



UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL
FACULDADE DE MEDICINA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS MÉDICAS:
ENDOCRINOLOGIA

Tese de Doutorado

**Acurácia do Doppler de Artérias Uterinas para o Diagnóstico e para a
Avaliação da Resposta Terapêutica de Puberdade Precoce em Meninas:
Revisão de Escopo e Estudo de Coorte com Aprendizado de Máquina**

Amanda Veiga Cheuiche

Porto Alegre, outubro de 2024

Amanda Veiga Cheuiche

**Acurácia do Doppler de Artérias Uterinas para o Diagnóstico e para a
Avaliação da Resposta Terapêutica de Puberdade Precoce em Meninas:
Revisão de Escopo e Estudo de Coorte com Aprendizado de Máquina**

Orientadora: Prof^a Dr^a Sandra Pinho Silveiro

Coorientadora: Prof^a Dr^a Leila Pedroso de Paula

Tese apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Ciências Médicas: Endocrinologia da Faculdade de Medicina da Universidade Federal do Rio Grande do Sul como requisito parcial para a obtenção do título de doutor em Endocrinologia.

Porto Alegre, outubro de 2024

CIP - Catalogação na Publicação

Veiga Cheuiche, Amanda

Acurácia do Doppler de Artérias Uterinas para o Diagnóstico e para a Avaliação da Resposta Terapêutica de Puberdade Precoce em Meninas: Revisão de Escopo e Estudo de Coorte com Aprendizado de Máquina / Amanda Veiga Cheuiche. -- 2024.

95 f.

Orientadora: Sandra Pinho Silveiro.

Coorientadora: Leila Cristina Pedroso de Paula.

Tese (Doutorado) -- Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Faculdade de Medicina, Programa de Pós-Graduação em Ciências Médicas: Endocrinologia, Porto Alegre, BR-RS, 2024.

1. Puberdade precoce. 2. Ultrassonografia com Doppler. 3. Índice de Pulsatilidade. I. Pinho Silveiro, Sandra, orient. II. Pedroso de Paula, Leila Cristina, coorient. III. Título.

Elaborada pelo Sistema de Geração Automática de Ficha Catalográfica da UFRGS com os dados fornecidos pelo(a) autor(a).

AGRADECIMENTOS

À minha orientadora, Prof^a Dr^a Sandra Pinho Silveiro, por todos os ensinamentos e pela presença constante durante a minha vida na pesquisa, desde a iniciação científica, mestrado e agora no doutorado. Tenho o privilégio de ser orientada por alguém excepcional em tudo o que faz, que me motiva para ir além do que acho que consigo e que acolhe os seus alunos de uma forma única e sem igual.

À minha coorientadora, Prof^a Dr^a Leila Pedroso de Paula, que me despertou o interesse e entusiasmo pelo estudo da puberdade precoce, além de ser a minha grande inspiração na endocrinologia pediátrica. Sou muito grata pela confiança, amizade e por poder aprender algo novo contigo toda semana no ambulatório.

À minha família, pelo apoio incondicional, amor e segurança durante toda a minha vida. Sem vocês, nada disso seria possível. Ao meu marido, meu maior incentivador, que vibra comigo nas pequenas e grandes conquistas. Obrigada por tudo.

Às colaboradoras deste projeto, Dr^a Iara Siqueira Lucena, Dr^a Márcia Punães, Dr^a Fabiola Costenaro e Dr^a Cristiane Kopacek, pela confiança. Às alunas de iniciação científica Letícia Guimarães da Silveira e Candice Moro, pela dedicação e competência que sempre mostraram. Ao grupo de pesquisa, em especial ao Gustavo Monteiro Escott, Áttila Rodrigues e Caroline Bertti, pelo apoio imprescindível nas análises deste projeto.

Ao PPG de Endocrinologia da UFRGS e CNPq por todo o apoio oferecido.

O formato desta tese segue o modelo recomendado pelo Programa de Pós-Graduação em Ciências Médicas: Endocrinologia, sendo apresentada na forma de uma introdução sobre o tema, seguida de três artigos originais contendo os resultados e, por fim, as considerações finais.

SUMÁRIO

RESUMO	7
ABSTRACT	8
LISTA DE ABREVIATURAS	9
LISTA DE TABELAS	10
LISTA DE FIGURAS	11
INTRODUÇÃO	13
CAPÍTULO 1: Accuracy of Doppler Assessment of the Uterine Arteries for the Diagnosis of Pubertal Onset in Girls: A Scoping Review	35
CAPÍTULO 2: Development of a Noninvasive Diagnostic Model Using Machine Learning for the Identification of Precocious Puberty in Girls	53
CAPÍTULO 3: Doppler Assessment of the Uterine Arteries is a Valuable Adjunct Tool for the Evaluation of Efficacy of Gonadotropin-Releasing Hormone Agonist Therapy in Girls with Central Precocious Puberty	75
CONSIDERAÇÕES FINAIS	95

RESUMO

O uso da ultrassonografia com Doppler proporciona a avaliação da circulação útero-ovariana e da medida da impedância ao fluxo nessa árvore vascular. O estudo das artérias uterinas a partir deste método é empregado na prática clínica principalmente na gestação e medicina fetal. O índice de pulsatilidade (IP), definido como a diferença entre o pico de fluxo sistólico e de fluxo diastólico final, dividida pela velocidade média de fluxo, reflete a resistência ao fluxo sanguíneo no vaso distal ao ponto de avaliação. O objetivo da tese foi determinar a acurácia diagnóstica e capacidade de avaliação da resposta terapêutica do Doppler de artérias uterinas em meninas com puberdade precoce. No capítulo 1, realizamos uma revisão de escopo para avaliar o uso do IP para diagnóstico de puberdade, com a sumarização de 10 artigos. Foi detectada uma diferença no padrão de Doppler e do IP de acordo com o estadiamento puberal em 9 estudos, com acurácia de 79 a 98% para identificação de início de puberdade. No capítulo 2, nosso objetivo foi desenvolver um modelo de predição não invasivo utilizando inteligência artificial para identificar meninas com precocidade sexual central. Foi criado um modelo utilizando apenas 3 variáveis (estágio de Tanner de mamas, IP e volume ovariano) que apresentou elevada acurácia, com área sob a curva de $0,970 \pm 0,04$ ($P < 0,05$). No capítulo 3, realizamos um estudo de coorte retrospectiva com meninas com diagnóstico de puberdade precoce central (PPC) ou puberdade rapidamente progressiva para avaliar a acurácia do IP no monitoramento do tratamento com agonistas do hormônio liberador de gonadotrofinas (aGnRH). Foram avaliados 28 pares de medidas de IP antes e durante o tratamento, sendo detectado o aumento significativo do IP durante o uso de aGnRH (6.5 ± 1.8 vs. 4.0 ± 1.6 , $P < 0.001$). A análise da curva ROC demonstrou que o IP foi capaz de identificar o bloqueio puberal adequado com área sob a curva de $0,967 \pm 0,04$ ($P < 0,001$), e o ponto de corte do IP de 5,4 apresentou sensibilidade de 84%, especificidade de 100% e acurácia de 86%. Em conclusão, nesta tese demonstramos que a ultrassonografia com Doppler com cálculo do IP tem importante valor diagnóstico e no monitoramento do tratamento em meninas com puberdade precoce central.

Palavras-chave: puberdade precoce, ultrassonografia, índice de pulsatilidade, Doppler.

ABSTRACT

The use of Doppler ultrasonography allows the assessment of the utero-ovarian circulation and the measurement of impedance to flow in this vascular tree. The study of the uterine arteries is used in clinical practice mainly in gestation and fetal medicine. The pulsatility index (PI), defined as the difference between peak systolic flow and end-diastolic flow divided by the mean flow velocity, reflects the resistance to blood flow in the vessel distal to the point of evaluation. The objective of this thesis was to determine the diagnostic accuracy and ability to assess the therapeutic response of Doppler of the uterine arteries in girls with precocious puberty. In chapter 1, we performed a scoping review to evaluate the use of PI for the diagnosis of puberty, with summarization of 10 articles. A difference in the Doppler and PI pattern was detected according to pubertal staging in 9 studies, with an accuracy of 79 to 98% for identifying the onset of puberty. In chapter 2, we aimed to develop a noninvasive prediction model using artificial intelligence to identify girls with precocious puberty. A model created using only 3 variables (Tanner breast stage, PI and ovarian volume) was able to identify central precocious puberty (CPP) with a mean area under the curve (AUC) of 0.970 ± 0.04 ($P < 0.05$). In chapter 3, we performed a retrospective cohort study with girls diagnosed with CPP or early and fast puberty (EFP) to evaluate the accuracy of PI to monitor treatment with gonadotropin-stimulating hormone analogues (GnRHa). Twenty-eight pairs of PI measurements were evaluated before and during treatment, and a significant increase in PI was detected during the use of GnRHa (6.5 ± 1.8 vs. 4.0 ± 1.6 , $P < 0.001$). ROC curve analysis demonstrated that PI was able to identify an adequate therapy with an AUC of 0.967 ± 0.04 ($P < 0.001$), and the PI cutoff point of 5.4 showed sensitivity of 84%, specificity of 100% and accuracy of 86%. In conclusion, in this thesis we demonstrated that Doppler ultrasonography with PI calculation have important diagnostic and treatment monitoring value in girls with central precocious puberty.

Keywords: precocious puberty, ultrasound, pulsatility index, Doppler.

LISTA DE ABREVIATURAS

ECL - Eletroquimioluminescência

FSH - Hormônio folículo-estimulante

GnRH - Hormônio liberador de gonadotrofinas

HHG - Hipotálamo-hipófise-gonadal

IA - Inteligência artificial

ICMA - Imunoquimioluminescência

IFMA - Imunofluorimetria

IP - Índice de pulsatilidade

LH - Hormônio luteinizante

PPC - Puberdade precoce central

PPP - Puberdade precoce periférica

RM - Ressonância magnética

SNC - Sistema nervoso central

US - Ultrassonografia

VPN - Valor preditivo negativo

VPP - Valor preditivo positivo

LISTA DE TABELAS

CAPÍTULO 1: Accuracy of Doppler Assessment of the Uterine Arteries for the Diagnosis of Pubertal Onset in Girls: A Scoping Review.

Tabela 1. Characteristics of the included studies.....	41
Tabela 2. Summary of the main results of the diagnostic value of pulsatility index for the diagnosis of pubertal onset.....	44

CAPÍTULO 2: Development of a Noninvasive Diagnostic Model Using Machine Learning for the Identification of Precocious Puberty in Girls.

Tabela 1. Characteristics of the participants according to the study groups.....	61
Tabela 2. Characteristics of the participants according to the study groups.....	62
Tabela 3. Diagnostic performance of the scenarios using different data source combinations for the identification of central precocious puberty (CPP).....	63
Tabela S1. Characteristics of the participants according to the diagnosis.....	74

CAPÍTULO 3: Doppler Assessment of the Uterine Arteries is a Valuable Adjunct Tool for the Evaluation of Efficacy of Gonadotropin-Releasing Hormone Agonist Therapy in Girls with Central Precocious Puberty

Tabela 1. Characteristics of the participants at baseline.....	83
Tabela 2. Ultrasound measurements before and during GnRHa therapy of the 28 pairs of girls.....	85

LISTA DE FIGURAS

INTRODUÇÃO

- Figura 1.** Estadiamento puberal de acordo com Tanner..... 13
- Figura 2.** Ultrassonografia pélvica. a) Volume uterino; b) Diâmetro do fundo e cérvix para cálculo da razão fundo/cérvix; c) Espessura endometrial; d) Volume ovariano em menina pré-púbere; e) Ovário normal de menina púbere com folículos..... 17
- Figura 3.** Cálculo do índice de pulsatilidade..... 18
- Figura 4.** Índice de pulsatilidade das artérias uterinas de acordo com estágio de Tanner (a) e idade (b)..... 19
- Figura 5.** Padrões de Doppler de artérias uterinas: (a) tipo 1 (ondas de fluxo sistólico estreitas sem fluxo diastólico); (b) tipo 2 (ondas de fluxo sistólico com sinal de fluxo interrompido durante a diástole); (c) tipo 3 (ondas de fluxo sistólico amplo com sinal de fluxo ininterrupto durante a diástole)..... 20
- Figura 6.** Padrões de Doppler de artérias uterinas: (a) menina pré-púbere; (b) menina com telarca precoce isolada; (c) menina púbere..... 20
- Figura 7.** Índice de pulsatilidade das artérias uterinas de acordo com a resposta ao teste com GnRH e quadro clínico. Grupo 1: resposta pré-puberal ao teste de estímulo com GnRH. Grupo 2: resposta puberal ao teste de estímulo com GnRH. Grupo 3: pubarca precoce isolada. Grupo 4: telarca precoce isolada..... 21
- Figura 8.** Curva ROC do índice de pulsatilidade (IP), pico de LH, diâmetro longitudinal uterino e diâmetro longitudinal uterino + IP para identificação de desenvolvimento puberal..... 23
- Figura 9.** Média do índice de pulsatilidade (IP) conforme o estágio puberal..... 24
- Figura 10.** Ultrassonografia pélvica com imagem do útero e ovário antes (A e B) e durante o tratamento (C e D) com aGnRH..... 25
- Figura 11.** Ultrassonografia com Doppler de artérias uterinas: a) Antes do tratamento com aGnRH: ondas de fluxo sistólico amplas com sinal de fluxo ininterrupto durante a diástole (índice de pulsatilidade = 2,9); b) Durante o tratamento com aGnRH: ondas de fluxo sistólico estreitas sem fluxo diastólico (índice de pulsatilidade = 5,5)..... 26

CAPÍTULO 1: Accuracy of Doppler Assessment of the Uterine Arteries for the Diagnosis of Pubertal Onset in Girls: A Scoping Review.

