

Universidade Federal do Rio Grande do Sul

Faculdade de Medicina

Programa de Pós-graduação em Ciências Médicas: Endocrinologia

**Avaliação da função cardíaca e de preditores do desenvolvimento da
síndrome dos ovários policísticos em meninas com pubarca precoce**

Fabíola Satler

Porto Alegre, 2015

Fabíola Satler

Avaliação da função cardíaca e de preditores do desenvolvimento da síndrome dos ovários policísticos em meninas com pubarca precoce

Tese apresentada como requisito parcial para obtenção do título de Doutor em Endocrinologia à Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Programa de Pós-Graduação em Ciências Médicas: Endocrinologia.

Orientadora: Prof^a. Dra. Poli Mara Spritzer

Porto Alegre, 2015

CIP - Catalogação na Publicação

Satler, Fabíola

Avaliação da função cardíaca e de preditores do desenvolvimento da síndrome dos ovários policísticos em meninas com pubarca precoce / Fabíola Satler. -- 2015.

81 f.

Orientadora: Poli Mara Spritzer.

Tese (Doutorado) -- Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Faculdade de Medicina, Programa de Pós-Graduação em Ciências Médicas: Endocrinologia, Porto Alegre, BR-RS, 2015.

1. pubarca precoce. 2. síndrome dos ovários policísticos. 3. risco cardiovascular. 4. resistência insulínica. 5. hiperandrogenismo. I. Spritzer, Poli Mara, orient. II. Título.

*Para Maurício, meu marido e
Diva e Waldir, meus pais.*

AGRADECIMENTOS

À minha orientadora, Prof^ª. Dra. Poli Mara Spritzer, pela oportunidade em realizar este trabalho e pela retidão, competência e dedicação com que conduz a Unidade de Endocrinologia Ginecológica do Hospital de Clínica de Porto Alegre e seus alunos.

À Dra. Cora Firpo, pela gentileza e disponibilidade em realizar os exames ecocardiográficos deste projeto.

Aos colegas da Unidade de Endocrinologia Ginecológica que acompanharam o desenvolvimento deste projeto: Gislaine Casanova, Maria Augusta Maturana, Thaís Rasia Silva, Fernanda Missio, Scheila Graff, Verônica Colpani, Ramon Bossardi, Larissa Paixão, Débora Morsch, Vitor Fabris, Denusa Wiltgen, Kristhiane Di Domenico, Roberta Franz, Mariana Toscani, Fabrício Mattei, Cíntia Tusset, Denise Rovinski, Tayane Fighera, Guilherme de Souza, Karine Ortiz e Natalie Thomaz. Um agradecimento especial à Raquel do Amaral Vieira pela ajuda na execução dos estudos, à Cristiane Kopacek pelos encaminhamentos de pacientes à pesquisa, à Betânia Rodrigues dos Santos por dividir o tema da pesquisa e publicações, à Sheila Lecke e Vânia de Andrade pela organização nas coletas de sangue e à Miriam Santa Helena e Natália Goulart pela competência com que conduzem os assuntos administrativos da unidade. A todos, meu carinho e meu obrigado pela troca de conhecimentos, pelos bons momentos e pela amizade.

Ao meu amor, Maurício, pelo companheirismo, paciência e conforto nos momentos difíceis, desde a graduação em Medicina ao Doutorado. Juntos vamos ainda mais longe.

Aos meus pais, Diva e Waldir, pelo exemplo de integridade e por sempre colocar a educação das filhas em primeiro lugar. Amor e gratidão eternos.

À minha amada irmã Fabiane, meus sogros Tere e Luiz, cunhados Fernando, Maritê, Duda, Anna, Luciano e sobrinhos Henrique e Maria Antônia. Obrigada pela agradável convivência familiar, torcida e compreensão das minhas ausências.

A todos os colegas do Serviço de Endocrinologia do Hospital de Clínicas de Porto Alegre, pelo excelente ambiente de trabalho, em especial às Dras. Sandra Pinho Silveiro, Leila Pedroso de Paula e Joíza Lins Camargo pelo carinho e incentivo na reta final.

À Cris e ao Paul, sempre amigos e prestativos.

À Iara, por me ouvir e me ajudar a enxergar além.

E finalmente, às pacientes que participaram da pesquisa. Ao longo de todos esses anos de acompanhamento e convivência conheci além das medidas ecocardiográficas dos seus corações. Obrigada pela doação e por me proporcionarem experiência e aprendizado, crescemos juntas.

Esta Tese de Doutorado segue o formato proposto pelo Programa de Pós-Graduação em Ciências Médicas: Endocrinologia, Faculdade de Medicina, Universidade Federal do Rio Grande do Sul, sendo apresentada na forma de introdução, dois manuscritos sobre o tema da tese e considerações finais:

- Introdução
- Artigo original 1: Association between left ventricular mass, androgens, adiposity, and insulin resistance in girls with precocious pubarche: a case-control study
- Artigo original 2: Risk factors for polycystic ovary syndrome in a cohort of girls with precocious pubarche
- Considerações finais

RESUMO

Pubarca precoce (PP), definida como o surgimento de pelos pubianos antes dos oito anos de idade em meninas após exclusão de causas secundárias, tem sido associada a maior prevalência de componentes da síndrome metabólica e desenvolvimento da síndrome dos ovários policísticos (PCOS) na adolescência. Em mulheres com PCOS, foi relatado aumento da massa ventricular esquerda (MVE) e disfunção diastólica, associados à resistência insulínica (RI).

Os objetivos dos estudos foram: 1) avaliar a MVE e a função cardíaca sistólica e diastólica através de ecocardiografia em meninas com PP e controles, além de analisar a associação entre os parâmetros cardíacos com androgênios e marcadores de RI; 2) determinar a frequência da PCOS em uma coorte de meninas com PP na pós-menarca e avaliar se existem preditores para o desenvolvimento da PCOS.

Variáveis clínicas, hormonais e metabólicas, ecocardiografia e composição corporal foram obtidas em 35 meninas com PP e 35 controles saudáveis pareadas pela idade (artigo 1). Trinta e quatro meninas com mais de dois anos pós-menarca da coorte de PP da Unidade de Endocrinologia Ginecológica do Hospital de Clínicas de Porto Alegre (UEG/HCPA) foram classificadas em PCOS e não-PCOS e seus dados pré-puberis foram analisados para detectar preditores do desenvolvimento de PCOS e comparados com os de 17 meninas controles saudáveis da mesma idade (artigo 2).

