	169,5	174,6	169,7	-5,1	-0,2
v Kackreuth et al (35)	14	171,3	173,9	173,9	-2,6	-2,6
Sperlich et al (36)	49	171,3	173	171,5	-1,7	-0,2
Arrigo et al (37)	27	170,5	172	170,5	-1,5	0
Rohani et al (38)	15	165,7	171,8	170,7	-6,1	-5
Salerno et al (39)	11	166,4	165,7	167,3	0,7	-0,9
Cools et al (40)	33	175,8	174,7	177,2	1,1	-1,4
Kelly et al (41)	23	168,2	171,1	168,2	-2,9	0
Schwarz et al (43)	31	167,7	173,2	168,9	-5,5	-1,2
Willing et al (44)	77	168,9	176,6	169,7	-7,7	-0,8
Este estudo	46	170,5	169,6	173,8**	0,9	-3,7
TOTAL	-	169,2	172	170,6	-2,1	-1,3
(Medianas)		(164,1- 176,6)	(170,6- 176,6)	(166,1- 177,2)	(-7,7- 1,1)	(-2 – 0)

EF: estatura final; EA: estatura alvo; PAH: estatura prevista pelo Bayley-Pinneau. EF-EA: diferença entre EF e EA; EF-PAH: diferença entre EF e PAH. *Predição de estatura final calculada pelo método TW2 (44). **Utilizado o método de Bayley-Pinneau considerando a tabela de idade óssea atrasada.

Não encontramos correlação entre o aumento do escore-Z de IMC e a progressão da idade cronológica na população estudada e a distribuição dos pacientes em relação ao IMC foi bastante variada. A maioria dos pacientes era eutrófica durante as observações, porém cerca de um terço deles apresentava IMC baixo, sem patologias associadas. Poucos pacientes apresentavam

sobrepeso. Esses achados são compatíveis com os achados de estudos anteriores da literatura. Em um estudo semelhante que também buscava avaliar a estatura final em meninos com RCCP publicado em 2018 por Rohani et al o foi demonstrado não haver correlação entre o IMC e a estatura final. O baixo peso e a eutrofia - obrigatoriamente fora do contexto de desnutrição e distúrbios alimentares - predominam nos casos de RCCP, embora haja uma parcela dessa população que pode se apresentar acima do peso (8,13, 38).

Observamos que puberdade se iniciou por volta dos 15 anos, o que corresponde a um ano após o limite máximo adotado para início da puberdade normal. A idade mediana para finalização da puberdade 17 anos. Portanto, a duração da puberdade foi próxima à observada em meninos que não apresentam atraso puberal. Esse achado também ocorreu dentro do esperado e é compatível com o que foi encontrado em estudo anterior (12).

A idade óssea apresentou atraso na maioria dos pacientes. Tal achado é típico de RCCP, mas não diagnóstico, uma vez que também está presente em situações de doença crônica e hipogonadismo hipogonadotrófico. Com a evolução da idade houve diminuição da proporção de pacientes com idade óssea atrasada, o que é esperado quando se trata de um extremo de normalidade e não de uma causa patológica relacionada ao atraso puberal.

Não foi instituído protocolo de coleta de exames laboratoriais ou exames de imagem na avaliação dos pacientes deste estudo. Com exceção da radiografia de idade óssea, que foi solicitada para todos os pacientes, os outros exames tiveram indicação bastante variada. Vale ressaltar que, apesar desses pacientes terem recebido atendimento em um hospital terciário, o acompanhamento da maioria deles foi realizado por pediatras gerais e não por especialista em endocrinologia pediátrica.

As concentrações plasmáticas dos hormônios gonadotróficos (LH e FSH) aumentaram entre 14 e 15 anos e, após essa idade, apresentam certa estabilidade, em concentrações esperadas para indivíduos com eixo gonadotrófico ativado. As concentrações plasmáticas de testosterona aumentaram progressivamente e atingiram concentrações púberes entre 15 e 17 anos. Este achado reforça a relação entre evolução clínica da puberdade e aumento da produção de testosterona.

Este estudo tem limitações. Como qualquer estudo retrospectivo, a coleta dos dados é baseada na análise de prontuários, que nem sempre estão completos. Adicionalmente, uma importante parcela dos participantes abandonou seguimento antes de encerrar o crescimento, o que interfere no objetivo primário deste estudo: avaliar a estatura final e adequação ao potencial genético dos pacientes do sexo masculino com diagnóstico de RCCP. Apesar do prejuízo gerado pela perda do acompanhamento, a análise dos dados conhecidos permitiu afirmar que os pacientes com RCCP têm estatura final próxima da população geral, mas ligeiramente menor, atingem seu potencial genético e têm a estatura adulta predita de maneira mais eficiente se utilizada a tabela de idade óssea atrasada proposta por Bayley-Pinneau, acrescida de 6 meses, como proposto por Cools et al. O fato de o RCCP ser uma variação da normalidade, cuja resolução espontânea acontece com a evolução da idade, pode ter interferido diretamente na baixa adesão ao seguimento.

