Risco cardiovascular em meninas com pubarca precoce isolada

Cardiovascular risk in girls with isolated premature pubarche

Deisi Maria Vargas[1], Thamy Bruno do Nascimento[2], Tuami Vanessa Werlel[2], Gabriela Gondin Paulo[3]

RESUMO

Introdução: Pubarca precoce é o aparecimento de pelos pubianos antes dos 8 anos em meninas e dos 9 anos em meninos, sendo mais frequente em meninas. Entre suas etiologias, a adrenarca precoce é a mais comum. A literatura traz associações entre pubarca precoce e fatores de risco para doenças cardiovasculares **Objetivos:** O presente estudo pretende avaliar os fatores de risco para doenças cardiovasculares em meninas com pubarca precoce isolada. **Métodos:** Trata-se de um estudo observacional utilizando dados secundários extraídos de prontuários médicos de 41 meninas com diagnóstico de pubarca precoce isolada entre 1999 e 2013, acompanhadas em policlínica universitária na área de endocrinologia pediátrica. As variáveis de estudo foram: peso, estatura, índice de massa corporal, pressão arterial, peso ao nascimento, idade óssea, dislipidemia, glicemia e insulina de jejum e androgênios basais. **Resultados:** A média de idade foi de 7,8±1,4 anos. A frequência de excesso de peso foi de 42,1%, baixo peso ao nascimento de 13,1%, pressão arterial elevada de 17,3% e elevação de colesterol total em 45,8%. A idade óssea foi superior à cronológica em 81,8%. Não foram verificadas hiperinsulinemia nem resistência insulínica. O hiperandrogenismo acometeu aproximadamente um terço das pacientes. **Conclusões:** A maioria das pacientes apresentou ao menos um fator de risco para doença cardiovascular, sendo os mais prevalentes o excesso de peso e a dislipidemia. Aproximadamente 1/3 das pacientes apresentavam hiperandrogenismo.

UNITERMOS: Fatores de Risco, Doenças Cardiovasculares, Adrenarca, Excesso de Peso, Hiperandrogenismo.

ABSTRACT

Introduction: *Premature pubarche is the appearance of pubic hair before 8 years in girls and 9 years in boys, being more frequent in girls. Among its etiologies, precocious adrenarche is the most common. The literature shows associations between precocious pubarche and risk factors for cardiovascular diseases.* ***Aim:*** *This study intends to evaluate the risk factors for cardiovascular diseases in girls with isolated premature pubarche.* ***Methods:*** *This is an observational study using secondary data extracted from medical records of 41 girls diagnosed with early pubarche between 1999 and 2013, followed by a university polyclinic in the area of pediatric endocrinology. The study variables were weight, height, body mass index, blood pressure, birth weight, bone age, dyslipidemia, glycemia, and fasting insulin and basal androgens.* ***Results:*** *Mean age was 7.8 ± 1.4 years. The frequency of overweight was 42.1%, low birth weight 13.1%, high blood pressure 17.3%, and total cholesterol elevation 45.8%. Bone age was higher than chronological age in 81.8%. No hyperinsulinemia and insulin resistance were observed. Hyperandrogenism affected approximately one-third of the patients.* ***Conclusions:*** *Most patients presented at least one risk factor for cardiovascular disease, the most prevalent being overweight and dyslipidemia. Approximately 1/3 of the patients had hyperandrogenism.*

KEYWORDS: *Risk Factor, Cardiovascular Diseases, Adrenarche, Overweight, Hyperandrogenism.*

INTRODUÇÃO

Devido ao fenômeno conhecido como transição nutricional, no qual ocorre uma inversão dos problemas nutricionais de uma determinada população em um intervalo de tempo, problemas como desnutrição infantil são substituídos por obesidade nos adultos (1). Sendo assim, diversos fatores de risco para doenças cardiovasculares (DCVs) se iniciam ou são adquiridos na infância, permanecendo até a idade adulta (2). Além da obesidade, várias

[1] Doutora em Pediatria.
[2] Acadêmica de Medicina
[3] Médica residente em Pediatria.

outras condições que podem ser associadas aos fatores de risco para DCV podem iniciar na infância (3), como a pubarca precoce (PP).