Após ajuste para gordura corporal total, a MVE foi maior no grupo PP ($97,31 \pm 33,37$ vs. $81,25 \pm 19,06$ g, $p = 0,017$), bem como a onda A' ($5,66 \pm 1,34$ vs. $5,09 \pm 0,98$ cm / s, $p = 0,025$), uma medida da função diastólica. O índice de androgênios livres (FAI) e gordura corporal total foram preditores independentes de maior MVE e, juntamente com HOMA-IR contribuíram com 72% da variabilidade da MVE no grupo PP (artigo 1). No

segundo artigo, 44,1% das meninas com PP foram diagnosticadas com PCOS na pós-menarca. Na pré-puberdade, esse grupo apresentou maior índice de massa corporal (IMC) e HOMA-IR em relação às controles, bem como níveis mais elevados de testosterona, escore de hirsutismo e insulina em jejum quando comparadas às não-PCOS e às controles. O risco para o desenvolvimento de PCOS entre as PPs esteve associado ao IMC z-escore ≥ 2 (odds ratio [OR] = 4; intervalo de confiança 95% [IC] 1.33 – 18.66); escore de Ferriman-Galwey ≥ 4 (OR = 2,7; IC 95% 1,15-5,14); HOMA-IR $\geq 2,42$ (OR = 7; IC 95% 1,39-12,0) e volume ovariano $\geq 1,17$ mL (OR = 8; IC 95% 1,60-39,9) no período pré-puberal.

Em conclusão, meninas com PP apresentaram maior MVE associada aos níveis de androgênios, RI e gordura corporal total. Além disso, foi encontrada alta frequência de PCOS na coorte de PP da UEG/HCPA. Obesidade, maior escore de hirsutismo, RI e volume ovariano na pré-puberdade foram preditores de desenvolvimento da PCOS na adolescência.

Palavras-chave: pubarca precoce, adrenarca precoce, risco cardiovascular, síndrome dos ovários policísticos, fatores de risco, resistência insulínica, hiperandrogenismo, adiposidade.

ABSTRACT

Precocious pubarche (PP) in girls, defined as idiopathic appearance of pubic hair before the age of eight years, has been associated with higher prevalence of components of metabolic syndrome and post pubertal development of polycystic ovary syndrome (PCOS). Increased left ventricular mass (LVM) and diastolic dysfunction have been reported in women with PCOS associated with insulin resistance (IR).

The aims of the studies were: 1) to assess LVM and cardiac systolic and diastolic function using echocardiography in girls with PP and controls, and to analyze the relationship between cardiac parameters with androgens and IR; 2) to determine the frequency of PCOS in a cohort of postmenarcheal PP girls and to assess whether possible predictors exist for development of PCOS

Clinical, hormonal and metabolic profiles, echocardiography and body composition were examined in 35 PP girls and 35 healthy age-matched controls (article 1). Thirty-four postmenarcheal girls with PP of the Gynecological Endocrinology Unit, Division of Endocrinology of Hospital de Clínicas de Porto Alegre (GEU/HCPA) clinic cohort were classified as PCOS and non-PCOS and prepubertal data were analyzed to detect PCOS development predictors and compared with data of 17 age-matched controls (article 2).

After adjusting for total body fat, LVM was higher in the PP group (97.31 ± 33.37 vs. 81.25 ± 19.06 g, $p = 0.017$) as well as A' wave (5.66 ± 1.34 vs. 5.09 ± 0.98 cm/s, $p=0.025$), a measurement of diastolic function. Free androgen index (FAI) and total body fat were independent predictors of higher LVM, and together with HOMA-IR contributed with 72% of LVM variability in the PP group (article 1). In the second article, fifteen (44.1%) PP girls were classified as PCOS and had higher body mass index standard deviation score (BMI SDS) and HOMA-IR than controls, as well as higher testosterone, hirsutism score and fasting

insulin than non-PCOS girls and controls in prepubertal period. The risk for PCOS development among PP girls increased with prepubertal BMI SDS ≥ 2 (odds ratio [OR] = 4; 95% confidence interval [CI] 1.33 – 18.66), Ferriman-Galwey hirsutism score ≥ 4 (OR = 2.7; 95% CI 1.15 - 5.14), HOMA-IR ≥ 2.42 (OR = 7; 95% CI 1.39 - 12.0) and ovarian volume ≥ 1.17 mL (OR= 8; 95 CI 1.60 – 39.9).

In conclusion, PP girls had greater LVM associated with higher androgen levels, IR, and total body fat, occurred early in pubertal development. In addition, we found high frequency of PCOS in Southern Brazil PP cohort. Obesity, clinical androgenism, IR and ovarian volume were predictors of development of PCOS later.

Keywords: precocious pubarche, premature adrenarche, cardiovascular risk, polycystic ovary syndrome, risk factors, insulin resistance, hyperandrogenism, adiposity.

SUMÁRIO

1. Introdução.....	11
2. Capítulo I - Artigo original 1: Association between left ventricular mass, androgens, adiposity, and insulin resistance in girls with precocious pubarche: a case-control study.....	25
3. Capítulo II - Artigo original 2: Risk factors for polycystic ovary syndrome in a cohort of girls with precocious pubarche.....	28
4. Considerações finais.....	31

INTRODUÇÃO

A pubarca precoce (PP) é definida como o surgimento de pelos pubianos antes dos oito anos de idade nas meninas e nove anos nos meninos, após exclusão de outras causas de desenvolvimento puberal e hiperandrogenismo, tais como: puberdade precoce central (PPC), hiperplasia adrenal congênita forma não clássica (HAC-NC), tumores produtores de androgênios adrenais ou gonadais, exposição a androgênio exógeno, síndrome de Cushing. Normalmente é atribuída à maturação prematura da zona reticular do córtex adrenal, chamada adrenarca prematura (AP), cujas outras manifestações clínicas são: odor axilar, pelos axilares, acne/comedões e seborréia¹⁻³. A pubarca é o sinal clínico mais comum da AP, tem prevalência de 0,8 – 17,7%^{4, 5} variando conforme a população estudada, sendo mais comum em afrodescendentes e em meninas, tendo uma proporção de até 10:1 em relação aos meninos¹. Bioquimicamente a AP se manifesta como níveis de androgênios, principalmente dos precursores de androgênios adrenais (PAA) (dehidroepiandrosterona [DHEA] e sulfato de dehidroepiandrosterona [S-DHEA]) acima dos valores pré-puberais, porém compatíveis com o estágio puberal de pelos pubianos¹⁻³. A etiologia da AP não é definida, mas é independente da maturação gonadal e provavelmente multifatorial (genética e ambiental)⁶. Crianças nascidas pequenas para idade gestacional (PIG)⁷ ou que apresentam excesso de peso na infância possuem maior prevalência de elevação precoce dos níveis de S-DHEA^{8, 9}. Os casos que apresentam manifestações androgênicas prematuras com níveis de PAA pré-puberais devem-se ao aumento na atividade de enzimas periféricas ou à maior afinidade entre os androgênios e seus receptores periféricos².