8. CONCLUSÃO

8. CONCLUSÃO

- A evolução estatural e o desenvolvimento puberal de pacientes do sexo masculino com RCCP têm bom prognóstico, com desenvolvimento dentro de seu potencial genético, apesar de esse evento ocorrer mais tardiamente em relação à média populacional.
- No período pré-puberal os pacientes com RCCP apresentam, tipicamente, baixa estatura, com tendência a diminuição do escore-Z de estatura no início da puberdade e com a progressão espontânea da puberdade também ocorre aumento espontâneo da estatura e os pacientes chegam à estatura final dentro do canal familiar, muito próximo do alvo parental.
- O desenvolvimento puberal dos pacientes com RCCP se inicia próximo aos 15 anos e termina ao redor de 17 anos, com duração mediana de 2,1 anos.
- Os pacientes do sexo masculino com RCCP tipicamente nascem a termo, sem intercorrências neonatais e sem malformações genitais. Geralmente são magros e saudáveis, com história familiar de RCCP. A tendência de aumento do escore-Z de IMC com o passar dos anos não é observada nesses pacientes da mesma maneira que é observada em relação ao escore-Z de estatura.

REFERÊNCIAS

1. STUART, H.C. Normal growth and development during adolescence. **N Engl J Med**, Boston, v. 234, p. 666–732, Mai, 1946.
2. BOURGUIGNON, J.P.; JUUL, A. Normal female puberty in a developmental perspective. **Endocr Dev**, v. 22, p.11-23, Jul 2012.
3. VARIMO, T.; MIETTINEN, P.J.; KÄNSÄKOSKI, J.; RAIVIO, T.; HERO, M. Congenital hypogonadotropic hypogonadism, functional hypogonadotropism or constitutional delay of growth and puberty? An analysis of a large patient series from a single tertiary center. **Hum Reprod**, Oxford, v. 32, n. 1, p. 147-153, Jan, 2017.
4. DUNKEL, L.; QUINTON, R.; Transition in endocrinology: induction of puberty. **Eur J Endocrinol**, Newcastle, v. 170, n. 6, p. 229-R239, Jun, 2014.
5. WINTER, S.; OUSIDHOUM, A.; McELREAVEY, K.; BRAUNER, R. Constitutional delay of puberty: presentation and inheritance pattern in 48 familial cases. **BMC Pediatr**, Paris, v. 16 37, Mar, 2016.
6. ABITBOL, L.; ZBOROVSKI, S.; PALMERT, M.R. Evaluation of delayed puberty: what diagnostic tests should be performed in the seemingly otherwise well adolescent? **Arch Dis Child**, Toronto, v. 101, n. 8., p. 767-71, Ago, 2016.
7. SILVEIRA, L.F.G.; LATRÔNICO, A.C. Approach to the patient with hypogonadotropic hypogonadism. **J Clin Endocrinol Metab**, São Paulo, v. 98, n. 5, p. 1781-1788, Mai, 2013.
8. DWYER, A.A.; PHAN-HUG, F.; HAUSCHILD, M.; ELOWE-GRUAU, E.; PITTELOUD, N. TRANSITION IN ENDOCRINOLOGY: Hypogonadism in adolescence. **Eur J Endocrinol**, Lausanne, v. 173, n.1, p. R15-R24, Jul, 2015.
9. TUSSET, C. TRARBACH, E.B.; SILVEIRA, L.F.G.; BENEDUZZI, D.; MONTENEGRO, L.; LATRÔNICO, A.C. Aspectos clínicos e moleculares do hipogonadismo hipogonadotrófico isolado congênito. **Arq Bras Endocrinol Metabol**. São Paulo, v, 55, n. 8, p. 501-511, Nov, 2011.
10. PALMERT, M.R.; DUNKEL, L. Clinical practice. Delayed puberty. **N Engl J Med**. Toronto, v. 366, n. 5, p. 443-453, Fev, 2012.
11. BARROSO, P.S.; JORGE, A.A.L.; LERARIO, A.M.; MONTENEGRO, L.R.; VASQUES, G.A.; AMATO, L.G.L.; SILVEIRA, L.F.G.; MENDONÇA, B.B.; LATRÔNICO, A.C. Clinical and Genetic Characterization of a Constitutional Delay of Growth and Puberty Cohort. **Neuroendocrinology**. São Paulo, v. 110, n. 11-12, p. 959-966, Nov, 2015.
12. ZHU, J.; CHAN, Y.M. Adult Consequences of Self-Limited Delayed Puberty. **Pediatrics**. Boston, v. 139, n. 6, p. e20163177. Jun, 2017.

