

**UNIVERSIDADE FEDERAL DE CIÊNCIAS DA SAÚDE DE PORTO
ALEGRE – UFCSPA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM PEDIATRIA: ATENÇÃO À
SAÚDE DA CRIANÇA E DO ADOLESCENTE**

Francine Zap Bertoncello

**Correlação da Ultrassonografia
Pélvica com o Desenvolvimento
Puberal em Meninas**

UFCSPA

**Universidade Federal de Ciências da Saúde
de Porto Alegre**

**Porto Alegre
2022**

Francine Zap Bertoncello

Correlação da Ultrassonografia Pélvica com o Desenvolvimento Puberal em Meninas

Dissertação submetida ao Programa de Pós-Graduação em Pediatria: Atenção à Saúde da Criança e do Adolescente da Fundação Universidade Federal de Ciências da Saúde de Porto Alegre como requisito para a obtenção do grau de Mestre.

Orientadora: Dra.Cristiane Kopacek
Coorientadora: Dra.Liliane Herter

**Porto Alegre
2022**

Catálogo na Publicação

Bertoncello, Francine Zap

Correlação da ultrassonografia pélvica com o desenvolvimento puberal em meninas / Francine Zap Bertoncello. -- 2022.

54 p. : il., graf., tab. ; 30 cm.

Dissertação (mestrado) -- Universidade Federal de Ciências da Saúde de Porto Alegre, Programa de Pós-Graduação em Pediatria, 2022.

Orientador(a): Prof^a Dr^a Cristiane Kopacek ;
coorientador(a): Prof^a Dr^a Liliane Diefenthaler Herter.

1. Puberdade Precoce. 2. Ecografia. I. Título.

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

Aos meus pais pelo apoio e incentivo ao estudo.

AGRADECIMENTOS

Embora a elaboração de um trabalho como o que ora apresento demande incontáveis horas de esforço solitário em termos de leituras, análises, reflexões e escrita, bem sei que nada de mais complexo se pode engendrar sem os préstimos de pessoas e instituições. Nesse sentido, não poderia me furtar a um agradecimento a UFCSPA, a qual me acolheu e formou no decurso de quase uma década e meia; e, em seu interior, mais recentemente, encontrei no Nupesq inestimável apoio no tocante à análise dos dados indispensáveis a minha pesquisa.

Em segundo lugar, desejo expressar minha mais profunda gratidão para com as dezenas de meninas participantes da pesquisa, bem como para com seus respectivos pais, que me outorgaram generosamente a devida autorização para o aproveitamento dos dados obtidos a partir do exame de suas filhas.

Mais importante ainda, contudo, foi o incondicional apoio, conjugado com a perene disponibilidade, de minha orientadora, Dra. Cristiane Kopacek, à qual recorri tantas quantas foram as vezes em que as dificuldades inerentes ao trabalho obstavam sua continuidade. Muitíssimo obrigada! Ombreada com minha coorientadora, Dra. Liliane Herter, a quem dirijo a mesma gratidão, tem-se um par de médicas que constitui fonte permanente de inspiração em minha caminhada, em termos de competência clínica, profissionalismo e curiosidade intelectual.

Agradeço, enfim, à Dra. Cláudia Tagliari, radiologista do HCSA, a quem devo a realização das ecografias das meninas envolvidas em minha pesquisa, por uma demonstração contínua de desprendimento e solidariedade. Ademais, dirijo um último agradecimento a minha colega, Dra. Mariane Beust, que em muito auxiliou a esta pesquisa concernentemente à coleta de dados.

