

CENTRO UNIVERSITÁRIO SÃO CAMILO
Mestrado Profissional em Nutrição do Nascimento à Adolescência

Fabiana Neves Figueiredo

**AVALIAÇÃO DO ESTADO NUTRICIONAL, CONSUMO ALIMENTAR E
QUALIDADE DE VIDA EM MENINAS BRASILEIRAS PORTADORAS DE
PUBERDADE PRECOCE CENTRAL EM TRATAMENTO COM ACETATO DE
LEUPRORRELINA DURANTE A PANDEMIA DE COVID-19.**

São Paulo

2022

Fabiana Neves Figueiredo

**AVALIAÇÃO DO ESTADO NUTRICIONAL, CONSUMO ALIMENTAR E
QUALIDADE DE VIDA EM MENINAS BRASILEIRAS PORTADORAS DE
PUBERDADE PRECOCE CENTRAL EM TRATAMENTO COM ACETATO DE
LEUPRORRELINA DURANTE A PANDEMIA DE COVID-19.**

Dissertação apresentada ao Curso de Mestrado em Nutrição do nascimento à adolescência do Centro Universitário São Camilo, orientado pelo Profº Dr. Guido de Paula Colares Neto e co-orientado pela Profª Drª Aline De Piano Ganen, como requisito parcial para obtenção do título de Mestre em Nutrição.

São Paulo

2022

Ficha catalográfica elaborada pela Biblioteca Padre Inocente Radrizzani

Figueiredo, Fabiana Neves

Avaliação do estado nutricional, consumo alimentar e qualidade de vida em meninas brasileiras portadoras de puberdade precoce central em tratamento com acetato de leuprorelina durante a pandemia de covid-19 / Fabiana Neves Figueiredo. -- São Paulo: Centro Universitário São Camilo, 2022.

79 p.

Orientação de Guido de Paula Colares Neto.

Trabalho de Conclusão de Curso de Mestrado em Nutrição do Nascimento à Adolescência (Pós Graduação), Centro Universitário São Camilo, 2022.

1. Covid-19 2. Ingestão de alimentos 3. Leuprolida 4. Puberdade precoce 5. Qualidade de vida I. Colares Neto, Guido de Paula II. Centro Universitário São Camilo III. Título

CDD: 613.2

Fabiana Neves Figueiredo

**AVALIAÇÃO DO ESTADO NUTRICIONAL, CONSUMO ALIMENTAR E
QUALIDADE DE VIDA EM MENINAS BRASILEIRAS PORTADORAS DE
PUBERDADE PRECOCE CENTRAL EM TRATAMENTO COM ACETATO DE
LEUPRORRELINA DURANTE A PANDEMIA DE COVID-19.**

São Paulo, _____ de _____ de 2022.

Professor Orientador (Prof^o Dr. Guido de Paula Colares Neto)

Professor Examinador

São Paulo

2022

Dedico esse projeto aos meus professores Dr. Guido de Paula Colares Neto e Dra. Aline de Piano Ganen, por todos os ensinamentos e serenidade durante toda a minha pesquisa. Dedico a todos os envolvidos, pacientes e colaboradores, do Ambulatório de Endocrinologia Pediátrica do Hospital Darcy Vargas e da Unidade de Assistência Médica Ambulatorial Especialidades (AMAE) Vila Constância, por todo acolhimento e comprometimento. Dedico também a minha família por serem a minha base de amor.

AGRADECIMENTOS

Agradeço a Deus por toda saúde e serenidade nesta caminhada.

Agradeço aos meus pais por tudo o que me foi dado, sem nunca ter que pedi.

Agradeço a minha família por todo apoio e amor diariamente compartilhado.

Agradeço, ao meu Marido Maurício por toda admiração, incentivo e por todos os aplausos em cada passo concluído desta pesquisa.

Agradeço ao meu orientador Dr. Guido de Paula Colares Neto pela escuta ativa, dedicação, positividade e por todo comprometimento com o meu aprendizado durante toda a minha pesquisa.

Agradeço a minha co-orientadora Dra. Aline de Piano Ganen por todo carinho, incentivo e contribuição ao meu aprendizado.

Agradeço, as professoras integrantes da minha banca pelas ricas sugestões que foram fundamentais para minha pesquisa.

Agradeço ao Centro Universitário São Camilo pela excelência de ensino.

Agradeço a todos os envolvidos, pacientes e colaboradores, do Ambulatório de Endocrinologia Pediátrica do Hospital Darcy Vargas e da Unidade de Assistência Médica Ambulatorial Especialidades (AMAE) Vila Constância, por todo acolhimento e comprometimento.

Agradeço a todos os responsáveis e crianças que gentilmente me acolheram e participaram com alegria desta pesquisa.

Agradeço a todos que contribuíram de alguma forma, para este momento acontecer.

Muito Obrigada,

Que Deus abençoe ricamente a todos, vocês!

RESUMO

OBJETIVO: Avaliar as mudanças no estado nutricional, consumo alimentar e qualidade de vida de meninas brasileiras portadoras de puberdade precoce central (PPC) em tratamento com acetato de leuprorrelina durante a pandemia de COVID-19. **MÉTODO:** Estudo transversal com 59 meninas, com idade entre cinco e doze anos, portadoras de PPC, em uso regular do acetato de leuprorrelina, acompanhadas em ambulatórios de endocrinologia pediátrica em serviço público no estado de São Paulo. Realizou-se a coleta de dados de prontuários e aplicação de questionário de frequência alimentar (QFCA), e escala de avaliação de qualidade de vida (AUQEI), de maio a dezembro de 2021 durante a pandemia de COVID-19. Para a análise qualitativa do consumo alimentar no QFCA foram utilizados marcadores de alimentos considerados saudáveis (feijão, frutas, verduras e legumes) e não saudáveis (hambúrgueres, bebidas adoçadas, ultraprocessados e guloseimas) pelo Ministério da Saúde e a quantificação pelo método do escore de Fornés. **RESULTADOS:** mediana da idade estudada foi 9 anos e da telarca foi 7 anos. Já a mediana da idade de início do tratamento foi 8,2 anos e a média de duração foi $16,8 \pm 12,3$ meses. Notou-se que 78% das pacientes apresentaram estatura adequada para a idade e sexo, entretanto 50,8% estavam acima do seu canal familiar. Além disso, 61% das pacientes estavam com sobrepeso ou obesidade. Durante o tratamento, 31 (52,5%) pacientes diminuíram e 28 (47,5%) aumentaram o seu escore Z de IMC, em que 69,5% mantiveram a classificação inicial do IMC. Verificou-se que o grupo de pacientes que diminuiu o escore Z de IMC apresentou maiores valores do escore para alimentos saudáveis ($p=0,02$), incluindo frutas frescas ($p=0,04$) e verduras e legumes ($p=0,01$), comparado ao grupo com aumento do escore Z de IMC. Houve uma correlação negativa entre a variação do escore Z de IMC e o escore para alimentos saudáveis ($p=0,02$), incluindo frutas frescas ($p=0,02$) e verduras e legumes ($p=0,02$). Boa qualidade de vida foi detectada em 44 (74,6%) pacientes. Não houve correlação entre o escore de qualidade de vida e a variação do escore Z de IMC durante o tratamento, bem como não foi observada diferença neste escore entre os grupos com redução e aumento do escore Z de IMC. **CONCLUSÃO:** maior consumo de alimentos saudáveis, como frutas, legumes e verduras correlacionou-se com uma diminuição

no escore Z de IMC, o que pode sugerir a influência dietética no equilíbrio do balanço energético deste grupo de pacientes portadoras de PPC em uso de acetato de leuprorelina. Além disso, a qualidade de vida não se associou ao estado nutricional das pacientes, o que pode sugerir a influência de outros fatores psicossociais neste resultado.

Palavras-chave: Puberdade precoce. Leuprolida. Consumo alimentar. Qualidade de vida. COVID-19.

ABSTRACT

Objective: to assess the nutritional status, food consumption, and quality of life of Brazilian girls diagnosed with central precocious puberty (CPP) in treatment with leuprolide acetate during the COVID-19 pandemic. **Method:** cross-sectional study was conducted at pediatric endocrinology clinics in São Paulo, Brazil. It included 59 girls aged between five and twelve years, with CPP, in regular use of leuprolide acetate. Data collection from medical records and application of a food frequency questionnaire (QFCA), and a quality of life assessment scale (AUQEI) were carried out from May to December 2021 during the coronavirus pandemic. COVID-19. The qualitative analysis of the QFCA considered the healthy food consumption markers (beans, fruits, vegetables, and vegetables) and unhealthy food consumption markers (hamburgers, sweetened drinks, ultra-processed foods, and sweets). The quantification analysis used the Fornés food consumption score. **Results:** median age was nine years, and the median age of the thelarche was seven years. The median age at treatment onset was 8.2 years, and the mean duration of treatment was 16.8 ± 12.3 months. 78% of the patients had adequate height for their age and sex. However, 50.8% were above their family growth channel. In addition, 61% of patients were overweight or obese. 31 (52.5%) patients decreased their BMI Z-score during treatment, and 28 (47.5%) increased it. 69.5% of patients maintained their initial BMI classification. The group of patients who decreased their BMI Z-score had higher score values for healthy food consumption markers ($p=0.02$), including fresh fruits ($p=0.04$) and vegetables ($p=0.01$), compared to the group with increased BMI Z-score. There was a negative correlation between the BMI Z-score change and the score for healthy food consumption markers ($p=0.02$), including fresh fruits ($p=0.02$) and vegetables ($p=0.02$). 44 (74.6%) patients were diagnosed with good quality of life. There was no correlation between the quality of life score and the BMI Z-score change during treatment. No difference was found in the quality of life score between the groups with reduced and increased BMI Z-scores. **Conclusion:** higher consumption of healthy foods, such as fruits and vegetables, was correlated with a decrease in the BMI Z-score, suggesting a dietary influence on the energy balance in this group of patients with CPP using leuprolide acetate.

In addition, quality of life showed no correlation with the nutritional status, suggesting the influence of other psychosocial factors on this result.

Keywords: Precocious puberty. Leuprolide. Food consumption. Quality of life. COVID-19.

LISTA DE FIGURAS E GRÁFICOS

Figura 1 – Eixo hipotálamo-hipófise-gonadal (HHG).....	18
Figura 2 – Estágios de Marshall e Tanner para meninas.....	19
Figura 3 – Hipóteses que ligam obesidade, resistência à insulina e secreção de adipocina ao período do desenvolvimento da puberdade.....	25

LISTA DE TABELAS

MATERIAIS E MÉTODOS

Tabela 1 - Classificação do estado nutricional.....	36
--	----

RESULTADOS

Tabela 1 - Dados Demográficos e Clínicos da população estudada.....	48
--	----

Tabela 2 - Avaliação do Escore referente aos grupos alimentares em portadoras de puberdade precoce central, segundo a diminuição e o aumento do escore Z de IMC, durante o tratamento com acetato de leuprorrelina na pandemia de COVID-19.....	49
--	----

Tabela 3 - Correlação do Escore referente aos grupos alimentares com a variação do escore Z de IMC em portadoras de puberdade precoce central, durante o tratamento com acetato de leuprorrelina, na pandemia de COVID-19.	49
--	----

LISTA DE SIGLAS

AMAE	Unidade de Assistência Médica Ambulatorial Especialidades
AUQEI	Autoquestionnaire Qualité de Vie Enfant Imagé
DDT	Diclorodifeniltricloroetano
DHEA	Andrógeno adrenal dehidroepiandrosterona
DHEAS	Sulfato éster dehidroepiandrosterona sulfato
GLHS	Globulina de ligação ao hormônio sexual
GNRH	Hormônio liberador de gonadotrofina
GNRH1	Gonadotropin releasing hormone 1
aGNRH	Análogo sintético do hormônio liberador de gonadotrofina
GNRHR	Gonadotropin releasing hormone receptor
HAC	Hiperplasia adrenal congênita
HHG	Hipotálamo-hipófise-gonadal
IMC	Índice de massa corporal
KISS1R	KISS1 receptor
LH	Hormônio luteinizante
MKRN3	Makorin ring finger protein 3
OMS	Organização Mundial de Saúde
PPC	Puberdade Precoce Central
PPP	Puberdade Precoce Periférica
QFCA	Questionário de Frequência do Consumo Alimentar
QV	Qualidade de Vida
SHBG	Hormone-binding globulin
TAC3	Tachykinin precursor 3
TACR3	Tachykinin receptor 3
TALE	Termo Assentimento Livre e Esclarecido
TCLE	Termo de Consentimento Livre e Esclarecido

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO	15
2 REFERENCIAL TEÓRICO.....	17
3 JUSTIFICATIVA.....	31
4 OBJETIVOS.....	32
4.1 Objetivos gerais	32
4.2 Objetivos específicos	32
5 MATERIAIS E MÉTODOS	33
5.1 Aspectos éticos.....	33
5.2 Tipo de Pesquisa	33
5.3 Local de Pesquisa.....	33
5.4 Amostra.....	34
5.4.1 Critérios de inclusão.....	34
5.4.2 Critérios de exclusão.....	35
5.5 Coleta de dados	35
5.5.1 Variáveis demográficas e clínicas.....	35
5.5.2 Variáveis antropométricas.....	36
5.5.3 Avaliação das características do consumo alimentar.....	37
5.5.4 Avaliação das características da qualidade de vida.....	38
5.6 Análise estatística	38
6 RESULTADOS E DISCUSSÃO.....	40
7 CONCLUSÃO.....	56
REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	57
APÊNDICES	64
ANEXOS	72

1. INTRODUÇÃO

A puberdade, período de transição entre a infância e a fase adulta, caracteriza-se por alterações endócrinas, que resultam na maturação sexual e no desenvolvimento da capacidade reprodutiva do indivíduo (AHMED; ONG; DUNGER, 2009; MARSHALL; TANNER, 1969).

O início da puberdade é marcado pela reativação do eixo hipotálamo-hipófise-gonadal, propiciando o aumento da amplitude e frequência dos pulsos do hormônio secretor de gonadotrofinas (GnRH) por neurônios hipotalâmicos após um período de relativa supressão hormonal durante a infância (LATRONICO; BRITO; CAREL, 2016; MACEDO et al., 2014). O GnRH estimula a liberação hipofisária do hormônio luteinizante (LH) e do hormônio folículo-estimulante (FSH), os quais são necessários à gametogênese e à esteroidogênese nos ovários e testículos (PALMERT; BOEPPLE, 2001).

Um fator associado ao início da puberdade é o estado nutricional. A ativação precoce do eixo gonadal (hipotálamo-hipófise-gônadas) parece estar relacionada à fisiologia da obesidade devido à resistência insulínica, ao hiperandrogenismo decorrente do estímulo das citocinas pró-inflamatórias e à leptina por ação hipotalâmica (GORDON-LARSEN; LI et al., 2017; BLANK et al., 2009). A leptina estimula a secreção central pulsátil de gonadotrofinas, além de se ligar a receptores nos neurônios secretores de GnRH (LI et al., 2017; BLANK et al., 2009; MAKKI; FROGUEL; WOLOWCZUK, 2013; BURT SOLORZANO; MCCARTNEY, 2010). O aumento dos níveis de estrógenos livres em indivíduos obesos parece ocorrer por diminuição dos níveis de proteína ligadora do hormônio sexual do fígado (SHBG), causada pela resistência à insulina. O declínio pré-puberal dos níveis de SHBG estão sendo associados a sinais que refletem o aumento da adiposidade e inflamação, e níveis mais baixos de SHBG a partir dos 5 anos foram associados à puberdade mais precoce, especialmente em meninas (PINKNEY et al., 2014). Assim, há o consequente estímulo à produção hormonal gonadal e ao desenvolvimento de mamas em meninas (telarca) (LI et al., 2017; BLANK et al., 2009; MAKKI; FROGUEL; WOLOWCZUK, 2013).

A telarca é o primeiro sinal dos caracteres sexuais secundários presentes em meninas púberes (AHMED; ONG; DUNGER, 2009; MARSHALL; TANNER,

1969). Na puberdade precoce central (PPC), há a surgimento prematuro desta característica por ativação precoce do eixo gonadal antes dos 8 anos nas meninas (CAREL et al.,2009). Os exames laboratoriais (dosagem de gonadotrofinas e esteróides sexuais) e de imagem (radiografia de idade óssea, ultrassom pélvico e ressonância de hipófise) auxiliam na confirmação da suspeita clínica de PPC (LATRONICO; BRITO; CAREL, 2016; MACEDO et al.,2014; CAREL; LEGER, 2008).

O acetato de leuprorrelina é um fármaco, análogo sintético do hormônio liberador de gonadotrofina (aGnRH) e é considerado um agonista do GnRH. Atua como fármaco antagonista, produzindo um efeito inicial estimulatório sobre a hipófise (efeito *flare-up*), mas, posteriormente à indução, há a dessensibilização das células gonadotróficas por redução no número de receptores de GnRH na membrana celular (efeito *down-regulation*) (EPPIG, 2001). Desta forma, ele inibe a ativação do eixo gonadal e conseqüentemente, a produção de hormônios sexuais.

Este fármaco é utilizado em crianças para suprimir a produção de hormônios sexuais em portadores de PPC. Conseqüentemente, retardando a maturação esquelética por bloqueio da produção estrogênica, o que permite um tempo adequado para o crescimento longitudinal e minimiza o risco de baixa estatura na fase adulta (ANTONIAZZI; ZAMBONI, 2004).

A relação entre os aGnRH e a mudança de composição corporal com o aumento no índice de massa corporal (IMC) em meninas com PPC foi descrita anteriormente. No entanto, a literatura existente não elucida a influência do consumo alimentar e da qualidade de vida nas mudanças antropométricas durante o tratamento com aGnRH (LI et al.,2017), tampouco na pandemia de COVID-19, momento em que estudos relataram um aumento significativo de casos de puberdade precoce em meninas (STAGI et al., 2020; VERZANI et al., 2021; STREET et al., 2021).