Sabe-se que as DCVs têm grande importância para a Saúde Pública. Foi causa do óbito de 17,3 milhões de pessoas no mundo no ano de 2008 e, no Brasil, correspondeu a 32% dos óbitos, o equivalente a 267.496 mortes (4). Nesse âmbito, há consenso para a importância de adotar precocemente estratégias de atenção integral para prevenção dessas doenças (5).

Os fatores de risco para as DCVs incluem hipertensão arterial sistêmica, tabagismo, hipercolesterolemia, *diabetes mellitus*, idade avançada, sexo masculino, história familiar, sedentarismo, estresse emocional e obesidade (6). É importante ressaltar que a hiperinsulinemia é um fator de risco independente em indivíduos não diabéticos com ou sem resistência à insulina (RI). Tem um papel importante no desenvolvimento de dislipidemia através do aumento da síntese hepática de VLDL, da diminuição do HDL e do aumento do colesterol e triglicerídeos, e contribui para a hipertensão arterial.

A PP tem como principal causa a adrenarca precoce, a qual decorre da maturação precoce da zona reticular do córtex adrenal. Outras causas de PP são puberdade precoce central, PP idiopática, hiperplasia adrenal congênita não clássica e tumores produtores de androgênios (8).

Apesar de a PP ter sido considerada uma patologia benigna por muito tempo, sabe-se hoje que está relacionada a alterações metabólicas e hormonais na adolescência e na idade adulta (9). Além disso, a literatura aponta a necessidade de mais estudos sobre a associação entre PP e fatores predisponentes a DCVs. Dessa forma, este estudo objetiva verificar a frequência de fatores de risco para DCVs em meninas com pubarca precoce atendidas em uma policlínica universitária.

MÉTODOS

Trata-se de um estudo observacional utilizando dados secundários extraídos de prontuários médicos de crianças e adolescentes do sexo feminino com o diagnóstico de PP acompanhadas na Policlínica da Universidade de Blumenau (FURB), Santa Catarina, na área de Endocrinologia Pediátrica entre os anos de agosto 1999 e março de 2013. A amostra constituiu-se de 41 pacientes (88% dos casos identificados), cujos prontuários médicos apresentaram registros de dados clínicos e bioquímicos necessários à aplicação dos critérios diagnósticos de PP. Considerou-se PP o aparecimento de pelos pubianos antes dos 8 anos de idade cronológica, com idade óssea paralela à idade cronológica ou ±1 ano e androgênios basais normais. Quando a paciente não preenchia esses critérios, foi solicitado teste de estímulo adrenal com ACTH exógeno para exclusão de hiperplasia adrenal congênita.

As variáveis de estudo foram: peso, estatura, Índice de Massa Corporal (IMC), pressão arterial (sistólica e diastólica), peso ao nascimento (PN), idade gestacional, idade óssea, colesterol total (CT), lipoproteína de alta densidade (HDL), lipoproteína de baixa densidade (LDL), triglicerídeos (TGC), glicemia em jejum, insulina de jejum, 17-hidroxi-progesterona (17OHP), androstenediona (DELTA 4), sulfato de dehidroepiandrosterona (DHEA-S), testosterona total (TT), dislipidemia, hipereandrogenismo, hiperinsulinemia e resistência insulínica (RI). A altura foi aferida com um estadiômetro de parede do tipo Harpenden-Holtain e o peso, em uma balança antropométrica. Estatura, peso e IMC foram transformados em escore-z para normatização por sexo e idade. Foi considerado sobrepeso um escore-z entre +1 e +2 e como obesidade, um escore-z ≥+2. A idade óssea presente nos prontuários foi avaliada pelo mesmo médico assistente através dos critérios de Grewlich em Pyle. Considerou-se baixo peso ao nascimento um PN ≤2500 g.