Figura 1. Study flow diagram for the scoping review process..... 40
Figura 2. Sensitivity and specificity of the pulsatility index for diagnosis of pubertal onset..... 43

CAPÍTULO 2: Development of a Noninvasive Diagnostic Model Using Machine Learning for the Identification of Precocious Puberty in Girls.

Figura 1. Study flowchart. CPP: central precocious puberty..... 60
Figura 2. Comparison between the AUC of ROC curves of the four scenarios. Diagonal line is the regression line. AUC: area under the curve; ROC: receiver operating characteristic..... 64
Figura 3. Probability heat maps for MIN scenario (three variables): Tanner stage for breast development (fixed in each map), PI (x-axis) and ovarian volume (y-axis). Red regions indicate relatively higher probability of CPP diagnosis..... 65

CAPÍTULO 3: Doppler Assessment of the Uterine Arteries is a Valuable Adjunct Tool for the Evaluation of Efficacy of Gonadotropin-Releasing Hormone Agonist Therapy in Girls with Central Precocious Puberty

Figura 1. Study flowchart. GnRHa: gonadotropin-releasing hormone agonist; PI: pulsatility index..... 82
Figura 2. Mean PI before and during gonadotropin-releasing hormone agonist (GnRHa) therapy of the 28 pairs of girls..... 84
Figure 3. Comparison between the AUC of ROC curves of pulsatility index (PI) and reduction of ovarian volume (P = 0.151 for comparison)..... 86
Figura S1. Pulsatility index trajectory of the 28 pairs before and during treatment..... 94

INTRODUÇÃO

A puberdade é um processo de maturação biológica que representa a transição física, hormonal e psicológica da infância para a vida adulta, ocorrendo o desenvolvimento de características sexuais secundárias e a aquisição da capacidade reprodutiva (1). Em revisão narrativa recente, descrevemos que os mecanismos envolvidos no início do processo puberal ainda não estão completamente elucidados, embora se saiba que há influência de diversos fatores, incluindo os hormônios do tecido adiposo, a função gastrointestinal, a produção de andrógenos pelas adrenais, fatores relacionados ao período fetal, o estresse físico e psicossocial e a genética (2,3). Nesse período, há uma reativação do eixo hipotálamo-hipófise-gonadal (HHG), com aumento da secreção pulsátil do hormônio liberador de gonadotrofinas (GnRH), o qual estimula a secreção dos hormônios luteinizante (LH) e folículo-estimulante (FSH), que por sua vez estimularão a secreção dos esteroides sexuais pelas gônadas e promoverão a gametogênese (4).

A definição clássica de puberdade precoce em meninas é o surgimento de características sexuais secundárias antes dos 8 anos de idade, sendo na maioria dos casos de origem central, por maturação prematura do eixo HHG. A manifestação inicial de puberdade em meninas ao exame físico usualmente é a presença de botão mamário (telarca), que representa o estágio de Tanner 2 (Figura 1) (5-7). A sua incidência descrita foi de 1 caso para 5.000-10.000 meninas nos Estados Unidos, enquanto que a prevalência foi de 0,2% em um estudo dinamarquês, de 37 por 100.000 meninas em um trabalho espanhol e de 55,9 por 100.000 meninas em um estudo da Coreia do Sul (8-12).



Figura 1. Estadiamento puberal de acordo com Tanner. *Adaptado de Carel JC, Léger J. N Engl J Med 2018;358(22):2366-2377. (7)*

Etiologia da puberdade precoce em meninas

A puberdade precoce é classificada em central (PPC), também chamada de gonadotrofina-dependente ou verdadeira, quando há maturação prematura do eixo HHG; e periférica (PPP), também denominada gonadotrofina-independente, quando há secreção autônoma de hormônios sexuais gonadais ou hormônios adrenais de causa genética, tumoral ou por fonte exógena (3,5). Em cerca de 80% dos casos, a precocidade sexual é de origem central (13). Aproximadamente 90% das meninas com PPC têm causa desconhecida, sendo classificadas como idiopáticas (14). As alterações cerebrais mais comuns encontradas são hamartoma hipotalâmico, encefalite, hidrocefalia, neurofibromatose tipo 1, meningomielocele e encefalopatia neonatal (15). A puberdade precoce é considerada familiar quando afeta mais de um membro da família (16). Atualmente, mutações no gene MKRN3 são a causa genética mais comum de PPC monogênica, com prevalência de 33-46% dos casos familiares (17,18). A PPC também pode estar presente nas manifestações clínicas de algumas síndromes genéticas, como as síndromes de Temple, Silver-Russel e Williams-Beuren (16).

Avaliação clínica e exames complementares

A avaliação clínica de uma paciente com suspeita de puberdade precoce deve incluir uma anamnese detalhada, com idade do aparecimento e velocidade de progressão dos caracteres sexuais secundários, presença de exposição a esteroides sexuais, sintomas relacionados à doença no sistema nervoso central (SNC), antecedente de trauma cranioencefálico ou de infecções de SNC, além de história familiar e neonatal (3). No exame físico, deve-se aferir as medidas antropométricas, calcular a velocidade de crescimento e classificar os caracteres sexuais secundários segundo Tanner (desenvolvimento mamário e presença de pelos pubianos - Figura 1). Adicionalmente, a avaliação da pele da paciente deve ser realizada em busca de manchas café com leite, que podem sugerir síndrome de McCune Albright ou neurofibromatose tipo I.

A avaliação laboratorial inicial da puberdade precoce em meninas inclui a dosagem de gonadotrofinas (LH e FSH) e de estradiol. O exame de LH deve preferencialmente ser coletado pela manhã com ensaios ultrasensíveis, com limite de detecção de 0,1 UI/L (19). Os ensaios de alta sensibilidade disponíveis são a

imunofluorimetria (IFMA), imunoquimioluminescência (ICMA) e eletroquimioluminescência (ECL). Valores de LH basal acima de 0,6 UI/L (IFMA) ou acima de 0,3 UI/L (ICMA, ECL) são considerados puberais, embora valores abaixo destes níveis não excluam PPC (19-21). A sensibilidade do LH basal coletado pela manhã para o diagnóstico de PPC varia de 56 a 100%, com especificidade de 64 a 100%, dependendo do ponto de corte e ensaio utilizado (8). Deve-se atentar que concentrações elevadas de gonadotrofinas em meninas menores de 2 anos podem ser fisiológicas nessa fase da vida (4,22). A dosagem de estradiol, quando baixa, apresenta grande sobreposição de valores entre meninas púberes e pré-púberes, embora níveis elevados na presença de gonadotropinas suprimidas sugiram fortemente PPP (4, 23).

Nos casos de suspeita de PPC em que o LH basal está abaixo do ponto de corte diagnóstico, indica-se o teste de estímulo com GnRH, com medição de LH 30 a 40 minutos após a aplicação intravenosa de GnRH de curta ação (gonadorrelina 100 µg) (24). Um pico de LH estimulado de pelo menos 5 UI/L é considerado indicativo de PPC (21). Na indisponibilidade de GnRH, usa-se um agonista de GnRH de longa ação, leuprorrelina 3,75 mg, com dosagem de LH após 30 a 180 minutos (amostra de sangue única ou em mais pontos de tempo, dependendo do protocolo usado) após a aplicação intramuscular. Uma resposta maior que 5 UI/L é sugestiva de puberdade, mas outros pontos de corte, variando de 4 a 8 UI/L, já foram sugeridos (8,14,25,26). As principais desvantagens deste teste são o custo elevado, dor e risco de reação no local da aplicação.

A realização de Raio-X de mão e punho para a avaliação da idade óssea está indicada em todas as meninas com precocidade sexual (3). Considera-se um avanço significativo de idade óssea quando excede em 1 ano ou encontra-se 2 desvios-padrão acima da idade cronológica, ainda que, em fases iniciais da puberdade precoce, possa não haver um avanço expressivo (27,28). A ressonância magnética (RM) do encéfalo é recomendada para todas as meninas com PPC de início antes dos 6 anos de idade ou com sintomas de doenças do SNC, como por exemplo cefaleia, enurese noturna de início recente, convulsões, sintomas visuais (1,29). A sua realização em meninas entre 6-8 anos sem sintomas é controversa, uma vez que a prevalência de lesão cerebral é baixa nesta população (3% em uma metanálise), além de ser um exame de alto custo, com administração endovenosa de contraste e que pode necessitar de sedação (11,29,30). Logo, alguns autores sugerem que a

decisão seja individualizada, com discussão de prós e contras com a família (14). No entanto, muitos especialistas recomendam que a RM seja feita rotineiramente em todas as meninas menores de 8 anos com PPC (4,8,11,29,31).

Ultrassonografia Pélvica

A US pélvica é um método não invasivo, rápido e de baixo custo, com utilidade já bem estabelecida na investigação de dor pélvica, massas pélvicas, cistos e tumores ovarianos e nos distúrbios de diferenciação sexual (32). Os seguintes parâmetros uterinos são avaliados: diâmetro longitudinal, diâmetro transversal, diâmetro anteroposterior, espessura endometrial e cálculo da razão entre a medida do eixo ântero-posterior do fundo e da cérvix. Avaliam-se também os volumes ovarianos, número de folículos e diâmetro máximo do maior folículo. O volume uterino e ovariano é calculado pela fórmula da elipse: comprimento x diâmetro anteroposterior x diâmetro transversal x 0,5233 (32). Alguns fatores relacionados ao paciente, como obesidade e distensão das alças intestinais, podem prejudicar a precisão do exame.

O tamanho e morfologia do útero e ovários mantêm-se relativamente estáveis na infância: o volume de cada ovário é menor que 2 cm³, com folículos menores que 9 mm, e o comprimento uterino é menor que 4 cm (33). O fundo e a cérvix uterinos apresentam largura semelhante, formando uma configuração tubular, com razão fundo-cérvix em torno de 1, e o endométrio geralmente não é visível (34). Durante o processo de puberdade, o útero apresenta aumento progressivo, seu corpo torna-se mais largo que a cérvix (razão fundo-cérvix 2/1 a 3/1), assumindo a típica forma de pêra na mulher adulta, e com endométrio visível, com sua espessura variando conforme a fase do ciclo menstrual em meninas pós menarca (32,33,35). Há também o aumento do volume dos ovários e do número de folículos (33) (Figura 2). Recentemente, nós descrevemos as características ultrassonográficas de meninas saudáveis em diferentes estágios de puberdade (36). Os pontos de corte de volume uterino e ovariano com maior acurácia para o diagnóstico de início de puberdade foram de 3,75 cm³ e 2,15 cm³ respectivamente.

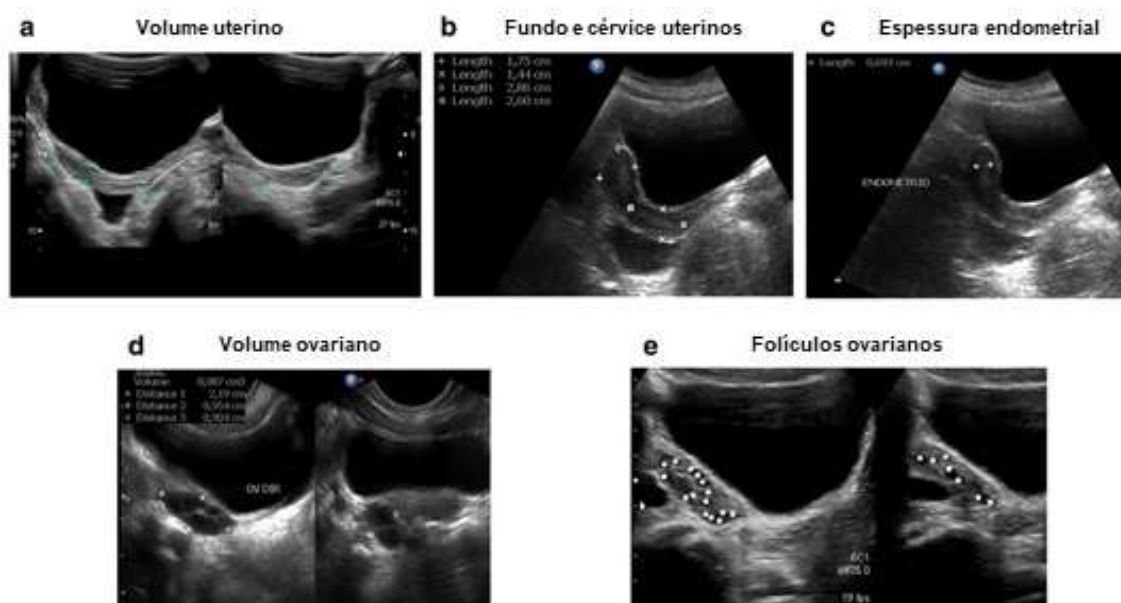


Figura 2. Ultrassonografia pélvica. a) Volume uterino; b) Diâmetro do fundo e cervice para cálculo da razão fundo/cervice; c) Espessura endometrial; d) Volume ovariano em menina pré-púbere; e) Ovário normal de menina púbere com folículos. *Adaptado de Cheuiche AV et al. Eur J Pediatr. 2021;180(10):3073-3087. (3)*

Muitos investigadores documentaram que meninas com PPC apresentam ovários e volume uterino maiores em comparação com controles pré-púberes e meninas com telarca precoce (37-39). No entanto, a sensibilidade é relativamente baixa para o diagnóstico diferencial em virtude da sobreposição de valores entre os grupos (40-43).