2. REFERENCIAL TEÓRICO

2.1 PUBERDADE

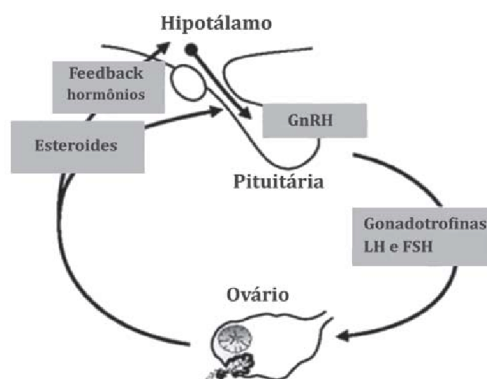
2.1.2 Conceito

A puberdade, período de transição entre a infância e a fase adulta, caracteriza-se por alterações endócrinas, que resultam na maturação sexual e no desenvolvimento da capacidade reprodutiva do indivíduo (AHMED; ONG; DUNGER, 2009; MARSHALL; TANNER, 1969). Este período faz parte da adolescência, a qual apresenta rápido crescimento somático, desenvolvimento do cérebro, maturação final de sistemas de múltiplos órgãos e grandes mudanças no sistema nervoso central e no comportamento psicossocial (PATTON; VINER, 2007).

A idade de início da puberdade difere entre os indivíduos, de diferentes etnias e populações e entre os sexos. Em meninas, os primeiros sinais de puberdade são detectados entre 8 e 13 anos, enquanto, em meninos, o início puberal acontece entre 9 e 14 anos (ABREU; KAISER, 2016).

2.1.3 Desenvolvimento fisiológico puberal

O início fisiológico da puberdade é marcado pela reativação do eixo hipotálamo-hipófise-gonadal (HHG) (**Figura 1**), propiciando o aumento da amplitude e frequência dos pulsos do hormônio secretor de gonadotrofinas (GnRH) por neurônios hipotalâmicos após um período de relativa supressão hormonal durante a infância (LATRONICO; BRITO; CAREL, 2016; MACEDO et al., 2014). O GnRH estimula a liberação hipofisária do hormônio luteinizante (LH) e do hormônio folículo-estimulante (FSH), os quais são necessários à gametogênese e à esteroidogênese nos ovários e testículos (PALMERT; BOEPPLE, 2001).

Figura 1.Eixo hipotálamo-hipófise-gonadal

Fonte: PARDINI, 2014.

Após o nascimento, há o aumento progressivo dos hormônios do eixo hipotálamo-hipófise-gonadal (HHG) em ambos os sexos, o que caracteriza a “mini-puberdade”. Ela inicia com uma semana de vida, em média, e termina aos seis meses de idade em meninos e aos dois anos em meninas. Este período de ativação do eixo é importante para maturação dos folículos ovarianos nas meninas. Após este período, há inibição do eixo e a sua reativação ocorre na puberdade (PALMERT; BOEPPLE, 2001; ROGOL; ROEMMICH; CLARK, 2002).

Além da secreção hormonal e o desenvolvimento dos caracteres primários (ovários, útero e vagina), as mudanças corporais são sinais do surgimento da puberdade, com o desenvolvimento dos caracteres secundários (mamas, pelos pubianos e axilares, odor axilar e acne). No sexo feminino, o primeiro sinal de maturação sexual é o desenvolvimento das mamas ou telarca (ROGOL; ROEMMICH; CLARK, 2002).

A maturação puberal envolve a associação da adrenarca e da gonadarca. A adrenarca, processo de maturação gradual da zona reticular do córtex adrenal, é caracterizada pelo aumento gradual da produção do precursor andrógeno adrenal dehidroepiandrosterona (DHEA), e sulfato de dehidroepiandrosterona (SDHEA). O aumento destes hormônios adrenais propicia o surgimento de pêlos axilares e pubianos (pubarca) e a aceleração transitória do crescimento linear com maturação esquelética (NAKAMURA et al.,2009).











A reativação puberal através do eixo HHG caracteriza a gonadarca. A apresentação clínica deste processo em meninas ocorre pela telarca e, posteriormente, pela menarca, que é a ocorrência da primeira menstruação, no final da puberdade (WAN et al.,2012).

2.1.4 Avaliação da maturação sexual

Os estudos de Marshall e Tanner (1969), que classificaram a puberdade em cinco estágios em meninas e meninos com base nas mudanças somáticas dos caracteres secundários (mamas, pelos pubianos e desenvolvimento genital), tem sido utilizados para avaliar o desenvolvimento e avaliação da maturação sexual da puberdade (BERBEROGLU, 2009; ABREU; KAISER, 2016; MARSHALL; TANNER, 1969).

No sexo feminino, o desenvolvimento de broto mamário sob a aréola (telarca) representa o estágio M2 da escala de Tanner, o aumento do broto mamário além da areola caracteriza o estágio M3, o duplo contorno representa o estágio M4 e a mama completamente formada caracteriza o estágio M5 (**Figura 2**). O início do estirão pubertário com aumento da velocidade de crescimento ocorre no estágio M2, o pico do estirão ocorre em M3 e a menarca acontece em M4. A telarca pode ser seguida ou precedida pela pubarca (MARSHALL; TANNER, 1969). Inicialmente, os pêlos pubianos parecem claros, esparsos e retos, mas se tornarão grossos, grossos e escuros durante a puberdade (ROSENFELD, et al., 2009), conforme **Figura 2**:

Figura 2. Estágios de Marshall e Tanner para meninas

Mamas		
	M1 (mamas infantis)	Estádio de mamas pré-adolescentes. Há somente elevação das papilas.
	M2 (8-13 anos)	Estádio de broto mamário, com pequena elevação de mama e da papua e aumento do diâmetro da aréola.
	M3 (10-14 anos)	Crescimento da mama e da aréola parecendo uma pequena mama adulta. Não há separação dos contornos da mama e da aréola.
	M4 (11-15 anos)	Crescimento e projeção da aréola e da papua formando uma elevação acima do corpo da mama.
	M5 (13-18 anos)	Estádio adulto com projeção apenas da papua, pois a aréola retorna para o contorno geral da mama.
Pêlos		
	P1 (pré-adolescência)	Ausência de pêlos pubianos.
	P2 (9-14 anos)	Crescimento asperso de pêlos finos, longos discretamente pigmentados, lisos ou discretamente encaracolados ao longo dos grandes lábios.
	P3 (10-14 ^{1/2} anos)	Os pêlos tornam-se mais escuros, mais espessos e mais encaracolados, distribuindo-se na sínfise púbica.
	P4 (11-15 anos)	Pêlos do tipo adulto porém ainda em quantidade menor, não atingindo a superfície interna das coxas.
	P5 (12-16 ^{1/2} anos)	Pêlos adultos em tipo e quantidade, atingindo a superfície interna da coxa.

Fonte: MARSHALL; TANNER, 1969

A puberdade, geralmente, não é fisiológica quando há maturação sexual antes de oito anos em meninas acompanhada do aumento da velocidade de crescimento e da elevação das concentrações de esteroides sexuais. Sugere-se que o desenvolvimento precoce da puberdade deve ser considerado patológico com indicação de investigação (BERBEROGLU, 2009).

As meninas, comumente, tem o início da puberdade mais cedo, geralmente dois anos antes, quando comparadas aos meninos e são mais propensas a desenvolver a puberdade precoce central idiopática, enquanto os meninos são mais predispostos à puberdade atrasada idiopática (ABREU; KAISER, 2016).

2.2 PUBERDADE PRECOCE

2.2.1 Conceito

Em meninas, a puberdade precoce é caracterizada pelo surgimento prematuro das caracteres sexuais secundários (telarca e pubarca) antes dos oito anos de idade (ABREU; KAISER, 2016, CENSANI et al.,2019; VALADARES et al., 2019; CAREL; LEGER, 2008).

A puberdade precoce pode ser uma variante do desenvolvimento normal, como a telarca precoce isolada, ou pode ser atribuída a condições patológicas (ROHANI, 2012). Aproximadamente, 13 a 20,5% das meninas com telarca precoce isolada podem evoluir para a precocidade sexual completa (PASQUINO et al.,1995).

2.2.2 Epidemiologia

As taxas de prevalência e incidência, observadas em estudos populacionais de puberdade precoce, descrevem valores significativamente diferentes, entre os sexos. A incidência de precocidade sexual é estimada em 1: 5.000 a 1: 10.000 crianças, enquanto a proporção do sexo feminino para o sexo masculino é aproximadamente 10:1 (TEILMANN et al., 2005; HERMANGIDDENS et al.,1997).

2.2.3 Tipos

A puberdade precoce é denominada como puberdade precoce dependente de gonadotrofinas ou puberdade precoce central (PPC), quando é consequência da ativação prematura do eixo HHG, semelhante ao desenvolvimento fisiológico, porém em idade cronológica antecipada. Com menor prevalência, há a secreção de esteroides sexuais independente da ativação do eixo HHG, que caracteriza a puberdade precoce independente de gonadotrofinas ou puberdade precoce periférica (PPP) (MACEDO et al., 2014).

2.2.4 Etiologia

Irradiação do sistema nervoso central, tumor cerebral (hamartoma hipotalâmico), traumatismo craniano e distúrbios inflamatórios crônicos do cérebro são possíveis causas de PPC. Apesar disso, 95% das meninas portadoras de PPC não tem causa orgânica definida e são consideradas como formas idiopáticas (BRITO, 2016).

Já a PPP pode estar associada, com o início da pubarca, a cistos ovarianos autônomos, tumor ovariano de células da granulosa, tumor adrenal, hiperplasia adrenal congênita (HAC) e síndrome de *McCune-Albright* (DAMIANI, 2002).

2.2.5 Diagnóstico

Os exames laboratoriais (dosagem de gonadotrofinas, principalmente de LH, e esteroides sexuais) e exames de imagem (radiografia de idade óssea, ultrassom pélvico e ressonância de hipófise) auxiliam na confirmação da suspeita clínica de PPC (LATRONICO; BRITO; CAREL, 2016; MACEDO, et al., 2014; CAREL; LEGER, 2008).

Níveis de LH basais estão maiores ou iguais a 0,3UI/L e após estímulo de 30 minutos com GnRH podem mostrar uma relação LH/FSH > 1 (BESERRA, 2011) e de estradiol maiores ou iguais a 40ng/ml, o que são fortes indicativos de causas centrais. Além disso, idade óssea avançada em dois desvios-padrão comparada a idade cronológica, e ultrassonografia pélvica com visualização de

tamanho uterino maior que 4 cm³, comprimento uterino maior que 3,4 cm ou volume ovariano maior que 1,8 corroboram com o diagnóstico de PPC (BRITO, 2016).

A ultrassonografia pélvica também auxilia na detecção de tumores ou cistos ovarianos e é uma ferramenta para auxiliar no diagnóstico de PPP no sexo feminino (DAMIANI, 2002).

2.2.6 Impacto à saúde

A saúde da criança é impactada com a puberdade precoce. Câncer de mama e outras neoplasias estrógeno dependentes podem ser desenvolvidos pela exposição precoce a estrógenos e estão relacionados com a idade precoce da menarca em meninas (VALADARES et al., 2019). Também, há maior frequência de doenças metabólicas na vida adulta, como obesidade, resistência à insulina, diabetes mellitus tipo 2, doença cardiovascular e síndrome dos ovários policísticos (GRANDONE et al., 2018; ABREU et al., 2015; LI et al., 2017; DIMITROVA-MLADENOVA et al., 2016). Além disso, há maior incidência de alterações de comportamento em adolescentes na puberdade precoce (GOLUB et al., 2008; CAREL et al., 2009). Até o presente momento, não há correlação da puberdade precoce com a menopausa antecipada (GRANDONE et al., 2018).

2.3 PUBERDADE PRECOCE CENTRAL

2.3.1 Etiologia

A maioria dos casos de puberdade precoce central ocorre em meninas e não apresenta uma lesão detectável no SNC, sendo descrita como puberdade precoce central idiopática (VALADARES et al., 2019).

Fatores genéticos, desreguladores endócrinos e efeitos nutricionais podem ser potenciais mecanismos para o desenvolvimento da PPC com ativação precoce da secreção pulsátil de GnRH (KAPLOWITZ, 2011; DENG et al., 2012; BIRO et al., 2013).

Hormônios ou substâncias com capacidade de desregulação hormonal podem interferir no desenvolvimento da puberdade de acordo com a exposição

em níveis diferentes: eixo hipotálamo-hipófise, gônadas e órgãos-alvo periféricos, como mama, folículos capilares e genitais (MOURITSEN et al., 2010).

2.3.2 Influência genética

O envolvimento do gene *Makorin ring finger protein 3 (MKRN3)* na patogênese da PPC familiar foi descrito em 2013 por Abreu et al (2015). Em seguida, mutações no gene *MKRN3* foram descritas em vários pacientes com PPC em diferentes populações mundiais (MACEDO et al., 2014; VALADARES et al., 2019).

Atualmente, as mutações no gene *MKRN3* são reconhecidas como a principal causa genética de PPC idiopática e parecem ser comuns em casos familiares (33% a 46% dos casos). Assim, formas inicialmente consideradas idiopáticas podem ter uma causa genética subjacente (SIMON et al., 2016; ABREU et al., 2015).

Fatores genéticos desempenham um papel fundamental no momento do início da puberdade. Diversas mutações em genes, como *gonadotropin releasing hormone 1 (GNRH1)*, *KISS1 receptor (KISS1R)*, *gonadotropin releasing hormone receptor (GNRHR)*, *tachykinin precursor 3 (TAC3)* e *tachykinin receptor 3 (TACR3)*, foram identificadas de forma crescente como influenciadores do início da puberdade (SILVEIRA; TRARBACH; LATRONICO, 2010).

2.3.3 Fatores ambientais

Fatores ambientais podem influenciar no início e durante a puberdade dependendo do período da vida em que há o contato (FISCHER; EUGSTER, 2014). Os disruptores endócrinos são substâncias químicas, naturais ou sintéticas, presentes no ambiente. Eles podem afetar o crescimento e a reprodução ao interferir no funcionamento do sistema endócrino por meio de ações estrogênicas (diclorodifeniltricloroetano- DDT e seus metabólitos, bisfenol A e fitoestrógenos de alta concentração), antiestrogênica (fitoestrógenos de baixa concentração), androgênica (testosterona e acetato de treMbolona) e

antiandrogênico (ftalatos, DDT e vinclozolina) (ÖZEN; DARCAN , 2011; MOURITSEN et al., 2010; JACOBSON-DICKMAN; LEE, 2009).

No cérebro, os disruptores endócrinos podem atuar na estimulação estrogénica através da liberação de kisspeptina, que é um neuromodulador envolvido na regulação do início do período puberal. (KRSTEVSKA-KONSTANTINOVA et al., 2001).

A associação entre a exposição a desreguladores endócrinos, especificamente compostos estrogênicos e antiandrogênicos, e a quantidade de gordura corporal em meninas é considerada um possível causa para o início precoce da telarca e menarca em meninas durante o período de 1940 a 1994 (MOURITSEN et al.,2010; EULING et al, 2008).

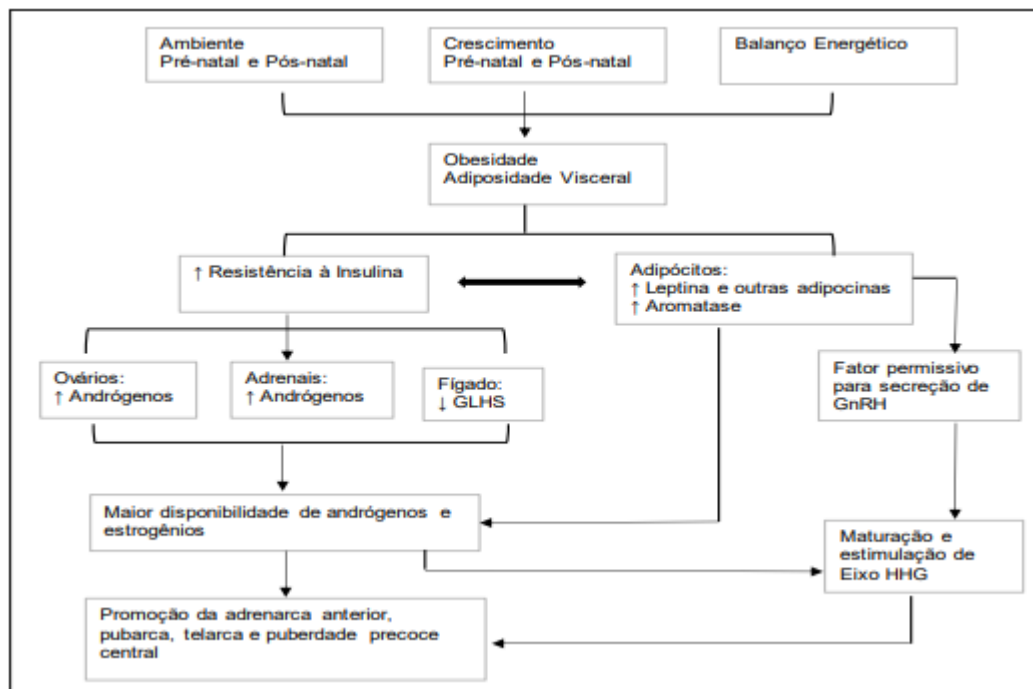
2.3.4 Leptina

O papel das condições nutricionais e da adiposidade na regulação da puberdade, incluindo a época da menarca, tem sido detectado e enfatizado frequentemente (FRISCH e REVELLE,1970; BIRO et al.,2013; DUNGER et al.,2006; ZHENG, 2018; HIMES et al.,2006; CASTELLANO et al., 2011; CHENG et al.,2012;)

A leptina, hormônio associado à gordura corporal e produzido principalmente nos adipócitos, é considerado um dos responsáveis pelo início e progressão da puberdade pela ativação de pulsos de GnRH (CHEN et al., 2018; CAMPFIELD et al., 1995; ROEMMICH; ROGOL, 1999). A correlação da leptina com a maturação puberal e a reprodução aponta a importância do balanço energético no período pré-puberal (MATKOVIC et al., 1997).

Fatores nutricionais, epigenéticos e desreguladores endócrinos são mediadores potenciais que ligam o início da puberdade à obesidade (REINEHR et al., 2018). O tecido adiposo atua como um órgão secretor endócrino de adipocinas (BIRO et al., 2006). As adipocinas pró-inflamatórias contribuem para resistência à insulina. Na obesidade, a diminuição da sinalização de insulina ocorre com sinalização de leptina prejudicada no sistema nervoso central. As concentrações de leptina aumentam antes do início da puberdade em meninas (ROEMMICH et al., 1998) e um pico nas concentrações de leptina precede um pico nas concentrações de gonadotrofina (**Figura 3**).

Figura 3. Mecanismos fisiológicos que relacionam a obesidade, resistência à insulina e secreção de adipocina ao período do desenvolvimento da puberdade



Legenda: GLHS =Globulina de ligação ao hormônio sexual; GnRH = hormônio liberador de gonadotrofina;HHG = hipotálamo-hipófise-gonadal.