13. KAPLOWITZ, P.B.; **Delayed puberty. *Pediatr Rev.*** Washington, v. 31, n. 5, p. 189-195, Mai, 2010.
14. HOWARD, S.R.; DUNKEL, L. Delayed Puberty-Phenotypic Diversity, Molecular Genetic Mechanisms, and Recent Discoveries. ***Endocr Rev.*** Londres, v. 40, n. 5, p. 1285-1317. Out, 2019.
15. RAVIO, T.; MIETTINEN, P.J. Constitutional delay of puberty versus congenital hypogonadotropic hypogonadism: Genetics, management and updates. ***Best Pract Res Clin Endocrinol Metab.*** Helsinki, v. 33, n. 3, p. 1013-16. Jun, 2019.
16. MORRIS, D.H.; JONES, M.E.; SCHOEMAKER, M.J.; ASHWORTH, A.; SWERDLOR, A.J. Familial concordance for age at menarche: analyses from the Breakthrough Generations Study. ***Paediatr Perinat Epidemiol.*** Sutton, v. 25, n. 3, p. 306-311. Mai, 2011
17. HOWARD, S.R. The Genetic Basis of Delayed Puberty. ***Front Endocrinol*** (Lausanne). Londres, vol 10:423. Jun, 2019.
18. TOMMISKA, J.; WEHKALAMPI, K.; VAARALAHTI, K.; LAITINEN, E.M.; RAVIO, T.; DUNKEL, L. LIN28B in constitutional delay of growth and puberty. ***J Clin Endocrinol Metab.*** Helsinki, v. 95, n. 6, p. 3063-6, Jun, 2010.
19. HOWARD, S.R. et al. IGSF10 mutations dysregulate gonadotropin-releasing hormone neuronal migration resulting in delayed puberty. ***EMBO Mol Med.*** Londres, v. 8, n. 6, p. 626-642, Jun, 2016.
20. CASSATELLA, D. et al. Congenital hypogonadotropic hypogonadism and constitutional delay of growth and puberty have distinct genetic architectures. ***Eur J Endocrinol.*** Lausanne, v. 178, n. 4, p. 377-388, Abr, 2018.
21. HARRINGTON, J.; PALMERT, M.R. Clinical review: Distinguishing constitutional delay of growth and puberty from isolated hypogonadotropic hypogonadism: critical appraisal of available diagnostic tests. ***J Clin Endocrinol Metab,*** Toronto, v. 97, n.9, p. 3056-3067. Set, 2012.
22. WEI, C.; CROWNE, E.C. Recent advances in the understanding and management of delayed puberty. ***Arch Dis Child.*** Londres, v. 101, n. 5, p. 481-488, Mai, 2016.
23. MARSHALL, W.A.; TANNER, J.M. Variations in the pattern of pubertal changes in boys. ***Arch Dis Child.*** Londres, v. 45, n. 239, p. 13-23, Fev, 1970.
24. TANNER, J.M.; GOLDSTEIN, H.; WHITEHOUSE, R.H. Standards for children's height at ages 2-9 years allowing for heights of parents. ***Arch Dis Child.*** Londres, v. 45, n. 244, p. 755-762, Dez, 1970.