Doppler de Artérias Uterinas

A US com Doppler utiliza como princípio básico as mudanças na frequência que ocorrem quando o som é difundido por objetos que se movem em relação à fonte do som, podendo ser aplicado à investigação das velocidades do fluxo sanguíneo (44). O uso do Doppler facilita a avaliação da circulação útero-ovariana e da medida da impedância ao fluxo nessa árvore vascular. O estudo das artérias uterinas a partir deste método é empregado na prática clínica principalmente na gestação e medicina fetal (45,46). O índice de pulsatilidade (IP), definido como a diferença entre o pico de fluxo sistólico e de fluxo diastólico final, dividida pela velocidade média de fluxo (Figura 3), reflete a resistência ao fluxo sanguíneo no vaso distal ao ponto de avaliação (44). Considerando-se que as condições proximais de fluxo sanguíneo permaneçam

constantes, um aumento na impedância distal resultará em um aumento no IP e, correspondentemente, uma diminuição na impedância distal resultará em uma diminuição do IP. A avaliação é feita pelo cálculo da média do IP da artéria uterina direita e esquerda ou pelo IP da artéria de mais fácil visualização, já que estudos prévios descreveram não haver diferença no fluxo uterino à esquerda e à direita (44,47,48).

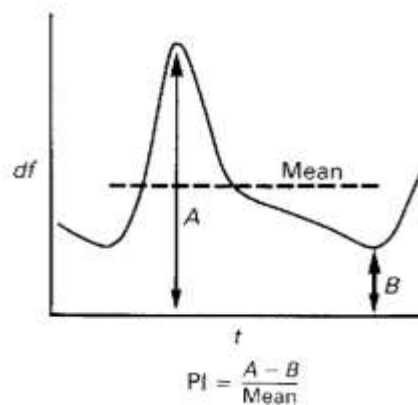


Figura 3. Cálculo do índice de pulsatilidade. (44)

O principal mecanismo proposto para as mudanças no padrão de fluxo vascular é a presença de receptores de estrogênio nas paredes das artérias uterinas, que promovem uma redução da resistência vascular quando há estímulo hormonal (49).

Em 1989, Long et al foi pioneiro na avaliação do Doppler de artérias uterinas em pacientes adultas fora do período gestacional (44). Foram avaliadas 26 voluntárias (média de idade de 27 anos) com ciclos menstruais regulares, sem uso de anticoncepcional e sem histórico de doença pélvica. Encontrou-se um IP que variou de 1,67 a 5,23 (média 3,25), sem diferença significativa entre artéria uterina direita e esquerda, entre período pré-ovulatório ou pós-ovulatório, e entre mulheres com e sem gestação prévia.

O IP foi avaliado em diferentes fases da vida em um estudo transversal que incluiu 133 mulheres saudáveis na Dinamarca com idade entre 6 e 25 anos (50). Foi constatado um IP elevado em pacientes com Tanner 1 e 2, com queda do valor no Tanner 3, persistindo baixo no Tanner 4, com novo aumento nas adolescentes Tanner 5 e mulheres adultas (Figura 4), possivelmente refletindo o aumento do fluxo sanguíneo para o útero que está em crescimento progressivo, com novo aumento do IP na idade adulta, quando o útero está desenvolvido e com angiogênese completa.

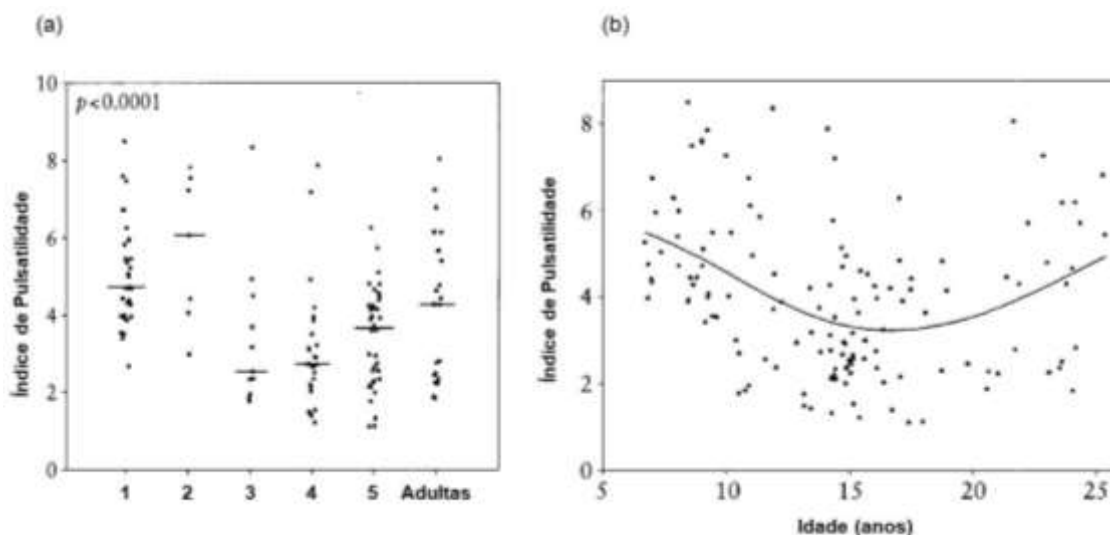


Figura 4. Índice de pulsatilidade das artérias uterinas de acordo com estágio de Tanner (a) e idade (b). Adaptado de Mosfeldt Laursen E et al. *Ultrasound Obstet Gynecol* 1996;8:341-345. (50)

Tendo em vista a escassez de dados na literatura para determinar valores de referência do IP na população pediátrica, em especial na fase peri-puberal, *Ziereinsen* et al realizou estudo com 61 meninas saudáveis entre 2 e 15 anos (média 10,3 anos) (51). Detectou-se correlação negativa significativa entre IP e volume ovariano, comprimento e diâmetro transversal uterino. Na avaliação com Doppler, identificaram-se três padrões de fluxo (Figura 5). O padrão tipo 1, caracterizado por ondas de fluxo sistólico estreitas sem fluxo diastólico, foi observado em 24 meninas (idade média de 7 anos e 9 meses; 19 classificadas como Tanner 1, 2 como Tanner 2 e 1 como Tanner 3), que tiveram IP médio de 6,27 (3,5-8). O padrão 2 - fluxo interrompido durante a diástole - foi encontrado em 10 meninas com idade média de 11 anos, IP médio de 3,7 (2,5-5), as quais tinham estágio puberal Tanner 1 (n=5), Tanner 2 (n=2) e Tanner 3 (n=3). Por fim, o padrão tipo 3 (fluxo ininterrupto durante a diástole) foi encontrado em 26 meninas com idade média de 12 anos e 9 meses, IP médio de 2,0 (1,1-2,96), sendo a metade em período pós menarca e as demais Tanner 2 ou 3. Neste estudo, também foram avaliadas 4 meninas com puberdade precoce, as quais apresentavam inicialmente fluxo do tipo 3 na avaliação com Doppler. Após o início do tratamento, o padrão de fluxo mudou para o tipo 1 ou 2 e houve aumento do IP, exceto no caso em que houve falha de bloqueio hormonal, que persistiu com IP baixo e com padrão tipo 3.

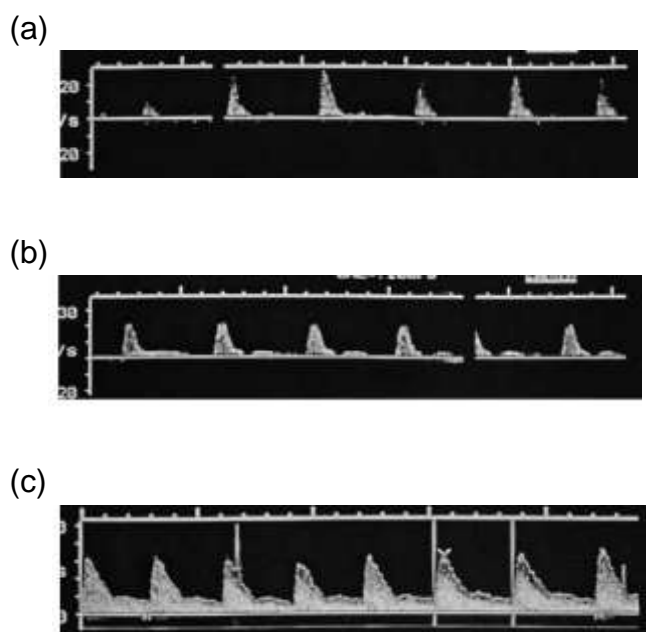


Figura 5. Padrões de Doppler de artérias uterinas: (a) tipo 1 (ondas de fluxo sistólico estreitas sem fluxo diastólico); (b) tipo 2 (ondas de fluxo sistólico com sinal de fluxo interrompido durante a diástole); (c) tipo 3 (ondas de fluxo sistólico amplo com sinal de fluxo ininterrupto durante a diástole). *Adaptado de Ziereisen F et al. Pediatr Radiol 2001;31:712-719. (51)*

A figura 6 mostra os achados de Doppler de artérias uterinas em menina pré-púbere e púbere realizados pela radiologista pediátrica do nosso grupo.

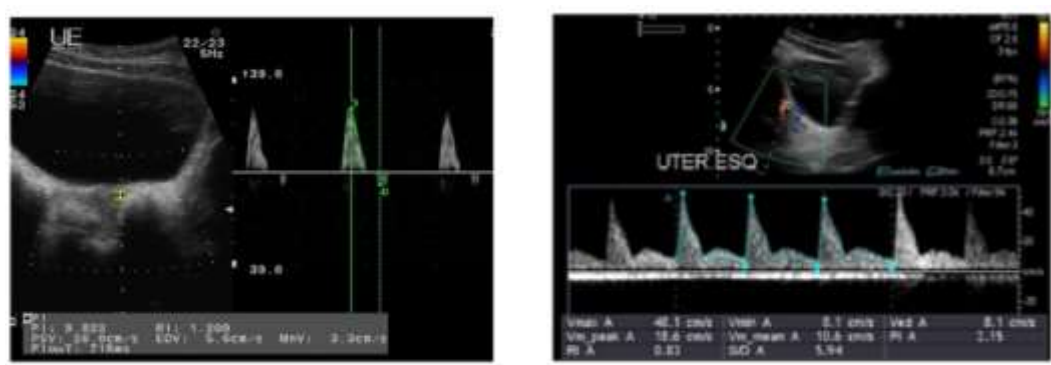


Figura 6. Padrões de Doppler de artérias uterinas: menina pré-púbere (esquerda) e menina púbere (direita). *Adaptado de Cheuiche AV et al. Eur J Pediatr. 2021;180(10):3073-3087. (3)*

Por outro lado, a avaliação com Doppler de 60 meninas iranianas não encontrou diferença significativa no fluxo vascular entre diferentes estágios de puberdade (52). Neste estudo, o IP encontrado foi de $1,65 \pm 0,29$ no grupo pré-puberal ($n=20$), $1,64 \pm 0,44$ no grupo de meninas púberes antes da menarca ($n=20$) e $1,47 \pm$

0,25 no grupo pós menarca (n=20) - valores inesperadamente baixos em todos os grupos.

O papel da US pélvica com Doppler no diagnóstico diferencial de precocidade sexual em meninas foi estudado por um grupo italiano (*Battaglia et al*) (53). Foram incluídas 69 meninas com telarca ou pubarca antes dos 8 anos, divididas em três grupos: Tanner M2P2 com resposta pré-puberal ao teste de estímulo com GnRH (grupo 1, n=17), Tanner M2P2 com resposta puberal ao teste (grupo 2, n=16), pubarca precoce isolada (grupo 3, n=20) e telarca precoce isolada (grupo IV, n=20). Considerou-se uma resposta puberal um LH basal >0,3 UI/L, um pico de LH >15 UI/L após estímulo com GnRH 100 mcg, uma razão do pico de LH/FSH >0,66 ou uma diferença entre LH basal e pico >7 UI/L. O menor IP foi encontrado no grupo 2 (resposta puberal ao teste), sendo o valor abaixo de 2,5 considerado indicativo de útero em crescimento (Figura 7). Neste estudo, o IP baixo teve maior acurácia diagnóstica de puberdade precoce do que o volume uterino acima de 4 ml e a presença de eco endometrial visível. A sensibilidade foi de 94%, especificidade de 96%, valor preditivo positivo (VPP) de 88%, valor preditivo negativo (VPN) de 98%, com concordância com teste de estímulo com GnRH de 98,5%. Em adição, o IP se correlacionou inversamente com o volume uterino e com as dosagens plasmáticas de FSH, LH e estradiol.