Fonte: Adaptado de Reinehr & Roth (2018)

2.4 ACETATO DE LEUPRORRELINA

2.4.1 Conceito

O acetato de leuprorrelina é um fármaco, análogo sintético do hormônio liberador de gonadotrofina (aGnRH) e um agonista do GnRH. Ele atua na forma *depot*, onde forma um depósito sólido de liberação do medicamento, como fármaco antagonista (MACEDO et al., 2014; CAREL; EUGSTER; ROGOL et al., 2009). Inicialmente, ele estimula a hipófise (efeito *flare-up*), mas, posteriormente à indução, há a dessensibilização das células gonadotróficas por redução do número de receptores de GnRH na membrana celular (efeito *down-regulation*) (EPPIG, 2001). Desta forma, ele inibe a ativação do eixo gonadal, e conseqüentemente, a produção de hormônios sexuais. A diminuição da produção estrogênica retarda a maturação esquelética, o que determina um tempo adequado para o crescimento estatural e minimiza o risco de baixa

estatura na fase adulta (CENSANI et al., 2019).

2.4.2. Indicações e formas de administração

O aGnRH é considerado o tratamento de escolha para a PPC por promover a dessensibilização contínua dos receptores de GnRH e consequente inibição da produção de hormônios sexuais (ANTONIAZZI; ZAMBONI, 2004).

Dependendo do país e das regulamentações aprovadas para crianças, vários agonistas podem ser usados (CONN; CROWLEY, 1994). O acetato de leuprorrelina é um dos mais amplamente utilizados em preparações de longa ação com aplicação intramuscular ou subcutânea, mensais (3,75 mg a cada 28 dias) ou trimestrais (11,25 mg a cada 84 dias), que são consideradas mais eficazes do que doses diárias (TANAKA et al., 1991, PARKER; BAENS-BAILON; LEE, 1991).

Nas meninas, o aGnRH deve ser mantido até os 11 anos de idade cronológica e/ou idade óssea entre 12 anos e 12 anos e meio (CAREL; EUGSTER; ROGOL et al., 2009; EUGSTER, 2019, ROGER et al., 1986; PAUL et al., 1995; COOK et al., 1992).

2.5 OBESIDADE

A obesidade é uma doença multifatorial, que inclui um processo inflamatório crônico de baixo grau (DE LORENZO, et al. 2019), devido a um comportamento nutricional alterado ou a doenças genéticas, hipotalâmicas, iatrogênicas ou endócrinas (VALLGARDA et al., 2017).

A adiposopatia é a base da obesidade. Ela é um distúrbio funcional do tecido adiposo com consequentes respostas endócrinas e imunológicas adversas que podem causar ou agravar doenças metabólicas (BAYS, et al. 2011). A hipertrofia ou a hiperplasia do tecido adiposo visceral e/ou ectópico, e a secreção de hormônios, como a leptina, e proteínas pró-inflamatórias, como as citocinas, propiciam o surgimento de doenças metabólicas (LIM S., 2014; LEMOINE, et al. 2013; BRITTON KA et.al., 2011; BAYS, et al., 2008).

O aumento da prevalência de obesidade infantil é um problema de saúde

pública mundial (NCD RISK COLLABORATION, 2017), pois aumenta a prevalência de obesidade na fase adulta e está relacionado a disfunções crônicas, como a síndrome metabólica, o diabetes mellitus do tipo 2, o acidente vascular cerebral e a doença arterial coronariana (SKINNER et al., 2015; GJAERDE et al., 2017, ARIS et al., 2019, YANOVSKI, 2018).

Atualmente, a associação entre a puberdade precoce em meninas e o aumento da prevalência de obesidade infantil tem sido cada vez mais enfatizada em estudos longitudinais (LI et al., 2017, HONG et.al, 2020). Além disso, estudos transversais correlacionam a presença de obesidade em meninas e o surgimento precoce da menarca (BARCELLOS; FARIAS; SOUZA, 2016; WRONKA, 2010; REINEHR et al., 2018), o pico de crescimento puberal, o início da telarca (AKSGLAEDE; JUUL; SORENSEN, 2009) e o desenvolvimento da pubarca (HERMAN et al., 1997; REINEHR et al., 2018).

2.5.2 Relação entre obesidade infantil e puberdade precoce central

A potencialização inicial do eixo gonadal promovida pela obesidade está relacionada principalmente à resistência à insulina, à hiperinsulinemia, ao hiperandrogenismo e aos níveis de leptina (LI et al., 2017).

A resistência à insulina está associada a hiperinsulinemia compensatória e ao aumento dos níveis de estrogênio, pela diminuição dos níveis de ligação de insulina no fígado (SHIMIZU; OH; OKADA, 2007).

A obesidade é frequentemente acompanhada por reações inflamatórias que aumentam as concentrações de citocinas e promovem a síntese de andrógenos; o que pode precipitar o desenvolvimento puberal precoce, como visto em pacientes com hiperplasia adrenal congênita (BLANK et al., 2009; AHMED; ONG; DUNGER, 2009).

Além disso, pacientes obesos apresentam resistência à leptina, mas esse hormônio é capaz de estimular a secreção pulsátil de gonadotrofina por ativação central da produção de GnRH hipotalâmico (LI et al., 2017).

2.5.3 Ambiente e puberdade precoce

Existem evidências que crianças com obesidade e puberdade precoce

têm hábitos alimentares e estilos de vida inadequados, como refeições rápidas, frequência alta do consumo de bebidas adoçadas, ausência da prática de exercícios e tempo prolongado em tela (CHEN et.al, 2018; EUGSTER, 2019).

Além disso, a puberdade precoce pode promover ansiedade devido às mudanças físicas, insatisfação com a imagem corporal em virtude das mudanças observadas neste período, solidão e outros efeitos psicológicos negativos. Estas alterações psicológicas podem contribuir para alterações no comportamento alimentar e ganho de peso excessivo (FORTES et. al., 2014).

Entretanto, os hábitos alimentares e estilos de vida são modificáveis na obesidade infantil. Manter uma dieta balanceada em casa e receber educação nutricional adequada são mais eficazes durante a infância quando os hábitos alimentares são formados, visto que crianças possuem atitude positiva frente aos bons hábitos alimentares e mudanças no comportamento, ao adquirir conhecimentos associados à nutrição (KARIMY et al., 2019). Desta forma, evidencia-se a importância da avaliação do consumo alimentar.

2.5.4 Avaliação do consumo alimentar

A avaliação do consumo alimentar é uma prática que permite a adequação da ingestão de nutrientes e energia, atingindo as necessidades fisiológicas com bom estado nutricional (FISBERG et.al, 2009). Utilizam-se métodos apropriados para avaliar o consumo alimentar de indivíduos e grupos com objetivo de estimar a ingestão de alimentos e nutrientes (CAVALCANTE, 2004).

Questionário de frequência de consumo alimentar (QFCA) favorece a obtenção das informações dietéticas em estudos epidemiológicos, especialmente aqueles, relacionados a doenças crônicas (CALCANTE, 2004; FISBERG; MARTINI, SLATER, 2005; MOLINA et al., 2013; MANNATO et.al, 2015).

Segundo Cavalcante (2004), o QFCA foi desenhado para obter informação de qualidade e quantidade sobre o padrão alimentar e a ingestão de alimentos ou nutrientes específicos, proporcionando como principal objetivo conhecer o consumo habitual de determinado grupo populacional (CAVALCANTE, 2004).

Caracteriza-se por uma listagem contendo alimentos já pré-estabelecidos, com medidas padronizadas (FORMAN, 1999). É um método que depende da memória dos hábitos alimentares passados e de habilidades cognitivas para estimar o consumo médio em longo período de tempo pregresso. Dificuldades para a aplicação conforme o número e a complexidade da lista de alimentos. Não estima o consumo absoluto, visto que nem todos os alimentos consumidos pelo indivíduo podem constar na lista (FISBERG, 2009).

Apesar das limitações, o QFCA tem sido comumente usado em estudos epidemiológicos para investigar a relação existente entre a dieta e doença, e dieta e estado nutricional, por estimar a dieta habitual (SLATER et al 2003; COLUCCI et al, 2004; FISBERG; MARTINI; SLATER, 2005; FISBERG, 2009; SANTOS et al., 2021).

2.5.5 Avaliação da qualidade de vida

De acordo com a Organização Mundial da Saúde (OMS), a qualidade de vida (QV) é a percepção do indivíduo quanto o seu posicionamento frente a cultura, ao seus valores, bem como aos respectivos objetivos, expectativas, padrões e preocupações. Ressalta que a qualidade de vida considera aspectos biológicos e psicossociais (WHO, 1995).

É comum a qualidade de vida de crianças e adolescentes ser avaliada por meio da percepção ou resposta dos pais ou responsáveis, podendo distanciar os resultados obtidos a partir da percepção real das crianças sobre as questões utilizadas. O desenvolvimento de instrumentos possibilitou a expressão das crianças, em termos de sua subjetividade e vem sendo amplamente utilizados (ASSUMPÇÃO JR. et al, 2000).

O instrumento AUQEI (Autoquestionnaire Qualité de Vie Enfant Imagé) é uma escala de qualidade de vida desenvolvida por MAGNIFICAT et al (1997), traduzido e validado para o Brasil em crianças de 4 a 12 anos (ASSUMPÇÃO JR. et al, 2000; SOUZA et al, 2014), baseada em 4 domínios da vida – autonomia, lazer, funções e família, que exploram a satisfação da criança em relação a situações familiares, sociais, atividades, saúde, funções corporais, por meio de imagens que expressam diferentes estados emocionais (SOUZA et al, 2014). Vem sendo amplamente utilizado em investigações que buscam avaliar a qualidade de vida em crianças saudáveis e com alguma doença (SOUZA et al, 2014).

A avaliação da qualidade de vida é essencial devido ao seu caráter multidimensional, englobando questões sociais, psicológicas e de saúde dos indivíduos (SOUZA et al, 2014).

Variações na dinâmica do aparecimento dos caracteres sexuais femininos por alterações no eixo gonadotrófico podem ocorrer por influência de fatores externos, como o ambiente obesogênico, o que pode impactar na saúde da criança, evolução puberal e resposta ao tratamento com o acetato de leuprorelina .Portanto, há necessidade de avaliação deste ambiente através do consumo alimentar e qualidade de vida a fim de garantir melhorias na evolução destas pacientes.

3. JUSTIFICATIVA

A associação entre o aGnRH e o aumento no índice de massa corporal (IMC) em meninas com PPC foi descrita anteriormente. No entanto, a literatura existente não elucida a influência do consumo alimentar e da qualidade de vida nas mudanças antropométricas durante o tratamento com aGnRH , tampouco durante a pandemia de COVID-19, momento em que houve um aumento significativo na prevalência de puberdade precoce em meninas.

Uma vez detectada a possibilidade do consumo alimentar e da qualidade de vida terem influência na mudança da composição corporal, ações de educação e orientação nutricional poderão ser utilizadas como ferramenta importante e enfática no tratamento da puberdade precoce.

4. OBJETIVOS

4.1 Objetivo Geral

Avaliar as mudanças no estado nutricional, consumo alimentar e qualidade de vida de meninas brasileiras portadoras de puberdade precoce central (PPC) em tratamento com acetato de leuprorrelina durante a pandemia de COVID-19.

4.2 Objetivos específicos

Em meninas portadoras de PPC:

- Avaliar associações entre dados antropométricos, a qualidade de vida e o consumo alimentar.
- Identificar associações e correlações entre o tratamento farmacológico, parâmetros antropométricos, qualidade de vida e consumo alimentar.

5. MATERIAIS E MÉTODOS

5.1 Aspectos éticos

A pesquisa foi submetida ao Comitê de ética em pesquisa (COEP) do Hospital Infantil Darcy Vargas, da Unidade de Assistência Médica Ambulatorial Especialidades (AMAE) Vila Constância em São Paulo – SP e do Centro Universitário São Camilo, e aprovada sob o número de parecer 44087521.6.0000.0062. Os procedimentos para o desenvolvimento da pesquisa estão de acordo com os estabelecidos na Resolução nº466/2012 do Conselho Nacional de Saúde do Ministério da Saúde para pesquisa envolvendo seres humanos.

Participaram da pesquisa, apenas os voluntários que compreenderam e aceitaram participar dos procedimentos propostos na presente pesquisa, após assinatura dos pais/responsáveis do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE) (ANEXO C) e obtenção do Assentimento, pela assinatura do Termo Assentimento Livre e Esclarecido (TALE) (ANEXOS D e E).

Ressalta-se que foi garantido o direito dos participantes em desistirem da pesquisa em qualquer momento, sem sofrerem constrangimentos. A participação no estudo é confidencial e os resultados serão utilizados apenas para fins de publicação científica.

5.2 Tipo de Pesquisa

Trata-se de uma pesquisa de campo transversal com coleta de dados, através de análise de prontuários e questionários validados referentes à alimentação e ao estilo de vida de crianças e adolescentes.

5.3 Local da Pesquisa

A coleta dos dados de prontuário foi realizada no ambulatório de endocrinologia pediátrica do Hospital Infantil Darcy Vargas e da Unidade de Assistência Médica Ambulatorial Especialidades (AMAE) Vila Constância em São Paulo – SP.

A coleta dos questionário foi realizada remotamente devido à pandemia. O responsável no horário previamente agendado, recebeu chamada de áudio e/ou vídeo pelo aplicativo para celulares *Whatsapp*.

5.4 Amostra do estudo

Foram selecionados, por amostra de conveniência, 59 de 64 pacientes do sexo feminino (cinco a doze anos) com diagnóstico de PPC (telarca antes dos 8 anos de idade, aumento da velocidade de crescimento para a idade e sexo, LH basal acima de 0,3mUI/ml, LH 2 horas após administração do acetato de leuprorrelina acima de 5mUI/ml e avanço de idade óssea acima de dois desvios-padrão) tratadas com aGnRH.

A seleção foi realizada através de uma triagem de pacientes atendidos no ambulatório e no hospital, considerando os critérios de inclusão e exclusão. Após a consulta ambulatorial no serviço, os pacientes e seus pais e/ou responsáveis foram apresentados à pesquisa e informados sobre o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE) (APÊNDICE C) para os pais e/ou responsáveis e sobre o Termo de Assentimento Livre e Esclarecido (TALE), compatíveis com a idade, para as crianças de 5 a 9 anos (APÊNDICE D) e adolescentes de 10 a 12 anos (APÊNDICE E).

Houve a apresentação da pesquisa e leitura do TCLE para os seus pais e/ou responsáveis, além da apresentação do TALE. Após a aceitação de participação na pesquisa, no momento da consulta, o aceite de cada participante foi coletado, previamente a pesquisa, pelo aplicativo para celulares *Whatsapp*. Ao final de todas as ligações, foi elaborado um relatório, contendo a data, horário, resposta ao convite da pesquisa do responsável caracterizando a aceitação dos termos da pesquisa.

5.4.1 Critérios de inclusão

Meninas portadoras de PPC apresentando:

- Idade entre cinco e doze anos;
- Aderência à farmacoterapia com relatos do uso regular de acetato de leuprorrelina, por pelo menos três meses; na data prevista (a cada 84 dias na dose de 11,25mg), sem faltas ou atrasos, bem como monitoramento em consulta com verificação dos níveis de LH 2 hs após o uso da medicação.

5.4.2 Critérios de exclusão

Meninas portadoras de PPC com:

- Uso irregular do fármaco acetato de leuprorrelina;
- Uso de outras medicações: glicocorticoides, anticonvulsivantes, antidepressivos e antipsicóticos.
- Presença de tireoidopatias.

5.5 Coleta de dados

5.5.1 Variáveis demográficas e clínicas

Foi enviado para cada estabelecimento, Hospital Infantil Darcy Vargas e Unidade de Assistência Médica Ambulatorial Especialidades (AMAE), uma carta de autorização da instituição co-participante para a realização da pesquisa (APÊNDICE A) e uma carta de responsabilidade do pesquisador para pesquisa com prontuário (APÊNDICE B).

Foram coletados dados de prontuário da consulta médica que antecede o início do tratamento com o acetato de leuprorrelina e os mais recente de cada paciente, para o diagnóstico atual de seu estado de saúde e a inclusão no estudo.

Os dados coletados dos prontuários foram: idade cronológica, idade do surgimento da telarca, estatura alvo, dados antropométricos (peso, altura e IMC) da primeira e última consultas médicas, data de início, duração e dosagem utilizada do fármaco acetato de leuprorrelina.

Além disso, foram coletados dos prontuários, as avaliações puberais nas respectivas consultas, do paciente baseado nos estágios de maturação sexual segundo os critérios de Marshall e Tanner (MARSHALL & TANNER, 1969, 1970) (ANEXO 4). Foram consideradas púberes as pacientes com estabelecimento de Marshall e Tanner a partir do estágio dois, o que corresponde a presença de broto mamário nas meninas.

5.5.2 Variáveis antropométricas

Quanto a antropometria, foram analisadas, através do programa *WHO AnthroPlus*, as aferições da primeira consulta médica e as mais recentes do peso em quilogramas, altura em centímetros e o índice de massa corporal (IMC), obtidas pelo prontuário. As classificações do escore Z da estatura para idade (<-2 DP= baixa estatura, entre -2 e +2 desvios-padrão = estatura adequada para a idade e sexo, >+2DP= alta estatura) e do IMC (kg/m²) para idade foram realizadas segundo a Organização Mundial da Saúde (OMS)- **Tabela1**.

Tabela 1 - Classificação do estado nutricional segundo o escore Z de IMC dos 5 aos 12 anos

Escore Z do IMC	Classificação do Estado Nutricional
< -3	Magreza acentuada
≥-3 e <-2	Magreza
≥ -2 e <-1	Eutrofia
≥+1e<+2	Sobrepeso
≥+2 e ≤+3	Obesidade
>+3	Obesidade grave

Fonte: WHO, 2007.

5.5.3 Avaliação das características do consumo alimentar

O consumo alimentar foi investigado por análise qualitativa (saudável ou não saudável) e quantitativa (frequência), através dos dados obtidos do Questionário de Frequência Alimentar (QFCA) validado por MANNATO et al., (2015), para crianças e adolescentes (ANEXO 2).

A análise qualitativa do consumo alimentar, com os dados obtidos do QFCA foi realizada através marcadores elaborados pelo Ministério da Saúde, utilizado no Sistema Único de Saúde (SUS) para monitoramento da população brasileira na rotina da Atenção Básica (BRASIL, 2015).