25. OMS. **Intergrowth-21st**, 2009-2021. Disponível em <<https://intergrowth21.tghn.org/standards-tools/>> acesso em: 01 de abril de 2021.
26. GREULICH, W.W.; PYLE, S.I. Radiographic atlas of skeletal development of the hand and wrist. 2nd ed, Palo Alto: Stanford University Press, Jun, 1959.
27. BAYLEY, N.; PINNEAU, S.R. Tables for predicting adult height from skeletal age: revised for use with the Greulich-Pyle hand standarts. **J Pediatr**. Berkeley, v. 40, n. 4, p. 423-441. Abr, 1952.
28. ALTMAN, D.G.; BLAND, J.M. Measurement in Medicine: The Analysis of Method Comparison Studies. **Journal of the Royal Statistical Society. Series D (The Statistician)**. Oxford, v. 32, n. 3, p. 307-317, Set, 1983.
29. BLAND, J.M.; ALTMAN, D.G. Calculating correlation coefficients with repeated observation: Part1 – correlation within subjects. **BMJ**, Londres, v. 310, 6977: 446, Fev, 1995.
30. SIDRA - Sistema IBGE de Recuperação Automática. Pesquisa de orçamentos familiares, Tabela 2645 - Estimativas populacionais das medianas de altura e peso de crianças, adolescentes e adultos, por sexo, situação de domicílio e idade - Brasil e Grandes Regiões. **SIDRA**, 2008. Acesso em 01 de abril de 2021: <sidra.ibge.gov.br/tabela/2645>.
31. CROWNE, E.C.; SHALET, S.M.; WALLACE, W.H.; EMINSON, D.M.; PRICE, D.A. Final height in boys with untreated constitutional delay in growth and puberty. **Arch Dis Child**. Manchester, v. 65, n. 10, p. 1109-11-12. Out, 1990.
32. RANKE, M.B.; SCHWADERER, M.L.; BIERICH, J.R. Die konstitutionelle Entwicklungsverzögerung: Eine einfache Normvariante des Wachstums? [Constitutional development retardation: a simple variant of normal growth?]. **Klinische Padiatrie**. Tübingen. v. 194, n. 5, 289-294, Set, 1982
33. BRÂMSWIG, J.H.; FASSE, M.; HOLTHOFF, M.L.; VON LENGERKE, H.J.; VON PETRYKOWSKI, W.; SCHELLONG, G. Adult height in boys and girls with untreated short stature and constitutional delay of growth and puberty: accuracy of five different methods of height prediction. **J Pediatr**. Münster, v. 117, n. 6, p. 886-891, Dez, 1990.
34. LAFRANCHI, S.; HANNA, C.E.; MANDEL, S.H. Constitutional delay of growth: expected versus final adult height. **Pediatrics**. Portland, v. 87, n. 1, p. 82-87. Jan, 1991
35. VON KALCKREUTH, G.; HAVERKAMP, F.; KESSLER, M.; ROSSKAMP, R.H. Constitutional delay of growth and puberty: do they really reach their target height? **Horm Res**. Bonn, v. 35, n. 6, p. 222-225, Jul, 1991.

36. SPERLICH, M.; BUTENANDT, O.; SCHWARZ, H.P. Final height and predicted height in boys with untreated constitutional growth delay. **Eur J Pediatr**. München, v. 154, n. 8, p. 627-632, Ago, 1995.
37. ARRIGO, T. et al. Final height outcome in both untreated and testosterone-treated boys with constitutional delay of growth and puberty. **J Pediatr Endocrinol Metab**. Messina, v. 9, n. 5, p. 511–517. Set, 1996.
38. ROAHANI, F.; ALAI, M.R.; MORADI, S.; AMIRKASHANI, D. Evaluation of near final height in boys with constitutional delay in growth and puberty. **Endocr Connect**. Tehran, v. 7, n. 3, p. 456-459. Fev, 2018.
39. SALERNO, M.; DE FILIPPO, G.; DI MAIO, S. Definitive body height in constitutional retardation of growth and puberty. **J Pediatr Endocrinol Metab**, Napoli, v. 3, n. 9, p. 866-869. Set, 1996
40. COOLS, B.L.; ROOMAN, R.; OP DE BEECK, L.; DU CAJU, M.V.L.. Boys with a simple delayed puberty reach their target height. **Horm Res**. Belgica, v. 70, n. 4, p. 209–214. Set, 2005.
41. KELLY, B.P.; PATERSON, W.F.; DONALDSON, M.D. Final height outcome and value of height prediction in boys with constitutional delay in growth and adolescence treated with intramuscular testosterone 125 mg per month for 3 months. **Clin Endocrinol (Oxf)**. Glasgow, v. 58, n. 3, p. 267–272. Mar, 2003.
42. SCHWARZ, H.P; HASSAN, KS.; DUCK, S.C. Measured and predicted final height in boys with constitution growth delay treated with androgens. **Pediatr Res**. v. 27: 86A. 1990.
43. WILLIG, R.P. et al. Height predictions and final height in boys with constitutional delay of growth and puberty (CDGP). **Horm Res**. v 33, p. S3–34. 1990.
44. TANNER J.M. et al. Assessment of skeletal maturity and prediction of adult height: TW2 method. 2^a ed. Londres: Academic Press Inc, Jan, 1976.

ANEXOS

Anexo 1 - Características gerais dos 46 sujeitos da amostra.