As crianças com AP podem apresentar aceleração na idade óssea e no crescimento, além de pequena antecipação na telarca e/ou menarca devido à conversão periférica dos

androgênios em estrogênio e a associação com a obesidade¹⁰⁻¹². Porém evidências demonstram não haver impacto significativo na progressão normal da puberdade e na altura final dessas crianças¹³.

Normalmente a AP é considerada uma variante do desenvolvimento puberal e não requer uma forma especial de tratamento, entretanto um número crescente de estudos tem demonstrado que a elevação precoce de androgênios possui associação com alterações metabólicas^{1, 2, 14} e pode preceder a síndrome dos ovários policísticos (PCOS)¹⁵⁻¹⁷.

Estudos em diferentes populações demonstraram que meninas com AP, a maioria apresentando como manifestação clínica a PP, possuem maior prevalência de sobrepeso/obesidade¹⁸, adiposidade visceral e resistência insulínica (RI)^{1, 2, 19} quando comparadas a meninas da mesma idade. Foi encontrado aumento da frequência de síndrome metabólica em comparação a meninas pareadas pelo índice de massa corporal (IMC): 24 vs. 10% (pelos critérios do *National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III* [NCEP/ATP III] modificado) e 16 vs. 5% (pelos critérios da Organização Mundial de Saúde [OMS])¹⁴. Em uma coorte brasileira com 52 meninas com PP, foi encontrada prevalência aumentada de obesidade (25 vs. 4 %) e dislipidemia (63,5% vs. 48,8 %) entre as PPs quando comparadas à população de referência, embora não se tenha achado aumento na prevalência de RI¹⁸. Outros autores descreveram níveis mais elevados de fator de crescimento semelhante à insulina (IGF-1)²⁰, leptina^{8, 21} e marcadores inflamatórios nas meninas com AP^{3, 22}.

Embora não haja na literatura estudos avaliando função cardíaca através da ecocardiografia em meninas com PP, alguns autores demonstraram alterações ecocardiográficas subclínicas em mulheres jovens com PCOS²³⁻²⁵, apesar desses achados não serem encontrados em todos os estudos²⁶⁻²⁸. Orio et al. demonstraram aumento da massa ventricular esquerda (MVE) e redução de função diastólica em mulheres com PCOS com

idade média de 24 anos quando comparadas a controles da mesma idade. As alterações foram relacionadas à RI e independentes do peso²³. Outro estudo reportou alterações subclínicas na função sistólica e diastólica do ventrículo esquerdo em mulheres obesas com e sem PCOS e as associou à RI secundária à obesidade²⁴. No estudo *Coronary Artery Risk Development in Young Adults* (CARDIA) que estudou grupos de mulheres com PCOS, oligomenorréia isolada e hirsutismo idiopático (HI), foi encontrado aumento da MVE no grupo PCOS e HI. Porém, após ajuste para peso, pressão arterial, perfil lipídico, glicemia e insulinemia, a MVE permaneceu aumentada apenas no grupo PCOS²⁵.

A MVE foi preditora de eventos cardiovasculares fatais e não fatais em dois grandes estudos, o Framingham Heart Study²⁹ e o Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis (MESA)³⁰. A hipertrofia ventricular esquerda que, dentre outras repercussões clínicas, pode levar à disfunção sistólica e diastólica, está associada principalmente à hipertensão arterial sistêmica e à obesidade³¹, além de estudos mostrarem associação com RI^{32, 33} e componentes da síndrome metabólica³⁴.

Com relação aos estudos em meninas com PP que reportaram alterações encontradas na PCOS, Ibanez et al. publicaram uma série de artigos demonstrando que meninas Catalãs com PP, especialmente as com história de baixo peso ao nascer, possuíam níveis mais elevados de androgênios no momento do diagnóstico e ao longo da puberdade³⁵, bem como de 17-hidroxiprogesterona (17-OHP) e androstenediona (A4) após estímulo com hormônio liberador de gonadotrofina (GnRH) no estágio 4 de mamas de Tanner (M4)³⁶, sugerindo hiperandrogenismo funcional ovariano (HFO). Quando os autores compararam 35 adolescentes com PP a 12 controles pareadas pela idade, encontraram uma prevalência de 45% de hirsutismo, oligomenorréia e hiperandrogenemia entre as PPs³⁷. Em outro estudo, o mesmo grupo documentou aumento da frequência de ciclos anovulatórios nas PPs com mais

de 3 anos após a menarca³⁸. Posteriormente, Battaglia et al. reportaram uma frequência de 41% de alterações ovarianas ao ultrassom (aumento de volume ovariano, presença de folículos) em meninas italianas pré-pubescentes com PP³⁹. Um estudo reportou níveis elevados do hormônio anti-mülleriano⁴⁰, frequentemente aumentado na PCOS devido à maior foliculogênese, enquanto outro não reproduziu este achado, ambos em meninas no período pré-puberal⁴¹.

A PCOS é o distúrbio endócrino mais comum em mulheres na idade reprodutiva com prevalência entre 6 – 20%, variando conforme a população estudada e os critérios diagnósticos utilizados⁴². Sua apresentação clínica é heterogênea e relacionada ao hiperandrogenismo, à irregularidade menstrual, ovulatória e reprodutiva, bem como à presença frequente de obesidade e outras alterações metabólicas, tornando essas mulheres um grupo de maior risco para doenças cardiovasculares⁴²⁻⁴⁴.

O diagnóstico de PCOS, em mulheres adultas, pode ser realizado de acordo com três principais consensos: National Institute of Health (NIH, 1990)⁴⁵, Rotterdam (2003)⁴⁶ e Androgen Excess Society (AES, 2006)⁴⁷. Segundo o consenso de Rotterdam, o diagnóstico é feito na presença de dois de três critérios: 1) hiperandrogenismo clínico e/ou laboratorial; 2) oligo-amenorréia/anovulação crônica; 3) aparência policística dos ovários (PCO) na ultrassonografia⁴⁶. Entretanto, o diagnóstico segundo o NIH requer apenas oligomenorréia e hiperandrogenismo⁴⁵, enquanto que para o consenso da AES necessita haver a combinação de hiperandrogenismo clínico e/ou bioquímico com anovulação ou aparência policística dos ovários⁴⁷. Todos requerem exclusão de outras causas de hiperandrogenismo e irregularidade menstrual, tais como: HAC-NC, síndrome de Cushing, tumores secretores ou fontes exógenas de androgênios, hiperprolactinemia, distúrbios da tireoide, insuficiência ovariana primária ou outras causas de hipogonadismo⁴⁵⁻⁴⁷.