Estes marcadores contemplam marcadores saudáveis com o consumo alimentar de feijão, frutas frescas e verduras e / ou legumes e os não saudáveis (hamburger e/ ou embutidos; bebidas adoçadas como sucos e chá industrializados, refrigerantes e bebidas alcólicas; macarrão instantâneo, salgadinhos de pacote ou biscoitos salgados; e biscoito recheado, doces ou guloseimas).

No momento da entrevista, o questionário foi trabalhado com os pais, por tratar de informações provenientes de crianças e com os adolescentes, para a devida coleta de informações de consumo alimentar.

A análise quantitativa do QFCA foi realizada pelo método de escores, proposto por Fornés et al. (2002), com aplicação de pontuação para alimentos de consumo segundo categorias de frequência de consumo. No método, os maiores escores significam o maior consumo de determinado grupo de alimento (NETO, et.al, 2015).

Os alimentos registrados pelo QFCA foram classificados em uma das sete categorias de frequência de consumo validado por FORNES et.al, (2002): f1 - alimentos não consumidos; f2 - alimentos consumidos diariamente; f3 – alimentos consumidos uma vez por semana; f4 - alimentos consumidos duas ou quatro vezes por semana; f5 - alimentos consumidos cinco ou seis vezes por semana; f6 - alimentos consumidos de um a três vezes por mês; f7 - alimentos quase nunca consumidos.

Foi atribuído um peso (S_f) a cada categoria de frequência de consumo (f_i),

baseado na frequência de consumo anual. $S_0 = 0$ representa o escore para alimentos não consumidos. $S_7 = 1$ foi definido como valor de peso máximo para os alimentos consumidos diariamente, de forma que a frequência pudesse ser tratada como variável quantitativa. Os demais pesos foram obtidos de acordo com a seguinte equação:

$S = (1/365) [(a + b) / 2]$, sendo que a e b são o número de dias da frequência. Os escores de frequência de consumo foram calculados para os alimentos correspondentes aos dois grupos de alimentos. O escore I foi representado pela somatória dos pesos na média ponderada dos alimentos saudáveis (Grupo I), e o escore II, pela somatória dos pesos na média ponderada dos alimentos não saudáveis (Grupo II).

5.5.4 Avaliação das características da qualidade de vida

Foi utilizada a escala de avaliação de qualidade de vida, método AUQEI (ANEXO 3), validado por MANNIFICAT (1996). Trata-se de um questionário com vinte e seis questões, que exploram a satisfação da criança por meio de respostas que são representadas por 4 figuras da face, que exprimem diferentes estados emocionais, caracterizando a qualidade de vida (QV) da criança ou adolescente.

Um escore específico, de 0 a 3, correspondendo respectivamente, estar muito infeliz (0), infeliz (1), feliz (2) e muito feliz (3) foi dado a cada uma das vinte e seis respostas provenientes das questões objetivas, o que possibilitou a obtenção de um escore único, resultante da somatória dos escores atribuídos as questões. O escore total de 78 pontos. O valor de corte utilizado para classificar a QV foi: quando igual ou inferior a 48 a criança foi classificada com Baixa QV; quando superior a 48, a criança foi classificada com Boa QV (ASSUNÇÃO JR. et al., 2000).

5.7 Análise estatística

Para as análises descritivas das variáveis quantitativas, foram utilizadas medidas de tendência central como média e valores mínimos e máximos, e como dispersão se usou o desvio padrão. No que diz respeito às variáveis categóricas, empregaram-se medidas de frequência (absoluta e relativa).

A distribuição de normalidade ou não dos dados foi verificada por meio do teste de Kolmogorov-Smirnov. Para a comparação das médias, foram utilizados o teste t de Student para dados paramétricos e os testes de Mann-Whitney e de Kruskal-Wallis quando os dados foram não paramétricos. Correlações entre as variáveis foram feitas pelos testes de Spearman e Pearson, de acordo com a distribuição de normalidade.

Para verificar a magnitude de associação entre as variáveis de estudo categóricas, foi utilizado o teste χ^2 , considerando significativo $p \leq 0,05$. A análise estatística foi realizada com o programa SPSS Statistics software versão 27.0.

6. RESULTADOS E DISCUSSÃO

A disposição estrutural do presente trabalho segue uma nova tendência da pós-graduação na área de saúde, a qual destaca a confecção de artigos a serem publicados em periódicos especializados. Assim, os resultados e discussão da presente dissertação foram compostos por um artigo científico submetido à uma revista indexada. Na expectativa de ter elaborado um documento que satisfaça o novo modelo de dissertação que vem se compondo e que tem como ponto central o artigo científico, espera-se possibilitar uma leitura completa e satisfatória e ao mesmo tempo divulgar o presente trabalho na comunidade científica nacional e internacional.

Os resultados deste estudo, bem como as discussões e conclusões, estão apresentados a seguir em formato de manuscrito submetido à publicação para periódico *Jornal de Pediatria*.

**AVALIAÇÃO DO ESTADO NUTRICIONAL, CONSUMO ALIMENTAR E
QUALIDADE DE VIDA EM MENINAS BRASILEIRAS PORTADORAS DE
PUBERDADE PRECOCE CENTRAL EM TRATAMENTO COM ACETATO DE
LEUPRORRELINA DURANTE A PANDEMIA DE COVID-19.**

Fabiana Neves Figueiredo¹; Aline de Piano Ganen¹, Carolina Costa Figueiredo²; Nara Michelle de Araújo Evangelista²; Vânia de Fátima Tonetto Fernandes^{1,2}; Luciana de Aguiar Pacheco², Tatiana Kato², Guido de Paula Colares Neto^{1,2}

¹ Centro Universitário São Camilo, São Paulo, Brasil.

² Hospital Infantil Darcy Vargas, São Paulo, Brasil.

Resumo

OBJETIVO: Avaliar as mudanças no estado nutricional, consumo alimentar e qualidade de vida de meninas brasileiras portadoras de puberdade precoce central (PPC) em tratamento com acetato de leuprorrelina durante a pandemia de COVID-19. **MÉTODO:** Estudo transversal com 59 meninas, com idade entre cinco e doze anos, portadoras de PPC, em uso regular do acetato de leuprorrelina, acompanhadas em ambulatórios de endocrinologia pediátrica em serviço público no estado de São Paulo. Realizou-se a coleta de dados de prontuários e aplicação de questionário de frequência alimentar (QFCA), e escala de avaliação de qualidade de vida (AUQEI), de maio a dezembro de 2021 durante a pandemia de COVID-19. Para a análise qualitativa do consumo alimentar no QFCA foram utilizados marcadores de alimentos considerados saudáveis (feijão, frutas, verduras e legumes) e não saudáveis (hambúrgueres, bebidas adoçadas, ultraprocessados e guloseimas) pelo Ministério da Saúde e a quantificação pelo método do escore de Fornés. **RESULTADOS:** mediana da idade estudada foi 9 anos e da telarca foi 7 anos. Já a mediana da idade de início do tratamento foi 8,2 anos e a média de duração foi 16,8±12,3 meses. Notou-se que 78% das pacientes apresentaram estatura adequada para a idade e sexo, entretanto 50,8% estavam acima do seu canal familiar. Além disso, 61% das pacientes estavam com sobrepeso ou obesidade. Durante o tratamento, 31 (52,5%) pacientes diminuíram e 28 (47,5%) aumentaram o seu escore Z de IMC, em que 69,5% mantiveram a classificação inicial do IMC. Verificou-se que o grupo de pacientes que diminuiu o escore Z de IMC apresentou maiores valores do escore para alimentos saudáveis ($p=0.02$), incluindo frutas frescas ($p=0.04$) e verduras e legumes ($p=0.01$), comparado ao grupo com aumento do escore Z de IMC. Houve uma correlação negativa entre a variação do escore Z de IMC e o escore para alimentos saudáveis ($p=0.02$), incluindo frutas frescas ($p=0.02$) e verduras e legumes ($p=0.02$). Boa qualidade de vida foi detectada em 44 (74,6%) pacientes. Não houve correlação entre o escore de qualidade de vida e a variação do escore Z de IMC durante o

tratamento, bem como não foi observada diferença neste escore entre os grupos com redução e aumento do escore Z de IMC. **CONCLUSÃO:** maior consumo de alimentos saudáveis, como frutas, legumes e verduras correlacionou-se com uma diminuição no escore Z de IMC, o que pode sugerir a influência dietética no equilíbrio do balanço energético deste grupo de pacientes portadoras de PPC em uso de acetato de leuprorelina. Além disso, a qualidade de vida não se associou ao estado nutricional das pacientes, o que pode sugerir a influência de outros fatores psicossociais neste resultado.

Palavras-chave: Puberdade precoce. Leuprolida. Consumo alimentar. Qualidade de vida. COVID-19.

Abstract

Objective: to assess the nutritional status, food consumption, and quality of life of Brazilian girls diagnosed with central precocious puberty (CPP) in treatment with leuprolide acetate during the COVID-19 pandemic. **Method:** cross-sectional study was conducted at pediatric endocrinology clinics in São Paulo, Brazil. It included 59 girls aged between five and twelve years, with CPP, in regular use of leuprolide acetate. Data collection from medical records and application of a food frequency questionnaire (QFCA), and a quality of life assessment scale (AUQEI) were carried out from May to December 2021 during the coronavirus pandemic. COVID-19. The qualitative analysis of the QFCA considered the healthy food consumption markers (beans, fruits, vegetables, and vegetables) and unhealthy food consumption markers (hamburgers, sweetened drinks, ultra-processed foods, and sweets). The quantification analysis used the Fornés food consumption score. **Results:** median age was nine years, and the median age of the thelarche was seven years. The median age at treatment onset was 8.2 years, and the mean duration of treatment was 16.8 ± 12.3 months. 78% of the patients had the adequate height for their age and sex. However, 50.8% were above their family growth channel. In addition, 61% of patients were overweight or obese. 31 (52.5%) patients decreased their BMI Z-score during treatment, and 28 (47.5%) increased it. 69.5% of patients maintained their initial BMI classification. The group of patients who decreased their BMI Z-score had higher score values for healthy food consumption markers ($p=0.02$), including fresh fruits ($p=0.04$) and vegetables ($p=0.01$), compared to the group with increased BMI Z-score. There was a negative correlation between the BMI Z-score change and the score for healthy food consumption markers ($p=0.02$), including fresh fruits ($p=0.02$) and vegetables ($p=0.02$). 44 (74.6%) patients were diagnosed with good quality of life. There was no correlation between the quality of life score and the BMI Z-score change during treatment. No difference was found in the quality of life score between the groups with reduced and increased BMI Z-scores. **Conclusion:** higher consumption of healthy foods, such as fruits and vegetables, was correlated with a decrease in the BMI Z-score, suggesting a dietary influence on the energy balance in this group of patients with CPP using leuprolide acetate. In addition, quality of life showed no correlation with the nutritional status, suggesting the influence of other psychosocial factors on this result.

Keywords: Precocious puberty. Leuprolide. Food consumption. Quality of life. COVID-19.

INTRODUÇÃO

Na puberdade precoce central (PPC), a ativação prematura do eixo Hipotálamo-Hipófise-Gonadal (HHG) resulta na evolução puberal precoce, em meninas com idade inferior a oito anos ^[1,2,3]. A incidência de precocidade sexual é estimada em 1: 5.000 a 1: 10.000 crianças, enquanto a proporção do sexo feminino para o sexo masculino é aproximadamente 10:1 ^[4,5].

O estado nutricional é considerado um fator associado ao início da puberdade. A reativação precoce do eixo HHG parece estar relacionada aos distúrbios hormonais e metabólicos associados ao ganho de peso excessivo, com consequente produção hormonal ovariana e desenvolvimento da telarca ^[6,7,8].

Em portadores de PPC, o acetato de leuprorrelina, análogo sintético do hormônio liberador de gonadotrofina (aGnRH) suprime a produção de hormônios sexuais, o que retarda a maturação esquelética, permite o crescimento longitudinal adequado e minimiza o risco de baixa estatura na fase adulta ^[9].

A associação entre o aGnRH e o aumento no índice de massa corporal (IMC) em meninas com PPC foi descrita anteriormente. No entanto, a literatura existente não elucida a influência do consumo alimentar e da qualidade de vida nas mudanças antropométricas durante o tratamento com aGnRH ^[5], tampouco na pandemia de COVID-19, momento em que houve um aumento significativo do ganho de peso e na prevalência de puberdade precoce em meninas ^[9,10,11].

Desta forma, o objetivo deste estudo é avaliar as mudanças no estado nutricional, o consumo alimentar e a qualidade de vida de meninas portadoras de PPC em tratamento com acetato de leuprorrelina durante a pandemia de COVID-19.

MATERIAL E MÉTODOS

A pesquisa foi submetida ao Comitê de ética em pesquisa (COEP) do Hospital Infantil Darcy Vargas, da Unidade de Assistência Médica Ambulatorial Especialidades (AMAE) Vila Constância em São Paulo – SP e do Centro Universitário São Camilo, e aprovada sob o número de parecer 44087521.6.0000.0062.

No ambulatório de endocrinologia pediátrica do Hospital Infantil Darcy Vargas e da Unidade de Assistência Médica Ambulatorial Especialidades (AMAE) Vila Constância em São Paulo - SP, foram selecionados 59 dos 64 pacientes do sexo feminino (cinco a doze anos) com diagnóstico de PPC tratadas com aGnRH.

Os critérios para o diagnóstico de PPC foram: telarca antes dos 8 anos de idade, aumento da velocidade de crescimento para a idade e sexo, LH basal acima de 0,3mUI/ml, LH 2 horas após administração do acetato de leuprorrelina acima de 5mUI/ml e avanço de idade óssea acima de dois desvios-padrão.

Os critérios de inclusão utilizados para a seleção dos 64 pacientes foram aderência à farmacoterapia com o uso regular de acetato de leuprorrelina 11,25mg a cada 84 dias, o qual era administrado nos locais da pesquisa, e registrados em prontuário, por pelo menos três meses; na data prevista, sem faltas ou atrasos.

Cinco pacientes foram excluídas por apresentaram critérios de exclusão, uso de outras medicações (glicocorticoides, anticonvulsivantes, antidepressivos e antipsicóticos) e presença de tireoidopatias.

A coleta de dados foi realizada de maio a dezembro de 2021. Foi feita a apresentação da pesquisa, do termo de consentimento livre e esclarecido para o responsável e do termo de assentimento livre e esclarecido para a criança ou o adolescente. Após o aceite de participação, foram coletados os dados em prontuários da consulta médica que antecedeu o início do tratamento e os dados da consulta mais recente de cada paciente, além da aplicação dos questionários do estudo com o paciente e seu respectivo responsável.

As variáveis nos prontuários foram: idade cronológica; estadiamento puberal, segundo critérios de Marshall e Tanner; data de início, duração e dosagem utilizada do acetato de leuprorrelina. Quanto à antropometria, foram coletadas as aferições do peso, em quilogramas, da altura, em centímetros, e o índice de massa corpórea (IMC). As classificações do escore Z da estatura para idade e do IMC para idade foram realizadas segundo os dados de referência da Organização Mundial da Saúde (OMS) ^[12].

A análise do consumo alimentar das crianças e adolescentes foi realizada por meio do questionário de frequência de consumo alimentar (QFCA). A análise qualitativa foi feita através dos marcadores do Ministério da Saúde– Brasil ^[13], na qual os alimentos consumidos foram classificados como saudáveis - Grupo I (feijão, frutas frescas e verduras e/ou legumes) e não saudáveis - Grupo II (hamburguer e/ ou embutidos; bebidas adoçadas, tais como suco natural ou artificial adoçados, refrigerantes, café e chás adoçados; macarrão instantâneo, salgadinhos de

pacote, biscoitos salgados e recheados; e doces ou guloseimas).

A análise quantitativa foi realizada pelo método de escores, proposto por Fornés et al. (2002)^[14], através dos dados de consumo obtido do QFCA, com aplicação de pontuação para alimentos de consumo segundo as categorias de frequência de consumo alimentar.

No método, os maiores escores significam o maior consumo de determinado grupo de alimento^[15].

Os alimentos registrados pelo QFCA foram classificados em uma das sete categorias de frequência de consumo^[14]: f1 - alimentos não consumidos; f2 - alimentos consumidos diariamente; f3 – alimentos consumidos uma vez por semana; f4 - alimentos consumidos duas ou quatro vezes por semana; f5 - alimentos consumidos cinco ou seis vezes por semana; f6 - alimentos consumidos de um a três vezes por mês; f7 - alimentos quase nunca consumidos.

Foi atribuído um peso (Sf) a cada categoria de frequência de consumo (fi), baseado na frequência de consumo anual. $S_0 = 0$ representa o escore para alimentos não consumidos e o $S_7 = 1$ foi definido como valor de peso máximo para os alimentos consumidos diariamente, de forma que a frequência pudesse ser tratada como variável quantitativa. Os demais pesos foram obtidos de acordo com a seguinte equação:

$$S_n = (1/365) [(a + b) / 2], \text{ sendo que a e b são o número de dias da frequência.}$$

Os escores de frequência de consumo foram calculados manualmente, para os alimentos correspondentes aos dois grupos de alimentos. O escore I foi representado pela somatória dos pesos na média ponderada para os alimentos saudáveis (Grupo I), e o escore II, pela somatória dos pesos na média ponderada dos alimentos não saudáveis (Grupo II).

A fim de avaliar a qualidade de vida, foi utilizado o método AUQEI (Autoquestionnaire Qualité de Vie Enfant Imagé) validado no Brasil por Assumpção et al.^[16,17], questionário com vinte e seis questões, que exploram a satisfação da criança por meio de respostas que são representadas por quatro figuras da face. Essas figuras exprimem diferentes estados emocionais e caracterizam a qualidade de vida da criança ou adolescente por meio de escore específico, de 0 a 3, o que possibilitou a obtenção de um escore total único com máximo valor de 78 pontos, resultante da somatória dos escores atribuídos as questões. Valores iguais ou inferiores a 48 foram classificados como baixa qualidade de vida; e valores superiores a 48 foram considerados como boa qualidade de vida^[17].

Para as análises descritivas das variáveis quantitativas, foram utilizadas medidas de tendência central como média e valores mínimos e máximos, e como dispersão se usou o desvio padrão. No que diz respeito às variáveis categóricas, empregaram-se medidas de frequência (absoluta e relativa).

A distribuição de normalidade ou não dos dados foi verificada por meio do teste de Kolmogorov-Smirnov. Para a comparação das médias, foram utilizados o teste t de Student para dados paramétricos e os testes de Mann-Whitney e de Kruskal-Wallis quando os dados foram não paramétricos. Correlações entre as variáveis foram feitas pelos testes de Spearman e Pearson, de acordo com a distribuição de normalidade.