Paciente	Cor	Idade caso novo	Idade última consulta	Tempo seguimento	Queixa por categoria*
1	branco	14,5	18,41	3,91	3
2	branco	13,83	15,25	1,42	4
3	branco	11,25	17,08	5,83	2
4	branco	14,25	17,16	2,91	2
5	branco	15,08	18,83	3,75	4
6	branco	13	19,41	6,41	2
7	negro	15,75	20,16	4,41	2
8	branco	9,08	20	10,92	2
9	branco	16,16	19	2,84	4
10	negro	15,25	18,16	2,91	3
11	branco	15,66	20,75	5,09	4
12	negro	14,08	18,66	4,58	4
13	branco	14,16	16,5	2,34	2
14	negro	15,41	17,08	1,67	2
15	branco	15,08	19,33	4,25	4
16	branco	12,58	18,5	5,92	2
17	branco	4,83	17,83	13	2
18	branco	15	17,08	2,08	2
19	branco	14,5	16,41	1,91	4
20	branco	15,33	18,41	3,08	4
21	branco	14,66	17,5	2,84	2
22	branco	14,91	17,16	2,25	4
23	branco	15,41	18,41	3	2
24	branco	14,08	17,41	3,33	2
25	negro	14,83	16,5	1,67	2
26	branco	14,5	19,6	5,1	2
27	branco	15,58	17,66	2,08	3
28	branco	15,75	18,08	2,33	2
29	branco	16,25	18,75	2,5	2
30	branco	14	17,5	3,5	2
31	branco	15,5	18,33	2,83	3
32	branco	13,5	18	4,5	2
33	branco	9,75	18,25	8,5	1
34	branco	13	16	3	1
35	negro	15,25	17,33	2,08	3
36	branco	13,91	15,08	1,17	3
37	branco	14,16	15,41	1,25	2
38	pardo	14,16	19,5	5,34	3
39	branco	7,25	20	12,75	2
40	branco	14	16,16	2,16	4
41	branco	14,33	17	2,67	4
42	negro	12,83	18,08	5,25	2
43	branco	13,5	17	3,5	3
44	branco	14,33	16,33	2	3
45	pardo	13,91	15,41	1,5	1
46	branco	15,91	17,16	1,25	3

Fonte: o autor. *Categorias da 5ª coluna: 1- Encaminhamento médico; 2- Baixa altura e peso; 3-Desenvolvimento sexual menor que o esperado para idade; 4-Não apresentou estirão puberal.

Anexo 2 - Dados perinatais dos 46 pacientes da amostra.

Pacientes	Idade gestacional	Adequação peso e idade (PIG= menor que Z=-2; AIG = entre -2 e +2 e GIG= maior +2 para peso ao nascer)	Intercorrências neonatais	Genital ao nascimento
1	A termo	AIG	Não	Sem hipospádia, sem criptorquidia.
2	Pré termo	AIG	Não	Sem hipospádia, sem criptorquidia.
3	A termo	AIG	Não	Sem hipospádia, criptorquidia unilateral.
4	A termo	AIG	Não	Sem hipospádia, sem criptorquidia.
5	A termo	GIG	Não	Sem hipospádia, sem criptorquidia.
6	A termo	AIG	Não	Sem hipospádia, sem criptorquidia.
7	Pré termo	AIG	Prematuridade	Sem hipospádia, sem criptorquidia.
8	A termo	AIG	Não	Sem hipospádia, sem criptorquidia.
9	A termo	AIG	Não	Sem hipospádia, sem criptorquidia.
10	A termo	AIG	Não	Sem hipospádia, sem criptorquidia.
11	A termo	AIG	Não	Sem hipospádia, sem criptorquidia.
12	A termo	AIG	Não	Sem hipospádia, sem criptorquidia.
13	A termo	AIG	Não	Sem hipospádia, sem criptorquidia.
14	A termo	AIG	Não	Sem hipospádia, sem criptorquidia.
15	A termo	AIG	Não	Sem hipospádia, sem criptorquidia.
16	A termo	AIG	Não	Sem hipospádia, sem criptorquidia.
17	Pré termo	AIG	Prematuridade	Sem hipospádia, sem criptorquidia.
18	Pré termo	AIG	Não	Sem hipospádia, sem criptorquidia.
19	A termo	AIG	Não	Sem hipospádia, sem criptorquidia.
20	A termo	AIG	Não	Sem hipospádia, sem criptorquidia.
21	A termo	AIG	Não	Sem hipospádia, sem criptorquidia.
22	A termo	AIG	Não	Sem hipospádia, sem criptorquidia.
23	Ignorado	Ignorado	Ignorado	Ignorado
24	A termo	AIG	Não	Sem hipospádia, sem criptorquidia.
25	Pré termo	AIG	Prematuridade	Sem hipospádia, sem criptorquidia.
26	A termo	AIG	Não	Sem hipospádia, sem criptorquidia.
27	A termo	AIG	Não	Sem hipospádia, sem criptorquidia.
28	Ignorado	Ignorado	Ignorado	Ignorado
29	A termo	AIG	Não	Sem hipospádia, sem criptorquidia.
30	A termo	AIG	Não	Sem hipospádia, sem criptorquidia.
31	A termo	AIG	Não	Sem hipospádia, sem criptorquidia.
32	A termo	AIG	Não	Sem hipospádia, sem criptorquidia.
33	A termo	Ignorado	Não	Sem hipospádia, sem criptorquidia.
34	A termo	Ignorado	Não	Sem hipospádia, sem criptorquidia.
35	Pré termo	AIG	Prematuridade	Sem hipospádia, sem criptorquidia.
36	A termo	Ignorado	Não	Sem hipospádia, sem criptorquidia.
37	A termo	AIG	Não	Sem hipospádia, sem criptorquidia.
38	A termo	AIG	Não	Sem hipospádia, sem criptorquidia.
39	A termo	AIG	Não	Sem hipospádia, sem criptorquidia.
40	A termo	AIG	Não	Sem hipospádia, sem criptorquidia.
41	A termo	AIG	Não	Sem hipospádia, sem criptorquidia.
42	A termo	AIG	Não	Sem hipospádia, sem criptorquidia.
43	A termo	AIG	Não	Sem hipospádia, sem criptorquidia.
44	Pré termo	AIG	Não	Sem hipospádia, sem criptorquidia.
45	A termo	Ignorado	Não	Sem hipospádia, sem criptorquidia.
46	Pré termo	AIG	Não	Sem hipospádia, sem criptorquidia.