Considerou-se fator de risco cardiovascular a presença de glicemia de jejum alterada, presença de RI, PA elevada, dislipidemia e excesso de peso. Quanto ao perfil lipídico, foram considerados valores desejáveis para CT < 150mg/dL, LDL-c< 100mg/dL, HDL-c> ou igual a 45mg/dL e TGL < 100mg/dL, conforme Diretriz de Prevenção de Aterosclerose na Infância e Adolescência (10). Foi considerada dislipidemia a alteração de, pelo menos, um valor do perfil lipídico. Para a classificação de glicemia, foi considerado grupo de risco cardiovascular as meninas que apresentaram glicemia de jejum maior que 126mg/dl, já que os valores de corte padronizados pela American Diabetes Association estão entre 100 – 126mg/dl (11). Para determinação da RI, utilizou-se o método da homeostase glicêmica (HOMA – IR), considerando RI valores superiores a 3,16 (10). A hiperinsulinemia foi definida como insulina de jejum maior que 15 mU/L e o hiperandrogenismo níveis séricos de TT, DHEA-S, androstenediona e 17-OHP acima do valor de referência para a faixa etária e sexo. Considerou-se adrenarca precoce níveis séricos de DHEA-S superiores a 40 mcg/dl (8). A PA foi aferida durante consulta com esfigmomanômetro de mercúrio. Foi considerada pressão arterial elevada quando a pressão sistólica ou a diastólica foi igual ou superior ao percentil 95 para a idade, sexo e estatura, e pressão arterial limítrofe (pré-hipertensão) quando o percentil da pressão sistólica ou diastólica esteve entre os percentis 90 e 95, de acordo com a I Diretriz de Prevenção da Aterosclerose na Infância e Adolescência.

A análise foi feita através de estatística descritiva e aplicação de testes estatísticos. O teste U de Mann-Whitney foi utilizado para comparar médias de insulina de jejum das meninas com excesso de peso e peso normal. O estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Humanos da Universidade de Blumenau, SC.

RESULTADOS

Identificaram-se 45 pacientes com PP, sendo que 4 prontuários não foram encontrados, resultando em 41

meninas. Destas, 4 não retornaram com os exames solicitados. Houve registro de estágio puberal de 40 meninas. Em relação aos pelos pubianos, 35 meninas (87,5%) apresentavam-se em estágio P2 na avaliação inicial e 5 (12,5%) meninas estavam em estágio P3. Sete (17,5%) meninas apresentavam desenvolvimento de mamas no momento do diagnóstico. Nesses casos, a confirmação da PP (motivo da consulta) foi realizada pela história clínica através da investigação da evolução temporal dos caracteres sexuais secundários.

As características clínicas e bioquímicas do grupo estudado encontram-se na Tabela 1. As taxas de insulina estavam disponíveis em 23 prontuários e os valores de glicemia em 25 prontuários, sendo que a HOMA-IR foi calculada nas pacientes que possuíam o resultado de ambos os exames. Nenhuma das pacientes apresentou valores de insulina acima de 15 μIU/ml e nem HOMA-IR acima de 3,16, cujo valor mínimo foi 0,3 e máximo 3. Apesar disso, o grupo com excesso de peso (sobrepeso e obesidade) apresentou níveis de insulina de jejum superior ao grupo sem sobrepeso (7,3 ±4,2 vs 4,3 ± 2,8; $p < 0,05$). Os níveis glicêmicos apresentaram-se dentro da normalidade. Quanto à pressão arterial, 12 pacientes não possuíam registro no prontuário. Logo, das 29 pacientes restantes, 24 (82,7%) apresentaram níveis normais, 3 (10,3%), pré-hipertensão e 2 (7%) tiveram valores de PA compatíveis com hipertensão. A frequência de excesso de peso foi de 42,09%, sendo 26,31% de sobrepeso e 15,78% de obesidade.