Para verificar a magnitude de associação entre as variáveis de estudo categóricas, foi utilizado o teste χ^2 , considerando significativo $p \leq 0,05$. A análise estatística foi realizada com o programa SPSS Statistics software versão 27.0.

RESULTADOS

Os dados demográficos e clínicos da amostra estudada estão descritos na Tabela 1.

A mediana da idade foi 9 anos e da idade da telarca foi 7 anos. A mediana da idade de início do tratamento foi 8,2 anos e a maioria das pacientes (76,3%) estava em estadiamento 3 de Tanner e Marshall antes do tratamento. A média de duração do tratamento foi $16,8 \pm 12,3$ meses até o momento da avaliação deste estudo, com regressão e/ou estabilização dos caracteres sexuais secundários em 83,1% das pacientes estudadas.

Ao avaliar o estado nutricional, identificou-se que 57 das 59 pacientes apresentaram estatura adequada (78%) ou alta (18,6%) para a idade e sexo (média do escore Z de estatura $0,84 \pm 1,35$), entretanto, 30 crianças (50,8%) estavam acima do seu respectivo canal familiar, análise realizada com a coleta de dados do prontuário referente a estatura dos pais.

No início do tratamento, 36 (61%) pacientes estavam com sobrepeso ou obesidade, e este percentual não alterou ao final do tratamento. Durante o período estudado, 31 (52,5%) pacientes diminuíram o seu escore Z de IMC ($-0,32 \pm 0,26$), enquanto 28 (47,5%) aumentaram o seu escore Z de IMC ($0,25 \pm 0,22$). Apesar disso, 41 (69,5%) mantiveram a classificação do IMC de acordo com a OMS.

Não houve correlações entre a variação do escore Z de IMC e a idade de início do tratamento ($p=0,22$) e a duração do tratamento com o acetato de leuprorrelina ($p=0,43$).

Segundo os resultados obtidos por meio da comparação do Escore de Fornés referente aos grupos alimentares entre as pacientes que tiveram diminuição e aumento do escore Z de IMC durante o tratamento, identificou-se que o grupo de pacientes com diminuição do escore Z de IMC apresentou maiores valores para alimentos saudáveis ($p=0,02$), incluindo os valores para frutas frescas ($p=0,04$) e verduras e legumes ($p=0,01$). Além disso, o grupo que diminuiu o escore Z de IMC apresentou menor consumo de bebidas adoçadas (refrigerantes, sucos naturais e industrializados adoçados, chás e cafés adoçados), e macarrão instantâneo e similares - Tabela 2.

Notou-se correlações negativas entre a variação do escore Z de IMC e o escore de Fornés para alimentos saudáveis ($r=-0,296$; $p=0,02$), incluindo frutas frescas ($r=-0,288$; $p=0,02$) e verduras e legumes ($r=-0,288$; $p=0,02$). Em contrapartida, não houve correlações significativas entre a variação do escore Z de IMC e o escore de Fornés para alimentos não saudáveis - Tabela 3.

Tabela 1 - Dados Demográficos e Clínicos da população estudada

	Grupo Total
Números de Participantes	59
Idade	9 [6;13]
Idade da telarca	7 [4;9]
Idade de início do tratamento	8.2 [4.5;10.7]
Duração do tratamento	16.8±12.3
Status Inicial de Tanner (%)	
2	13 (22%)
3	45 (76,3%)
4	1 (1,7%)
Status Final de Tanner (%)	
1	7 (11,9%)
2	38 (64,4%)
3	7 (11,9%)
4	7 (11,9%)
Estabilização Puberal (Sim/Não)	49 (83.1%)/10 (16.9%)
IMC Inicial (Z)	1.29±1.21
Status inicial de IMC	
Magreza	1 (1,7%)
Eutrofia	22 (37,3%)
Sobrepeso	21 (35,6%)
Obesidade	10 (16,9%)
Obesidade severa	5 (8,5%)
IMC Final (Z)	1.25±1.22
Status final de IMC	
Magreza	2 (3,4%)
Eutrofia	21 (35,6%)
Sobrepeso	22 (37,3%)
Obesidade	9 (15,3%)
Obesidade severa	5 (8,5%)
Δ IMC (Z)	-0.05±0.37
Alteração de score Z de IMC	
Ganho (n=28)	0.25±0.22
Redução (n=31)	-0.32±0.26
Alteração no estado nutricional	
Ganho	8 (13,6%)
Manutenção	41 (69,5%)
Redução	10 (16,9%)

Valores expressos como média ± SD.

Valores expressos como mediana [mínimo ; máximo]

Além disso, não foi observada diferença no escore para alimentos saudáveis ($p=0.24$) e não saudáveis ($p=0.44$), entre os grupos eutrófico e sobrepeso/obeso no final do tratamento.

44 (74,6%) pacientes apresentavam boa qualidade de vida ($53,8\pm 3,1$). Não houve correlação entre o escore de qualidade de vida e a variação do escore Z de IMC durante o tratamento ($p=0.64$), bem como com o escore Z de IMC no momento da avaliação ($p=0.44$). Também, não se notou diferença quanto ao escore de qualidade de vida entre os grupos com diminuição e aumento do escore Z de IMC ($51,9\pm 5,3$ vs $51,3\pm 4,2$; $p=0.60$).

Tabela 2 - Avaliação do Escore referente aos grupos alimentares em portadoras de puberdade precoce central, segundo a diminuição e o aumento do escore Z de IMC, durante o tratamento com acetato de leuprorrelina na pandemia de COVID-19.

	Escore Alimentos	Diminuição no escore Z de IMC (n=31)	Aumento no escore Z de IMC (n=28)	p
Escore				
Alimentos saudáveis	0.642±0.213	0.705±0.207	0.574±0.203	0.02*
Feijão	1.00 [0.0;1.00]	1.00 [0.0;1.00]	1.00 [0.0;1.00]	0.79
Frutas frescas	0.40 [0.0;1.00]	1.00 [0.0;1.00]	0.40 [0.0;1.00]	0.04*
Verduras e legumes	0.40 [0.13;1.00]	1.00 [0.40;1.00]	0.40 [0.13;1.00]	0.01*
Alimentos não saudáveis	0.386±0.157	0.378±0.176	0.396±0.136	0.51
Hambúrgueres e/ou embutidos	0.13 [0.02;1.00]	0.13 [0.07;1.00]	0.13 [0.02;0.70]	0.79
Bebidas adoçadas	1.00 [0.07;1.00]	0.40 [0.07;1.00]	1.00 [0.13;1.00]	0.09
Macarrão instantâneo, salgadinhos e biscoitos	0.40 [0.00;1.00]	0.13 [0.00;1.00]	0.40 [0.07;1.00]	0.10
Doces e guloseimas	0.40 [0.02;1.00]	0.40 [0.02;1.00]	0.13 [0.02;0.40]	0.31

* $p \leq 0,05$ foi considerado estatisticamente significativo.

Valores expressos como média \pm SD.

Valores expressos como mediana [mínimo ; máximo]

Tabela 3. Correlação do Escore referente aos grupos alimentares com a variação do escore Z de IMC em portadoras de puberdade precoce central, durante o tratamento com acetato de leuprorrelina, na pandemia de COVID-19.

	ΔIMC r	p
Escore de Fornés		
Alimentos saudáveis	-0.296	0.02*
Feijão	-0.039	0.77
Frutas frescas	-0.288	0.02*
Verduras e legumes	-0.288	0.02*
Alimentos não saudáveis	-0.012	0.92
Hambúrgueres e/ou embutidos	-0.134	0.31
Bebidas adoçadas	0.134	0.31
Macarrão instantâneo, salgadinhos e biscoitos	0.165	0.21
Doces e guloseimas	-0.071	0.59

* $p \leq 0,05$ foi considerado estatisticamente significativo.

DISCUSSÃO

Na amostra estudada, o início do tratamento foi tardio em relação ao surgimento da telarca (mediana de idade 7 anos) com 76,3% das crianças em estadiamento 3 de Tanner e Marshall ao começarem o uso do acetato de leuprorrelina. No entanto, 83,1% desses casos tiveram regressão e/ou estabilização dos caracteres sexuais secundários com a utilização da medicação, o que

evidencia uma resposta adequada ao fármaco e à dose administrada, compatível com resultados apresentados previamente por Lee et al. (2014) e Klein et al. (2020);

Entre as crianças estudadas, 50,8% tinham estatura acima do seu respectivo canal familiar, o que é uma característica da PPC, pois os níveis elevados de estrogênio aceleram o crescimento linear e a maturação óssea e podem prejudicar a estatura final ^[18]. A estatura é uma variável considerada no diagnóstico de PPC e na avaliação do tratamento com aGnRH, pois este efetivamente interrompe o desenvolvimento puberal e a consequente perda de estatura final que os pacientes possam sofrer ^[18,19].

Embora a associação entre o tratamento com aGnRH e o aumento no IMC em meninas com PPC ter sido descrita anteriormente ^[5,20], foi evidenciada a manutenção da classificação do IMC em 69,5% da amostra estudada e não houve correlações entre a variação do escore Z de IMC e a idade de início e a duração do tratamento com o acetato de leuprorrelina.

Apesar disso, 61% da amostra tinha sobrepeso ou obesidade ao iniciar o tratamento para PPC. Atualmente, observa-se associações entre o aumento na prevalência de puberdade precoce e mudanças de peso corporal e obesidade ^[21,22]; exposição aos disruptores endócrinos ^[23], ambiente de estresse e condições psicossociais ^[24]. Esses fatores tornaram-se evidentes durante a pandemia causada pelo betacoronavírus SARS-CoV-2 (COVID-19) entre 2019 e 2022 ^[11,25], pois medidas emergenciais de contenção foram tomadas na maioria dos países, inclusive no Brasil, como o isolamento e o distanciamento social, uso de máscaras e restrição à convivência em ambientes comunitários, o que desencadeou um aumento do sedentarismo ^[10].

Durante a pandemia de COVID-19, houve uma elevação na incidência de PPC em meninas ^[8,9,10]. Após o lockdown, relata-se o aumento de IMC em meninas, o que assume um possível papel causal do ganho de peso na progressão puberal. Este ganho ponderal está relacionado a alterações nos hábitos alimentares e estilo de vida durante este período de pandemia ^[26,27,28,29]. A OMS enfatizou que as medidas adotadas para prevenção da propagação da COVID-19 poderiam alterar a frequência de compras e o comportamento de consumo de alimentos das famílias brasileiras ^[30]. Como uma alimentação saudável possui estreita relação na prevenção e tratamento da doença ^[31,32,33,34], foram publicadas várias recomendações para alimentação e nutrição ao longo deste período crítico ^[35,36].

Neste estudo, a análise qualitativa pelos questionários QFCA e quantitativa pelo escore de consumo de alimentos saudáveis e não saudáveis demonstrou uma correlação da diminuição do escore Z de IMC com o aumento no consumo de alimentos saudáveis, como frutas frescas, verduras e legumes, durante o tratamento com acetato de leuprorrelina^[37]. Além disso, houve um menor consumo de bebidas adoçadas, macarrão instantâneo e similares no grupo com redução do escore Z de IMC.

Pietrobelli et al. também observou o aumento do consumo de frutas durante a pandemia em 41 crianças italianas obesas, mas a ingestão de alimentos processados e ultraprocessados,

como batata frita e carne vermelha, e o consumo de bebidas açucaradas aumentaram concomitantemente^[38]. Da mesma forma, Ruiz-Roso et al. identificaram um aumento da ingestão de frutas, alimentos fritos e doces entre 820 adolescentes da Espanha, Itália, Brasil, Colômbia e Chile, contudo, foi detectado maior consumo de leguminosas e vegetais, principalmente no sexo feminino e no Brasil, durante o confinamento pela pandemia de COVID-19^[26]. Muitos fatores, como condição socioeconômica, dietas da moda, religião e tradições regionais, influenciam na variação do consumo dietético de alimentos saudáveis entre os países estudados^[29]. Além disso, a possibilidade de preparo devido ao maior tempo de permanência em casa e as recomendações da OMS quando a contribuição da dieta saudável na prevenção e tratamento da doença^[31,32,33,34] podem ter contribuído para o aumento da ingestão de frutas frescas, verduras e legumes.

Em nossa amostra, houve uma maior tendência de consumo de ultraprocessados entre os pacientes que aumentaram o IMC. Padrões de excesso de ingestão e beliscos frequentes de alimentos ultraprocessados devido a tédio e estresse, mais prevalentes durante a pandemia de COVID-19, estão associados ao maior consumo calórico e ao aumento do risco de obesidade^[26]. Segundo a Sociedade Brasileira de Pediatria, as estratégias para conter a disseminação da COVID-19 impactam diretamente na alimentação, pois a restrição da mobilidade limita a frequência de compras de gêneros alimentícios^[38]. Consequentemente, há um maior consumo de alimentos ultraprocessados que são mais fáceis de adquirir e armazenar, tem maior prazo de validade e praticidade de consumo.

Apesar dos alimentos ultraprocessados apresentarem baixo valor nutricional e alto valor calórico, o aumento do consumo de frutas, verduras e legumes entre pacientes que diminuíram o escore Z de IMC, evidencia a contribuição dos alimentos saudáveis no equilíbrio do balanço energético e manutenção do índice de massa corporal.

A qualidade de vida é um aspecto fundamental para se ter uma boa saúde^[39]. Ela é multidimensional, pois inclui as seguintes aptidões: física, que compreende a percepção do indivíduo sobre sua condição física; psicológica, que é a percepção do indivíduo sobre sua condição afetiva e cognitiva; e a social, que engloba a percepção sobre os relacionamentos e os papéis sociais adotados^[40,41].

Mesmo em um momento de pandemia, a maioria da amostra estudada foi classificada com boa qualidade de vida e esta percepção parece não estar associada ao estado nutricional ou com o tipo de alimento consumido - saudável ou não saudável. Este resultado corrobora com a concepção multidimensional da qualidade de vida, que sofre influência de outros aspectos psicossociais relacionados a autonomia, lazer e dinâmica familiar^[41,42].

O Questionário de Frequência Alimentar (QFA) apesar de ser o instrumento de escolha para a obtenção de informações dietéticas em estudos epidemiológicos apresenta como limitações os relatos distorcidos através dos vieses de memória e a baixa precisão ao quantificar a dieta.^[43]

No entanto, embora o desenho transversal tenha limitado a avaliação dos efeitos ao longo prazo dos padrões alimentares encontrados, o presente estudo apresentou homogeneidade da casuística, com a análise do consumo alimentar e a avaliação de crianças portadoras de PPC durante o período singular da pandemia de COVID-19, o que contribuiu para entender possíveis efeitos do consumo alimentar no estado nutricional deste grupo de pacientes e a necessidade de adotar estratégias nutricionais com o aumento da ingestão de alimentos saudáveis como parte do tratamento para puberdade precoce associado ao uso do acetato de leuprorrelina.

CONCLUSÃO

Na amostra estudada de pacientes portadoras de PPC em uso de acetato de leuprorrelina, o maior consumo de alimentos saudáveis, como frutas, legumes e verduras, correlacionou-se com uma diminuição no escore Z de IMC, o que pode sugerir a influência dietética no equilíbrio do balanço energético deste grupo de pacientes. Além disso, a qualidade de vida não se associou ao estado nutricional das pacientes, o que sugere a influência de outros fatores psicossociais neste resultado.

Financiamento

O estudo não recebeu financiamento.

Conflito de interesses

Os autores declaram não haver conflito de interesses.

Contribuição dos Autores

Desenho do estudo: Figueiredo FN, Ganen AP, Colares Neto GP.

Coleta de dados: Figueiredo FN, Figueiredo CC, Evangelista NM, Fernandes V, Pacheco L, Kato T

Análise dos dados: Figueiredo FN, Ganen AP, Colares Neto GP

Redação do manuscrito: Figueiredo FN, Ganen AP, Colares Neto GP.

Revisão do manuscrito: Figueiredo FN, Ganen AP, Colares Neto GP.

Supervisão do estudo: Ganen AP, Colares Neto GP

Declaração

O banco de dados que deu origem ao artigo está disponível com o autor correspondente.