RESUMO

Introdução: A puberdade, período de transição da infância para a idade adulta em que se alcança a maturidade sexual, costuma iniciar entre os 8 e 13 anos de idade na menina. Quando há o surgimento de caracteres sexuais secundários antes dos 8 anos ou a ocorrência de menarca antes dos 9 anos, considera-se Puberdade Precoce. O início das manifestações puberais podem se dar por reativação prematura do eixo hipotálamo-hipófise-gonadal, isto é, Puberdade Precoce Central (PPC); por produção periférica ou exposição a estrógenos, isto é, Puberdade Precoce Periférica (PPP); ou ainda, pode ser devido a um aumento da sensibilidade do receptor de estrógenos, ocasionando as formas isoladas de puberdade. O diagnóstico é dado por um conjunto de fatores clínicos, laboratoriais e de imagem. Muitas vezes, o quadro clínico é sugestivo de PPC, porém o Hormônio Luteinizante (LH) basal encontra-se em valores pré-puberais. Nesses casos, deve-se lançar mão do exame considerado padrão-ouro para o diagnóstico: o teste de estímulo com hormônio liberador de gonadotrofinas (GnRH) ou com análogo de GnRH. Todavia, o teste com GnRH ou análogo de GnRH apresenta alto custo, é invasivo, doloroso e demanda tempo. Por outro lado, a ultrassonografia pélvica tem se mostrado uma excelente ferramenta na avaliação das patologias pélvicas nas meninas e também no diagnóstico de puberdade precoce. Este estudo tem por objetivo descrever e correlacionar as mudanças puberais (estágios de Tanner mamário) com o desenvolvimento da genitália interna, avaliado por meio da ultrassonografia pélvica. Além disso, objetiva avaliar os parâmetros habituais da ultrassonografia pélvica como testes diagnósticos para início de puberdade e, em especial, avaliar um parâmetro menos estudado: o estudo doppler das artérias uterinas. **Métodos:** Estudo transversal. Meninas com idade entre 1 ano e 18 anos incompletos e que foram encaminhadas para o serviço de Diagnóstico por Imagem do Hospital da Criança Santo Antônio para realização de ultrassonografia pélvica ou de abdome ou de vias urinárias foram convidadas a participar do estudo durante o período de novembro de 2020 a dezembro de 2021. O desenvolvimento puberal foi classificado de acordo com os estágios de Tanner mamário. A presença de telarca foi o critério utilizado para distinguir meninas púberes de não púberes. Para avaliar a associação entre as variáveis categóricas utilizou-se o teste Qui-Quadrado de Pearson. Para a comparação de variáveis contínuas com distribuição normal e sem distribuição normal utilizou-se teste ANOVA e Kruskal-Wallis, respectivamente, com teste post-hoc de Bonferroni para comparações múltiplas. A correlação de Spearman foi utilizada para variáveis quantitativas sem distribuição normal. As variáveis ultrassonográficas foram avaliadas como testes diagnósticos para início de puberdade, sendo utilizada a curva ROC para comparação com área sob a curva com intervalo de confiança de 95% e p-valor. O ponto de corte foi definido por meio do índice de Youden (J) e foi realizado cálculo de sensibilidade, especificidade, valor preditivo positivo, valor preditivo negativo e acurácia. O nível de significância adotado foi de 5% ($p = 0,05$) e as análises foram realizadas no software estatístico SPSS (IBM SPSS Statistics for Windows, Version 25.0. Armonk, NY: IBM Corp.). **Resultados:** 60 meninas foram incluídas no estudo com idade entre 1 ano e 17 anos e 6 meses, com média de 8,94 anos ($\pm 4,42$). Por meio do teste de Correlação de Spearman, evidenciou-se que o volume ovariano teve correlação positiva significativa com a idade ($p 0,001$; $r 0,89$), com o Tanner da mama ($p 0,001$; $r 0,87$) e correlação negativa significativa com o IP médio ($p 0,001$; $r -0,46$). A idade teve correlação positiva significativa com o volume uterino ($p 0,001$; $r 0,87$), com o Tanner da mama ($p 0,001$; $r 0,89$) e correlação negativa com o IP médio ($p 0,006$; $r -0,38$). O volume uterino teve correlação positiva significativa com o Tanner da mama ($p 0,001$; $r 0,89$) e correlação negativa com o IP médio ($p 0,002$; $r -0,43$). O IP médio teve correlação negativa significativa com o Tanner mamário ($p 0,001$; $r -0,47$). As pacientes foram divididas em três grupos: no grupo pré-puberal (M1)

com 28 pacientes, 12 no grupo puberdade inicial (M2 e M3) e 20 no grupo de puberdade tardia (M4 e M5). Na comparação entre os grupos, o volume uterino e ovariano demonstraram aumento estatisticamente significativo ($p < 0,001$) conforme a progressão puberal. Não houve diferença significativa entre o IP médio dos três grupos ($p > 0,23$). O IP médio do grupo pré-puberal foi de 4,8 ($\pm 1,3$), o grupo puberdade inicial foi de 4,1 ($\pm 1,2$) e puberdade tardia com média 3,2 ($\pm 1,9$). Quando avaliados os estágios de Tanner individualmente em relação ao IP médio, observou-se que houve diferença significativa entre os estágios M1 e M4 ($p < 0,012$). O volume uterino $\geq 2,45\text{mL}$ obteve sensibilidade de 92%, especificidade de 90%, VPP de 90%, VPN de 93% e acurácia de 91% em predizer início de puberdade. O IP médio $\leq 2,75$ obteve sensibilidade de 100%, especificidade de 48%, VPP de 62%, VPN 100% e acurácia de 72%. O volume ovariano médio $\geq 1,48\text{mL}$ obteve sensibilidade de 96%, especificidade de 90%, VPP de 90%, VPN 97% e acurácia de 93%. O diâmetro do maior folículo $\geq 0,75\text{cm}$ obteve sensibilidade de 96%, especificidade de 44%, VPP de 65%, VPN de 92% e acurácia de 71%. A presença de endométrio mensurável à ecografia obteve sensibilidade de 100%, especificidade de 70%, VPP 60%, VPN 100% e acurácia de 79%. **Conclusão:** A progressão do desenvolvimento puberal da genitália interna feminina pode ser acompanhada por meio da ultrassonografia pélvica e é de grande valor no diagnóstico da puberdade precoce feminina. O volume uterino e ovariano demonstraram ser os melhores testes diagnósticos para puberdade precoce. O IP de artérias uterinas, no estudo, apesar de útil na avaliação puberal, não foi superior a outras variáveis ultrassonográficas.