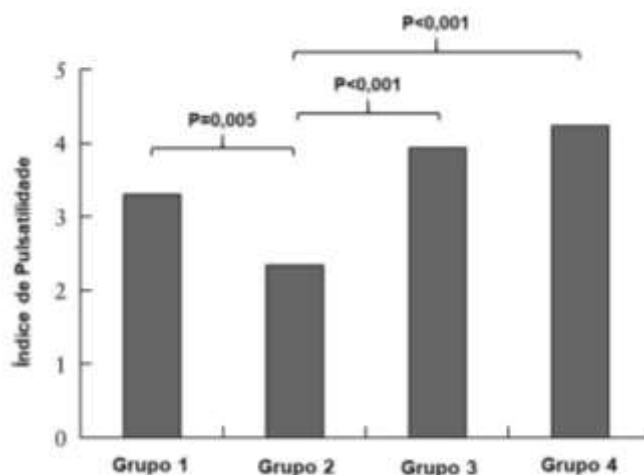


Figura 7. Índice de pulsatilidade das artérias uterinas de acordo com a resposta ao teste com GnRH e quadro clínico. Grupo 1: resposta pré-puberal ao teste de estímulo com GnRH. Grupo 2: resposta puberal ao teste de estímulo com GnRH. Grupo 3: pubarca precoce isolada. Grupo 4: telarca precoce isolada. *Adaptado de Battaglia C et al. Ultrasound Obstet Gynecol. 2003;22(3):277-83. (53)*

Mais recentemente, outro grupo italiano (*Paesano et al*) publicou o maior estudo até o momento, utilizando o Doppler de artérias uterinas com a finalidade de auxílio no diagnóstico de puberdade precoce (54). Foram incluídas 207 meninas classificadas como pré-púberes, 176 com puberdade fisiológica e 112 com PPC, que tiveram o IP de $6,4 \pm 1,4$, $3,4 \pm 1,1$ e $4,1 \pm 0,5$, respectivamente, com valor significativamente menor no grupo de puberdade fisiológica. A Figura 8 mostra a área sob a curva dos diferentes critérios para puberdade: a combinação de IP e diâmetro longitudinal uterino foi semelhante ao pico de LH no teste de estímulo, indicando ser um método não invasivo útil para detectar a presença de puberdade. O ponto de corte de IP de 4,6 teve acurácia de 87%, sensibilidade de 83%, especificidade de 94%, VPN de 80% e VPP de 95%. Um ponto forte deste trabalho foi avaliar a concordância intra e interobservador em uma amostra independente de 15 pacientes. Encontrou-se um coeficiente de correlação intraclassa para a concordância intraobservador de 0,82 (IC 95% 0,689-0,926) e interobservador de 0,79 (IC 95% 0,689-0,926). Por outro lado, uma limitação foi que os autores utilizaram como critério de inclusão no grupo púbere a presença de pelo menos 2 dos critérios: Tanner \geq M2, pico de LH pós GnRH acima de 5 mU/ml, diâmetro longitudinal uterino acima de 35 mm. Assim, das 207 meninas classificadas como pré-púberes, apenas 71 eram Tanner M1 (121 pacientes eram M2 e 13 pacientes eram M3), prejudicando a validade deste grupo, já que a maioria era clinicamente púbere. Chama a atenção a grande diferença entre o ponto de corte de IP encontrado pelo estudo de *Battaglia et al* (IP 2,5) e pelo trabalho de *Paesano et al* (IP 4,6) (53,54). Possíveis explicações incluem o critério distinto para definição de estado puberal e o perfil diferente de pacientes incluídas (apenas abaixo de 8 anos no primeiro estudo e até 17 anos no segundo).

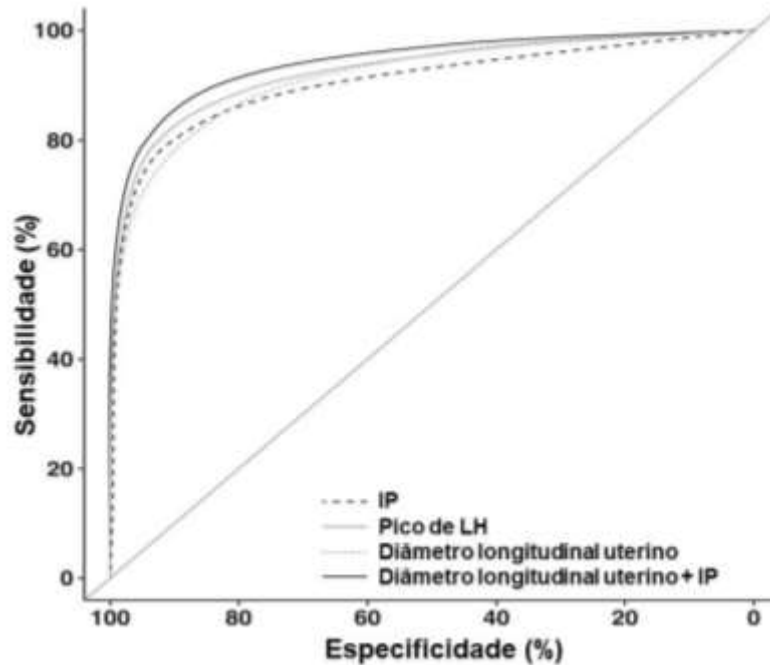


Figura 8. Curva ROC do índice de pulsatilidade (IP), pico de LH, diâmetro longitudinal uterino e diâmetro longitudinal uterino + IP para identificação de desenvolvimento puberal. *Adaptado de Paesano PL et al. AJR Am J Roentgenol. 2019;213(2):451-457. (54)*

Recentemente descrevemos os achados da avaliação de 169 meninas de 5 a 16 anos que realizaram 202 US pélvicas com Doppler (36). Meninas pré-púberes (n = 39) tiveram média de IP significativamente maior do que meninas na puberdade inicial (n = 92) e na puberdade tardia (n = 71), respectivamente $6,70 \pm 2,15$ vs. $4,14 \pm 1,55$ vs. $2,81 \pm 1,05$ ($P < 0,001$ para todas as comparações) - Figura 9. A análise da curva ROC demonstrou que o IP foi capaz de identificar o início da puberdade com área sob a curva de $0,838 \pm 0,04$ ($P < 0,001$), e o ponto de corte do IP de 5,05 apresentou sensibilidade de 77%, especificidade de 85%, VPP de 92% e acurácia de 79%. A combinação de IP $< 5,05$ e volume uterino $> 3,75 \text{ cm}^3$ apresentou sensibilidade de 73%, especificidade de 95%, VPP de 97% e acurácia de 79% para detectar a puberdade inicial.

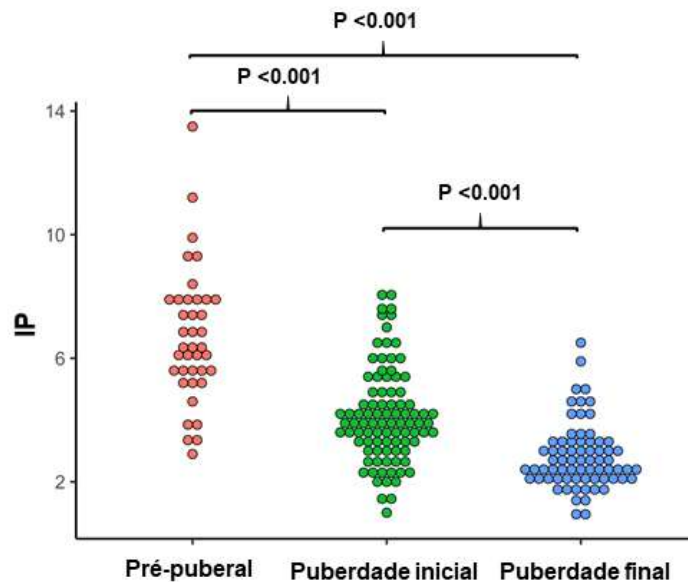


Figura 9. Média do índice de pulsatilidade (IP) conforme o estágio puberal. *Adaptado de Cheuiche AV et al. Endocrine. 2022;76(1):172-178. (36)*

Manejo da PPC

O tratamento da PPC é realizado com agonistas do GnRH, que agem suprimindo o eixo HHG, inibindo a secreção de gonadotrofinas (55). A supressão hormonal adequada resulta na estabilização do desenvolvimento puberal e da maturação da idade óssea (29).

Os principais objetivos do tratamento são melhorar o prognóstico de estatura na vida adulta, sincronizar a puberdade com os pares, aliviar o sofrimento psicossocial e evitar a menarca em idade precoce (3).

A monitorização do tratamento é baseada em parâmetros clínicos como velocidade de crescimento, estágio de Tanner mamário e maturação óssea (19). Logo, a progressão do desenvolvimento mamário e do avanço da idade óssea e a velocidade de crescimento elevada são sugestivos de falha no bloqueio hormonal (3,57). Nestes casos, após confirmação da adesão ao tratamento, a dose do agonista do GnRH pode ser aumentada ou o intervalo das aplicações reduzido (56).

Não existe um consenso sobre a necessidade de medidas bioquímicas para avaliação da efetividade do tratamento. Sabe-se que a dosagem randômica de LH pode permanecer em nível puberal mesmo com bloqueio hormonal adequado (57). A medida de LH após estímulo com agonista do GnRH tem sido usada para avaliar o tratamento (14). A supressão do LH sérico para menos de 2,5-4,5 UI/L (ponto de corte

varia na literatura) utilizando os métodos de IFMA, ICMA ou ECL, é considerada como alvo de bloqueio adequado em pacientes que utilizam terapia com agonista do GnRH mensalmente ou trimestralmente (58,59). Não existe até o momento um valor definido de LH para o agonista semestral.

A US pélvica também tem sido estudada para o acompanhamento de meninas com PPC em tratamento com bloqueio hormonal, com evidência de redução do comprimento e volume uterino, dos volumes ovarianos, da presença de eco endometrial visível e do número de folículos após 3 meses de bloqueio (60-63). A figura 10 mostra o aspecto ultrassonográfico uterino e ovariano antes e durante o tratamento com agonista do GnRH, com evidência de redução das medidas do útero e ovário, redução da razão fundo-cérvice e do número e diâmetro dos folículos ovarianos.

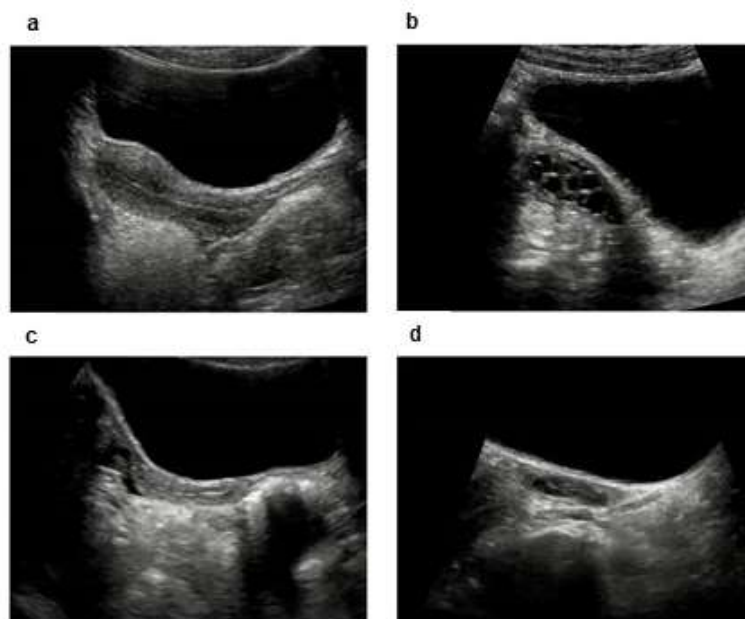


Figura 10. Ultrassonografia pélvica com imagem do útero e ovário antes (a e b) e durante o tratamento (c e d) com aGnRH. (62)

O acréscimo do Doppler na ultrassonografia de monitoramento do bloqueio hormonal pode potencialmente evidenciar um aumento na resistência ao fluxo nas artérias uterinas decorrente da redução do estrogênio durante a terapia com aGnRH, indicando uma resposta terapêutica satisfatória. O grupo italiano (*Paesano et al*) reportou em anais de congresso um aumento estatisticamente significativo no IP de $3,1 \pm 0,89$ no basal para $5,7 \pm 1,57$ após o início do bloqueio hormonal (64). A figura 11 ilustra os achados do Doppler de artérias uterinas em uma menina com PPC antes

e durante o tratamento com aGnRH realizados pela radiologista pediátrica do nosso grupo.

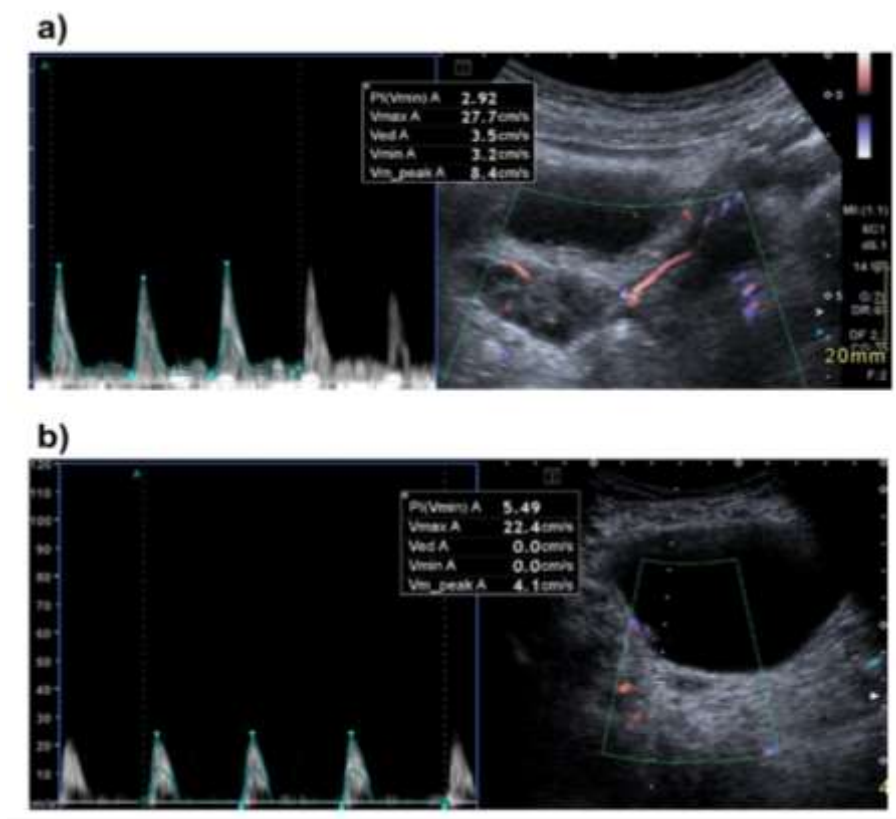


Figura 11. Ultrassonografia com Doppler de artérias uterinas: a) Antes do tratamento com aGnRH: ondas de fluxo sistólico amplas com sinal de fluxo ininterrupto durante a diástole (índice de pulsatilidade = 2,9); b) Durante o tratamento com aGnRH: ondas de fluxo sistólico estreitas sem fluxo diastólico (índice de pulsatilidade = 5,5). Cortesia da Dr^a Iara Lucena.