Fonte: o autor. AIG = Adequado para idade gestacional. GIG = Grande para a idade gestacional.

Anexo 3 - Dados de história familiar e estatura dos pais nos 46 pacientes da amostra.

Pacientes	Escore-Z estatura Mãe	Escore-Z estatura Pai	Menarca Mãe	Puberdade Pai	História Familiar
1	0,1	-1	ignorado	ignorado	Não
2	-1,1	-1,9	ignorado	ignorado	Sim
3	0,1	-1,6	13	ignorado	Não
4	-1,1	-1,5	ignorado	ignorado	Não
5	-1,1	-0,7	ignorado	ignorado	Sim
6	-2,4	-1,6	ignorado	ignorado	Não
7	-1,1	-1,2	ignorado	ignorado	Não
8	0,8	-0,5	14	ignorado	Não
9	-2,7	-1,1	ignorado	ignorado	Não
10	0,3	-0,5	ignorado	ignorado	Não
11	0,1	-0,3	15	ignorado	Sim
12	-2,3	ignorado	12	ignorado	ignorado
13	-0,5	-1,6	15	ignorado	Sim
14	-2,4	-0,7	ignorado	ignorado	Não
15	-0,6	-2,3	ignorado	ignorado	Sim
16	-1,1	-0,5	15	ignorado	Sim
17	-2,8	-1,5	ignorado	ignorado	Não
18	-1,1	-1,2	14	ignorado	Sim
19	-1,1	-1,6	ignorado	ignorado	Não
20	0,3	-1,4	14	ignorado	Não
21	-1,6	ignorado	ignorado	ignorado	ignorado
22	-0,4	-0,7	14	ignorado	Não
23	-0,1	-2	ignorado	ignorado	Não
24	-1,5	-0,8	ignorado	ignorado	Não
25	-1,6	-0,5	ignorado	ignorado	Não
26	-1,8	-0,8	ignorado	ignorado	Não
27	-0,3	-0,9	ignorado	16	Sim
28	-1,1	-1,6	ignorado	13	Sim
29	-0,2	-0,1	ignorado	ignorado	Não
30	-1	0,9	11	ignorado	Sim
31	-0,9	0,2	ignorado	ignorado	Não
32	-0,4	-1,9	ignorado	ignorado	Não
33	-0,7	-0,3	ignorado	ignorado	ignorado
34	-0,6	-0,5	ignorado	ignorado	Sim
35	-0,7	-0,7	ignorado	22	Não
36	0,3	1,4	ignorado	ignorado	Sim
37	-1,1	-1,8	ignorado	ignorado	Não
38	-1,8	-1	15	ignorado	Sim
39	-1	-1,9	ignorado	ignorado	Sim
40	-0,1	-1,9	16	ignorado	Sim
41	0,7	-0,7	ignorado	16	Não
42	-2,2	-1,9	ignorado	ignorado	Sim
43	-0,3	-0,1	16	14	Sim
44	0,3	-0,3	ignorado	ignorado	Não
45	ignorado	-1,2	ignorado	ignorado	ignorado
46	-0,4	-0,1	12	ignorado	Sim