ABSTRACT

Introduction: Puberty, the transition period from childhood to adulthood in which sexual maturity is reached, usually starts between 8 and 13 years of age in girls. If there is the appearance of secondary sexual characteristics before the age of 8 years or the occurrence of menarche before the age of 9 years, it is considered Precocious Puberty. The onset of pubertal manifestations may occur due to premature reactivation of the hypothalamic - hypophysis-ovarian axis, that is, Central Precocious Puberty (CPP); by peripheral production or exposure to estrogens, that is, Peripheral Precocious Puberty (PPP); or even, it may be due to an increase in the sensitivity of the estrogen receptor, causing the isolated forms of puberty. The diagnosis is given by a set of clinical, laboratory and imaging factors. Often, the clinical condition is suggestive of PCP, but the baseline LH is in prepubertal values. In these cases, the test considered to be the gold standard for diagnosis, the GnRH stimulation test or a GnRH analogue, should be used. However, testing with GnRH or GnRH analogue is expensive, invasive, painful and time consuming. On the other hand, pelvic ultrasound has been shown to be an excellent tool in the evaluation of pelvic pathologies in girls and also in the diagnosis of precocious puberty. This study aims to describe and correlate pubertal changes (Breast Tanner) with the development of the internal genitalia, assessed by means of pelvic ultrasound. In addition, it aims to evaluate the usual parameters of pelvic ultrasound as diagnostic tests for the onset of puberty and, in particular, to evaluate a less studied parameter, the Doppler study of the uterine arteries. **Methods:** Cross-sectional study. Girls aged between 1 year and 18 years old and who were referred to the Diagnostic Imaging service of Hospital da Criança Santo Antônio for pelvic or abdominal or urinary tract ultrasound were invited to participate in the study during the period from November 2020 to December 2021. Pubertal development was classified according to Tanner stages. The presence of thelarche was the criterion used to distinguish puberty from no puberty girls. To assess the association between categorical variables, we used Pearson's Chi-Square test. To compare continuous variables with and without normal distribution, we used ANOVA and Kruskal-Wallis tests, respectively, with Bonferroni's post-hoc test for multiple comparisons. Spearman's correlation was used for quantitative variables without normal distribution. Sonographic variables were evaluated as diagnostic tests for the onset of puberty, using the ROC curve to compare the area under the curve with a 95% confidence interval and p-value. The cut-off point was defined using the Youden index (J) and sensitivity, specificity, positive predictive value, negative predictive value and accuracy were calculated. The significance level adopted was 5% ($p = 0.05$) and the analyzes were performed in the SPSS statistical software (IBM SPSS Statistics for Windows, Version 25.0. Armonk, NY: IBM Corp.). **Results:** 60 girls were included in the study aged between 1 year and 17 years and 6 months, with a mean age of 8.94 years (± 4.42). By means of the Spearman Correlation test, it was evidenced that the ovarian volume had a significant positive correlation with age ($p 0.001$; $r 0.89$), with the Tanner of the breast ($p 0.001$; $r 0.87$) and negative correlation significant with the mean PI ($p 0.001$; $r -0.46$). Age had a significant positive correlation with uterine volume ($p 0.001$; $r 0.87$), with breast Tanner ($p 0.001$; $r 0.89$) and negative correlation with mean PI ($p 0.006$; $r -0.38$). Uterine volume had a significant positive correlation with the breast Tanner ($p 0.001$; $r 0.89$) and a negative correlation with the mean PI ($p 0.002$; $r -0.43$). The mean PI had a significant negative correlation with the breast Tanner ($p 0.001$; $r -0.47$). Patients were divided into 3 groups: in the prepubertal group (tanner 1) with 28 patients, 12 in the early puberty group (tanner 2 and 3) and 20 in the late puberty group (tanner 4 and 5). Comparing the groups, uterine and ovarian volume showed a statistically significant increase ($p 0.001$) with pubertal progression. There was no significant difference between the mean PI of the