CONCLUSÕES

A US é um exame não invasivo, indolor e amplamente disponível. Estudos sugerem que o índice de resistência do fluxo ao Doppler de artérias uterinas seja menor em pacientes com puberdade precoce, tornando este exame potencialmente útil no diagnóstico diferencial do surgimento precoce de caracteres sexuais secundários em meninas. Adicionalmente, a avaliação da resposta ao tratamento é crucial para a decisão de manutenção do esquema terapêutico vigente. A US pélvica pode detectar a redução dos volumes uterino e ovarianos, o que sugere, se associado à resposta clínica, um bloqueio puberal adequado. Até o momento, não identificamos

na literatura estudos publicados que utilizaram o Doppler de artérias uterinas no monitoramento de pacientes em tratamento para puberdade precoce.

OBJETIVO GERAL

Determinar a acurácia diagnóstica e capacidade de avaliação da resposta terapêutica do Doppler de artérias uterinas na avaliação ultrassonográfica da precocidade sexual em meninas.

REFERÊNCIAS

1. Zevin EL, Eugster EA. Central precocious puberty: a review of diagnosis, treatment, and outcomes. *Lancet Child Adolesc Health*. 2023;7(12):886-896. doi: 10.1016/S2352-4642(23)00237-7.
2. Livadas S, Chrousos GP. Molecular and Environmental Mechanisms Regulating Puberty Initiation: An Integrated Approach. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2019;10:828.
3. Cheuiche AV, da Silveira LG, de Paula LCP, Lucena IRS, Silveiro SP. Diagnosis and management of precocious sexual maturation: an updated review. *Eur J Pediatr*. 2021;180(10):3073-3087. doi: 10.1007/s00431-021-04022-1.
4. Brito VN, Spinola-Castro AM, Kochi C, Kopacek C, Silva PC, Guerra-Júnior G. Central precocious puberty: revisiting the diagnosis and therapeutic management. *Arch Endocrinol Metab*. 2016;60(2):163-72.
5. Brito VN, Canton APM, Seraphim CE, Abreu AP, Macedo DB, Mendonca BB, et al. The congenital and acquired mechanisms Implicated in the etiology of central precocious puberty. *Endocr Rev*. 2023;44(2):193-221. doi: 10.1210/endrev/bnac020. Erratum in: *Endocr Rev*. 2023 Mar 4;44(2):355.
6. Marshall WA, Tanner JM. Variations in pattern of puberal changes in girls. *Arch Dis Child*. 1969;44:291-303.
7. Carel JC, Léger J. Precocious Puberty. *N Engl J Med*. 2008;358(22):2366-77.
8. Latronico AC, Brito VN, Carel JC. Causes, diagnosis, and treatment of central precocious puberty. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2016;(3):265-274.
9. Partsch CJ, Sippell WG. Pathogenesis and epidemiology of precocious puberty. Effects of exogenous oestrogens. *Hum Reprod Update*. 2001;7:292–302.
10. Teilmann G, Pedersen CB, Jensen TK, Skakkebaek NE, Juul A. Prevalence and incidence of precocious pubertal development in Denmark: an epidemiologic study based on national registries. *Pediatrics*. 2005;116(6):1323-8.

11. Soriano-Guillén L, Corripio R, Labarta JI, Cañete R, Castro-Feijóo L, Espino R, et al. Central precocious puberty in children living in Spain: incidence, prevalence, and influence of adoption and immigration. *J Clin Endocrinol Metab.* 2010;95(9):4305-13.
12. Kim SH, Huh K, Won S, Lee KW, Park MJ. A Significant Increase in the Incidence of Central Precocious Puberty among Korean Girls from 2004 to 2010. *PLoS One.* 2015;10(11):e0141844.
13. Parent AS, Teilmann G, Juul A, Skakkebaek NE, Toppari J, Bourguignon JP. The timing of normal puberty and the age limits of sexual precocity: variations around the world, secular trends, and changes after migration. *Endocr Rev.* 2003;24: 668–93.
14. Aguirre RS, Eugster EA. Central precocious puberty: From genetics to treatment. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab.* 2018;32(4):343-354.
15. Stephen MD, Zage PE, Waguespack SG. Gonadotropin-dependent precocious puberty: neoplastic causes and endocrine considerations. *Int J Pediatr Endocrinol.* 2011;2011(1):184502.
16. de Vries L, Kauschansky A, Shohat M, Phillip M. Familial central precocious puberty suggests autosomal dominant inheritance. *J Clin Endocrinol Metab.* 2004;89(4):1794-800.
17. Abreu AP, Dauber A, Macedo DB, Noel SD, Brito VN, Gill JC, et al. Central precocious puberty caused by mutations in the imprinted gene MKRN3. *N Engl J Med.* 2013;368(26):2467-75.
18. Valadares LP, Meireles CG, De Toledo IP, Santarem de Oliveira R, Gonçalves de Castro LC, Abreu AP, et al. MKRN3 Mutations in Central Precocious Puberty: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Endocr Soc.* 2019;3(5):979-995.
19. Carel JC, Eugster EA, Rogol A, Ghizzoni L, Palmert MR, ESPE-LWPES GnRH Analogs Consensus Conference Group, et al. Consensus statement on the use of gonadotropin-releasing hormone analogs in children. *Pediatrics.* 2009;123(4):e752-62.

20. Brito VN, Batista MC, Borges MF, Latronico AC, Kohek MB, Thirone AC, et al. Diagnostic value of fluorometric assays in the evaluation of precocious puberty. *J Clin Endocrinol Metab.* 1999;84(10):3539-44.
21. Resende EA, Lara BH, Reis JD, Ferreira BP, Pereira GA, Borges MF. Assessment of basal and gonadotropin-releasing hormone-stimulated gonadotropins by immunochemiluminometric and immunofluorometric assays in normal children. *J Clin Endocrinol Metab.* 2007;92(4):1424-9.
22. Lanciotti L, Cofini M, Leonardi A, Penta L, Esposito S. Up-to-date review about minipuberty and overview on hypothalamic-pituitary-gonadal axis activation in fetal and neonatal life. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2018;9:410.
23. Partsch CJ, Sippell WG. Pathogenesis and epidemiology of precocious puberty. Effects of exogenous oestrogens. *Hum Reprod Update.* 2001;7:292–302.
24. Kaplowitz P, Bloch C; Section on Endocrinology, American Academy of Pediatrics. Evaluation and referral of children with signs of early puberty. *Pediatrics.* 2016;137(1).
25. Neely EK, Hintz RL, Wilson DM, Lee PA, Gautier T, Argente J, et al. Normal ranges for immunochemiluminometric gonadotropin assays. *J Pediatr.* 1995;127(1):40-6.
26. Sathasivam A, Garibaldi L, Shapiro S, Godbold J, Rapaport R. Leuprolide stimulation testing for the evaluation of early female sexual maturation. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2010;73(3):375-81.
27. Melmed S, Kenneth P, Larsen PR, Kronenberg H. *Williams Textbook of Endocrinology.* 13^a ed. Philadelphia: Elsevier, 2016.
28. Greulich WW, Pyle SI. *Radiographic atlas of skeletal development of the hand and wrist.* 2nd ed. Stanford, CA, USA: Stanford University Press; 1959.
29. Soriano-Guillén L, Argente J. Central precocious puberty, functional and tumor-related. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab.* 2019;33(3):101262.

30. Cantas-Orsdemir S, Garb JL, Allen HF. Prevalence of cranial MRI findings in girls with central precocious puberty: a systematic review and meta-analysis. *J Pediatr Endocrinol Metab.* 2018;31(7):701-710.
31. Mogensen SS, Aksglaede L, Mouritsen A, Sørensen K, Main KM, Gideon P, et al. Pathological and incidental findings on brain MRI in a single-center study of 229 consecutive girls with early or precocious puberty. *PLoS One.* 2012;7(1):e29829.
32. de Vries L, Phillip M. Role of pelvic ultrasound in girls with precocious puberty. *Horm Res Paediatr.* 2011;75(2):148-52.
33. Ziereisen F, Guissard G, Damry N, Avni EF. Sonographic imaging of the paediatric female pelvis. *Eur Radiol.* 2005;15(7):1296-309.
34. Gareil L, Dubois J, Grignon A, Filiatrault D, Van Vliet G. US of the pediatric female pelvis: a clinical perspective. *Radiographics.* 2001;21(6):1393-407.
35. Asăvoaie C, Fufezan O, Coșarcă M. Ovarian and uterine ultrasonography in pediatric patients. Pictorial essay. *Med Ultrason.* 2014;16(2):160-7.
36. Cheuiche AV, da Silveira LG, Escott GM, Lucena IRS, Puñales M, Costenaro F, et al. Accuracy of Doppler assessment of the uterine arteries in healthy girls for the diagnosis of pubertal onset. *Endocrine.* 2022;76(1):172-178.
37. Wen X, Wen D, Zhang H, Zhang H, Yang Y. Observational study pelvic ultrasound a useful tool in the diagnosis and differentiation of precocious puberty in Chinese girls. *Medicine.* 2018;97(10):e0092.
38. Binay C, Simsek E, Bal C. The correlation between GnRH stimulation testing and obstetric ultrasonographic parameters in precocious puberty. *J Pediatr Endocrinol Metab.* 2014;27(11-12):1193-9.
39. Kılıç A, Durmuş MS, Ünüvar E, Yıldız I, Aydın BK, Uçar A, et al. Clinical and laboratory characteristics of children referred for early puberty: preponderance in 7-8 years of age. *J Clin Res Pediatr Endocrinol.* 2012;4(4):208-12.

40. Lee SH, Joo EY, Lee JE, Jun YH, Kim MY. The Diagnostic Value of Pelvic Ultrasound in Girls with Central Precocious Puberty. *Chonnam Med J.* 2016;52(1):70-4.
41. Yu J, Shin HY, Lee SH, Kim YS, Kim JH. Usefulness of pelvic ultrasonography for the diagnosis of central precocious puberty in girls. *Korean J Pediatr.* 2015;58(8):294-300.
42. Eksioglu AS, Yilmaz S, Cetinkaya S, Cinar G, Yildiz YT, Aycan Z. Value of pelvic sonography in the diagnosis of various forms of precocious puberty in girls. *J Clin Ultrasound.* 2013;41(2):84-93.
43. Sathasivam A, Rosenberg HK, Shapiro S, Wang H, Rapaport R. Pelvic ultrasonography in the evaluation of central precocious puberty: comparison with leuprolide stimulation test. *J Pediatr.* 2011;159(3):490-5.
44. Long MG, Boulton JE, Hanson ME, Begent RH. Doppler time velocity waveform studies of the uterine artery and uterus. *Br J Obstet Gynaecol.* 1989;96(5):588-93.
45. Abu Bakar MR, Abdul Kadir A, Abdul Wahab SZ, Abdul Karim AH, Nik Hussain NH, Mohd Noor N, et al. Randomized controlled trial on the effect of channa striatus extract on measurement of the uterus, pulsatility index, resistive index of uterine artery and superficial skin wound artery in post lower segment caesarean section women. *PLoS One.* 2015;10(7):e0133514.
46. Mandia L, Cavoretto P, Duca P, Candiani M, Cetin I, Savasi V. Evaluation of uterine artery Doppler and estrogen milieu in oocyte donation pregnancies -a pilot study. *Diagnostics (Basel).* 2020;10(5):254.
47. Steer CV, Campbell S, Pampiglione JS, Kingsland CR, Mason BA, Collins WP. Transvaginal colour flow imaging of the uterine arteries during the ovarian and menstrual cycles. *Hum Reprod.* 1990;5(4):391-5.
48. Battaglia C, Regnani G, Mancini F, Iughetti L, Venturoli S, Flamigni C. Pelvic sonography and uterine artery color Doppler analysis in the diagnosis of female precocious puberty. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2002;19(4):386-91.

49. Perrot-Applanat M, Groyer-Picard MT, Garcia E, Lorenzo F, Milgrom E. Immunocytochemical demonstration of estrogen and progesterone receptors in muscle cells of uterine arteries in rabbits and humans. *Endocrinology*. 1988;123(3):1511-9.
50. Mosfeldt Laursen E, Holm K, Brocks V, Jarden M, Müller J. Doppler assessment of flow velocity in the uterine artery during pubertal maturation. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 1996;8:341–345.
51. Ziereisen F, Heinrichs C, Dufour D, Saerens M, Avni EF. The role of Doppler evaluation of the uterine artery in girls around puberty. *Pediatr Radiol*. 2001;31:712–719.
52. Golestani R, Sheikhvatan M, Behpour AM, Mehdizadeh M, Hajjashrafi AA. Relationship between uterine and ovarian arterial blood flow measured by Doppler sonography at different stages of puberty. *Taiwan J Obstet Gynecol*. 2008;47(1):62-5.
53. Battaglia C, Mancini F, Regnani G, Persico N, Iughetti L, De Aloysio D. Pelvic ultrasound and color Doppler findings in different isosexual precocities. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2003;22(3):277-83.
54. Paesano PL, Colantoni C, Mora S, di Lascio A, Ferrario M, Esposito A, et al. Validation of an accurate and noninvasive tool to exclude female precocious puberty: pelvic ultrasound with uterine artery pulsatility index. *AJR Am J Roentgenol*. 2019;213(2):451-457.
55. Belchetz PE, Plant TM, Nakai Y, Keogh EJ, Knobil E. Hypophysial responses to continuous and intermittent delivery of hypophthalmic gonadotropin-releasing hormone. *Science*, 1978;202:631–633.
56. Bangalore Krishna K, Fuqua JS, Rogol AD, Klein KO, Popovic J, Houk CP, et al. Use of gonadotropin-releasing hormone analogs in children: update by an international consortium. *Horm Res Paediatr*. 2019;91:357-372.
57. Neely EK, Silverman LA, Geffner ME, Danoff TM, Gould E, Thornton PS. Random unstimulated pediatric luteinizing hormone levels are not reliable in the assessment of

pubertal suppression during histrelin implant therapy. *Int J Pediatr Endocrinol*. 2013;20.