Apesar das manifestações clínicas da PCOS geralmente iniciarem na adolescência associadas ao aumento da RI e da atividade do IGF-1^{15, 16, 48}, o diagnóstico de PCOS nesta faixa etária ainda é controverso, uma vez que muitas das manifestações da síndrome se sobrepõem a mudanças fisiológicas da idade (acne, irregularidade menstrual nos primeiros anos após a menarca, etc.)⁴⁹. A prevalência de PCOS na adolescência varia entre 0,56 – 3% conforme a população e critérios usados⁵⁰. Devido a isso, recomenda-se que o diagnóstico seja feito com no mínimo dois anos após a menarca e que haja a presença concomitante dos três critérios (hiperandrogenismo, irregularidade menstrual e PCO)². Com relação ao critério de PCO, o recomendado é usar o volume ovariano maior ou igual a 10 mL uma vez que múltiplos cistos são achados frequentes na adolescência^{43, 51, 52}. Contudo, evidências demonstram que meninas que apresentam hiperandrogenismo e irregularidade menstrual no período pós-puberal, independente do critério ultrassonográfico, frequentemente evoluem com a confirmação do diagnóstico de PCOS na vida adulta⁵³. Portanto, utilizar os critérios do NIH⁴⁵ para diagnóstico de PCOS na adolescência poderia ser mais sensível e proporcionar um acompanhamento mais próximo dessas meninas até a confirmação na vida adulta.

A etiologia da PCOS ainda é desconhecida. O *link* patogênético comum entre PP e PCOS parece envolver RI, hiperandrogenismo e aumento de adiposidade^{1, 2, 54}. Esses fatores podem ter origem genética ou ambiental e estão interligado, um podendo desencadear ou agravar o outro⁵⁵. A RI pode ser genética, envolvendo defeitos nos primeiros passos na sinalização ou no receptor de insulina⁵⁶, ou secundária à obesidade. A hiperinsulinemia compensatória aumenta a produção ovariana e adrenal de androgênios e reduz a produção hepática da globulina ligadora dos esteroides sexuais (SHBG), aumentando a fração livre e, portanto, ativa dos androgênios⁵⁴. O hiperandrogenismo pode ser primário, causado por defeitos enzimáticos ou secundário ao hiperinsulinismo e à obesidade^{54, 57}. A obesidade por sua vez, pode ser exógena ou agravada pelo hiperinsulinismo e hiperandrogenismo. Ela

também pode produzir maiores níveis de androgênios, provavelmente mediado por hiperinsulinismo e níveis elevados de IGF-1 que aumentam a esteroidogênese nas células adrenais e da teca ou ainda por maior conversão periférica de precursores a androgênios ativos⁵⁸.

Além disso, a teoria da programação fetal sugere que mudanças no microambiente intrauterino ocasionem alterações epigenéticas no indivíduo^{57, 59-61}. A adaptação fetal, vantajosa na vida pré-natal, pode tornar-se desajustada ao ambiente pós-natal, aumentando o risco de doenças cardiovasculares/metabólicas ao longo da vida⁶². Em fetos com crescimento intrauterino restrito (CIUR), para garantir a sobrevivência e a redução de gasto energético, o fluxo sanguíneo fetal é direcionado para órgãos essenciais (coração, cérebro e glândulas adrenais). Ocorre aumento da produção de glicocorticoides, devido à hiperatividade do eixo hipotálamo-hipófise-adrenal, e redução da secreção de insulina com aumento da resistência periférica à mesma, redistribuindo a glicose disponível para o cérebro e coração em detrimento dos tecidos periféricos, como o músculo esquelético (hipótese do fenótipo poupador)⁶³. Após o nascimento, a maioria das crianças nascidas PIG apresenta um padrão rápido de crescimento e de ganho de peso (*catch up growth*) durante os primeiros anos de vida⁶⁴. O ganho de peso exagerado está associado à hiperinsulinemia, obesidade central, disfunção de tecido adiposo⁵⁷, maiores níveis de S-DHEA peripuberais⁷, início precoce da adrenarca^{3, 7, 9, 65}, PCOS⁶⁶, síndrome metabólica e doenças cardiovasculares na vida adulta^{62, 67, 68}. Além disso, o excesso de esteroides (glicocorticoide ou androgênios) na vida intrauterina pode provocar desregulação dos eixos hipotálamo-hipófise-adrenal e/ou gonadal e, na infância e adolescência, levar à maturação prematura adrenal e/ou ao aumento dos níveis de hormônio luteinizante (LH), maior secreção de androgênios pelas células da teca e prejuízo na foliculogênese/ ovulação na vida adulta^{61, 69}. Contudo, nem todas as pacientes com PP ou PCOS nascem com peso inadequado ou são filhas de mães hiperandrogênicas. Além disso, há

estudos que não demonstraram associação entre o baixo peso ao nascer e o desenvolvimento de PP⁷⁰ ou PCOS ao longo da vida⁷¹ reforçando o conceito da etiologia multifatorial da PCOS⁶⁶.

Em conclusão, as evidências demonstram que meninas com PP possuem maior prevalência de alterações metabólicas e desenvolvimento de PCOS na adolescência que a população em geral. O aumento de fatores de risco cardiovascular em mulheres com PCOS já está estabelecido⁷². Neste contexto, os objetivos dos nossos estudos foram analisar as dimensões do ventrículo esquerdo e função cardíaca das meninas com PP quando comparadas a controles, reproduzindo estudos já existentes em PCOS, e estudar a frequência de PCOS nas meninas com PP na nossa população, além de identificar fatores preditores para o desenvolvimento da síndrome.

Entre os anos 1998 e 2015, 83 meninas consultaram no ambulatório de Endocrinologia Ginecológica do Serviço de Endocrinologia do Hospital de Clínicas de Porto Alegre (UEG/HCPA) devido ao surgimento de pelos pubianos antes dos 8 anos de idade. Dessas, 68 tiveram diagnóstico de PP e foram acompanhadas através de consultas médicas e exames complementares periódicos, cujos dados foram registrados em protocolo específico, constituindo-se uma coorte de meninas com pubarca precoce da UEG.

Entre 2010 e 2014, foi realizado um estudo de caso-controle aninhado à coorte, no qual participaram as meninas com PP que possuíam idade entre 5 e 15 anos, não obesas, sem uso de medicamentos ou comorbidades e meninas saudáveis que frequentaram os ambulatórios do HCPA devido à vacinação, pós-operatório tardio de pequenas cirurgias ou atendimento psicológico. Foi realizada avaliação ecocardiográfica pela mesma cardiologista pediátrica não conhecedora do diagnóstico, em 35 meninas com PP e 35 meninas controles pareadas pela idade, com o objetivo de avaliar a MVE, bem como a função sistólica e

diastólica cardíaca, além de possíveis associações dos parâmetros com RI e androgênios (artigo original 1).