three groups (p 0.23). The mean PI of the prepubertal group was 4.8 (\pm 1.3), the early puberty group was 4.1 (\pm 1.2) and the late puberty group had a mean of 3.2 (\pm 1.9). When the Tanner stages were evaluated individually in relation to the mean IP, it was observed that there was a significant difference between stages tanner 1 and 4 (p 0.012). Uterine volume \geq 2.45mL had a sensitivity of 92%, specificity of 90%, PPV of 90%, NPV of 93% and accuracy of 91% in predicting the onset of puberty. Mean PI \leq 2.75 had 100% sensitivity, 48% specificity, 62% PPV, 100% NPV and 72% accuracy. Mean ovarian volume \geq 1.48mL had a sensitivity of 96%, specificity of 90%, PPV of 90%, NPV of 97% and accuracy of 93%. The diameter of the largest follicle \geq 0.75 cm had a sensitivity of 96%, specificity of 44%, PPV of 65%, NPV of 92% and accuracy of 71%. The presence of measurable endometrium the ultrasound obtained a sensitivity of 100%, specificity of 70%, PPV 60%, NPV 100% and accuracy of 79%. **Conclusion:** The progression of pubertal development of female internal genitalia can be followed by pelvic ultrasound and is of great value in the diagnosis of female precocious puberty. Uterine and ovarian volume have been shown to be the best diagnostic tests for precocious puberty. In our study, uterine artery PI, although useful in pubertal assessment, was not superior to other ultrasound variables.

LISTA DE FIGURAS

| | | |
|-------------|---------------------------------------------------------------------------|----|
| Figura 1 - | Estágios de desenvolvimento puberal de Tanner na menina | 14 |
| Figura 2 - | Crescimento uterino e ovariano em relação ao tanner..... | 17 |
| Figura 3 - | Crescimento uterino e ovariano pela idade e desenvolvimento puberal | 18 |
| Figura 4 - | Comparação do volume uterino e ovariano entre os grupos..... | 19 |
| Figura 5 - | Estudo doppler das artérias uterinas pelo Tanner..... | 21 |
| Figura 6 - | Correlação do IP com as variáveis ultrassonográficas | 23 |
| Figura 7 - | Formato da onda doppler durante o desenvolvimento puberal. | 24 |
| Figura 8 - | IP nos diferentes grupos de puberdade precoce | 26 |
| Figura 9 - | Curvas ROC dos testes diagnósticos | 28 |
| Figura 10 - | IP médio de acordo com Tanner mamário (A) e divisão por grupos (B) | 29 |
| Figura 11 - | Curvas ROC dos Testes Diagnósticos | 30 |

LISTA DE TABELAS

| | |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| Tabela 1 - Correlação de Spearman entre as variáveis ultrassonográficas e os estágios de Tanner mamário..... | 18 |
| Tabela 2 - Variáveis ultrassonográficas e testes diagnósticos | 20 |
| Tabela 3 - IP pelos estágios de Tanner | 22 |
| Tabela 4 - Testes diagnósticos para puberdade precoce..... | 25 |
| Tabela 5 - Testes diagnósticos nas diferentes formas de puberdade precoce..... | 26 |
| Tabela 6 - Melhores pontos de corte com sensibilidade, especificidade, valor preditivo negativo, valor preditivo positivo e acurácia dos testes diagnósticos | 27 |
| Tabela 7 - Testes diagnósticos ultrassonográficos para o diagnóstico de ativação puberal ... | 30 |

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

| | |
|-------|-------------------------------------------------|
| AUC | Area Under the Curve |
| CAAE | Certificado de Apresentação de Apreciação Ética |
| CEP | Comitê de Ética em Pesquisa |
| CNS | Conselho Nacional de Saúde |
| ECLIA | Ensaio Eletroquimioluminométrico |
| FSH | Hormônio Folículo Estimulante |
| GnRH | Hormônio liberador de gonadotrofinas |
| HCSA | Hospital da Criança Santo Antônio |
| HHG | Hipotálamo-Hipófise-Gonadal |
| ICMA | Ensaio Quimioluminométrico |
| IFMA | Ensaio Imunofluorométrico |
| IP | Índice de Pulsatilidade |
| LH | Hormônio Luteinizante |
| PPC | Puberdade Precoce Central |
| PPP | Puberdade Precoce Periférica |
| PPV | Puberdade Precoce Verdadeira |
| ROC | Receiver Operator Characteristic |
| VPN | Valor Preditivo Negativo |
| VPP | Valor Preditivo Positivo |

SUMÁRIO

| | | |
|------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------|
| 1 | INTRODUÇÃO | 13 |
| 1.1 | Desenvolvimento puberal normal | 13 |
| 1.1.1 | Desenvolvimento mamário | 13 |
| 1.1.2 | Desenvolvimento do pelo pubiano | 14 |
| 1.2 | Puberdade precoce | 15 |
| 2 | REVISÃO DA LITERATURA | 17 |
| 3 | OBJETIVOS..... | 31 |
| 4 | HIPÓTESES | 32 |
| | REFERÊNCIAS | 33 |
| | ARTIGO: CORRELAÇÃO DA ULTRASSONOGRAFIA PELVICA COM O DESENVOLVIMENTO PUBERAL EM MENINAS | 35 |
| | ANEXO 1 - Tabelas com pontos de corte completo para as variáveis ultrassonográficas..... | 49 |