A idade óssea foi encontrada em 33 prontuários, sendo que em 27 (81,8%) a idade óssea era superior à idade cronológica, 4 (12%) pacientes apresentavam idade óssea igual à idade cronológica e em 2 (6%) pacientes, a idade óssea era inferior à cronológica. A média da idade óssea foi de 8,7 anos. A classificação do perfil lipídico em relação aos valores de normalidade é mostrada na Tabela 2. Cinco meninas (13,1%) tiveram baixo peso ao nascimento. Na Tabela 3, são apresentados os resultados em relação ao hiperandrogenismo e, na Tabela 4, os resultados referentes aos fatores de risco cardiovascular encontrados.

Tabela 1 – Características clínicas e bioquímicas.

Variável	Média
Idade (anos)	7,8 ± 1,4
Peso (escore-Z)	0,78 ± 1,24
Altura (escore-Z)	0,53 ± 1,22
IMC (escore-Z)	0,74 ± 1,11
Pressão arterial sistólica (mmHg)	110,0 ± 10,4
Pressão arterial diastólica (mmHg)	70,0 ± 9,4
Glicemia (mg/dL)	81,0 ± 4,3
Insulina (μU/mL)	5,1 ± 2,7
HOMA-IR	1,1 ± 0,6
Colesterol total	162,2 ± 65,7
LDL-colesterol	96,7 ± 63,3
HDL-colesterol	54,4± 18,8
Triglicerídeos	69,3 ± 25,9

Tabela 2 – Classificação do perfil lipídico em relação aos valores de referência.

Classificação	Baixo (%)	Desejável (%)	Acima do desejável (%)
Colesterol total	-	54,2	45,8
LDL-colesterol	-	68,0	32,0
HDL-colesterol	24,0	76,0	-
Triglicerídeos	-	92,0	8,0

DISCUSSÃO

As DCVs representam hoje uma das principais causas de óbitos em adultos em todo o mundo. Nesse contexto, um aumento na frequência de fatores de risco cardiovascular acarreta em aumento da incidência e mortalidade das DCVs, uma vez que 75% a 80% dos pacientes com doença arterial coronariana apresentam fatores de risco (6), o que reforça a importância de adotar desde cedo estratégias de atenção integral para prevenção dessas doenças (5). Além disso, o controle dos fatores de risco deve ser realizado de forma precoce, haja vista que alguns deles podem incidir precocemente (12). Excesso de peso e dislipidemia foram os fatores de risco para DCVs mais frequentes encontrados neste estudo.

O excesso de peso (sobrepeso ou obesidade) ocorreu em 47,36% da amostra, valor superior às estimativas de

Tabela 3 – Classificação dos níveis séricos dos androgênios basais em relação aos valores de referência.

Classificação	Normal (%)	Elevado (%)
Testosterona total	62,8	37,2
Sulfato de dehidroepiandrosterona	67,6	32,4
17-hidroxi-progesterona	51,4	48,6
Androstenediona	64,9	35,1

Tabela 4 – Frequência dos fatores de risco cardiovascular.

Fator de risco	Frequência Relativa (%)
Excesso de peso (IMC)	42,1
Pressão arterial limítrofe	10,3
Pressão arterial elevada	6,9
Colesterol total limítrofe	25,0
Colesterol total elevado	20,8
LDL limítrofe	24,0
LDL elevado	8,0
HDL baixo	24,0
Triglicerídeos elevados	8,0

excesso de peso na população geral pediátrica de Blumenau. Em 2001, Bramorski (13) encontrou prevalência de 12,5% de excesso de peso avaliando crianças nas escolas de Blumenau. Recentemente, um estudo realizado em crianças com mais de dez anos na área de abrangência de quatro estratégias de saúde da família mostrou uma prevalência de 26,8% de excesso de peso (14). Outros estudos nacionais e internacionais constataram que a frequência de obesidade em crianças com PP é maior do que a observada na população geral pediátrica (15,16,17,18). Por outro lado, o excesso de peso na infância pode predispor à PP em indivíduos suscetíveis a ela, especialmente nas crianças nascidas com baixo peso (17).