No início do ano de 2015, com o objetivo de avaliar a frequência de PCOS na coorte de PP, foram aplicados os critérios diagnósticos de PCOS naquelas meninas com mais de 2 anos de menarca, separando-as nos grupos PCOS e não-PCOS. Foram analisados os dados pré-puberis das meninas que tinham desenvolvido PCOS em comparação com as não-PCOS com objetivo de identificar fatores preditores para o desenvolvimento da síndrome na PP. Além disso, os dados pré-puberis foram comparados com um grupo de meninas saudáveis pareadas pela idade (artigo original 2).

Referências bibliográficas

- 1 Idkowiak J, Lavery GG, Dhir V, Barrett TG, Stewart PM, Krone N, Arlt W. (2011) - Premature adrenarche: novel lessons from early onset androgen excess. *Eur J Endocrinol* **165**, 189-207.
- 2 Utriainen P, Laakso S, Liimatta J, Jääskeläinen J, Voutilainen R. (2015) - Premature adrenarche - a common condition with variable presentation. *Horm Res Paediatr* **83**, 221-231.
- 3 Voutilainen R, Jääskeläinen J. (2015) - Premature adrenarche: etiology, clinical findings, and consequences. *J Steroid Biochem Mol Biol* **145**, 226-236.
- 4 Zukauskaitė S, Lasiene D, Lasas L, Urbonaitė B, Hindmarsh P. (2005) - Onset of breast and pubic hair development in 1231 preadolescent Lithuanian schoolgirls. *Arch Dis Child* **90**, 932-936.
- 5 Herman-Giddens ME, Slora EJ, Wasserman RC, Bourdony CJ, Bhapkar MV, Koch GG, Hasemeier CM. (1997) - Secondary sexual characteristics and menses in young girls seen in office practice: a study from the Pediatric Research in Office Settings network. *Pediatrics* **99**, 505-512.
- 6 Counts DR, Pescovitz OH, Barnes KM, Hench KD, Chrousos GP, Sherins RJ, Comite F, Loriaux DL, Cutler GB Jr. (1987) - Dissociation of adrenarche and gonadarche in precocious puberty and in isolated hypogonadotropic hypogonadism. *J Clin Endocrinol Metab* **64**, 1174-1178.
- 7 Dahlgren J, Boguszewski M, Rosberg S, Albertsson-Wikland K. (1998) - Adrenal steroid hormones in short children born small for gestational age. *Clin Endocrinol* **49**, 353-361.
- 8 l'Allemand D, Schmidt S, Rousson V, Brabant G, Gasser T, Grüters A. (2002) - Associations between body mass, leptin, IGF-I and circulating adrenal androgens in children with obesity and premature adrenarche. *Eur J Endocrinol* **146**, 537-543.
- 9 Charkaluk ML, Trivin C, Brauner R. (2004) - Premature pubarche as an indicator of how body weight influences the onset of adrenarche. *Eur J Pediatr* **163**, 89-93.
- 10 Pere A, Perheentupa J, Peter M, Voutilainen R. (1995) - Follow up of growth and steroids in premature adrenarche. *Eur J Pediatr* **154**, 346-352.
- 11 Ibáñez L, Jiménez R, de Zegher F. (2006) - Early puberty-menarche after precocious pubarche: relation to prenatal growth. *Pediatrics* **117**, 117-121.
- 12 Remer T, Shi L, Buyken AE, Maser-Gluth C, Hartmann MF, Wudy SA. (2010) - Prepubertal adrenarchal androgens and animal protein intake independently and differentially influence pubertal timing. *J Clin Endocrinol Metab* **95**, 3002-3009.
- 13 Ghizzoni L, Milani S. (2000) - The natural history of premature adrenarche. *J Pediatr Endocrinol Metab* **5**, 1247-1251.

- 14 Utriainen P, Jääskeläinen J, Romppanen J, Voutilainen R. (2007) - Childhood metabolic syndrome and its components in premature adrenarche. *J Clin Endocrinol Metab* **92**, 4282-4285.
- 15 Rosenfield RL. (2007) - Clinical review: Identifying children at risk for polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* **92**, 787-796.
- 16 Witchel SF. (2006) - Puberty and polycystic ovary syndrome. *Mol Cell Endocrinol* **255**, 146-153.
- 17 Welt CK, Carmina E. (2013) - Clinical review: Lifecycle of polycystic ovary syndrome (PCOS): from in utero to menopause. *J Clin Endocrinol Metab* **98**, 4629-4638.
- 18 de Ferran K, Paiva IA, Garcia Ldos S, Gama Mde P, Guimarães MM. (2011) - Isolated premature pubarche: report of anthropometric and metabolic profile of a Brazilian cohort of girls. *Horm Res Paediatr* **75**, 367-373.
- 19 Ibáñez L, Ong K, de Zegher F, Marcos MV, del Rio L, Dunger DB. (2003) - Fat distribution in non-obese girls with and without precocious pubarche: central adiposity related to insulinaemia and androgenaemia from prepuberty to postmenarche. *Clin Endocrinol* **58**, 372-379.
- 20 Silfen ME, Manibo AM, Ferin M, McMahan DJ, Levine LS, Oberfield SE. (2002) - Elevated free IGF-I levels in prepubertal Hispanic girls with premature adrenarche: relationship with hyperandrogenism and insulin sensitivity. *J Clin Endocrinol Metab* **87**, 398-403.
- 21 Teixeira RJ, Ginzburg D, Rodrigues Freitas J, Fucks G, Silva CM, Bordallo MA. (2004) - Serum leptin levels in premature pubarche and prepubertal girls with and without obesity. *J Pediatr Endocrinol Metab* **17**, 1393-1398.
- 22 Ibáñez L, Aulesa C, Potau N, Ong K, Dunger DB, de Zegher F. (2002) - Plasminogen activator inhibitor-1 in girls with precocious pubarche: a premenarcheal marker for polycystic ovary syndrome? *Pediatr Res* **51**, 244-248.
- 23 Orio F Jr, Palomba S, Spinelli L, Cascella T, Tauchmanová L, Zullo F, Lombardi G, Colao A. (2004) - The cardiovascular risk of young women with polycystic ovary syndrome: an observational, analytical, prospective case-control study. *J Clin Endocrinol Metab* **89**, 3696-3701.
- 24 Kosmala W, O'Moore-Sullivan TM, Plaksej R, Kuliczkowska-Plaksej J, Przewlocka-Kosmala M, Marwick TH. (2008) - Subclinical impairment of left ventricular function in young obese women: contributions of polycystic ovary disease and insulin resistance. *J Clin Endocrinol Metab* **93**, 3748-3754.
- 25 Wang ET, Ku IA, Shah SJ, Daviglius ML, Schreiner PJ, Konety SH, Williams OD, Siscovick D, Bibbins-Domingo K. (2012) - Polycystic ovary syndrome is associated with higher left ventricular mass index: the CARDIA women's study. *J Clin Endocrinol Metab* **97**, 4656-4662.