58. Badaru A, Wilson DM, Bachrach LK, Fechner P, Gandrud LM, Durham E, et al. Sequential comparisons of one-month and three-month depot leuprolide regimens in central precocious puberty. *J Clin Endocrinol Metab*. 2006;91(5):1862-7.

59. Demirbilek H, Alikasifoglu A, Gonc NE, Ozon A, Kandemir N. Assessment of gonadotrophin suppression in girls treated with GnRH analogue for central precocious puberty; validity of single luteinizing hormone measurement after leuprolide acetate injection. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2012;76(1):126-30.

60. Jensen AM, Brocks V, Holm K, Laursen EM, Müller J. Central precocious puberty in girls: internal genitalia before, during, and after treatment with long-acting gonadotropin-releasing hormone analogues. *J Pediatr*. 1998;132(1):105-8.

61. de Vries L, Phillip M. Pelvic ultrasound examination in girls with precocious puberty is a useful adjunct in gonadotrophin-releasing hormone analogue therapy monitoring. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2011;75(3):372-7.

62. Yu HK, Liu X, Chen JK, Wang S, Quan XY. Pelvic ultrasound in diagnosing and evaluating the efficacy of gonadotropin-releasing hormone agonist therapy in girls with idiopathic central precocious puberty. *Front Pharmacol*. 2019;10:104.

63. Yang K, Qi RF, Li RM, Zhang Y, Liu JX. Pelvic ultrasound parameters of long-acting depot formulation of leuprorelin in the treatment of idiopathic central precocious puberty in girls. *Drug Des Devel Ther*. 2021;15:1479-1484.

64. Paesano PL, Colantoni C, Di Rosa E, Russo G, Mora S, Dilascio A, et al. New chances in the diagnosis of female puberty: a cut off for the uterine artery pulsatility index. *Pediatr Radiol*. 2012; 42:S484.

CAPÍTULO 1

Accuracy of Doppler Assessment of the Uterine Arteries for the Diagnosis of Pubertal Onset in Girls: A Scoping Review

Short Title: Doppler for Diagnosis of Pubertal Onset in Girls

Amanda Veiga Cheuiche¹

Candice Moro¹

Iara Regina Siqueira Lucena²

Leila Cristina Pedroso de Paula^{1,3}

Sandra Pinho Silveiro^{1,3}

¹Graduate Program in Medical Science: Endocrinology, Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Brazil

²Radiology Division, Hospital de Clínicas de Porto Alegre, Brazil

³Endocrine Division, Hospital de Clínicas de Porto Alegre, Brazil

Artigo publicado na revista Scientific Reports

DOI: 10.1038/s41598-023-32880-2

ABSTRACT

The uterine artery pulsatility index (PI) assessed by Doppler ultrasound reflects blood flow impedance in the vessel distal to the sampling point. We aimed to evaluate the accuracy of the uterine artery PI for the diagnosis of puberty in girls. A PRISMA-ScR-compliant scoping review was performed in the MEDLINE and Embase databases with “puberty” and “Doppler ultrasonography” as the search terms. Studies that included girls aged 0–18 years who underwent pelvic Doppler ultrasound with calculation uterine artery PI were considered eligible. Ten studies comprising 1385 girls aged 1.2–18 years were included. The selected studies were published between 1996 and 2021 and included participants from Italy, Brazil, Iran, Belgium, and Denmark. Six studies included girls who were referred for evaluation of pubertal disorders, while four studies selected only healthy girls. Nine studies found a significant difference in Doppler and PI according to pubertal stage, with PI cutoff points ranging from 2.5 to 4.6 for the diagnosis of puberty onset, with a sensitivity of 77%–94%, specificity of 85%–100%, and accuracy of 79%–98%. Doppler assessment of the uterine arteries with PI calculation is a useful noninvasive tool in the diagnosis of secondary sexual characteristic onset in girls.

KEYWORDS: pulsatility index, puberty, ultrasonography, Doppler

INTRODUCTION

Puberty is a biological maturation process that represents the physical, hormonal, and psychological transition from childhood to adulthood (1). In girls, the initial manifestation of puberty on physical examination is usually breast development (thelarche), with a normal age range of onset between 8 and 13 years (2). Therefore, the classic definition of precocious sexual maturation is the development of secondary sexual characteristics before 8 years of age in girls (1).

The initial laboratory evaluation of precocious sexual maturation in girls includes the measurement of luteinizing hormone (LH), follicle-stimulating hormone (FSH), and estradiol (1). The difficulties of hormonal assessment include the adequate and standardized determination of normal hormonal concentrations in healthy children, based on age and pubertal stage, for each laboratory method (3). Additionally, there is a large overlap of estradiol values between pubertal and prepubertal girls (4). The sensitivity of morning basal LH for the diagnosis of gonadotropin-dependent precocious puberty ranges from 56% to 100%, with a specificity of 64%–100%, depending on the cutoff point and assay used (3). Therefore, gonadotropin-releasing hormone (GnRH) or long-acting GnRH agonist (GnRHa) stimulation tests are indicated in girls with a non-diagnostic basal LH (5). The main disadvantages of the GnRHa stimulation test are its high cost, the unavailability of a short-acting GnRH in many countries, the waiting time between blood samples, and the risk of an injection-site reaction.

Pelvic ultrasound is a rapid, noninvasive, and low-cost method to assess uterine development and ovarian volume, with well-established utility in the investigation of pelvic pain, pelvic masses, and atypical genitalia (6). Additionally, studies have definitively shown increased ovarian and uterine volume in girls with central precocious puberty (CPP) compared with prepubertal controls and girls with isolated premature thelarche (IPT) (7-9). However, the sensitivity is low for differential diagnosis due to the large overlap of values between groups (10-13). Doppler ultrasound allows the assessment of utero-ovarian blood flow and flow impedance measurement with the calculation of the pulsatility index (PI), defined as the difference between peak systolic flow and end-diastolic flow divided by the mean flow velocity (14). The presence of estrogen receptors in the walls of the uterine arteries, which

promote a reduction in vascular resistance when there is hormonal stimulation, appears to be responsible for changes in the vascular flow pattern (15,16).

Within this context, the present study was designed to evaluate the accuracy of the uterine artery PI for the diagnosis of puberty in healthy girls and girls with signs of sexual precocity by means of a scoping review of the literature.

METHODS

Protocol and registration

This scoping review follows the recommendations of the PRISMA Extension for Scoping Reviews (PRISMA-ScR) protocol (17). The final protocol was registered prospectively with the Open Science Framework on 15 September 2021 (18).

Eligibility criteria

We included studies that evaluated the accuracy of Doppler ultrasound with uterine artery PI in girls aged 0 to 18 years for the diagnosis of pubertal onset. The exclusion criteria were studies including pregnant women and review studies. There was no language or date restriction; articles written in languages other than English, Portuguese, and Spanish were considered eligible if they contained sufficient English-language information in the abstract, tables, and figures.

Information sources

To identify potentially relevant documents, we conducted a systematic search of the MEDLINE (via PubMed) and Embase databases, from inception to January 2022. The final search results were exported into EndNote, and duplicates were removed.

Search

Comprehensive search queries included descriptors (MeSH and Emtree) based on the expressions “puberty” and “Doppler ultrasound.” We used the following electronic search strategy: ("puberty"[MeSH Terms] OR "puberty"[All Fields] OR "puberties"[All Fields]) AND ("ultrasonography, doppler"[MeSH Terms] OR "ultrasonography"[All Fields] AND "doppler"[All Fields]) OR "doppler

ultrasonography"[All Fields] OR ("doppler"[All Fields] AND "ultrasound"[All Fields]) OR "doppler ultrasound"[All Fields]) for MEDLINE and ('puberty'/exp OR puberty) AND ('doppler ultrasonography'/exp OR 'doppler ultrasonography') for Embase databases.

Selection of sources of evidence

Two independent reviewers (A.V.C. and C.M.) assessed records for inclusion based on titles and abstracts. Abstracts that did not meet the inclusion criteria or that met the exclusion criteria were discarded. The remaining records and those whose abstracts did not provide sufficient information to decide upon their exclusion were selected for full-text evaluation, which was performed by the same reviewers independently. A third reviewer (S.P.S.) solved any disagreements.

Data charting process and data items

Two investigators (A.V.C. and C.M.) analyzed the selected studies and extracted data using a standardized system designed for this study. The following information was obtained: first author, year of publication, study design, sample size, inclusion and exclusion criteria, reference method for diagnosis of puberty, age and pubertal stage distribution, PI cutoff point, diagnostic accuracy measures of the index test (sensitivity, specificity, correlation, accuracy, and positive and negative predictive values).

Synthesis of results

We summarized the information extracted from the included studies in tables.

RESULTS

The search strategy identified 272 citations, of which 235 remained after removal of duplicates. We excluded 218 articles after title and abstract screening, leaving 17 studies for full-text evaluation. Finally, 10 studies including 1385 participants were selected for the scoping review. Figure 1 shows the PRISMA flow diagram.

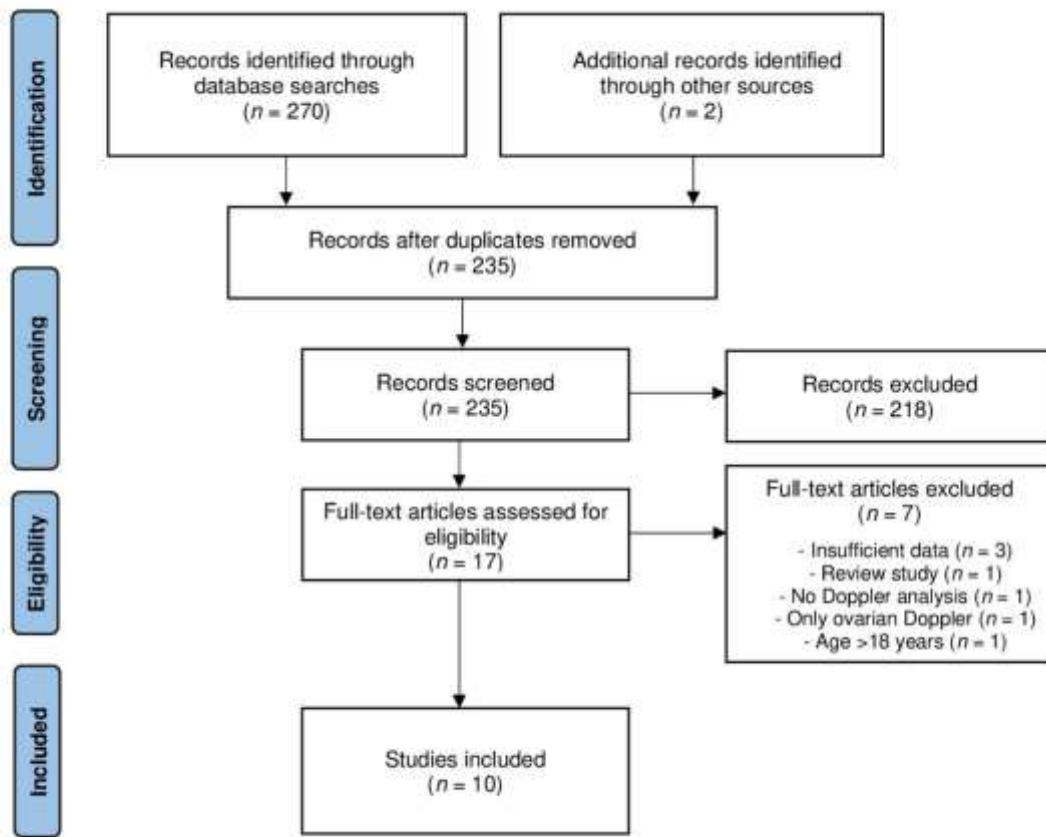


Figure 1. Study flow diagram for the scoping review process.

The selected articles were published between 1996 and 2021 and included girls from five countries (Italy, Brazil, Iran, Belgium, and Denmark). Six studies were cross-sectional in design (19-24) and four were prospective (25-28). The ages of the participants ranged from 1.2 to 18 years. The majority of the studies ($n = 6$) included girls who were referred for evaluation of pubertal disorders, mainly thelarche or pubarche before 8 years of age. Four articles selected healthy girls (19,22,24,28). Ultrasound examination was reported to be performed by the same radiologist in seven studies (19,20,23-27), four of which were highly experienced (19,20,23,27). The main characteristics of the studies are shown in Table 1.

Table 1. Characteristics of the included studies.