1 INTRODUÇÃO

1.1 Desenvolvimento puberal normal

A puberdade é o período de transição da infância para idade adulta em que se alcança a maturidade sexual. Caracteriza-se pela reativação do eixo hipotálamo – hipófise – gônada (HHG) com o consequente amadurecimento dos caracteres sexuais primários (genitais e gonádicos) e pelo surgimento e amadurecimento dos caracteres sexuais secundários (mamas, pelos pubianos e axilares), além do estirão de crescimento.¹⁻²⁻³

Costuma iniciar na menina entre os 8 e 13 anos de idade. Múltiplos fatores atuam em conjunto para o desencadeamento da puberdade, sendo eles genéticos, ambientais, psíquicos, étnicos e econômicos. O aparecimento dos caracteres sexuais secundários é determinado pelo aumento fisiológico dos esteroides sexuais gonadais (gonadarca) e adrenais (adrenarca). O hormônio liberador de gonadotrofinas (GnRH) é produzido no hipotálamo de forma rítmica e pulsátil. Em resposta ao GnRH, os gonadotrofos hipofisários, secretam Hormônio Folículo Estimulante (FSH) e Hormônio Luteinizante (LH) também de maneira pulsátil, os quais estimulam a secreção de esteroides sexuais pelos ovários.³

As alterações físicas na puberdade normalmente seguem o padrão de crescimento acelerado, telarca, pubarca e menarca dentro de um período médio de 4,5 anos (1,5 a 6 anos). O primeiro sinal de maturação sexual costuma ser o aparecimento do broto mamário, em torno dos 10 a 11 anos de idade. O desenvolvimento mamário completo leva de 3 a 4 anos.⁴ A adrenarca, definida pela maturação e produção de androgênios pela zona reticular da adrenal, costuma ocorrer antes da gonadarca, por volta dos 6 a 8 anos, porém suas manifestações clínicas como odor axilar, pelos pubianos e axilares, oleosidade capilar e acne, apresentam-se após os 8 anos em meninas.⁵

O sistema de estadiamento mais frequentemente usado para descrever as alterações físicas da puberdade foi descrito pela primeira vez por Marshall e Tanner⁶, em 1969 (Figura 1).

1.1.1 Desenvolvimento mamário

Estágio 1 (M1): Pré-puberal; elevação do mamilo somente.

Estágio 2 (M2): Broto mamário. Pequena elevação da mama e mamilo, aumento do diâmetro da aréola.

Estágio 3 (M3): Maior aumento da mama e aréola sem a separação dos contornos.

Estágio 4 (M4): Projeção da aréola e mamilo sobre a mama.

Estágio 5 (M5): Desenvolvimento completo; projeção do mamilo apenas, com retorno do contorno da aréola na mama.

1.1.2 Desenvolvimento do pelo pubiano

Estágio 1 (P1): Pré-puberal; pelos velus no monte pubiano não é mais desenvolvido que o pelo do abdome.

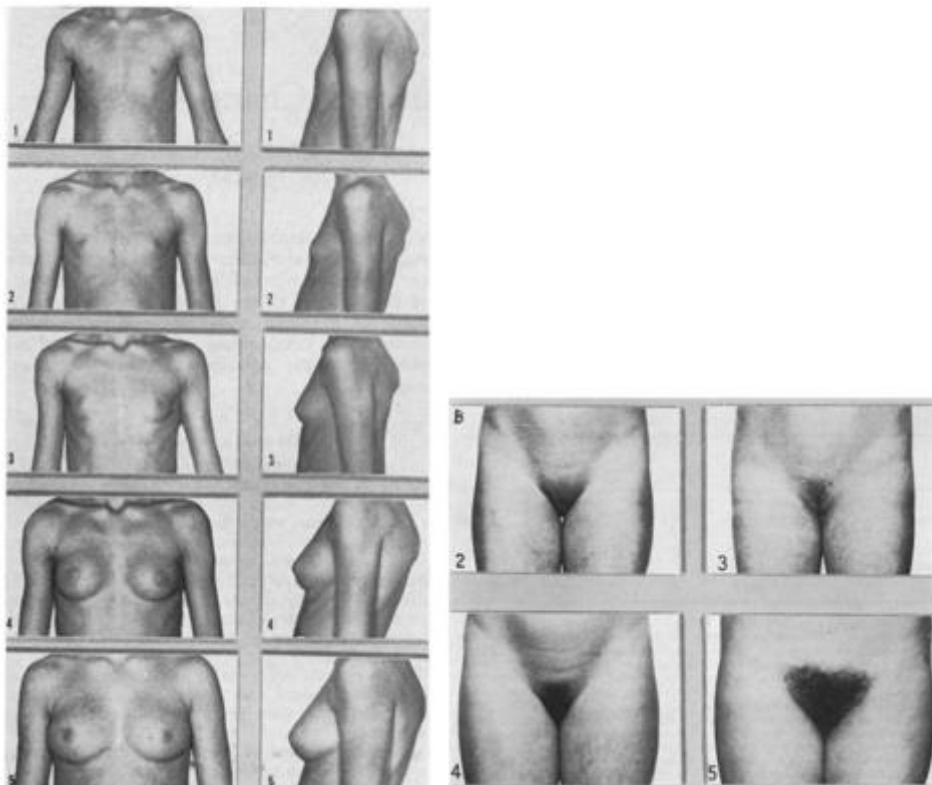
Estágio 2 (P2): Distribuição esparsa de pelos longos, levemente pigmentados, lisos ou levemente encaracolados, aparecendo principalmente nos grandes lábios.