REFERÊNCIAS

1. Carel JC, Eugster EA, Rogol A, Ghizzoni L, Palmert MR. Consensus statement on the use of gonadotropin-releasing hormone analogs in children. *Pediatrics*. 2009;123(4).
2. Latronico AC, Brito VN, Carel JC. Causes, diagnosis, and treatment of central precocious puberty. *Lancet Diabetes Endocrinol* [Internet]. 2016;4(3):265–74. Available from: [http://dx.doi.org/10.1016/S2213-8587\(15\)00380-0](http://dx.doi.org/10.1016/S2213-8587(15)00380-0)

3. Herman-Giddens, M. E. et al. Secondary sexual characteristics and menses in young girls seen in office practice: A study from the pediatric research in office settings network. *Pediatrics*, v. 99, n. 4, p. 505–512, 1997.
4. Li W, Liu Q, Deng X, Chen Y, Liu S, Story M. Association between obesity and puberty timing: A systematic review and meta-analysis. *Int J Environ Res Public Health*. 2017;14(10).
5. Blank SK, McCartney CR, Chhabra S, Helm KD, Eagleson CA, Chang RJ, et al. Modulation of gonadotropin-releasing hormone pulse generator sensitivity to progesterone inhibition in hyperandrogenic adolescent girls - Implications for regulation of pubertal maturation. *J Clin Endocrinol Metab*. 2009;94(7):2360–6.
6. Makki K, Froguel P, Wolowczuk I. Adipose Tissue in Obesity-Related Inflammation and Insulin Resistance: Cells, Cytokines, and Chemokines. *ISRN Inflamm*. 2013; 2013:1–12.
7. Antoniazzi F ZG. Central precocious puberty: current treatment options. *Paediatr Drugs*. 2004;6(4):211–31.
8. Stagi S, De Masi S, Bencini E, Losi S, Paci S, Parpagnoli M, et al. Increased incidence of precocious and accelerated puberty in females during and after the Italian lockdown for the coronavirus 2019 (COVID-19) pandemic. *Ital J Pediatr*. 2020;46(1):1–10.
9. Verzani M, Bizzarri C, Chioma L, Bottaro G, Pedicelli S, Cappa M. Impact of Covid-19 pandemic on Ophthalmic Emergency Department in an Italian tertiary eye center. *Eur J Ophthalmol*. 2022;32(1):680–7.
10. Street ME, Sartori C, Catellani C, Righi B. Precocious Puberty and Covid-19 Into Perspective: Potential Increased Frequency, Possible Causes, and a Potential Emergency to Be Addressed. *Front Pediatr*. 2021;9(September):1–6.
11. World Health Organization [homepage on the Internet]. WHO Child Growth Standards: length/height-for-age, weight-for-age, weight-for-length, weight-for-height and body mass index-for-age: methods and development. Geneva: WHO; 2006 [cited 2020 Oct 15]. Available from: https://www.who.int/childgrowth/standards/Technical_report.pdf?ua=1
12. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. Departamento de Atenção Básica. Orientações para avaliação de marcadores de consumo alimentar na atenção básica [recurso eletrônico] / Ministério da Saúde, Secretaria de Atenção à Saúde, Departamento de Atenção Básica. – Brasília: Ministério da Saúde, 2015. 33 p.: il.
13. De Fornés NS, Martins IS, Velásquez-Meléndez G, Dias de Oliveira Latorre M do R. Food consumption scores and serum lipids levels in the population of São Paulo, Brazil. *Rev Saude Publica*. 2002;36(1):12–8.
14. Neto ACB, De Andrade MIS, De Menezes Lima VL, Diniz ADS. Body weight and food consumption scores in adolescents from northeast Brazil. *Rev Paul Pediatr* [Internet]. 2015;33(3):319–26. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.rpped.2015.01.002>
15. Manificat S., Dazord A. Évaluation de la qualité de vie de l'enfant: validation d'un questionnaire, premiers résultats. *Neuropsychiatr Enfance Adolesc* 1997; 45:106-114

16. Assumpção JR, Fb et al. Escala de avaliação de qualidade de vida: (AUQEI - Autoquestionnaire Qualité de Vie Enfant Imagé) validade e confiabilidade de uma escala para qualidade de vida em crianças de 4 a 12 anos. *Arq Neuropsiquiatr*. 2000;58(1):119–27.
17. Lee P, Klein K, Mauras N, Lev-Vaisler T, Bacher P. 36-month treatment experience of two doses of leuprolide acetate 3-month depot for children with central precocious puberty. *J Clin Endocrinol Metab*. 2014;99(9):3153-9.
18. Klein K, Freire A, Gryngarten M, Kletter G, Benson M, Miller B, et al. Phase 3 trial of a small volume subcutaneous 6-month duration leuprolide acetate treatment for central precocious puberty. *J Clin Endocrinol Metab*. 2020;105(10):1-12.
19. Klein KO. Precocious puberty: who has it? Who should be treated? *J Clin Endocrinol Metab* 1999; 84:411-4.
20. Lee P. Central precocious puberty: an overview of diagnosis, treatment, and outcome. *Endocrinol Metab Clin North Am* 1999; 28:901-18.
21. Leite AL, Galo E, Antunes A, Robalo B, Amaral D. Do GnRH Agonists Really Increase Body Weight Gain? Evaluation of a Multicentric Portuguese Cohort of Patients with Central Precocious Puberty. 2022;10(March):1–7.
22. Heras V, Castellano JM, Fernandois D, Casals N, Tena-sempere M, Lo M. Article Central Ceramide Signaling Mediates Obesity- Induced Precocious Puberty Central Ceramide Signaling Mediates Obesity-Induced Precocious Puberty. 2020;951–66.
23. Brix N, Ernst A, Lykke L, Lauridsen B, Parner ET, Arah OA, et al. Childhood overweight and obesity and timing of puberty in boys and girls: cohort and sibling-matched analyses. 2020;(May):834–44.
24. Rocca C La, Maranghi F, Tait S, Tassinari R, Baldi F, Bottaro G, et al. The life persuaded project approach on phthalates and bisphenol A biomonitoring in Italian mother-child pairs linking exposure and juvenile diseases. 2018;25618–25.
25. Knight JA, Kehm RD, Schwartz L, Frost CJ, Chung WK, Colonna S, et al. Prepubertal Internalizing Symptoms and Timing of Puberty Onset in Girls. 2021;190(3):431–8.
26. Hu B, Guo H, Zhou P, Shi ZL. Characteristics of SARS-CoV-2 and COVID-19. *Nat Rev Microbiol* [Internet]. 2021;19(3):141–54. Available from: <http://dx.doi.org/10.1038/s41579-020-00459-7>
27. Trends D, Carrasco-mar F, Paternina-sierra K, Rodriguez-meza JE, Visioli F, Alberto D. Covid-19 Confinement and Changes of Adolescent’s Dietary Trends in Italy, Spain, Chile, Colombia and Brazil.
28. Brown S, Opitz M, Peebles AI, Sharpe H, Duffy F, Newman E. A qualitative exploration of the impact of COVID-19 on individuals with eating disorders in the UK. 2021;156 (July 2020).
29. Phillipou A, Meyer D, Tan EJ, Rossell SL. Eating and exercise behaviors in eating disorders and the general population during the COVID-19 pandemic in Australia: Initial results from the COLLATE project. 2020;(May):1–8.

30. Malta DC, Szwarcwald CL, Barros MBA, Gomes CS, Machado ÍE, Souza Júnior PRB, et al. The COVID-19 Pandemic and changes in adult Brazilian lifestyles: a cross-sectional study, 2020. A pandemia da COVID-19 e as mudanças no estilo de vida dos brasileiros adultos: um estudo transversal, 2020. 2020;29(4):1–13.
31. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. Recomendações de alimentação em tempos de pandemia de COVID-19. Brasília: Ministério da Saúde; 2020.
32. Silverio R, Gonçalves DC, Andrade MF, Seelaender M. Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) and Nutritional Status : The Missing Link ? 2021; 2019:682–92.
33. Lana RM. Emergência do novo coronavírus (SARS-CoV-2) e o papel de uma vigilância nacional em saúde oportuna e efetiva The novel coronavirus (SARS-CoV-2) emergency and the role of timely and effective national health surveillance Surgimiento del nuevo coronavirus (SARS-CoV-2) y el papel de una vigilancia nacional de la salud oportuna y eficaz. 2020;36(3).
34. Velly H, Britton RA, Preidis GA. Mechanisms of crosstalk between the diet, the intestinal microbiome, and the undernourished host. Gut Microbes [Internet]. 2017;8(2):98–112. Available from: <http://dx.doi.org/10.1080/19490976.2016.1267888>
35. Calder PC, Carr AC, Gombart AF. Optimal Nutritional Status for a Well-Functioning Immune System Is an Important Factor to Protect against Viral Infections. :1–10.
36. Associação Brasileira de Nutrição (ASBRAN). *Guia para uma Alimentação Saudável em tempos de COVID-19*. São Paulo: Associação Brasileira de Nutrição; 2020.
37. Brasil. Ministério da Saúde. Fundação Oswaldo Cruz. Núcleo de Alimentação, Saúde e Ambiente (Nasa/ CST/Cogepe/Fiocruz). Guia de Orientação em Relação à Alimentação e Exercício Físico diante da COVID-19. Rio de Janeiro: Fiocruz; 2020.
38. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. Departamento de Atenção Básica. Orientações para avaliação de marcadores de consumo alimentar na atenção básica [recurso eletrônico] / Ministério da Saúde, Secretaria de Atenção à Saúde, Departamento de Atenção Básica. – Brasília: Ministério da Saúde, 2015. 33 p. : il.
39. Pietrobelli A, Pecoraro L, Ferruzzi A, Heo M, Zoller T, Antoniazzi F, et al. HHS Public Access. 2020;28(8):1382–5.
40. Renwick, r; Brown I. The center for health promotion’s conceptual approach to quality of life. In: RENWICK, R.; BROWN, I.; NAGLER, M. (Eds.). Quality of life in health promotion and rehabilitation: conceptual approaches, issues and applications. Thousand Oaks: Sage, 1996. p.75-86.
41. The Whoqol Group. The World Health Organization Quality of Life assessment (WHOQOL): position paper from the World Health Organization. Social Science and Medicine, v. 41, n. 10, p. 1403-1409, 1995.
42. Pio M, Fleck DA, Leal OF, Louzada S, Xavier M, Chachamovich E. Desenvolvimento da versão em português do instrumento de avaliação de qualidade de vida da OMS (WHOQOL-100) Development of the Portuguese version of the OMS evaluation instrument of quality of life. 1999;21(1):19–28.
43. Shim JS, Oh K, Kim HC. Dietary assessment methods in epidemiologic studies. Epidemiol Health. 2014;

7. CONCLUSÃO

Em nosso estudo, o maior consumo de alimentos saudáveis, como frutas, legumes e verduras, correlacionou-se com uma diminuição no escore Z de IMC, o que pode sugerir a influência dietética no equilíbrio do balanço energético deste grupo de pacientes portadoras de PPC em uso de acetato de leuprorelina. Além disso, a qualidade de vida não se associou ao estado nutricional das pacientes, o que pode sugerir a influência de outros fatores psicossociais neste resultado.

8. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- ABREU AP, K. U. Pubertal development and regulation. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2016;. **Lancet Diabetes Endocrinol**, v. 4, n. (3), p. 254–264, 2016.
- ABREU, A. P. et al. A new pathway in the control of the initiation of puberty: The MKRN3 gene. **Journal of Molecular Endocrinology**, v. 54, n. 3, p. R131–R139, 2015.
- AHMED, M. L.; ONG, K. K.; DUNGER, D. B. Childhood obesity and the timing of puberty. **Trends in Endocrinology and Metabolism**, v. 20, n. 5, p. 237–242, 2009.
- AKSGLAEDE, L. et al. Age at puberty and the emerging obesity epidemic. **PLoS ONE**, v. 4, n. 12, p. 1–6, 2009.
- AKSGLAEDE, L. et al. Age at puberty and the emerging obesity epidemic. **PLoS ONE**, v. 4, n. 12, p. 1–6, 2009.
- ANTONIAZZI F, Z. G. Central precocious puberty: current treatment options. **Paediatr Drugs.**, v. 6, n. (4), p. 211–31, 2004.
- ARIS, I. M. et al. Parental Obesity and Offspring Pubertal Development: Project Viva. **Journal of Pediatrics**, v. 215, p. 123- 131.e2, 2019.
- ASSUMPÇÃO JR., F. B. et al. Escala de avaliação de qualidade de vida: (AUQEI - Autoquestionnaire Qualité de Vie Enfant Imagé) validade e confiabilidade de uma escala para qualidade de vida em crianças de 4 a 12 anos. **Arquivos de Neuro-Psiquiatria**, v. 58, n. 1, p. 119–127, 2000.
- BARCELLOS GEMELLI IF, FARIAS EDS, S. O. Age at Menarche and Its Association with Excess Weight and Body Fat Percentage in Girls in the Southwestern Region of the Brazilian Amazon. **J Pediatr Adolesc Gynecol.**, v. 29, n. (5), p. 482- 488., 2016.
- BAYS, H. E. Adiposopathy: Is “sick fat” a cardiovascular disease? **Journal of the American College of Cardiology**, v. 57, n. 25, p. 2461–2473, 2011.
- BAYS, H. E. et al. Pathogenic potential of adipose tissue and metabolic consequences of adipocyte hypertrophy and increased visceral adiposity. **Expert Review of Cardiovascular Therapy**, v. 6, n. 3, p. 343–368, 2008.
- BERBEROĞLU, M. Precocious Puberty and Normal Variant Puberty: Definition, etiology, diagnosis and current management - Review. **Journal of Clinical Research in Pediatric Endocrinology**, v. 1, n. 4, p. 164–174, 2009.
- BESERRA ICR. Puberdade precoce. **Revista de Pediatria SOPERJ.** 2011;12 (supl 1) (1):62-67
- BIRO, F. M. et al. Influence of obesity on timing of puberty. **International Journal of Andrology**, v. 29, n. 1, p. 272–277, 2006.
- BIRO, F. M. et al. Onset of breast development in a longitudinal cohort. **Pediatrics**, v. 132, n. 6, p. 1019–1027, 2013.
- BIRO, F. M. et al. Pubertal assessment method and baseline characteristics in a mixed longitudinal study of girls. **Pediatrics**, v. 126, n. 3, 2010.

BLANK, S. K. et al. Modulation of gonadotropin-releasing hormone pulse generator sensitivity to progesterone inhibition in hyperandrogenic adolescent girls - Implications for regulation of pubertal maturation. **Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism**, v. 94, n. 7, p. 2360–2366, 2009.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. Departamento de Atenção Básica. **Orientações para avaliação de marcadores de consumo alimentar na atenção básica** [recurso eletrônico] / Ministério da Saúde, Secretaria de Atenção à Saúde, Departamento de Atenção Básica. – Brasília : Ministério da Saúde, 2015. 33 p. : il.

BRITO, V. N. et al. Central precocious puberty: Revisiting the diagnosis and therapeutic management. **Archives of Endocrinology and Metabolism**, v. 60, n. 2, p. 163–172, 2016.

BURT SOLORZANO, C. M.; MCCARTNEY, C. R. Obesity and the pubertal transition in girls and boys. **Reproduction**, v. 140, n. 3, p. 399–410, 2010.

CAMPFIELD, L. A. et al. OB protein: A peripheral signal linking adiposity and central neural networks. **Appetite**, v. 26, n. 3, p. 302, 1996. CAREL, J. C. et al. Consensus statement on the use of gonadotropin-releasing hormone analogs in children. **Pediatrics**, v. 123, n. 4, 2009.

CAREL JC, L. J. Clinical practice. Precocious puberty. **N Engl J Med.**, v. 358, n. (22), p. 2366– 77., 2008.

CAREL, J. C. et al. Consensus statement on the use of gonadotropin-releasing hormone analogs in children. **Pediatrics**, v. 123, n. 4, 2009.

CASTELLANO, J. M. et al. Early metabolic programming of puberty onset: Impact of changes in postnatal feeding and rearing conditions on the timing of puberty and development of the hypothalamic kisspeptin system. **Endocrinology**, v. 152, n. 9, p. 3396–3408, 2011.

CAVALCANTE, A. A. M.; PRIORE, S. E.; FRANCESCHINI, S. DO C. C. Estudos de consumo alimentar: aspectos metodológicos gerais e o seu emprego na avaliação de crianças e adolescentes. **Revista Brasileira de Saúde Materno Infantil**, v. 4, n. 3, p. 229–240, 2004.

CENSANI, M. et al. Changes in body mass index in children on gonadotropin-releasing hormone agonist therapy with precocious puberty, early puberty or short stature. **Journal of Pediatric Endocrinology and Metabolism**, 2019.

CHEN, C. et al. Association between Dietary Patterns and Precocious Puberty in Children: A Population-Based Study. **International Journal of Endocrinology**, v. 2018, 2018.

CHENG, G. et al. Beyond overweight: Nutrition as an important lifestyle factor influencing timing of puberty. **Nutrition Reviews**, v. 70, n. 3, p. 133–152, 2012.

COLUCCI, A. C. A.; PHILIPPI, S. T.; SLATER, B. Desenvolvimento de um questionário de frequência alimentar para avaliação do consumo alimentar de crianças de 2 a 5 anos de idade. **Revista Brasileira de Epidemiologia**, v. 7, n. 4, p. 393–401, 2004.

CONN, P. M.; HANSEN, J. R. Gonadotropin-releasing hormone and its analogs. **Iowa medicine: journal of the Iowa Medical Society**, v. 76, n. 8, p. 372–377, 1986.

COOK JS, DOTY KL, CONN PM, H. J. Assessment of depot leuprolide acetate dose-adequacy for central precocious puberty. **J Clin Endocrinol Metab.**, v. 74, n. 5, p. 1206–1209, 1992.

DAMIANI, D. Diagnóstico Laboratorial da Puberdade Precoce. **Arquivos Brasileiros de Endocrinologia & Metabologia**, v. 46, n. 1, p. 85–90, 2002.

DE LORENZO, A. et al. Why primary obesity is a disease? **Journal of Translational Medicine**, v. 17, n. 1, p. 1–13, 2019.

DENG, F. et al. Effects of growth environments and two environmental endocrine disruptors on children with idiopathic precocious puberty. **European Journal of Endocrinology**, v. 166, n. 5, p. 803–809, 2012.

DIMITROVA-MLADENOVA, M. S. et al. Males with Paternally Inherited MKRN3 Mutations May Be Asymptomatic. **Journal of Pediatrics**, v. 179, p. 263–265, 2016.
DOTY, L. et al. for Central of Depot Leuprolide Precocious Puberty * Acetate. v. 74, n. 5, p. 1206–1209, 2016.

DUNGER, D. B.; AHMED, M. L.; ONG, K. K. Early and late weight gain and the timing of puberty. **Molecular and Cellular Endocrinology**, v. 254–255, p. 140–145, 2006.

EPPIG, J. J. Oocyte control of ovarian follicular development and function in mammals. **Reproduction**, v. 122, n. 6, p. 829–838, 2001.

EUGSTER, E. A. Treatment of central precocious puberty. **Journal of the Endocrine Society**, v. 3, n. 5, p. 965–972, 2019.

EULING, S. Y. et al. Examination of US puberty-timing data from 1940 to 1994 for secular trends: Panel findings. **Pediatrics**, v. 121, n. SUPPL.3, 2008.

FISBERG, R. M.; MARCHIONI, D. M. L.; COLUCCI, A. C. A. Avaliação do consumo alimentar e da ingestão de nutrientes na prática clínica. **Arquivos Brasileiros de Endocrinologia & Metabologia**, v. 53, n. 5, p. 617–624, 2009.

FISHER, M. M.; EUGSTER, E. A. What is in our environment that effects puberty? **Reproductive Toxicology**, v. 44, p. 7–14, 2014.

FORMAN, M. Nutritional Epidemiology. **The American Journal of Clinical Nutrition**, 69(5), 1020–1020, 1999.

FORTES, L. DE S. et al. Does self-esteem affect body dissatisfaction levels in female adolescents? **Revista Paulista de Pediatria (English Edition)**, v. 32, n. 3, p. 236–240, 2014.

FRISCH, R. E.; REVELLE, R. Height and weight at menarche and a hypothesis of critical body weights and adolescent events. **Obstetrical and Gynecological Survey**, v. 26, n. 3, p. 254–255, 1971.

GJÆRDE, L. K. et al. Association of childhood body mass index and change in body mass index with first adult ischemic stroke. **JAMA Neurology**, v. 74, n. 11, p. 1312–1318, 2017.