Author, year, country	Sample Size	Age (Years)	Inclusion criteria	Exclusion criteria	Pubertal stages	Reference test for diagnosis of puberty
Cheulche, 2021, Brazil	202	5–16 (mean 11.3 ± 1.8)	Girls referred for the evaluation of pubertal development	Thelarche or pubarche before 8 years of age, uncontrolled systemic disease, use of estrogen or progestogen	Prepuberty (n = 39), initial puberty (Tanner breast score 2 and 3; n = 92), final puberty (Tanner breast score 4 and 5; n = 71)	Physical examination (Tanner stage)
Paesano, 2019, Italy	495	1.2–17.2 (mean 8.6 ± 2.2)	Girls with suspicion of pubertal development alterations	GnRH-independent puberty, conditions that can alter puberty, GnRH analog treatment	Prepuberty (n = 207), physiologic puberty (n = 176; 1.7% Tanner breast score 1, 24% score 2, 58% score 3, 15% score 4, 1% score 5), CPP (n = 112; 58% Tanner breast score 2, 38% score 3, 4% score 4)	Presence of at least two of the following parameters: Tanner breast development score ≥ 2, LH peak > 5 mU/mL, and longitudinal uterine diameter > 35 mm
Paesano*, 2012, Italy	254	11 ± 1 (pubertal), 8 ± 1 (CPP), 8 ± 2 (prepubertal)	Girls referred for evaluation of disorders of pubertal development	Not informed	Disorders of pubertal development (n = 216), CPP (n = 38)	Not informed
Golestani, 2008, Iran	60	8.4 ± 2 (prepuberty), 10.8 ± 1.4 (puberty, without menarche), 13.5 ± 1.9 (puberty, after menarche)	Girls referred for the evaluation of pubertal stages	Chronic disease, large ovarian cysts, polycystic ovaries, GnRH-independent puberty, hormonal therapy	Prepuberty (n = 20), puberty, without menarche (n = 20), puberty, after menarche (n = 20)	Physical examination (Tanner stage)
Battaglia, 2005, Italy	47	7.5 ± 0.3 (girls with normal ovaries), 7.1 ± 0.6 (girls with polycystic-like ovaries)	Girls with GnRH-dependent isosexual precocious puberty and overweight or obesity	Childhood malignancies, chronic diseases, large ovarian cysts, GnRH-independent puberty, isolated premature pubarche, isolated premature thelarche	Tanner breast score 2 or 3 and pubic hair score 2 or 3	Physical examination (Tanner stage) and GnRH stimulation test
Battaglia, 2003, Italy	69	6.4 ± 1.7 (prepubertal), 7.2 ± 0.6 (CPP), 7.0 ± 1.0 (isolated pubarche), 6.3 ± 0.9 (isolated thelarche)	Girls referred for the evaluation of premature breast development and/or pubic hair growth	Chronic disease, large ovarian cysts, polycystic ovaries, GnRH-independent puberty, hormonal therapy	Tanner breast and pubic score 2 with prepubertal response to GnRH test (n = 17), Tanner breast and pubic score 2 with pubertal response to GnRH test (n = 16), isolated pubarche (n = 20), isolated thelarche (n = 16)	Physical examination (Tanner stage), and GnRH stimulation test

Table 1 (continuation)

Battaglia, 2002, Italy	29	6.6 ± 0.6, 7.3 ± 0.5 (CPP)	Girls referred for the evaluation of premature breast development and/or pubic hair growth	Chronic disease, large ovarian cysts, polycystic ovaries, GnRH-independent puberty, hormonal therapy	Tanner breast score 2 or 3 and pubic hair score 2 or 3; prepubertal response to GnRH test (n = 9), pubertal response to GnRH test (n = 20)	Physical examination (Tanner stage), and GnRH stimulation test
Battaglia, 2002, Italy	27	6.2-7.8	Girls referred for the evaluation of premature pubic hair	Chronic disease, sex steroid-secreting tumors, large ovarian cysts, multifollicular ovaries, gonadal puberty, hormonal therapy	Tanner breast stage 1, Tanner pubic hair stage ≥ 2	Physical examination (Tanner stage), basal hormonal assay
Ziereisen, 2001, Belgium	61	2-15 (mean 10.3)	Healthy female volunteers	Not informed	Tanner breast score 1 (n = 24), Tanner breast score 2 (n = 10), Tanner breast score 3 (n = 11), Tanner breast score 4 (n = 1), Tanner breast score 5 (n = 12), Tanner score not evaluated (3)	Physical examination (Tanner stage)
Laursen, 1996, Denmark	110	6.7-18	Healthy female volunteers	Use of oral contraceptives, menstrual irregularities, gynecological disorders, history of pregnancy	Tanner breast score 1 (n = 31), Tanner breast score 2 (n = 7), Tanner breast score 3 (n = 11), Tanner breast score 4 (n = 25), Tanner breast score 5 (n = 36)	Physical examination (Tanner stage)

*Published in conference annals.

Among the ten included articles, nine found a significant difference in Doppler and PI according to pubertal stage, with PI cutoff points ranging from 2.5 to 4.6 for the diagnosis of puberty onset, with a sensitivity of 77%–94%, specificity of 85%–100% and accuracy of 79%–97%. Figure 2 shows the sensitivity and specificity of the pulsatility index for the diagnosis of pubertal onset. Table 2 provides a summary of these results.

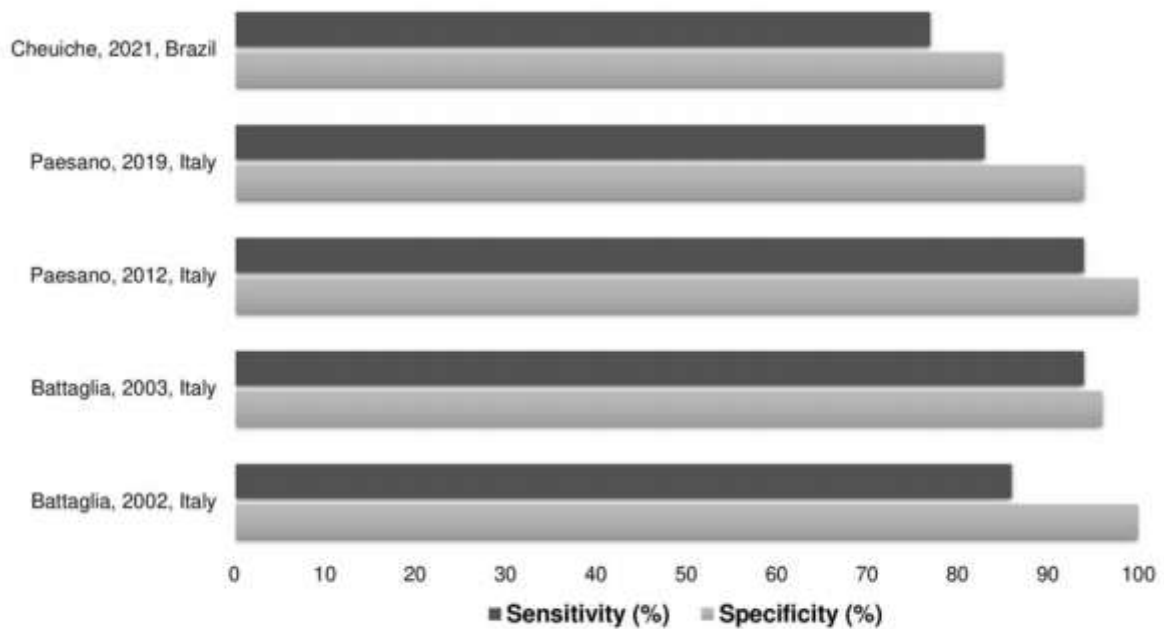


Figure 2. Sensitivity and specificity of the pulsatility index for diagnosis of pubertal onset.

Table 2. Summary of the main results of the diagnostic value of pulsatility index for the diagnosis of pubertal onset.

Author, year, country	PI Cutoff	Sensitivity (%)	Specificity (%)	PPV (%)	NPV (%)	Accuracy (%)	Other findings
Cheiche, 2021, Brazil	5.05	77	85	92	61	79	Prepubertal girls had a significantly higher mean PI (6.70 ± 2.15) than girls in initial puberty (4.14 ± 1.55) and those in final puberty (2.81 ± 1.05). Negative correlation of PI with uterine volume, endometrial thickness, uterine longitudinal diameter, and ovarian volumes was detected.
Paesano, 2019, Italy	4.60	83	94	95	80	87	The prepubertal group had a significantly higher mean PI (6.3 ± 1.4) than the pubertal group (3.7 ± 1.3).
Paesano ^a , 2012, Italy	4.50	94	100	100	94	97	The prepubertal group had a significantly higher mean PI (6.5 ± 1.57) than the pubertal group (3.2 ± 0.97).
Golestani, 2008, Iran	-	-	-	-	-	-	No significant differences in mean PI were detected between prepubertal girls (1.65 ± 0.29), pubertal girls before menarche (1.64 ± 0.44) and post menarche (1.47 ± 0.25).
Battaglia, 2005, Italy	3.00	-	-	-	-	-	No significant differences in mean PI were detected between girls with normal ovaries (3.0 ± 0.9) and those with polycystic-like ovaries (2.7 ± 0.7). PI was inversely correlated with the LH peak after the GnRH stimulation test.
Battaglia, 2003, Italy	2.50	94	96	88	98	96	PI was inversely correlated with FSH, LH and estradiol plasma concentrations. The presence of low PI was more accurate than uterine volume and endometrial echo to detect CPP.
Battaglia, 2002, Italy	2.50	86	100	86	100	89	Girls with pubertal response to GnRH had a significantly lower mean PI (2.29 ± 0.19) than those with prepubertal response (3.28 ± 0.37). PI was more accurate than uterine volume and endometrial echo at detecting CPP. PI was inversely correlated with both LH peak and LH/FSH ratio after the GnRH stimulation test.
Battaglia, 2002, Italy	-	-	-	-	-	-	Doppler analysis showed elevated resistances within the uterine arteries (mean PI > 3.0) in girls with isolated premature pubarche.
Zierenen, 2001, Belgium	-	-	-	-	-	-	Doppler signal of the uterine arteries displayed three types of flow waves: — Type 1 (narrow systolic flow waves without diastolic flow) was observed in the majority of prepubertal girls, with a mean PI of 6.27 (range 3.5–8.0). — Type 2 (systolic flow waves with interrupted signal during diastole) was detected in five girls with Tanner breast score 1 and five girls with stages 2 or 3, with mean PI of 3.7 (range 2.5–5.0). — Type 3 (broad systolic flow waves with uninterrupted diastolic flow) was observed in post-menarche girls (n = 13) and in girls with Tanner breast stages 2 or 3 (n = 13), with mean PI of 2.0 (range 1.1–2.96). Negative correlation of PI with right ovarian volume, uterine transverse diameter, and uterine length was detected.
Laursen, 1996, Denmark	-	-	-	-	-	-	The PI was similar in Tanner breast stage 1 and 2 (only seven girls in this group), with median of 4.7 (2.7–8.3) and 6.1 (3.0–7.8), respectively. The PI decreased in stage 3 to 2.6 (1.8–8.4) and remained low in stage 4, with median of 2.8 (1.2–7.9), followed by an increase in stage 5 to 3.7 (1.1–6.3). In post-menarche girls, the PI correlated significantly with increasing years after menarche.

^aPublished in conference annals.

DISCUSSION

We performed a scoping review to map the existing literature and to synthesize research evidence about Doppler ultrasound of the uterine arteries for the diagnosis of puberty in girls. Ten articles examined this method in a population of healthy girls at different pubertal stages or those with signs of sexual precocity. Five studies showed that uterine artery PI detected puberty onset with a high accuracy. Additionally, the overwhelming majority of the studies described significant changes in the pattern of uterine artery flow with the progression of puberty. Only one article did not find Doppler ultrasound useful in this setting.

The size and morphology of the uterus and ovaries are relatively stable during childhood, and the uterine fundus and cervix have a similar width (29). During puberty, the uterus increases progressively in size, becoming wider than the cervix, ovarian volume also increases, and multiple cysts can be seen during each menstrual cycle (30,31). Ovarian volume and the quantity of large follicles are generally inferior markers of puberty onset compared with uterine parameters (11,32). On the other hand, a recent systematic review and meta-analysis of 13 studies found that girls with CPP had significantly greater uterine and ovarian measurements, and a uterine length greater than 3.20 cm was a reliable marker to differentiate CPP from IPT with a diagnostic odds ratio of 19.62 and an area under the curve of 0.820 (33). However, the PI was not evaluated in this meta-analysis. Based on the studies identified in our scoping review, the vascular flow pattern in the uterine arteries changes with the growing uterus during pubertal development. There is a decline in vascular resistance with the onset of puberty, expressed by the significantly lower PI at this stage, and finally, a further increase in impedance at the end of puberty, probably by complete uterine angiogenesis.

The cutoff point for uterine artery PI to identify the onset of puberty varies between 2.5 and 5.0 in the literature. This can be explained by differences in the inclusion criteria across studies (only healthy girls vs. girls with physiological puberty or precocious puberty) and by the different reference tests used for defining pubertal onset. Furthermore, the ultrasound examination is operator-dependent, and its outcome can be influenced by the experience of the radiologist. Four studies mention that an experienced radiologist performed the examinations, and in only two articles were the intra- or interobserver variability of the PI measures assessed (19,20).

Finally, the cutoff point is generally given by the optimal cut-point when equal weight is given to sensitivity and specificity (34). In clinical practice, a higher sensitivity of the PI may be more important for the evaluation of a girl with a suspected pubertal disorder.