Estágio 3 (P3): Pelos mais escuros, grossos e encaracolados. Atingem o púbis.

Estágio 4 (P4): Pelo adulto, atinge o monte pubiano, porém não atinge a superfície medial das coxas.

Estágio 5 (P5): Pelo adulto em quantidade e tipo, formando um triângulo inverso. Atinge a superfície medial das coxas.

Figura 1 - Estágios de desenvolvimento puberal de Tanner na menina



Fonte: Marshall.⁶

1.2 Puberdade precoce

Considera-se puberdade precoce o surgimento de caracteres sexuais secundários em meninas antes dos 8 anos de idade ou a ocorrência de menarca antes dos 9 anos. Pode ser dividida em Puberdade Precoce Verdadeira (PPV)/Puberdade Precoce Central (PPC) ou Puberdade Precoce Periférica (PPP). Existem ainda as variantes da puberdade normal como a Telarca Prematura Isolada, Pubarca Prematura Isolada e a Menarca Prematura Isolada, sem características patológicas e/ou de progressão puberal.⁷

A PPV/PPC é determinada pela ativação prematura do eixo hipotálamo – hipófise – gônada e, em meninas, é, na maioria das vezes, de causa idiopática. Também pode ser decorrente de anormalidades do sistema nervoso central, como tumores, malformações congênitas e de processos inflamatórios ou infecciosos locais; causas genéticas por mutações em genes como kisspeptina, MKRN3 e DLK1; exposição crônica a esteroides sexuais, entre outras causas. A PPP é causada pelo aumento dos esteroides sexuais independentemente da produção de GnRH. As principais causas são: cisto folicular autônomo, tumor ovariano produtor de estrogênio, fonte exógena e Síndrome de McCune Albright. As variantes da puberdade normal se apresentam de forma isolada, na ausência de ativação do eixo ou produção de esteroides sexuais, não aumentam a velocidade de crescimento, nem avançam a idade óssea. Devem-se, provavelmente, a um aumento da sensibilidade dos receptores aos esteroides sexuais.⁸⁻⁹

A puberdade precoce pode levar a uma baixa estatura na vida adulta devido à fusão precoce das epífises pela estimulação hormonal. Soma-se a isso, a inadequação física e psicossocial aos pares. Tais alterações estão associadas a altos níveis de ansiedade nas meninas e uma avaliação psicológica pode ser útil.¹⁰⁻¹¹

Diante de uma menina com surgimento dos caracteres sexuais secundários antes dos 8 anos de idade, estabelece-se a necessidade de diferenciar entre PPC, PPP ou variante da puberdade normal, pois apresentam abordagens terapêuticas distintas. O diagnóstico da ativação puberal é baseado em um conjunto de avaliações, incluindo-se parâmetros clínicos, laboratoriais e de imagem. Na história clínica é importante investigar se há casos de puberdade precoce na família, se há sintoma ou doença neurológica prévia e se há exposição a estrógenos. Ao exame físico, deve-se atentar aos sinais clínicos da ação dos esteroides sexuais, isto é, desenvolvimento mamário, escurecimento da aréola e mamilo, escurecimento de pequenos e grandes lábios, pilificação, mucorreia, presença de pelos e odor axilar. Ademais, devem constar na avaliação o peso, a altura e a velocidade de crescimento.¹²

A idade óssea pode ser obtida por uma radiografia de mão e punho do lado não dominante, sendo o método de Greulich e Pyle o mais utilizado para a interpretação. Em meninas com PPC, a idade óssea é geralmente avançada em mais de um ano ou dois desvios-padrão. A idade óssea é usada para prever altura final, pelo método de Bayley-Pinneau, porém apresenta baixa acurácia. Com o significativo aumento da obesidade infantil nos últimos anos, a distinção entre PPC e telarca isolada tem se mostrado um novo desafio. A idade óssea pode estar avançada pela obesidade e pode ocorrer uma dificuldade no estadiamento de Tanner mamário pelo aumento do tecido adiposo, assim como uma pseudo telarca devido à produção hormonal estrogênica pelos adipócitos. Além disso, nos estágios iniciais de PPC pode não haver progressão da idade óssea ou aceleração do crescimento.¹³