- 26 Rees E, Coulson R, Dunstan F, Evans WD, Blundell HL, Luzio SD, Dunseath G, Halcox JP, Fraser AG, Rees DA. (2014) - Central arterial stiffness and diastolic dysfunction are associated with insulin resistance and abdominal obesity in young women but polycystic ovary syndrome does not confer additional risk. *Hum Reprod* **29**, 2041-2049.
- 27 Selcoki Y, Yilmaz OC, Carlioglu A, Onaran Y, Kankilic MN, Karakurt F, Eryonucu B. (2010) - Cardiac flow parameters with conventional and pulsed tissue Doppler echocardiography imaging in patients with polycystic ovary syndrome. *Gynecol Endocrinol* **26**, 815-818.
- 28 Tekin A, Tekin G, Cölkesen Y, Kiliçdağ EB, Başhan I, Sezgin AT, Müderrisoğlu H. (2009) - Left ventricular function in patients with polycystic ovary syndrome: a Doppler echocardiographic study. *Exp Clin Endocrinol Diabetes* **117**, 165-169.
- 29 Levy D, Garrison RJ, Savage DD, Kannel WB, Castelli WP. (1990) - Prognostic implications of echocardiographically determined left ventricular mass in the Framingham Heart Study. *N Engl J Med* **322**, 1561-1566.
- 30 Bluemke DA, Kronmal RA, Lima JA, Liu K, Olson J, Burke GL, Folsom AR. (2008) - The relationship of left ventricular mass and geometry to incident cardiovascular events: the MESA (Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis) study. *J Am Coll Cardiol* **52**, 2148-2155.
- 31 Lavie CJ, Patel DA, Milani RV, Ventura HO, Shah S, Gilliland Y. (2014) - Impact of echocardiographic left ventricular geometry on clinical prognosis. *Prog Cardiovasc Dis* **57**, 3-9.
- 32 Phillips RA, Krakoff LR, Dunaif A, Finegood DT, Gorlin R, Shimabukuro S. (1998) - Relation among left ventricular mass, insulin resistance, and blood pressure in nonobese subjects. *J Clin Endocrinol Metab* **83**, 4284-4288.
- 33 Rodrigues SL, Angelo LC, Pereira AC, Krieger JE, Mill JG. (2009) - Determinants of left ventricular mass and presence of metabolic risk factors in normotensive individuals. *Int J Cardiol* **135**, 323-330.
- 34 Ayalon N, Gopal DM, Mooney DM, Simonetti JS, Grossman JR, Dwivedi A, Donohue C, Perez AJ, Downing J, Gokce N, Miller EJ, Liang CS, Apovian CM, Colucci WS, Ho JE. (2014) - Preclinical left ventricular diastolic dysfunction in metabolic syndrome. *Am J Cardiol* **114**, 838-842.
- 35 Ibáñez L, Potau N, Marcos MV, De Zegher F. (2000) - Adrenal hyperandrogenism in adolescent girls with a history of low birthweight and precocious pubarche. *Clin Endocrinol* **53**, 523-527.
- 36 Ibáñez L, Potau N, Zampolli M, Street ME, Carrascosa A.. (1997) - Girls diagnosed with premature pubarche show an exaggerated ovarian androgen synthesis from the early stages of puberty: evidence from gonadotropin-releasing hormone agonist testing. *Fertil Steril* **67**, 849-855.

- 37 Ibañez L, Potau N, Virdis R, Zampolli M, Terzi C, Gussinyé M, Carrascosa A, Vicens-Calvet E. (1993) - Postpubertal outcome in girls diagnosed of premature pubarche during childhood: increased frequency of functional ovarian hyperandrogenism. *J Clin Endocrinol Metab* **76**, 1599-1603.
- 38 Ibañez L, de Zegher F, Potau N. (1999) - Anovulation after precocious pubarche: early markers and time course in adolescence. *J Clin Endocrinol Metab* **84**, 2691-2695.
- 39 Battaglia C, Regnani G, Mancini F, Iughetti L, Bernasconi S, Volpe A, Flamigni C, Venturoli S. (2002) - Isolated premature pubarche: ultrasonographic and color Doppler analysis--a longitudinal study. *J Clin Endocrinol Metab* **87**, 3148-3154.
- 40 Paterson WF, Ahmed SF, Bath L, Donaldson MD, Fleming R, Greene SA, Hunter I, Kelnar CJ, Mayo A, Schulga JS, Shapiro D, Smail PJ, Wallace AM. (2010) - Exaggerated adrenarche in a cohort of Scottish children: clinical features and biochemistry. *Clin Endocrinol* **72**, 496-501.
- 41 Utriainen P, Jääskeläinen J, Voutilainen R. (2010) - Serum anti-mullerian hormone concentrations in prepubertal girls with and without premature adrenarche: The influence of body mass index. *Horm Res Paediatr* **74**, 207-211.
- 42 Conway G, Dewailly D, Diamanti-Kandarakis E, Escobar-Morreale HF, Franks S, Gambineri A, Kelestimur F, Macut D, Micic D, Pasquali R, Pfeifer M, Pignatelli D, Pugeat M, Yildiz BO; ESE PCOS Special Interest Group. (2014) - The polycystic ovary syndrome: a position statement from the European Society of Endocrinology. *Eur J Endocrinol* **171**, 1-29.
- 43 Fauser BC, Tarlatzis BC, Rebar RW, Legro RS, Balen AH, Lobo R, Carmina E, Chang J, Yildiz BO, Laven JS, Boivin J, Petraglia F, Wijeyeratne CN, Norman RJ, Dunaif A, Franks S, Wild RA, Dumesic D, Barnhart K. (2012) - Consensus on women's health aspects of polycystic ovary syndrome (PCOS): the Amsterdam ESHRE/ASRM-Sponsored 3rd PCOS Consensus Workshop Group. *Fertil Steril* **97**, 28-38.
- 44 Legro RS, Arslanian SA, Ehrmann DA, Hoeger KM, Murad MH, Pasquali R, Welt CK; Endocrine Society. (2013) - Diagnosis and treatment of polycystic ovary syndrome: an Endocrine Society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab* **98**, 4565-4592.
- 45 Zawadzki J, Dunaif A. (1992) Diagnostic criteria for polycystic ovary syndrome: towards a rational approach. In *Polycystic ovary syndrome*, In: Dunaif A, Givens JR, Haseltine FP, Merriam GR, eds. Polycystic ovary syndrome. Boston: Blackwell Scientific, pp. 377-384.
- 46 Rotterdam ESHRE/ASRM-Sponsored PCOS consensus workshop group. (2004) - Revised 2003 consensus on diagnostic criteria and long-term health risks related to polycystic ovary syndrome (PCOS). *Hum Reprod* **19**, 41-47.
- 47 Azziz R, Carmina E, Dewailly D, Diamanti-Kandarakis E, Escobar-Morreale HF, Futterweit W, Janssen OE, Legro RS, Norman RJ, Taylor AE, Witchel SF; Task Force on the Phenotype of the Polycystic Ovary Syndrome of The Androgen Excess and PCOS Society. (2009) - The Androgen Excess and PCOS Society