A literatura mostra que a obesidade na infância é o mais importante fator de risco conhecido para DCVs na vida adulta (12). Desde 1980, a prevalência da obesidade duplicou em todo o mundo. Em 2008, cerca de 1,5 bilhão de adultos estavam acima do peso, sendo as mulheres as mais atingidas, e, em 2010, aproximadamente 43 milhões de crianças menores de 5 anos também já estavam acima do peso. Atualmente, em torno de 65% da população mundial vive em países onde o sobrepeso mata mais do que o baixo peso (19). No Brasil, a Pesquisa de Orçamentos Familiares (POF) de 2008-2009 (20), realizada em parceria com o Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE), revelou que a obesidade tem crescido rapidamente nos últimos anos no país, tanto nos adultos quanto nas crianças. É provável que o aumento nos índices de obesidade observado em todo o mundo e em todas as faixas de idade reflita em um aumento nos índices de obesidade nas meninas com PP, talvez elevando-o para acima dos 50,0%.

A dislipidemia foi constatada em uma parcela considerável da amostra estudada. O CT estava acima dos níveis desejados em 45,8% das meninas, valor superior aos 36% encontrados por Bramorski (13) ao examinar crianças hígidas. Os valores de LDL também estiveram mais frequentemente elevados em relação às crianças hígidas blumenauenses analisadas por Bramorski (32% *versus* 26%). Outros estudos evidenciaram perfil lipídico associado a DCVs em meninas com PP (3,15,21,22). Níveis elevados de LDL, VLDL e TG estiveram associados à hiperinsulinemia, indicando que os componentes da síndrome metabólica já aparecem durante a infância, e que as pacientes com PPI possuem um perfil lipídico aterogênico. Valores elevados de TG e baixos de HDL foram menos frequentes na amostra estudada em comparação ao CT e LDL.

Os androgênios basais da maioria das meninas encontravam-se dentro dos valores normais. No entanto, a maioria dos casos estudados preencheu critérios para adrenarca precoce. A adrenarca precoce é a causa mais comum de PP e se caracteriza pela elevação precoce da secreção de andrógenos de origem adrenal. Acredita-se que esse fenômeno relacione-se com alterações da atividade enzimática da adrenal, com aumento da atividade das enzimas 17,20-liase e 17-hidroxilase, resultando em níveis elevados de DHEA e seu sulfato para a idade cronológica da criança (8). Observou-se uma proporção considerável de meninas com 17-OHP elevada, conforme já descrito anteriormente (23). A 17-OHP também é considerada um marcador para PP (18).

Há evidências de prevalência aumentada de hiperinsulinemia em adolescentes com história prévia de PP, estando esta diretamente associada ao grau de excesso dos androgênios (3,24,25,26). Essas adolescentes apresentam RI de início na pré-puberdade, quando a PP é diagnosticada, e a hiperinsulinemia parece contribuir para o hiperandrogenismo (25). Assim como outros estudos nacionais (15,27), não se observaram casos de hiperinsulismo nem RI na amostra estudada. Todas as meninas estudadas apresentaram níveis séricos de insulina dentro da normalidade. No entanto, como média, a insulina foi superior nas meninas com PP e excesso de peso quando comparado àquelas com IMC adequado. Essa associação também se verifica em crianças sem PP (28). Um estudo comparativo realizado por Vieira *et al* (27) com 21 meninas com PP demonstrou que tanto meninas portadoras de PP quanto meninas do grupo controle apresentam níveis insulinêmicos dentro da normalidade, apesar da média de insulina das portadoras de PP ter sido mais alta. Em avaliação de crianças eutróficas, encontrou como média uma HOMA-IR de 1,1±1,7, semelhante aos valores encontrados na amostra estudada (1,2±0,91) (28). A impossibilidade de acessar a HOMA-IR em metade dos casos estudados pode ter prejudicado a análise deste parâmetro, ou a faixa etária das meninas incluídas no estudo ainda não é compatível com a presença de RI. Ibanez *et al* demonstraram que as taxas de RI tendem a ser maiores em pacientes mais velhas (3). É possível que o desenvolvimento de excesso de peso preceda o aparecimento da RI, sendo assim este aspecto será observado em meninas mais velhas ou ainda na idade adulta no contexto da síndrome metabólica ou da síndrome dos ovários policísticos. Diferentes características antropométricas e/ou populacionais também poderiam justificar tais diferenças.