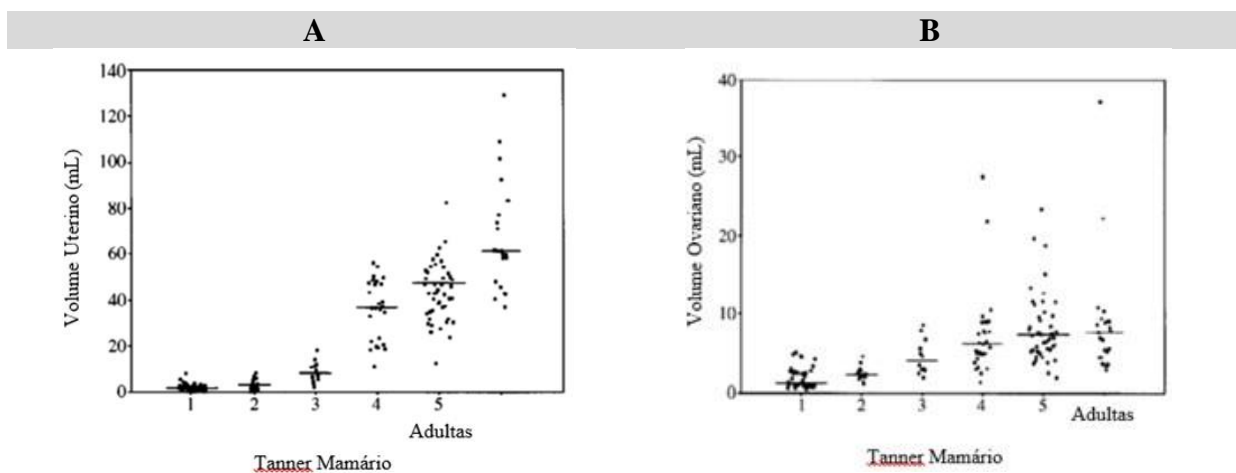
Na investigação laboratorial, a dosagem de LH é fundamental para o diagnóstico de PPC. Muitas vezes, o quadro clínico é muito sugestivo de PPC, porém o LH basal encontra-se em valores pré-puberais. Nesses casos, deve-se lançar mão do exame considerado padrão-ouro para o diagnóstico, isto é, o teste de estímulo com GnRH ou análogo de GnRH (aGnRH). Todavia, o teste com GnRH ou aGnRH apresenta grande variabilidade entre os ensaios e diferentes valores de referência; apresenta alto custo, é invasivo, doloroso e demanda tempo.¹¹⁻¹⁴

Por outro lado, a ultrassonografia pélvica é um exame barato, indolor, disponível, rápido e tem valioso papel na avaliação dos distúrbios ginecológicos, incluindo-se a Puberdade Precoce. Afasta a presença de cistos e lesões neoplásicas ovarianas e permite analisar se há estimulação hormonal nos órgãos pélvicos. Diversos estudos vêm avaliando a acurácia da ecografia pélvica na distinção das meninas pré-púberes e púberes e se é comparável ao teste com GnRh/aGnRH. No entanto, definir pontos de corte para os parâmetros ultrassonográficos é tarefa um tanto árdua, uma vez que o desenvolvimento puberal é um *continuum* e pode haver sobreposição de valores entre o normal e o patológico. Mais recentemente, um novo parâmetro vem sendo estudado: a avaliação doppler das artérias uterinas, que tem se mostrado útil no diagnóstico da PPC.¹⁵⁻¹⁶

2 REVISÃO DA LITERATURA

A ultrassonografia pélvica vem demonstrando ser um método não invasivo, acurado e indolor para a avaliação da pelve feminina. O estudo de Holm *et al.*¹⁷ de 1995 descreveu os achados do desenvolvimento puberal normal da pelve feminina em 166 jovens dinamarquesas de 6,4 a 25,4 anos. O estudo observou aumento progressivo do volume uterino com a evolução dos estágios de Tanner mamário, sendo o maior aumento entre os estágios 3 e 4. Houve inclusive significativo ganho de volume após a menarca, relacionando-se com o número de anos após a menarca e não se relacionando com altura, peso ou idade ($p < 0,0001$). O volume ovariano médio aumentou durante o desenvolvimento puberal, com maior aumento entre os estágios 2 e 4. Não houve diferença significativa entre os estágios 1 e 2, assim como entre o estágio 5 e adultas jovens ($p < 0,0001$) (Figura 2).