- GOLUB, M. S. et al. Public health implications of altered puberty timing. **Pediatrics**, v. 121, n. SUPPL.3, 2008.
- GORDON-LARSEN, P.; THE, N. S.; ADAIR, L. S. Third Decade of Life. v. 18, n. 9, p. 1801–1804, 2011.
- GRANDONE, A. et al. MKRN3 Levels in Girls with Central Precocious Puberty during GnRHa Treatment: A Longitudinal Study. **Hormone Research in Paediatrics**, v. 90, n. 3, p. 190–195, 2018.
- GRANDONE, A. et al. MKRN3 Levels in Girls with Central Precocious Puberty during GnRHa Treatment: A Longitudinal Study. **Hormone Research in Paediatrics**, v. 90, n. 3, p. 190–195, 2018.
- HERMAN-GIDDENS, M. E. et al. Secondary sexual characteristics and menses in young girls seen in office practice: A study from the pediatric research in office settings network. **Pediatrics**, v. 99, n. 4, p. 505–512, 1997.
- HIMES, J. H. Examining the evidence for recent secular changes in the timing of puberty in US children in light of increases in the prevalence of obesity. **Molecular and Cellular Endocrinology**, v. 254–255, p. 13–21, 2006.
- HONG, Y. H. et al. Association between Dietary Habits and Parental Health with Obesity among Children with Precocious Puberty. **Children**, v. 7, n. 11, p. 220, 2020.
- JACOBSON-DICKMAN, E.; LEE, M. M. The influence of endocrine disruptors on pubertal timing. **Current Opinion in Endocrinology, Diabetes and Obesity**, v. 16, n. 1, p. 25–30, 2009.
- KAPLOWITZ, P. Update on precocious puberty: girls are showing signs of puberty earlier, but most do not require treatment. **Adv Pediatr.**, v. 58, n. 1, p. 243–58, 201AD.
- KARIMY, M. et al. A Study on the knowledge, attitude, and practices of iranian mothers towards childhood obesity. **Obesity Facts**, v. 12, n. 6, p. 669–677, 2019.
- KRSTEVSKA-KONSTANTINOVA, M. et al. Sexual precocity after immigration from developing countries to Belgium: Evidence of previous exposure to organochlorine pesticides. **Human Reproduction**, v. 16, n. 5, p. 1020–1026, 2001.
- LATRONICO, A. C.; BRITO, V. N.; CAREL, J. C. Causes, diagnosis, and treatment of central precocious puberty. **The Lancet Diabetes and Endocrinology**, v. 4, n. 3, p. 265–274, 2016.
- LI, W. et al. Association between obesity and puberty timing: A systematic review and meta-analysis. **International Journal of Environmental Research and Public Health**, v. 14, n. 10, 2017.
- MACEDO, D. B. et al. [Advances in the etiology, diagnosis and treatment of central precocious puberty]. **Arquivos brasileiros de endocrinologia e metabologia**, v. 58, n. 2, p. 108–17, 2014.
- MACEDO, D. B. et al. Central precocious puberty that appears to be sporadic caused by paternally inherited mutations in the imprinted gene makorin ring finger 3. **Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism**, v. 99, n. 6, p. 1097–1103, 2014.

MAKKI, K.; FROGUEL, P.; WOLOWCZUK, I. Adipose Tissue in Obesity-Related Inflammation and Insulin Resistance: Cells, Cytokines, and Chemokines. **ISRN Inflammation**, v. 2013, p. 1–12, 2013.

MANIFICAT S., DAZORD A. Évaluation de la qualité de vie de l'enfant: validation d'un questionnaire, premiers résultats. *Neuropsychiatr Enfance Adolesc* 1997; 45:106-114.

MANNATO, L. W. et al. Comparação da versão curta com a versão longa do questionário de frequência alimentar – Análise transversal no estudo longitudinal de saúde do adulto (ELSA-Brasil). **Sao Paulo Medical Journal**, v. 133, n. 5, p. 414–420, 2015.

MARSHALL, W. A.; TANNER, J. M. Variations in pattern of pubertal changes in girls. **Archives of Disease in Childhood**, v. 44, n. 235, p. 291–303, 1969.

MATKOVIC, V. et al. Leptin is inversely related to age at menarche in human females. **Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism**, v. 82, n. 10, p. 3239–3245, 1997.

MOLINA, M. DEL C. B. et al. Reprodutibilidade e validade relativa do Questionário de Frequência Alimentar do ELSA-Brasil. **Cadernos de Saude Publica**, v. 29, n. 2, p. 379–389, 2013.

MOURITSEN, A. et al. Hypothesis : exposure to endocrine-disrupting chemicals may interfere with timing of puberty. v. 33, p. 346–359, 2010.

NAKAMURA Y, ET AL. 基因的改变NIH Public Access. **Rev EndocrMetabDisord**, v. 23, n. 1, p. 1–7, 2009.

NCD-RISC., N. R. F. C. Worldwide trends in body-mass index, underweight, overweight, and obesity from 1975 to 2016: a pooled analysis of 2416 population-based measurement studies in 128.9 million children, adolescents and adults. **Lancet**, v. 390, n. 10113, p. 2627–2642, 2017.

ÖZEN, S.; DARCAN, Ş. Effects of Environmental endocrine disruptors on pubertal Development. **JCRPE Journal of Clinical Research in Pediatric Endocrinology**, v. 3, n. 1, p. 1–6, 2011.

PALMERT, M. R.; BOEPPLE, P. A. Commentary: Variation in the timing of puberty: Clinical spectrum and genetic investigation. **Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism**, v. 86, n. 6, p. 2364–2368, 2001.

PARDINI, Dolores. Terapia de reposição hormonal na menopausa. **Arq Bras Endocrinol Metab**, São Paulo , v. 58, n. 2, p. 172-181, Mar. 2014 .

PARKER, K. L.; BAILON, R. G. B.; LEE, P. A. Depot leuprolide acetate dosage for sexual precocity. **Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism**, v. 73, n. 1, p. 50–52, 1991.

PASQUINO, A. M. et al. Progression of premature thelarche to central precocious puberty. **The Journal of Pediatrics**, v. 126, n. 1, p. 11–14, 1995. PATTON, G. C.;

PATTON, G. C.; VINER, R. Pubertal transitions in health. **Lancet**, v. 369, n. 9567, p. 1130–1139, 2007.

PAUL D, CONTE FA, GRUMBACH MM, K. S. Long Term Effect of Gonadotropin-Releasing on Final and Near-Final Age of Less Than 5 Years *. v. 80, n. (2), p. 546–51, 1995.

REINEHR T, ROTH CL. **Is there a causal relationship between obesity and puberty?** *Lancet Child Adolesc Health*. 2019 Jan;**3(1):44-54, 2018.**

ROEMMICH J.N. et al. Gender differences in leptin levels during puberty are related to the subcutaneous fat depot and sex steroids. *Am J Physiol* **1998**; 275: e543–51.

ROEMMICH, J. N., & ROGOL, A. D. Role of leptin during childhood growth and development. *Endocrinol Metab Clin North Am.*, v. 28, n. 4, p. 749–64, 1999.

ROGER M, CHAUSSAIN JL, BERLIER P, BOST M, CANLORBE P, COLLE M, F. R.; GARANDEAU P, LAHLOU N, M. Y. Long Term Treatment of Male and Female Precocious. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, v. 62, n. 4, p. 670–677, 1986.

ROGOL, A. D.; ROEMMICH, J. N.; CLARK, P. A. Growth at puberty. *Journal of Adolescent Health*, v. 31, n. 6 SUPPL., p. 192–200, 2002.

ROHANI, F.; SALEHPUR, S.; SAFARI, F. Etiology of precocious puberty, 10 years study in Endocrine Reserch Centre (Firouzgar), Tehran. *Iranian Journal of Reproductive Medicine*, v. 10, n. 1, p. 1–6, 2012.

SANTOS, T. J. F. DOS et al. Instrumento Para Análise De Consumo De Alimentos Com Alto Teor De Sódio. *Brazilian Journal of Development*, v. 7, n. 2, p. 19908–19920, 2021.

SHIMIZU, H., OH-I, S., OKADA, S., & MORI, M. Leptin resistance and obesity. *Endocrine Journal*, v. 54, n. 1, p. 17–26, 2007.

SILVEIRA, L. F. G.; TRARBACH, E. B.; LATRONICO, A. C. Genetics basis for GnRH-dependent pubertal disorders in humans. *Molecular and Cellular Endocrinology*, v. 324, n. 1–2, p. 30–38, 2010.

SIMON, D. et al. Mutations in the maternally imprinted gene MKRN3 are common in familial central precocious puberty. *European Journal of Endocrinology*, v. 174, n. 1, p. 1–8, 2016.

SKINNER, A. C. et al. Cardiometabolic Risks and Severity of Obesity in Children and Young Adults. *New England Journal of medicine*, v. 373, n. 14, p. 1307–1317, 2015.
SOUZA, J. G. S. et al. Instrumentos utilizados na avaliação da qualidade de vida de crianças Brasileiras. *Revista Paulista de Pediatria*, v. 32, n. 2, p. 272–278, 2014.

SLATER, B. et al. Validation of a semi-quantitative adolescent food frequency questionnaire applied at a public school in São Paulo, Brazil. *European Journal of Clinical Nutrition*, v. 57, n. 5, p. 629–635, 2003.

SOUZA, J. G. S. et al. Instrumentos utilizados na avaliação da qualidade de vida de crianças Brasileiras. *Revista Paulista de Pediatria*, v. 32, n. 2, p. 272–278, 2014.

ST GEORGE IM, WILLIAMS S, S. P. Body size and the menarche: The Dunedin study. *Journal of Adolescent Health*, v. 15, n. 7, p. 573–576, 1994.

STAGI, S. et al. Increased incidence of precocious and accelerated puberty in females during and after the Italian lockdown for the coronavirus 2019 (COVID-19) pandemic. **Italian Journal of Pediatrics**, v. 46, n. 1, p. 1–10, 2020.

STREET ME, SARTORI C, CATELLANI C, RIGHI B. Precocious Puberty and Covid-19 Into Perspective: Potential Increased Frequency, Possible Causes, and a Potential Emergency to Be Addressed. **Front Pediatr.** 2021;9(September):1–6.

TANAKA, T. et al. A dose finding study of a super long-acting luteinizing hormone-releasing hormone analog (leuprolide acetate depot, TAP-144-SR) in the treatment of central precocious puberty. **Endocrinologia Japonica**, v. 38, n. 4, p. 369–376, 1991.

TEILMANN, G. et al. Prevalence and incidence of precocious pubertal development in Denmark: An epidemiologic study based on national registries. **Pediatrics**, v. 116, n. 6, p. 1323–1328, 2005.

VALADARES, L. P. et al. MKRN3 mutations in central precocious puberty: A systematic review and meta-analysis. **Journal of the Endocrine Society**, v. 3, n. 5, p. 979–995, 2019.

VALLGÅRDA, S. et al. Should Europe follow the US and declare obesity a disease?: A discussion of the so-called utilitarian argument. **European Journal of Clinical Nutrition**, v. 71, n. 11, p. 1263–1267, 2017.

VERZANI M, BIZZARRI C, CHIOMA L, BOTTARO G, et.al. Impact of Covid-19 pandemic on Ophthalmic Emergency Department in an Italian tertiary eye center. **Eur J Ophthalmol.** 2022;32(1):680–7.

WAN W, DENG X, ARCHER KJ, S. S. Pubertal pathways and the relationship to anthropometric changes in childhood: The Fels longitudinal study. **Open J Pediatr.**, v. 2, n. 2, p. 1–15, 2012.

WHO. The World Health Organization quality of life assessment: Position paper from the World Health Organization. **Social Science and Medicine**, v. 41, n. 10, p. 1403–1409, 1995.

WHO. The World Health Organization. **Who Child Growth Standards: Length/height-for-age, weight-for-age, weight-for-length, weight-for-height and body mass index-for-age. Methods and development.** WHO (nonserial publication). Geneva: Switzerland: 2006.

WRONKA, I. Association between BMI and age at menarche in girls from different socio-economic groups. **AnthropologischerAnzeiger**, v. 68, n. 1, p. 43–52, 2010.

YANOVSKI, J. A. Obesity: Trends in underweight and obesity - scale of the problem. **Nature reviews. Endocrinology**, v. 14, n. 1, p. 5–6, 2018.

ZHENG, M. et al. Rapid weight gain during infancy and subsequent adiposity: a systematic review and meta-analysis of evidence. **Obesity Reviews**, v. 19, n. 3, p. 321–332, 2018.

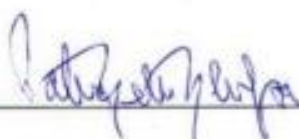
APÊNDICE A

CARTA DE AUTORIZAÇÃO DA INSTITUIÇÃO CO-PARTICIPANTE PARA
REALIZAÇÃO DA PESQUISA

O Hospital Infantil Darcy Vargas, em São Paulo, autoriza a realização da pesquisa intitulada: **“Influência do ambiente obesogênico na mudança de composição corporal em meninas portadoras de puberdade precoce central em tratamento com acetato de leuprorelina”** de responsabilidade da pesquisadora Fabiana Neves Figueiredo sob orientação do Prof. Guido de Paula Colares Neto e co-orientação da Prof. Aline de Piano Ganen, mediante a aprovação do Comitê de Ética em Pesquisa.

Esta instituição está ciente de suas co-responsabilidades como instituição co-participante do presente projeto de pesquisa, e de seu compromisso no resguardo da segurança e bem-estar dos sujeitos de pesquisa nela recrutado, dispondo de infra-estrutura necessária para a garantia de tal segurança e bem estar.

DATA 22/02/2021



Dra. Patricia Belintani Blum Fonseca

Coordenadora do CEP Hospital Infantil Darcy Vargas



Dr. Sergio Antonio Bastos Sarrubbo

Diretor Hospital Infantil Darcy Vargas

**CARTA DE AUTORIZAÇÃO DA INSTITUIÇÃO CO-PARTICIPANTE PARA
REALIZAÇÃO DA PESQUISA**

A Unidade de Assistência Médica Ambulatorial (AMA) Vila Constância, em São Paulo, autoriza a realização da pesquisa intitulada: **“Influência do ambiente obesogênico na mudança de composição corporal em meninas portadoras de puberdade precoce central em tratamento com acetato de leuprorelina”** de responsabilidade da pesquisadora Fabiana Neves Figueiredo sob orientação do Prof. Guido de Paula Colares Neto e co-orientação da Prof. Aline de Piano Ganen, mediante a aprovação do Comitê de Ética em Pesquisa.

Esta instituição está ciente de suas co-responsabilidades como instituição co-participante do presente projeto de pesquisa, e de seu compromisso no resguardo da segurança e bem-estar dos sujeitos de pesquisa nela recrutado, dispondo de infra-estrutura necessária para a garantia de tal segurança e bem estar.

DATA 17/02/2021


Thiago Saadeh Albuquerque
Médico de Treinamento
e Desenvolvimento
INTS Região SACA

Assinatura do responsável

APÊNDICE B**CARTA DE RESPONSABILIDADE DO PESQUISADOR PARA PESQUISA COM PRONTUÁRIO**

O projeto de pesquisa intitulado "Influência do ambiente obesogênico na mudança de composição corporal em meninas portadoras de puberdade precoce central em tratamento com acetato de leuprorelina" de responsabilidade da pesquisadora Fabiana Neves Figueiredo sob orientação do Prof. Guido de Paula Colares Neto e co-orientação da Prof. Aline de Piano Ganen, tem por finalidade coletar informações dos prontuários clínicos referentes ao atendimento clínico – ambulatorial do Hospital Pediátrico Darcy Vargas em São Paulo.

Desta forma, nós pesquisadores nos comprometemos, em caráter irrevogável e por prazo indeterminado, em manter absoluto e total sigilo e confidencialidade em relação à identificação do sujeito e demais dados do prontuário e declaramos, expressamente, que somente as informações descritas acima serão coletadas para realização do projeto de pesquisa.

18/02/2021

_____
Assinatura da Pesquisadora_____
Assinatura do Orientador

CARTA DE RESPONSABILIDADE DO PESQUISADOR PARA PESQUISA COM PRONTUÁRIO

O projeto de pesquisa intitulado "Influência do ambiente obesogênico na mudança de composição corporal em meninas portadoras de puberdade precoce central em tratamento com acetato de leuprorrelina" de responsabilidade da pesquisadora Fabiana Neves Figueiredo sob orientação do Prof. Guido de Paula Colares Neto e co-orientação da Prof. Aline de Piano Ganen, tem por finalidade coletar informações dos prontuários clínicos referentes ao atendimento clínico – ambulatorial da Unidade de Assistência Médica Ambulatorial (AMA) Vila Constância, em São Paulo.

Desta forma, nós pesquisadores nos comprometemos, em caráter irrevogável e por prazo indeterminado, em manter absoluto e total sigilo e confidencialidade em relação à identificação do sujeito e demais dados do prontuário e declaramos, expressamente, que somente as informações descritas acima serão coletadas para realização do projeto de pesquisa.

18/02/2021



Assinatura da Pesquisadora



Assinatura do Orientador

APÊNDICE C

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO (TCLE)

A criança sob sua responsabilidade está sendo convidada a participar como voluntária do estudo: **“Avaliação do estado nutricional, consumo alimentar e qualidade de vida em meninas brasileiras portadoras de puberdade precoce central em tratamento com acetato de leuprorrelina durante a pandemia de COVID-19”**.

Esta pesquisa pretende avaliar se o ganho de peso da criança está associado ao medicamento que a criança utiliza para puberdade precoce ou se o ganho de peso está associado ao consumo de alimentos e a falta de atividade física. Para a sua realização haverá 3 (três) questionários que precisarão ser respondidos por você e a criança referente ao consumo alimentar e qualidade de vida da criança.

É possível que aconteçam os seguintes desconfortos ou riscos: invasão de privacidade, tomar o tempo dos participantes ao responder os questionários e divulgação de dados. Ressaltamos que estes possíveis desconfortos serão cuidadosamente observados para que não ocorram, garantindo o correto comportamento do pesquisador e sua observação cuidadosa aos sinais verbais e não verbais de desconforto do participante.

Os dados obtidos neste estudo permitirão uma melhor condução do tratamento clínico e melhorias nas ações de promoção de qualidade de vida para os pacientes portadores de puberdade precoce.

A criança e você como responsável por ela, têm o direito de não aceitar participar ou de retirar o seu aceite, a qualquer momento, sem nenhum tipo de prejuízo ou má tratativa, pela decisão.

As informações desta pesquisa serão confidenciais, e serão divulgadas em eventos ou publicações científicas, não havendo identificação de nomes dos participantes.