Several factors, such as genetics, epigenetics, and lifestyle, are implicated in the onset and completion of puberty (35). The age at puberty onset varies greatly between different ethnic populations (36). Studies in the United States using data from the Third National Health and Nutrition Examination Survey showed that non-Hispanic black girls on average enter puberty first, followed by Mexican American and then non-Hispanic white girls, and non-Hispanic black girls had menarche at a substantially younger age (37,38). Socioeconomic inequalities might also account for important variations in the timing of puberty within and among countries (39). As an example, in some Asian, African, and South American countries, girls living in privileged conditions also show differences in average menarcheal age as compared with those living in underprivileged conditions (39). Our scoping review included studies from five countries: three developed economies in Europe, one developing country in Latin America, and one developing country on the Asian continent. Overall, our results showed that Doppler ultrasound performs well in girls of different backgrounds. Due to the well-recognized distinct ethnic and socioeconomic influences on pubertal development, it is important to investigate the accuracy of Doppler ultrasound in each population. In studies that included healthy girls, the mean age of girls with a Tanner breast score of 2 was 9.7 years in the Danish study (24), that of initial puberty was 10.8 in the Iranian study (22), that of girls in physiological puberty was 10.5 years in the most recent Italian study (20), and that of thelarche was 10.2 years in the Brazilian study (19).

Some limitations of our scoping review must be taken into account. First, the studied population is heterogeneous in relation to both the presence and absence of signs of sexual precocity as well as in the average age of the participants. Nevertheless, scoping reviews are of particular use when a body of literature exhibits a large, complex, or heterogeneous nature not amenable to a more precise systematic review (40). Second, the sample comprises girls from only five countries, which limits the external validity of the findings. However, the value of scoping reviews in evidence-based practice is the examination of a broader area to identify gaps in the research knowledge base (41). Third, only five studies reported measures of diagnostic

accuracy of the PI. These limitations notwithstanding, we believe we were able to effectively find and summarize the current evidence on the accuracy of uterine artery evaluation in girls.

In conclusion, Doppler assessment of the uterine arteries with PI calculation is a useful noninvasive tool in the differential diagnosis of secondary sexual characteristic onset in girls. Therefore, this parameter should be considered in the diagnostic approach to pubertal disorders. Given the paucity of data on a broader population, future studies following the guidelines for validation of diagnostic methods should be conducted to evaluate the uterine artery PI in girls at different ages and pubertal stages.

REFERENCES

1. Cheuiche A.V., da Silveira L.G., de Paula L.C.P, Lucena I.R.S & Silveiro S.P. Diagnosis and management of precocious sexual maturation: an updated review. *Eur. J. Pediatr.* 180, 3073–3087. DOI: 10.1007/s00431-021-04022-1 (2021).
2. Marshall W.A. & Tanner J.M. Variations in pattern of puberal changes in girls. *Arch. Dis. Child.* 44, 291–303 (1969).
3. Latronico A.C., Brito V.N. & Carel J.C. Causes, diagnosis, and treatment of central precocious puberty. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 4, 265–274. DOI: 10.1016/S2213-8587(15)00380-0 (2016).
4. Brito V.N., *et al.* Central precocious puberty: revisiting the diagnosis and therapeutic management. *Arch. Endocrinol. Metab.* 60, 163–172. DOI: 10.1590/2359-3997000000144 (2016).
5. Kaplowitz P. & Bloch C. Evaluation and referral of children with signs of early puberty. *Pediatrics.* 137, e20153732. DOI: 10.1542/peds.2015-3732 (2016).
6. Asăvoaie C., Fufezan O. & Coșarcă M. Ovarian and uterine ultrasonography in pediatric patients. Pictorial essay. *Med. Ultrason.* 16, 160–167. DOI: 10.11152/mu.201.3.2066.162.ca1of2 (2014).
7. Wen X., Wen D., Zhang H., Zhang H. & Yang Y. Observational study pelvic ultrasound a useful tool in the diagnosis and differentiation of precocious puberty in Chinese girls. *Medicine.* 97, e0092. DOI: 10.1097/MD.0000000000010092 (2018).
8. Binay C., Simsek E. & Bal C. The correlation between GnRH stimulation testing and obstetric ultrasonographic parameters in precocious puberty. *J. Pediatr. Endocrinol. Metab.* 27, 1193–1199. DOI: 10.1515/jpem-2013-0363 (2014).
9. Kılıç A., *et al.* Clinical and laboratory characteristics of children referred for early puberty: preponderance in 7-8 years of age. *J. Clin. Res. Pediatr. Endocrinol.* 4, 208–212. DOI: 10.4274/jcrpe.736 (2012).
10. Lee S.H., Joo E.Y., Lee J.E., Jun Y.H. & Kim M.Y. The diagnostic value of pelvic ultrasound in girls with central precocious puberty. *Chonnam Med. J.* 52, 70–74. DOI: 10.4068/cmj.2016.52.1.70 (2016).

11. Yu J., Shin H.Y., Lee S.H., Kim Y.S. & Kim J.H. Usefulness of pelvic ultrasonography for the diagnosis of central precocious puberty in girls. *Korean J. Pediatr.* 58, 294–300. DOI: 10.3345/kjp.2015.58.8.294 (2015).
12. Eksioglu A.S., *et al.* Value of pelvic sonography in the diagnosis of various forms of precocious puberty in girls. *J. Clin. Ultrasound.* 41, 84–93. DOI: 10.1002/jcu.22004 (2013).
13. Sathasivam A., Rosenberg H.K., Shapiro S., Wang H. & Rapaport R. Pelvic ultrasonography in the evaluation of central precocious puberty: comparison with leuprolide stimulation test. *J. Pediatr.* 159, 490–495. DOI: 10.1016/j.jpeds.2011.02.032 (2011).
14. Long M.G., Boulton J.E., Hanson M.E. & Begent R.H. Doppler time velocity waveform studies of the uterine artery and uterus. *Br. J. Obstet. Gynaecol.* 96, 588–593. DOI: 10.1111/j.1471-0528.1989.tb03261.x (1989).
15. Perrot-Applanat M., Groyer-Picard M.T., Garcia E., Lorenzo F. & Milgrom E. Immunocytochemical demonstration of estrogen and progesterone receptors in muscle cells of uterine arteries in rabbits and humans. *Endocrinology.* 123, 1511–1519. DOI: 10.1210/endo-123-3-1511 (1988).
16. de Ziegler D., Bessis R. & Frydman R. Vascular resistance of uterine arteries: physiological effects of estradiol and progesterone. *Fertil. Steril.* 55, 775–779 (1991).
17. Tricco A.C., *et al.* PRISMA Extension for Scoping Reviews (PRISMA-ScR): Checklist and Explanation. *Ann. Intern. Med.* 169, 467–473. DOI: 10.7326/M18-0850 (2018).
18. OSF Registries: <https://osf.io/cxn24> (2021).
19. Cheuiche A.V., *et al.* Accuracy of Doppler assessment of the uterine arteries in healthy girls for the diagnosis of pubertal onset. *Endocrine.* 76, 172-178. DOI: 10.1007/s12020-021-02948-y (2022).
20. Paesano P.L., *et al.* Validation of an accurate and noninvasive tool to exclude female precocious puberty: pelvic uUltrasound with uterine artery pulsatility index. *AJR Am. J. Roentgenol.* 213, 451–457. DOI: 10.2214/AJR.18.19875 (2019).

21. Paesano P.L., *et al.* New chances in the diagnosis of female puberty: A cut off for the uterine artery pulsatility index. *Pediatr. Radiol.* 42, S484. DOI: 10.1007/s00247-012-2383-5 (2012).
22. Golestani R., Sheikhvatan M., Behpour A.M., Mehdizadeh M. & Hajjashrafi A.A. Relationship between uterine and ovarian arterial blood flow measured by Doppler sonography at different stages of puberty. *Taiwan. J. Obstet. Gynecol.* 47, 62–65. DOI: 10.1016/S1028-4559(08)60056-X (2008).
23. Battaglia C., *et al.* Female precocious puberty, obesity and polycystic-like ovaries. *Ultrasound Obstet. Gynecol.* 26, 651–657. DOI: 10.1002/uog.2596 (2005).
24. Mosfeldt Laursen E., Holm K., Brocks V., Jarden M. & Müller J. Doppler assessment of flow velocity in the uterine artery during pubertal maturation. *Ultrasound Obstet. Gynecol.* 8, 341–345. DOI: 10.1046/j.1469-0705.1996.08050341.x (1996).
25. Battaglia C., *et al.* Pelvic ultrasound and color Doppler findings in different isosexual precocities. *Ultrasound Obstet. Gynecol.* 22, 277–283. DOI: 10.1002/uog.154 (2003).
26. Battaglia C., *et al.* Pelvic sonography and uterine artery color Doppler analysis in the diagnosis of female precocious puberty. *Ultrasound. Obstet. Gynecol.* 19, 386–391. DOI: 10.1046/j.1469-0705.2002.00669.x (2002).
27. Battaglia C., *et al.* Isolated premature pubarche: ultrasonographic and color Doppler analysis--a longitudinal study. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 87, 3148-3154. DOI: 10.1210/jcem.87.7.8632 (2002).
28. Ziereisen F., Heinrichs C., Dufour D., Saerens M. & Avni E.F. The role of Doppler evaluation of the uterine artery in girls around puberty. *Pediatr. Radiol.* 31, 712–719. DOI: 10.1007/s002470100463 (2001).
29. Ziereisen F., Guissard G., Damry N. & Avni E.F. Sonographic imaging of the paediatric female pelvis. *Eur. Radiol.* 15, 1296–1309. DOI: 10.1007/s00330-005-2648-6 (2005).
30. de Vries L. & Phillip M. Role of pelvic ultrasound in girls with precocious puberty. *Horm. Res. Paediatr.* 75:148–152. DOI 10.1159/000323361 (2011).

31. Deslandes A., Pannucio C., Parasivam S., Balogh M. & Short A. How to perform a gynaecological ultrasound in the paediatric or adolescent patient. *Australas. J. Ultrasound Med.* 23, 10–21. DOI: 10.1002/ajum.12200 (2020).
32. de Vries L., Horev G., Schwartz M. & Phillip M. Ultrasonographic and clinical parameters for early differentiation between precocious puberty and premature thelarche. *Eur. J. Endocrinol.* 154, 891–898. DOI: 10.1530/eje.1.02151 (2006).
33. Nguyen N.N., *et al.* Diagnostic accuracy of female pelvic ultrasonography in differentiating precocious puberty from premature thelarche: A systematic review and meta-analysis. *Front. Endocrinol. (Lausanne)*. 12, 735875. DOI: 10.3389/fendo.2021.735875 (2021).
34. Lai C.Y., Tian L. & Schisterman E.F. Exact confidence interval estimation for the Youden index and its corresponding optimal cut-point. *Comput. Stat. Data Anal.* 56, 1103–1114. DOI: 10.1016/j.csda.2010.11.023 (2012).
35. Livadas S. & Chrousos G.P. Molecular and environmental mechanisms regulating puberty initiation: an integrated approach. *Front. Endocrinol. (Lausanne)*. 10, 828. DOI: 10.3389/fendo.2019.00828 (2019).
36. Abreu A.P. & Kaiser U.B. Pubertal development and regulation. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 4, 254–264. DOI: 10.1016/S2213-8587(15)00418-0 (2016).
37. Wu T., Mendola P. & Buck G.M. Ethnic differences in the presence of secondary sex characteristics and menarche among US girls: the Third National Health and Nutrition Examination Survey, 1988-1994. *Pediatrics.* 110, 752–757. DOI: 10.1542/peds.110.4.752 (2002).
38. Chumlea W.C., *et al.* Age at menarche and racial comparisons in US girls. *Pediatrics.* 111, 110–113. DOI: 10.1542/peds.111.1.110 (2003).
39. Parent A.S, *et al.* The timing of normal puberty and the age limits of sexual precocity: variations around the world, secular trends, and changes after migration. *Endocr. Rev.* 24, 668–693. DOI: 10.1210/er.2002-0019 (2003).
40. Peters M.D., *et al.* Guidance for conducting systematic scoping reviews. *Int. J. Evid. Based Healthc.* 13, 141–146. DOI: 10.1097/XEB.0000000000000050 (2015).

CONSIDERAÇÕES FINAIS

Nessa tese, inicialmente foi realizada revisão de escopo da literatura para descrever os estudos existentes na literatura que avaliaram o uso de US com Doppler de artérias uterinas para detecção de puberdade. Identificamos um número ainda reduzido de trabalhos publicados, mas que de forma geral apresentaram resultado positivo sobre a utilidade dessa ferramenta.

Nós desenvolvemos um modelo de predição de elevada acurácia utilizando inteligência artificial para auxiliar no diagnóstico diferencial de surgimento precoce de caracteres sexuais secundários em meninas. Esse modelo incluiu três variáveis obtidas de forma não invasiva: o valor do índice de pulsatilidade, calculado com o uso do Doppler uterino, o volume ovariano e o estadiamento de Tanner de mamas.

Finalmente, o resultado do estudo de coorte mostrou um grande potencial para o uso do índice de pulsatilidade como ferramenta auxiliar altamente específica, em conjunto com as informações clínicas, no monitoramento do tratamento com agonistas de GnRH em meninas com puberdade precoce e rapidamente progressiva.

Em conclusão, nós demonstramos que a ultrassonografia com Doppler com cálculo do índice de pulsatilidade tem importante valor diagnóstico e no monitoramento do tratamento em meninas com puberdade precoce central. Acreditamos que essa tese venha a contribuir para o conhecimento sobre a utilidade no Doppler de artérias uterinas na detecção de puberdade, no diagnóstico diferencial de surgimento de caracteres sexuais secundários e no acompanhamento do tratamento com agonistas do GnRH em meninas com puberdade precoce central e puberdade rapidamente progressiva.