criteria for the polycystic ovary syndrome: the complete task force report. *Fertil Steril* **91**, 456-488.

48 Carmina E, Oberfield SE, Lobo RA. (2010) - The diagnosis of polycystic ovary syndrome in adolescents. *Am J Obstet Gynecol* **203**, 1.

49 Spritzer PM, Motta AB. (2015) - Adolescence and polycystic ovary syndrome: current concepts on diagnosis and treatment. *Int J Clin Pract* **19**, 12719.

50 Christensen SB, Black MH, Smith N, Martinez MM, Jacobsen SJ, Porter AH, Koebnick C. (2013) - Prevalence of polycystic ovary syndrome in adolescents. *Fertil Steril* **100**, 470-477.

51 Witchel SF, Oberfield S, Rosenfield RL, Codner E, Bonny A, Ibáñez L, Pena A, Horikawa R, Gomez-Lobo V, Joel D, Tfayli H, Arslanian S, Dabadghao P, Garcia Rudaz C, Lee PA. (2015) - The Diagnosis of Polycystic Ovary Syndrome during Adolescence. *Horm Res Paediatr* **1**, 1.

52 Herter LD, Golendziner E, Flores JA, Becker E Jr, Spritzer PM. (2002) - Ovarian and uterine sonography in healthy girls between 1 and 13 years old: correlation of findings with age and pubertal status. *AJR Am J Roentgenol* **178**, 1531-1536.

53 Rosenfield RL, Ehrmann DA, Littlejohn EE. (2015) - Adolescent polycystic ovary syndrome due to functional ovarian hyperandrogenism persists into adulthood. *J Clin Endocrinol Metab* **100**, 1537-1543.

54 Diamanti-Kandarakis E, Spritzer PM, Sir-Petermann T, Motta AB. (2012) - Insulin resistance and polycystic ovary syndrome through life. *Curr Pharm Des* **18**, 5569-5576.

55 Spritzer PM, Lecke SB, Satler F, Morsch DM. (2015) - Adipose tissue dysfunction, adipokines, and low-grade chronic inflammation in polycystic ovary syndrome. *Reproduction* **149**, 14-0435.

56 Dunaif A, Xia J, Book CB, Schenker E, Tang Z. (1995) - Excessive insulin receptor serine phosphorylation in cultured fibroblasts and in skeletal muscle. A potential mechanism for insulin resistance in the polycystic ovary syndrome. *J Clin Invest* **96**, 801-810.

57 de Melo AS, Dias SV, Cavalli Rde C, Cardoso VC, Bettiol H, Barbieri MA, Ferriani RA, Vieira CS. (2015) - Pathogenesis of polycystic ovary syndrome: multifactorial assessment from the foetal stage to menopause. *Reproduction* **150**, R11-R24.

58 Neville KA, Walker JL. (2005) - Precocious pubarche is associated with SGA, prematurity, weight gain, and obesity. *Arch Dis Child* **90**, 258-261.

59 Gur EB, Karadeniz M, Turan GA. (2015) - Fetal programming of polycystic ovary syndrome. *World J Diabetes* **6**, 936-942.

60 Witchel SF, Recabarren SE, González F, Diamanti-Kandarakis E, Cheang KI, Duleba AJ, Legro RS, Homburg R, Pasquali R, Lobo RA, Zouboulis CC, Kelestimur F, Fruzzetti F, Futterweit W, Norman RJ, Abbott DH. (2012) - Emerging concepts about prenatal genesis,

aberrant metabolism and treatment paradigms in polycystic ovary syndrome. *Endocrine* **42**, 526-534.

61 Xita N, Tsatsoulis A. (2006) - Review: fetal programming of polycystic ovary syndrome by androgen excess: evidence from experimental, clinical, and genetic association studies. *J Clin Endocrinol Metab* **91**, 1660-1666.

62 Barker DJ. (2007) - The origins of the developmental origins theory. *J Intern Med* **261**, 412-417.

63 Barker DJ. (1996) - Insulin resistance as a programmed response to fetal undernutrition. *Diabetologia* **39**, 1119-1122.

64 Boguszewski MC, Mericq V, Bergada I, Damiani D, Belgorosky A, Gunczler P, Ortiz T, Llano M, Domené HM, Calzada-León R, Blanco A, Barrientos M, Procel P, Lanes R, Jaramillo O. (2011) - Latin American consensus: children born small for gestational age. *BMC Pediatr* **11**, 1471-2431.

65 Ibáñez L, Potau N, Francois I, de Zegher F. (1998) - Precocious pubarche, hyperinsulinism, and ovarian hyperandrogenism in girls: relation to reduced fetal growth. *J Clin Endocrinol Metab* **83**, 3558-3562.

66 de Melo AS, Dias SV, Cavalli Rde C, Cardoso VC, Bettiol H, Barbieri MA, Ferriani RA, Vieira CS. (2015) - Pathogenesis of polycystic ovary syndrome: multifactorial assessment from the foetal stage to menopause. *Reproduction* **150**, 14-0499.

67 Silveira VM, Horta BL. (2008) - [Birth weight and metabolic syndrome in adults: meta-analysis]. *Rev Saude Publica* **42**, 10-18.

68 Haack RL, Horta BL, Gigante DP, Barros FC, Oliveira I, Silveira VM. (2015) - Hypertriglyceridemic Waist Phenotype: Effect of Birthweight and Weight Gain in Childhood at 23 Years Old. *PLoS One* **10**.

69 Abbott DH, Barnett DK, Bruns CM, Dumesic DA. (2005) - Androgen excess fetal programming of female reproduction: a developmental aetiology for polycystic ovary syndrome? *Hum Reprod Update* **11**, 357-374.