Vocês terão direito de saber os resultados da criança de sua responsabilidade e o andamento da pesquisa em qualquer momento.

Não há custo para o participante durante a pesquisa, incluindo exames e consultas. Também não haverá pagamento para que participem.

Se houver algum dano, comprovado da presente pesquisa, você terá

direito à indenização, através das vias judiciais, como dispõem o Código Civil, o Código de Processo Civil e a Resolução nº 466/2012, do Conselho Nacional de Saúde (CNS).

Este documento será feito em duas vias e o pesquisador e o participante ou seu representante legal deverão rubricar todas as vias. Uma via deste termo ficará com o pesquisador e outra será entregue ao Sr(a).....

Em qualquer etapa do estudo, você terá acesso aos profissionais responsáveis pela pesquisa para esclarecimento de dúvidas. A principal pesquisadora é a Fabiana Neves Figueiredo, estudante do curso de Mestrado em Nutrição do Nascimento à Adolescência que pode ser encontrada no telefone: (11) 98380-9132 e e-mail fabiana.fnf@gmail.com. Se você tiver alguma consideração ou dúvida sobre as regras da pesquisa, poderá entrar em contato com o Comitê de Ética em pesquisa do Centro Universitário São Camilo: R: Raul Pompéia, 144 – bloco C – Pompéia, São Paulo. SP, CEP: 05025-010, telefone (11) 3465-2654 e e-mail: coep@saocamilosp.br. E também com o Comitê de Ética do Hospital Infantil Darcy Vargas no endereço R. Dr. Seráfico de Assis Carvalho, 34, Jd. Guedala | CEP 05614-040 | São Paulo, SP Fone: (11) 3723-3713/3780 | hidv-cep@saude.sp.gov.br.

Assinatura do participante /representante legal

Data / /

Assinatura do responsável pelo estudo

Data / /

**TERMO DE ASSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO PARA
CRIANÇAS**

Eu, _____

() ACEITO



() NÃO ACEITO



Em participar da pesquisa **“Avaliação do estado nutricional, consumo alimentar e qualidade de vida em meninas brasileiras portadoras de puberdade precoce central em tratamento com acetato de leuprorrelina durante a pandemia de COVID-19”**.

ANEXO 1 - PARECER DO COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA



PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: INFLUÊNCIA DO AMBIENTE OBESOGÊNICO NA MUDANÇA DE COMPOSIÇÃO CORPORAL DE MENINAS PORTADORAS DE PUBERDADE PRECOCE CENTRAL EM TRATAMENTO COM ACETATO DE LEUPRORRELINA

Pesquisador: Guido de Paula Colares Neto

Área Temática:

Versão: 3

CAAE: 44087521.6.0000.0062

Instituição Proponente: Centro Universitário São Camilo

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 4.664.111

Apresentação do Projeto:

As informações elencadas nos campos "Apresentação do Projeto", "Objetivo da Pesquisa" e "Avaliação dos Riscos e Benefícios" foram retiradas das Informações Básicas da Pesquisa, arquivo "PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS.pdf", gerado na Plataforma Brasil.

O início da puberdade é marcado pela ativação do eixo hipotálamo-hipófise-gonadal, e esta ativação pode ser precocemente ativada, caracterizando uma puberdade precoce central (PPC). Para estes casos, o fármaco acetato de leuprorrelina, agonista do eixo hipotálamo-hipófise-gonadal (GnRH α) é o tratamento de escolha e foi apontado anteriormente como uma possível causa do aumento no índice de massa corporal (IMC) em meninas. No entanto, a literatura existente não elucida a influência do ambiente obesogênico na mudança da composição corporal durante o tratamento com GnRH α .

Objetivo da Pesquisa:

Os pesquisadores propõem:

Objetivo Primário: Avaliar o ambiente obesogênico de meninas com puberdade precoce central (PPC) que utilizam o fármaco acetato de leuprorrelina.

Objetivos Secundários:

Em meninas portadoras de PPC:

- Avaliar dados antropométricos.

Endereço: Rua Raul Pompéia, 144

Bairro: Pompéia

UF: SP

Município: SAO PAULO

CEP: 05.025-010

Telefone: (11)3465-2654

E-mail: coep@saocamilo-sp.br



Continuação do Parecer: 4.664.111

- Avaliar a qualidade de vida.
- Avaliar o consumo alimentar.
- Identificar associações entre o tratamento farmacológico, parâmetros antropométricos, qualidade de vida e consumo alimentar.

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

De acordo com os pesquisadores:

- Estas avaliações trazem pequeno risco ao participante, pois a coleta de dados físicos já faz parte do protocolo de atendimento no ambulatório de endocrinologia pediátrica do Hospital Infantil Darcy Vargas e Unidade de Assistência Médica Ambulatorial (AMAE) Vila Constância. Não será necessária coleta exclusiva para este estudo, pois os dados serão avaliados pelo prontuário. Pode haver pequeno desconforto ao responder o questionário contendo perguntas (números de perguntas). Apesar disso, serão tomados todos cuidados para manter a confidencialidade dos dados e evitar o máximo de desconforto ou constrangimento.

- O benefício deste estudo é conhecer o impacto do ambiente obesogênico nas mudanças de composição corpórea das pacientes portadoras de PPC em tratamento com o acetato de leuprorrelina. Desta forma, haverá uma melhor condução do tratamento clínico e promoção de melhorias na qualidade de vida dos pacientes.

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

* Instituição proponente - Centro Universitário São Camilo

* Instituições Coparticipantes- Hospital Infantil Darcy Vargas e Unidade de Assistência Médica Ambulatorial (AMAE) Vila Constância

* Caracterização do participante do estudo: Este estudo será transversal de análise de coleta de dados de prontuários e intervencional por meio de questionários validados referente a alimentação e estilo de vida. Serão utilizados dois métodos validados para a análise do consumo alimentar: Questionário de Frequência Alimentar para Crianças, Questionário de Frequência Alimentar para adultos e adolescentes e o Método Recordatório Alimentar 24 hs. No momento da entrevista, ambos os questionários serão trabalhados com os pais, quando a coleta tratar de informações provenientes de crianças e com os adolescentes, para a devida coleta de informações de consumo alimentar. Será utilizado a escala de avaliação de qualidade de vida, método AUQEI, validado por MANNIFICAT (1996). Trata-se de um questionário com 26 questões, associadas a diversos domínios da vida, baseado no ponto de vista da satisfação da criança por meio de respostas que

Endereço: Rua Raul Pompéia, 144

Bairro: Pompéia

UF: SP

Telefone: (11)3465-2654

Município: SAO PAULO

CEP: 05.025-010

E-mail: coep@saocamilo-sp.br



Continuação do Parecer: 4.664.111

são representadas por 4 (quatro) figuras da face, que exprimem diferentes estados emocionais.

* Critério de Inclusão: Meninas portadoras de PPC atendidos no Endocrinologia Pediátrica do Hospital Infantil Darcy Vargas e da Unidade de Assistência Médica Ambulatorial Especialidades (AMAE) Vila Constância com: •Idade entre 5 e 12 anos; •Aderência à farmacoterapia com o uso regular de acetato de leuprorrelina, por pelo menos três meses.

* Critério de Exclusão: Meninas maiores de 12 anos portadores de PPC atendidos no Endocrinologia Pediátrica do Hospital Infantil Darcy Vargas e da Unidade de Assistência Médica Ambulatorial (AMA) Vila Constância com: •Uso irregular do fármaco acetato de leuprorrelina; •Uso de outras medicações: Glicocorticoides, anticonvulsivantes, antidepressivos e antipsicóticos. •Presença de tireoidopatias.

*Forma de convite ao participante- A seleção será realizada através de uma triagem dos pacientes atendidos no ambulatório, considerando os critérios de inclusão e exclusão. Após a consulta ambulatorial no serviço, os pacientes e seus pais e/ou responsáveis serão apresentados à pesquisa, podendo aceitar ou não em participar.

* Resolução pertinente para análise deste projeto foi a 466/12.

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

Apresentados e adequados.

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

Todas as pendências de pareceres anteriores foram atendidas e projeto, TCLE e Termos de Assentimentos foram aprovados.

Considerações Finais a critério do CEP:

Em conformidade com a Resolução CNS nº 466/12, para o desenvolvimento do estudo cabe ao pesquisador:

- a) desenvolver o projeto conforme delineado;
- b) elaborar e apresentar o relatório final;
- c) apresentar dados solicitados pelo CEP a qualquer momento;
- d) manter em arquivo, sob sua guarda, por um período de 5 (cinco) anos após o término da pesquisa, os seus dados, em arquivo físico ou digital;
- e) encaminhar os resultados para publicação, com os devidos créditos aos pesquisadores associados e ao pessoal técnico participante do projeto;
- f) justificar perante o CEP interrupção do projeto ou a não publicação dos resultados, quando

Endereço: Rua Raul Pompéia,144

Bairro: Pompéia

CEP: 05.025-010

UF: SP

Município: SAO PAULO

Telefone: (11)3465-2654

E-mail: coep@saocamilo-sp.br



Continuação do Parecer: 4.664.111

pertinente.

Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_PROJETO_1708124.pdf	21/04/2021 15:15:57		Aceito
Outros	COEP_Carta_resposta_v03.pdf	21/04/2021 15:14:34	Fabiana Neves Figueiredo	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	COEP_TALE_PPC_ambiente_obesogenico_v03.docx	21/04/2021 15:14:05	Fabiana Neves Figueiredo	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	COEP_TCLE_PPC_ambiente_obesogenico_v03.docx	21/04/2021 15:13:52	Fabiana Neves Figueiredo	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	COEP_Manuscrito_PPC_versao_3.docx	21/04/2021 15:12:23	Fabiana Neves Figueiredo	Aceito
Folha de Rosto	Folha_de_rosto.pdf	04/03/2021 13:36:38	Fabiana Neves Figueiredo	Aceito

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

SAO PAULO, 22 de Abril de 2021

Assinado por:

**Gláucia Rosana Guerra Benute
(Coordenador(a))**

Endereço: Rua Raul Pompéia,144

Bairro: Pompéia

CEP: 05.025-010

UF: SP

Município: SAO PAULO

Telefone: (11)3465-2654

E-mail: coep@saocamilo-sp.br

	Alimento	Quantidade consumida por vez	Mais de 3 x por dia	2 a 3 x por dia	1 x por dia	5 a 6 x por semana	2 a 4 x por semana	1 x por semana
VERDURAS, LEGUMES, LEGUMINOSAS	25	Alface	Pegador cheio					
	26	Couve/espinafre refogado	Colher sopa cheia					
	27	Repolho	Pegador cheio					
	28	Chicória / Agrião / Rúcula / Couve crua / Almeirão / Escarola / Acelga crua / Espinafre cru	Pegador cheio					
	29	Tomate	Rodela Média					
	30	Abóbora (moranga)	Colher sopa cheia					
	31	Abobrinha (italiana) / Chuchu / Berinjela	Colher sopa cheia					
	32	Vagem	Colher sopa cheia					
	33	Quiabo	Colher sopa cheia					
	34	Cebola	Ande só os próximos itens, frequência					
	35	Alho	Ande só os próximos itens, frequência					
	36	Cenoura	Colher sopa cheia					
	37	Beterraba	Unidade média					
	38	Couve-flor	Ramo médio					
	39	Brócolis	Ramo médio					
	40	Milho Verde	Colher sopa cheia					
	41	Fenô	Concha cheia					
	42	Lentilha/ Grão de Bico / Ervilha	Concha cheia					
	43	Nozes / Castanha Cajá/ Castanha Pará / mendouin / Amêndoa /	Punhado					

	Alimento	Quantidade consumida por vez	Mais de 3 x por dia	2 a 3 x por dia	1 x por dia	5 a 6 x por semana	2 a 4 x por semana	1 x por semana
	44	Ovo () cozido () poché () frito () mexido () omelete	Unidade					
	45	Leite () desnatado () semi-desnatado () integral () de soja	Copo de requeijão					
	46	Iogurte () light () normal	Unidade média					
	47	Queijos Brancos (Minas frescal/ Ricota / Cottage / Muçarela de búfala)	Fatia média					
	48	Queijos Amarelos (Minas padrão/ Muçarela / Prato / Cheddar / Canastra/ Polonhoi, etc.)	Fatia média					
	49	Margarina / creme vegetal	Ponta de faca					
	50	Bucho / Dobradinha	Concha cheia					
	51	Carne de boi sem osso (bife, carne moída, carne ensopada)	Bife médio					
	52	Carne de Porco	Bife médio					
	53	Peito de Frango / Chester / Peru etc.	Pedaco médio					
	54	Frango Cozido (outras partes)	Pedaco médio					
	55	Linguiça / Chouriço [salsichão]	Unidade					
	56	Presunto / Mortadela / Copa / Salame / Paio, etc.	Fatia média					
	57	Peixe cozido [moqueca capixaba] / peixe assado / ensopado /	Posta média					
	58	Peixe frito	File médio					

	Alimento	Quantidade consumida por vez	Mais de 3 x por dia	2 a 3 x por dia	1 x por dia	5 a 6 x por semana	2 a 4 x por semana	1 x por semana
MASSAS & OUTRAS PREPARAÇÕES	59	Pizza	Fatia					
	60	Macarrão (caneloni, lasanha, ravioli, etc.)	Escumadeira cheia					
	61	Salgados assados (Eslira / Empada / Empanada / Pastel de forno / etc.)	Unidade média					
	62	Acarajé	Unidade média					
	63	Estrogonofe	Colher de servir					
	64	Sopa de Legumes	Concha cheia					

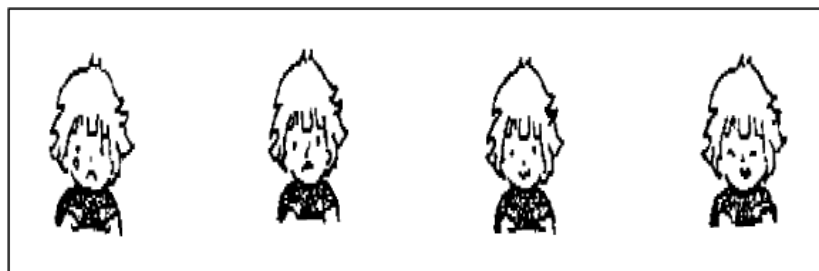
	Alimento	Quantidade consumida por vez	Mais de 3 x por dia	2 a 3 x por dia	1 x por dia	5 a 6 x por semana	2 a 4 x por semana	1 x por semana
DOCES	65	Sorvete cremoso	Bola média					
	66	Chocolate em barra / Bombom, Brigadeiro (negrinho), Doce de leite / Docinho de festa	Bombom (20g)					
	67	Pudim / Doce à base de leite / Mousse	Colher de sopa cheia					

ANEXO 4 - AUQEI - QUESTIONÁRIO DE AVALIAÇÃO DE QUALIDADE DE VIDA EM CRIANÇAS E ADOLESCENTES

AUQEI - QUESTIONÁRIO DE AVALIAÇÃO DE QUALIDADE DE VIDA EM CRIANÇAS E ADOLESCENTES (MANIFICAT E DAZORD, 1996)

Traduzida e validada no Brasil por Assumpção *et al.*, 2000, trata-se de escala destinada à avaliação da qualidade de vida de crianças de 4 a 12 anos de idade, considerando a subjetividade dos pacientes envolvidos.

Ref: MANIFICAT, S & DAZORD, A. - "Evaluación de la calidad de vie de l'enfant: validation d'un questionnaire, premiers résultats." *Neuropsychiatr Enfance Adolesc*, 45(3): 106-114, 1997.



Muito Infeliz

Infeliz

Feliz

Muito Feliz

Diga como você se sente:

	Muito Infeliz	Infeliz	Feliz	Muito Feliz
à mesa, junto com sua família	()	()	()	()
à noite, quando você se deita	()	()	()	()
se voce tem irmão, quando brinca com eles	()	()	()	()
à noite, ao dormir	()	()	()	()
na sala de aula	()	()	()	()
quando você vê uma fotografia sua	()	()	()	()
em momento de brincadeiras, durante o recreio escolar	()	()	()	()
quando você vai a uma consulta médica	()	()	()	()
quando você pratica um esporte	()	()	()	()
quando você pensa em seu pai	()	()	()	()
no dia do seu aniversário	()	()	()	()
quando você faz as lições de casa	()	()	()	()
quando você pensa em sua mãe	()	()	()	()
quando você fica internado no hospital	()	()	()	()
quando você brinca sozinho (a)	()	()	()	()
quando seu pai ou sua mãe falam de você	()	()	()	()
quando você dorme fora de casa	()	()	()	()
quando alguém te pede que mostre alguma coisa que você sabe fazer	()	()	()	()
quando os amigos falam de você	()	()	()	()
quando você toma os remédios	()	()	()	()
durante as férias	()	()	()	()
quando você pensa em quando tiver crescido	()	()	()	()
quando você esta longe de sua família	()	()	()	()
quando você recebe as notas da escola	()	()	()	()
quando você esta com seus avós	()	()	()	()
quando você assiste televisão	()	()	()	()

ANEXO 5 - ESTÁGIOS DE MARSHALL E TANNER PARA MENINAS

Mamas		
	M1 (mamas infantis)	Estádio de mamas pré-adolescentes. Há somente elevação das papilas.
	M2 (8-13 anos)	Estádio de broto mamário, com pequena elevação de mama e da papua e aumento do diâmetro da aréola.
	M3 (10-14 anos)	Crescimento da mama e da aréola parecendo uma pequena mama adulta. Não há separação dos contornos da mama e da aréola.
	M4 (11-15 anos)	Crescimento e projeção da aréola e da papua formando uma elevação acima do corpo da mama.
	M5 (13-18 anos)	Estádio adulto com projeção apenas da papua, pois a aréola retorna para o contorno geral da mama.
Pêlos		
	P1 (pré-adolescência)	Ausência de pêlos pubianos.
	P2 (9-14 anos)	Crescimento asperso de pêlos finos, longos discretamente pigmentados, lisos ou discretamente encaracolados ao longo dos grandes lábios.
	P3 (10-14 ^{1/2} anos)	Os pêlos tornam-se mais escuros, mais espessos e mais encaracolados, distribuindo-se na sínfise púbica.
	P4 (11-15 anos)	Pêlos do tipo adulto porém ainda em quantidade menor, não atingindo a superfície interna das coxas.
	P5 (12-16 ^{1/2} anos)	Pêlos adultos em tipo e quantidade, atingindo a superfície interna da coxa.