Anexo 4 – Z-escore de estatura dos 46 sujeitos da amostra em cada faixa etária

Escore-Z de estatura conforme idade									
Pacientes	11 anos	12 anos	13 anos	14 anos	15 anos	16 anos	17 anos	18 anos	19 anos
1				-2,1	-2,1	-2,2	-1,1	-0,7	
2			-2,6	-2,7	-2,8				-0,9
3	-1,9	-2,1	-2,2	-2,6	-2,5	-2,4			-1,8
4				-2,5	-2,6	-1,9	-1,5		-0,5
5					-2,3	-1,4	-1,2	-1,1	
6			-2	-2,5	-2,5	-2,3	-1,6	-1,4	-1,3
7					-2,3	-2,1	-1,7	-1,6	-1,3
8	-2,7	-2,5	-2,7	-2,9	-3,2	-3	-2,3	-1,6	-0,9
9						-2,6	-2	-1,3	-1,3
10					-0,2	-0,2	0	0,2	
11					-2,4	-2,1	-1	-1	-0,8
12				-2,7	-3,1	-2,7	-2,3	-1,5	-0,3
13				-2,1	-2	-1,3			-0,8
14					-3,4	-3,2	-2,9		-1,9
15					-2,1	-1,4	-1,1	-0,9	-0,8
16		-2,1		-2,8		-3,1		-1	
17		-2,5	-2,6	-2,9	-2,9	-2,5	-2,3		-2
18					-2,6	-2,6	-1,9		
19				-2,2	-1,7	-1,5			
20					-2,6	-1,7	-1	-0,5	
21				-2,6	-2,7	-2,4	-1,3		
22				-2,3	-2,4	-2	-1,2		
23					-3,3	-2,9	-2,1	-1,9	
24				-3,1	-3,4	-3,4	-2,6		
25				-2,4	-2,3	-1,5			
26				-3,4	-3,5	-3,7	-3,1	-2,5	-2,2
27					-2,7	-2,3	-1,6		-0,5
28					-3,2	-2,9	-2	-1,7	
29						-2,3	-1,5	-0,9	
30				-2,6	-2,2	-1,7	-1,1		
31					-2	-1,3	-0,8	-0,5	
32			-3	-2,9	-2,7	-2,7	-2,4	-2,3	
33	-2,6	-2,5	-2,8	-3	-2,7	-2	-1,6	-1,2	-1,3
34			-2,2	-2,5		-2,2			
35					-3,2	-3,5	-2,8		
36			0,8	0,8	0,8			0,8	
37				-2,7	-2,4				
38				-1,2	-0,8	-0,3			-0,2
39		-2,6	-2,7	-3,1	-2,6	-2,3	-2	-1,8	-1,6
40				-2,8	-2,5	-2,3			
41				-2	-1,8	-1,6	-1		
42		-2,6	-2,7	-2,7	-2,6	-2,3	-1,9	-1,7	
43				-2,3	-2,4	-2,1	-1,3		
44				-2,1	-1,6	-1,1			
45			-2,3	-2,3	-1,9				
46					-2,1	-1,7	-1,5		

Anexo 5 - Z-escore de IMC dos 46 sujeitos da amostra em cada faixa etária

Escore-Z de IMC conforme idade									
Pacientes	11 anos	12 anos	13 anos	14 anos	15 anos	16 anos	17 anos	18 anos	19 anos
1				-1,9	-4,7	-0,9	-1,1	-1,1	
2			-0,8	-1,1	-1,1				
3	-1,6	-1,6	-2,2	-2,3	-1,8	-2,3			-1,1
4				-3	3,2	-3,9	-3,5		0
5					-0,7	-0,5	-0,8	-1,3	
6			-0,6	-0,7	-0,8	-0,7	-1,2	-1	-1,1
7					-1,5	-1,6	-2,3	-3,1	-1,3
8	-3,4	-3,7	-4	-4,1	-4	-4,5	-4,8	-4,1	-4,8
9						-2,5	-2	-2,1	-1,5
10					2,1	2,1	1,8	2,4	
11					-3,9	-4	-2,7	-3,2	-2,8
12				-3	-3,4	-2,8	-2,8	-2,1	
13				-2,5	-2,6	-1,7			-0,3
14					-3,2	-2,6	-2		-0,3
15					-4,8	-3,7	-3,6	-4,1	-4,3
16		-1,2		-1,6		-2,1		-0,4	
17		0,5	0,6	1,1	1,1	0,6	0,6		0,9
18					-0,2	0,4	-0,4		
19				-1,8	-1,1	-1,1			
20					-1,5	-1,5	-1,5	-1	
21				-1,7	-1,8	-1,7	-1,5		
22				-0,2	-0,7	-0,2	-0,8		
23					-2,2	-2,3	-2	-0,9	
24				-1,2	-2,2	-2	-1,5		
25				-1,8	-1,4	-1,2			
26				-2,4	-2,2	-2,3	-2,4	-2,2	-2
27					1,8	1,7	1,8		1,3
28					-2,5	-2,6	-1,5	-1,4	
29						1,3	1,4	0,8	
30				-1,6	-2,1	-2,5	-2,3		
31					-2,1	-2,9	-3	-3,1	
32			-1,3	-1,2	-1,6	-0,7	-0,4	-0,4	
33	-0,9	-1,3	-1,9	-2,1	-2,2	-1,9	-2	-1,9	-0,5
34			-1	-1,4		-1,2			
35					0,1	0,3	0,4		
36			1,8	1,2	1,4				1,8
37				-2	-2,2				
38				0,7	0,9	0,5			0
39		-0,1	0,3	0,9	1,2	0,7	0,7	0,1	0
40				-1	-0,3	-1			
41				-1,4	-1,8	-1,5	-0,9		
42		-1,3	-0,8	-1,4	-1,5	-1,4	-1,1	-1,5	
43				-2,4	-3,1	-2,6	-3		
44				-4,4	-3,5	-3,2			
45			-1	-0,8	-0,3				
46					-3,7	-3,9	-3,2		

Anexo 6 – Z-escore do alvo estatural e predição de estatura conforme o método de Bayley-Pinneau.