70 Meas T, Chevenne D, Thibaud E, Léger J, Cabrol S, Czernichow P, Lévy-Marchal C. (2002) - Endocrine consequences of premature pubarche in post-pubertal Caucasian girls. *Clin Endocrinol* **57**, 101-106.

71 Mumm H, Kamper-Jørgensen M, Nybo Andersen AM, Glintborg D, Andersen M. (2013) - Birth weight and polycystic ovary syndrome in adult life: a register-based study on 523,757 Danish women born 1973-1991. *Fertil Steril* **99**, 777-782.

72 Wiltgen D, Spritzer PM. (2010) - Variation in metabolic and cardiovascular risk in women with different polycystic ovary syndrome phenotypes. *Fertil Steril* **94**, 2493-2496.

Capítulo I

Artigo Original 1:

Association between left ventricular mass, androgens, adiposity, and insulin resistance in girls with precocious pubarche: a case-control study

Artigo aceito para publicação na revista Clinical Endocrinology, 2015

Association between left ventricular mass, androgens, adiposity, and insulin resistance in girls with precocious pubarche: a case-control study

Short title: Subclinical cardiovascular alterations in precocious pubarche

Fabíola Satler,¹ Raquel do Amaral Vieira,¹ Cora Firpo,² Poli Mara Spritzer^{1,3}

¹Gynecological Endocrinology Unit, Division of Endocrinology, Hospital de Clínicas de Porto Alegre, Brazil

²Institute of Cardiology, Cardiology University Foundation, Porto Alegre, Brazil

³Laboratory of Molecular Endocrinology, Department of Physiology, Federal University of Rio Grande do Sul, Porto Alegre, Brazil

This study was carried out at Hospital de Clínicas de Porto Alegre, Brazil.

Correspondence:

Poli Mara Spritzer

Division of Endocrinology Hospital de Clínicas de Porto Alegre

Rua Ramiro Barcelos, 2350

90035-003 – Porto Alegre, RS, Brazil

Phone: +55 51 33598027/ Fax: + 555133598777

Keywords: Precocious pubarche. Premature adrenarche. Polycystic ovary syndrome.

Cardiovascular risk. Insulin Resistance.

Acknowledgement

The authors declare that there is no conflict of interest that could be perceived as prejudicing the impartiality of the research reported.

This work was supported by grants of the Brazilian National Institute of Hormones and Women's Health/Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPq INCT 573747/2008-3) and Research Incentive Fund of Hospital de Clínicas de Porto Alegre (FIPE/HCPA 09-352), Brazil.

Capítulo II

Artigo Original 2:

Risk factors for polycystic ovary syndrome in a cohort of girls with precocious pubarche

Artigo submetido à revista Journal of Pediatric and Adolescent Gynecology

Risk factors for polycystic ovary syndrome in a cohort of girls with precocious pubarche

Fabíola Satler, MD,¹ Raquel do Amaral Vieira, MD,¹ Poli Mara Spritzer, MD, PhD^{1,2}

¹Gynecological Endocrinology Unit, Division of Endocrinology, Hospital de Clínicas de Porto Alegre, Brazil

²Laboratory of Molecular Endocrinology, Department of Physiology, Federal University of Rio Grande do Sul, Porto Alegre, Brazil

This study was carried out at Hospital de Clínicas de Porto Alegre, Porto Alegre (RS), Brazil.

Correspondence:

Poli Mara Spritzer

Division of Endocrinology Hospital de Clínicas de Porto Alegre

Rua Ramiro Barcelos, 2350

90035-003 – Porto Alegre, RS, Brazil

Phone: +55 51 33598027/ Fax: + 555133598777

Financial support

This work was supported by grants of the Brazilian National Institute of Hormones and Women's Health/Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPq INCT 573747/2008-3) and Research Incentive Fund of Hospital de Clínicas de Porto Alegre (FIPE/HCPA 09-352), Brazil.

Authorship

FS and PMS contributed to conception and design, acquisition and interpretation of data and drafting the article. RAV contributed to data acquisition. All authors approved the final version of the manuscript.

CONSIDERAÇÕES FINAIS

Demonstrou-se que na amostra de meninas com pubarca precoce (PP) estudada, as mesmas apresentaram maior índice de massa corporal (IMC), percentual de gordura corporal, níveis de androgênios e resistência insulínica (RI); idade óssea com maior avanço e telarca mais antecipada, além do aumento da massa do ventrículo esquerdo (MVE) e uma possível disfunção diastólica subclínica quando comparadas a meninas saudáveis da mesma idade e no mesmo estágio puberal. O aumento da MVE se associou aos níveis de androgênios, adiposidade e RI. No grupo PP, estes três fatores contribuíram com 72% da variação da massa de VE, sendo os androgênios e a gordura corporal fatores independentes e a RI covariável da obesidade.

As meninas com PP acompanhadas na Unidade de Endocrinologia Ginecológica do Hospital de Clínicas de Porto Alegre (UEG/HCPA) possuem frequência aumentada de PCOS na adolescência. No entanto, a frequência de 44,1% de PCOS na coorte, apesar de estar de acordo com dados da literatura, deve ser interpretada com precaução, pois se trata de uma amostra acompanhada em ambulatório especializado, cuja procura por atendimento tende a ser feita por meninas mais sintomáticas e, portanto, com mais predisposição ao desenvolvimento de PCOS.

As meninas com PP obesas; com volume ovariano aumentado para a idade ($\geq 1,17$ mL), HOMA-IR $\geq 2,42$ e escore de hirsutismo ≥ 4 no período pré-puberal apresentam predisposição a ter o diagnóstico de PCOS 4; 8; 7 e 2,7 vezes maior que as meninas com PP com valores abaixo desses, respectivamente.

Com relação à associação entre o peso ao nascer, PP e PCOS, o peso ao nascer entre os grupos PP e controle, bem como entre as PP com ou sem desenvolvimento de PCOS não

diferiu. A divergência deste resultado com o de outros autores pode dever-se à falta de poder do estudo em detectar uma diferença ou à variabilidade genética e ambiental entre as populações estudadas.

Os resultados sugerem que, apesar da PP ser considerada em muitos casos uma variação normal da puberdade, as meninas que apresentam o surgimento precoce de pelos pubianos associado a excesso de peso, maior RI, níveis de androgênios e/ou pontuações maiores no escore de hirsutismo estão mais propensas a ter o diagnóstico de PCOS e alterações cardiometabólicas posteriormente, necessitando, portanto, de acompanhamento com mais atenção.

Novos estudos serão necessários para verificar se as alterações cardíacas subclínicas e as características de PCOS persistirão na vida adulta das meninas com PP, bem como se medidas para controle de peso, melhora da RI e/ou do hiperandrogenismo peripuberal podem ser benéficas e evitar tais desfechos.