A hipertensão arterial, embora predominante na idade adulta, não é desprezível nas crianças e adolescentes, prevalecendo em 1% da população pediátrica brasileira (29). Este estudo evidenciou alteração de pressão arterial em 17,3% da amostra no momento do diagnóstico da PP. Ibañez *et al* avaliaram vários fatores de risco cardiovascular em 81 pacientes com história de PP, comparando esses dados com um grupo controle (3). A PA, tanto sistólica como diastólica, não foi diferente entre os grupos. Este estudo comparou médias e não categorizou os valores de PA em adequada ou não conforme padrões de referência para idade e estatura. Em escolares de oito a 15 anos de Blumenau, descreve-se uma frequência de hipertensão e pré-hipertensão de 15,8% (30). Meninas brasileiras com PP não apresentaram PAS ou PAD diferente do grupo controle (27).

Observou-se que em alguns casos a PP esteve associada à aceleração da idade óssea. Há estudos que mostram resultados semelhantes (18,31,32). Apesar da aceleração da

idade óssea estar presente na PP, essas crianças apresentam a puberdade ocorrendo na faixa etária considerada normal com estatura final dentro do esperado (15,31).

Fatores perinatais, como a restrição de crescimento intrauterino e o baixo peso ao nascer, têm sido relacionados ao aparecimento de PP. Meninas com baixo peso ao nascer podem desenvolver adrenarca amplificada acompanhada, ou não, por PP, que pode vir acompanhada por hiperinsulinemia, hiperandrogenismo e ovários policísticos (17,33,34). Em meninas brasileiras com PP, descreve-se uma taxa de baixo peso ao nascer de 12% (16), dado semelhante aos 13,1% encontrados neste estudo. Esses números não são muito diferentes da taxa de 10% de baixo peso ao nascer descrito para a população brasileira (35).

Os resultados observados são similares aos descritos em estudos nacionais realizados em outras regiões brasileiras. Estes, evidenciam dados que justificam a necessidade de avaliar e monitorar os parâmetros antropométricos e metabólicos neste grupo de meninas, no intuito de realizar intervenções precoces para o controle do peso corporal e lipídeos séricos, pois a obesidade e a dislipidemia na infância são importantes fatores de risco para a ocorrência de DCVs na vida adulta, e estão presentes com maior frequência neste grupo específico. Além disso, hiperinsulinemia e resistência insulínica são características comuns em mulheres com hiperandrogenismo, e, embora não se tenham observado tais caraterísticas nas meninas estudadas, um terço delas apresentava hiperandrogenismo.

CONCLUSÕES

A maioria das meninas diagnosticadas com PP apresentou pelo menos um fator de risco para DCVs. Os fatores de risco identificados foram o excesso de peso (sobrepeso e obesidade), dislipidemia e pressão arterial elevada, sendo o excesso de peso o mais prevalente.

A adrenarca precoce foi a principal causa da PP e aproximadamente 1/3 das meninas avaliadas apresentou hiperandrogenismo. O excesso de peso associou-se com insulina sérica maior, não sendo observados casos com hiperinsulismo ou RI na avaliação inicial.