Escore-Z de estatura						
Pacientes	Alvo familiar	Estatura final	PAHc	PAHr	PAHcC	PAHrC
1	-0,5	-0,7	0,3	0,1	-0,3	-0,4
2	-1,5	-0,9	-0,9	-1,1	-1,5	-1,6
3	-0,8	-1,8	-0,4	-1	-1,8	-2
4	-1,3	-0,5	0,7	0,2	0,1	-0,2
5	-1	-1,1	-0,1	-0,3	-0,7	-0,8
6	-1,9	-1,3	-0,6	-1	-1,1	-1,3
7	-1,2	-1,3	-0,1	-0,2	-0,8	
8	-0,7	-0,9	-0,1	-0,5	-0,6	-0,9
9	-1,8	-1,3	-0,3	-0,4	-1	
10	-0,3	0,2	0,1		-0,1	
11	-0,1	-0,8	-0,8		-0,9	
12		-0,3	0,5	-0,4	0,2	-0,6
13	-1,1	-0,8	0	-0,1	-0,7	
14	-1,5	-1,9	-1,4	-1	-2,1	
15	-1,5	-0,8	-0,3	-0,4	-1	
16	-0,8	-1	-1	-1,1	-1,6	-1,7
17	-2	-2	-2,5		-2,7	
18	-1,1		0,2	0	0,2	0,1
19	-1,4		0,7	0,2	0,1	-0,2
20	-0,6	-0,5	-1		-1,1	
21			-0,1	-0,3	-0,7	-0,8
22	-0,5		-0,5	-0,6	-1,2	
23	-1,1		-1,5		-1,7	
24	-1,1		-1,3	-1,5	-1,9	-2
25	-1		-0,7		-1,3	
26	-1,3		-1,4	-1,5	-2,1	
27	-0,6	-0,5	-2		-2,2	
28	-1,2		-1,5		-1,5	
29	-0,2		-0,5		-2,4	
30	0		-0,4	-0,8	-0,9	-1,1
31	-0,3		0,2	0,1	-0,6	
32	-1,2		-0,1	-0,7	-0,6	-1
33	-0,5	-1,3	-0,9		-1,1	
34	-0,6		-0,5		-1,2	
35	-0,7		-0,6	-1	-1,3	-1,4
36	0,8	0,8	0,8		0,2	
37	-1,4		-1,5	-1,7	0,2	-2,3
38	-1,3	-0,2	0,7	0,4	0	-0,1
39	-1,4	-1,6	-1,1		-1,6	
40	-1		-0,9	-1,1	-1,6	
41	0		1,2	0,6	0,7	0,3
42	-2		1,7	0,5	1,1	0,1
43	0		-0,4		-1	
44	0		0,5	0,4	-0,2	
45			-0,7	-0,9	-1,2	-1,5
46	-0,3		0,8	0,7	0,1	

Anexo 7 – Idade de início e fim da puberdade e sua duração.

Pacientes	Início da puberdade (idade)	Fim da puberdade (idade)	Duração da puberdade (anos)
1	15	18	3
2	14,5	18	3,5
3	16		
4	15,1	17	1,9
5	15	17,7	2,7
6	14,7	16	1,3
7	15,7	17,1	1,4
8	15,2	20	4,8
9	16,1	17,5	1,4
10	15,2		
11	16,5	19,7	3,2
12	16,7	18,6	1,9
13	14,9	16,4	1,5
14	15,8	17	1,2
15	15	17,5	2,5
16	14,5		
17	14,5	17,8	3,3
18	15	17,1	2,1
19	14,5	16	1,5
20	15,3	16,5	1,2
21	14,6	17,5	2,9
22	14,9	17,1	2,2
23	15,7	17,8	2,1
24	15,5		
25	14,8		
26	15	19,6	4,6
27	15,5	16,8	1,3
28	15,7	17	1,3
29	16,2	18,6	2,4
30	15	17,5	2,5
31	15,5	17,3	1,8
32	14,5	18	3,5
33	14,9	16,7	1,8
34	14,5		
35	16,5		
36	14,5		
37	15,4		
38	14,7	16,7	2
39	14,7	17	2,3
40	15		
41	14,5	17	2,5
42	14,6	17	2,4
43	15,5		
44	14,5	16,5	2
45	15,4		
46	15,9		