REFERÊNCIAS

1. Batista FM, Rissin A. A transição nutricional no Brasil: tendências regionais e temporais. Cad Saúde Pública. 2003; 1:181-191.
2. Rabelo LM. Fatores de risco para doença aterosclerótica na adolescência. J Ped Porto Alegre. 2001; 77:153-164 (supl 2).
3. Ibánez L, Potau N, Chacon P, Pascual C, Carrascosa A. Hyperinsulinaemia, dyslipaemia and cardiovascular risk in girls with a history of premature pubarche. Diabetol Bristol. 1998; 41:1057-1063.
4. WORLD HEALTH ORGANIZATION. Cardiovascular diasese. [acesso em 2011 nov 10]. Disponível em: http://www.who.int/cardiovascular_diseases/en/.
5. MINISTÉRIO DA SAÚDE. Prevenção clínica de doença cardiovascular, cerebrovascular e renal crônica. Cad Atenção Básica Brasília. 2006.
6. Silva MAM, Rivera IR, Ferraz MRMT, Pinheiro AJT, Alves SWS, Moura AA, Carvalho ACC. Prevalência de fatores de risco cardiovascular em crianças e adolescentes da rede de ensino da cidade de Maceió. Arq Bras Cardiol São Paulo. 2005; 84:387-392.
7. Borges MF, Paula F, Nomeline MB, Tavares FS, Fonseca ER, Ferreira BP, Mendonça BB. Pubarca precoce: estudo retrospectivo clínico e laboratorial. Arq Bras Endocrinol Metab. 2000; 44:405-412.
8. Rosenfield RL. Premature adrenarche. *UpToDate*, 2014 [acesso em 2014 abril 30]. Disponível em: http://www.uptodate.com/contents.
9. Alves M, Costa C, Correia C, Neves C, Carvalho D, Fontoura M. Pubarca precoce: Um diagnóstico de exclusão. Rev Port End Diab Metab Portugal. 2011; 6:64-75.
10. SOCIEDADE BRASILEIRA DE CARDIOLOGIA. I Diretriz de Prevenção da Aterosclerose na Infância e na Adolescência. Arq Bras Cardiol São Paulo. 2005; 85:3-36 (supl 6).
11. AMERICAN DIABETES ASSOCIATION. Standarts of medical care in diabetes. Diabetes Care. 2011; 34.
12. Gama SR, Carvalho MS, Chaves CRMM. Prevalência em crianças de fatores de risco para as doenças cardiovasculares. Cad Saúde Pública. 2007; 23:2239-2245.
13. Bramorski MA. Perfil lipídico e prevalência de hipercolesterolemia em estudantes de Blumenau – SC. Dissertação de Mestrado – Universidade Federal de Santa Catarina, Brasil, 2003. 58p.
14. Vargas DM, Medeiros ACF, Klieman E,. Eberhardt ICS, Piesanti VJ,. Pasa SK, Silva CRD, Simão VM. Prevalence of excess weight in adolescents at primary health care units in South Brazil. Horm Res Paediatr 2015;84(suppl 1):437.
15. Ferran K, Paiva IA, Garcia LS, Gama MP, Guimarães MM. Isolated premature pubarche: report of anthropometric and metabolic profile of a brazilian cohort of girls. Horm Res Pediatr. 2011; 75:367-373.
16. Teixeira RJ, Coelho RA, Perecmanis T, Madeira IR, Bordallo MAN. Prevalência de obesidade e baixo peso ao nascer na pubarba precoce. Arq Bras Endocrinol Metab. 2003; 47:166-170.
17. Neville KA, Walker JL. Precocious pubarche is associated with SGA, prematurity, weight gain, and obesity. Arch Dis Child. 2005; 90:258-261.
18. Eyzaguirre FC, et al. Pubarquia precoz: experiência en 173 casos. Rev Méd Chile. 2009; 137:31-38.
19. WORLD HEALTH ORGANIZATION. Obesity and overweight. [acesso em 2011 nov 13]. Disponível em: http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs311/en/.
20. INSTITUTO BRASILEIRO DE GEOGRAFIA E ESTATÍSTICA. POF: desnutrição cai e peso das crianças brasileiras ultrapassa padrão internacional. [acesso em 2011 nov 11]. Disponível em: http://www.ibge.gov.br/home/presidencia/noticias/noticia_visualiza.php?id_noticia=1699&id_pagina=1.
21. Ghizzoni L, Gasco V. Premature Pubarche. Horm Res Pediatr. 2010; 73:420-422.
22. Ibánez L, Potau N; Zegher F. Endocrinology and metabolism after premature pubarche girls. Acta Pediatr Suppl. 1999; 433:73-77.
23. Armengaud JB, Charkaluk ML, Trivin C, Tardy V, Bréart G, Brauner R, Chalumeau M. Precocious pubarche: distinguishing late-onset congenital adrenal hyperplasia from premature adrenarche. J Clin Endocrinol Metab. 2009; 94:2835-2840.
24. Teixeira RJ, Ginzbarg D, Freitas JR, Fucks G, Silva CM, Bordallo MAN. Globulina ligadora dos hormônios sexuais e proteína ligadora 1 do IGF-1: marcadores para resistência à insulina na pubarca precoce?. Arq Bras Endocrinol Metab. 2003; 47:261-265.
25. Yarak S, Bagatin E, Hassun KM, Parada MOAB, Filho ST . Hiperandrogenismo e pele: síndrome do ovário policístico e resistência periférica à insulina. An Bras Dermatol. 2005; 80:395-410.
26. Evliyaoglu O, Berberoglu M, Adiyaman P, Aycan Z, Ocal G . Evaluation of insulin resistance in Turkish girls with premature pubarche using the homeostasis assessment (HOMA) model. Turk J Ped. 2007; 49:165-170.
27. Vieira RA Satler F, Firpo C Spritzer PM. Estudo do risco cardiovascular de meninas com pubarca prematura. [acesso em 2013 junho 28].
28. Mieldazis SFA, Azzalis LA, Junqueira VBC, Souza FIS, Sarni ROS, Fonseca FLA. Avaliação do hiperinsulinismo em amostra de crianças pré-puberes. J Ped. 2010; 86:245-249.
29. Salgado CM, Carvalhães JTA. Hipertensão Arterial da Infância. J Ped. 2003; 79:115-124.
30. Paquisi FC, Vargas DM. Prevalência de pré-hipertensão e hipertensão em crianças e adolescentes de uma escola de Blumenau, Santa Catarina, Brasil. Arq Catarin Med 2012;41(3):60-64.

31. Battaglia C, Regnani G, Mancini F, Iughetti L, Bernasconi S, Volpe A, Flamigni C, Venturoli S. Isolated premature pubarche: ultrasonographic and colordoppler analysis-A longitudinal study. J Clin Endocrinol Metab. 2002; 87:3148-3154.
32. Accetta SG. Pubarca precoce isolada ou associada à hiperplasia adrenal congênita não clássica em meninas: parâmetros clínicos e endocrinológicos. [Dissertação]. Porto Alegre: Universidade Federal do Rio Grande do Sul – UFRGS; 2002.
33. Leite F. Influência da restrição de crescimento intra-uterino na idade de menarca: estudo de coorte em nascidos vivos de Ribeirão Preto de 1978/9. [Dissertação]. Ribeirão Preto: Faculdade de medicina de Ribeirão Preto – USP; 2008.
34. Ibánez L, Jiménez R, Zegher F. Early puberty-menarche after precocious pubarche: relation to prenatal growth. J Pediatr. 2006; 117:116-122.
35. UNICEF-partos prematuros. Disponível em http://www.unicef.org/brazil/pt/media_25849.htm. Acesso em 01 de fevereiro de 2015.

✉ Endereço para correspondência
Deisi Maria Vargas
Rua Klara Hering, 298
89.010-560 – Blumenau, SC – Brasil
☎ (47) 3321-0277
💻 deisifurb@gmail.com

Recebido: 5/2/2016 – Aprovado: 25/3/2016