Figura 2 - Crescimento uterino e ovariano em relação ao tanner



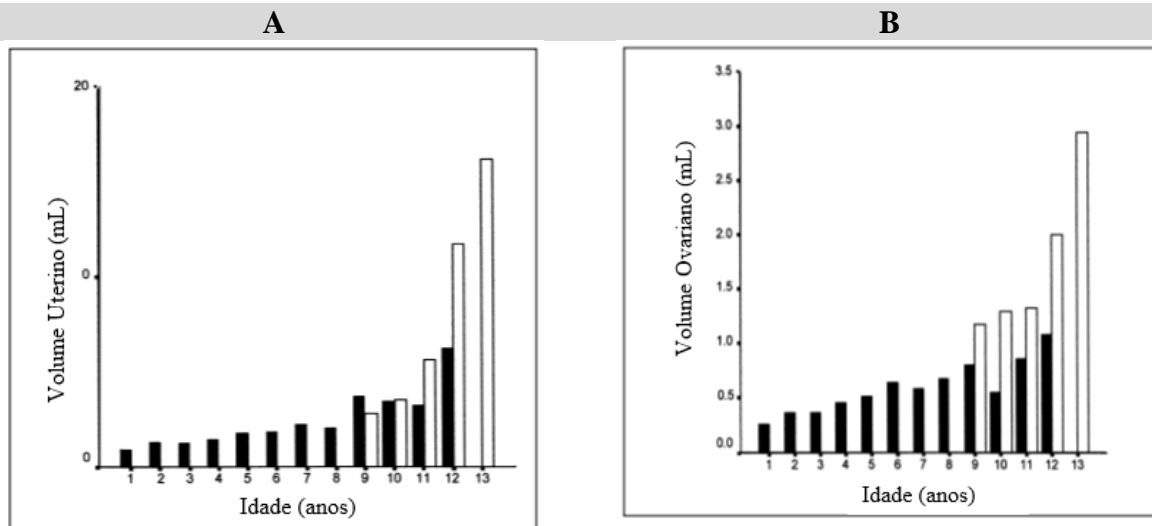
Legenda: A: Volume uterino em relação ao Tanner. B: Volume ovariano em relação ao Tanner Adultas ≥ 19 anos. Traço refere-se à mediana

Fonte: Holm *et al.*¹⁷

Estudo brasileiro realizado por Herter *et al.*¹⁸ em 2002 avaliou 139 meninas saudáveis de 1 a 13 anos de idade e correlacionou dados da ultrassonografia pélvica com idade e estágio puberal de Tanner mamário, demonstrando que o tamanho uterino e ovariano são influenciados pela idade e pelo estágio puberal, sendo o crescimento mais sutil na pré-puberdade e mais significativo durante o período puberal. O volume e comprimento uterino, além do volume ovariano, foram significativamente menores em pacientes pré-púberes (sem telarca) em comparação às púberes (com telarca); $p < 0,0001$. O volume uterino médio foi de $1,8\text{ml} \pm 1,2$ versus $8,1\text{ml} \pm 6,6$ em pacientes sem e com telarca, respectivamente. O

comprimento uterino obteve média de 3,2 cm \pm 0,7 versus 4,9 cm \pm 1,1 cm; e o volume ovariano médio foi de 0,5 ml \pm 0,3 versus 1,7 cm \pm 1,2 em pacientes sem e com telarca, respectivamente (Figura 3).

Figura 3 - Crescimento uterino e ovariano pela idade e desenvolvimento puberal



Legenda: A: Volume uterino pela idade. Barra preta: pacientes sem telarca (1,8 \pm 1,2 mL). Barra branca: pacientes com telarca (8,1 \pm 6,6 mL) B: Volume ovariano pela idade. Barra preta: sem telarca (0,5 \pm 0,3mL); Barra branca: com telarca (1,7 \pm 1,2mL)

Fonte: Herter *et al.*¹⁸

Em todos os parâmetros ultrassonográficos foi possível perceber aumento progressivo dos valores com a progressão da puberdade pelos estágios de Tanner ($p < 0,0001$) (Tabela 1).

Tabela 1 - Correlação de Spearman entre as variáveis ultrassonográficas e os estágios de Tanner mamário

| Características | Estágios de Tanner mamário | | | |
|----------------------------------------------------|---------------------------------------|------------------------|------------------------|-------|
| | 1 | 2 | 3 | 4 |
| Comprimento Uterino (cm) r: 0,53 ; $p < 0,0001$ | 3,17 ^{a,b} ($\pm 0,66$) | 4,72 ($\pm 1,03$) | 4,87 ($\pm 1,01$) | 7,4 |
| Volume Uterino (mL) r: 0,52; $p < 0,0001$ | 1,84 ^{a,b} ($\pm 1,23$) | 5,48 ($\pm 5,01$) | 8,4 ($\pm 4,89$) | 15,54 |
| Volume ovariano médio (mL) r: 0,56; $p < 0,001$ | 0,54 ^{a,b} ($\pm 0,25$) | 1,09 ($\pm 0,43$) | 1,96 ($\pm 1,31$) | 4,19 |

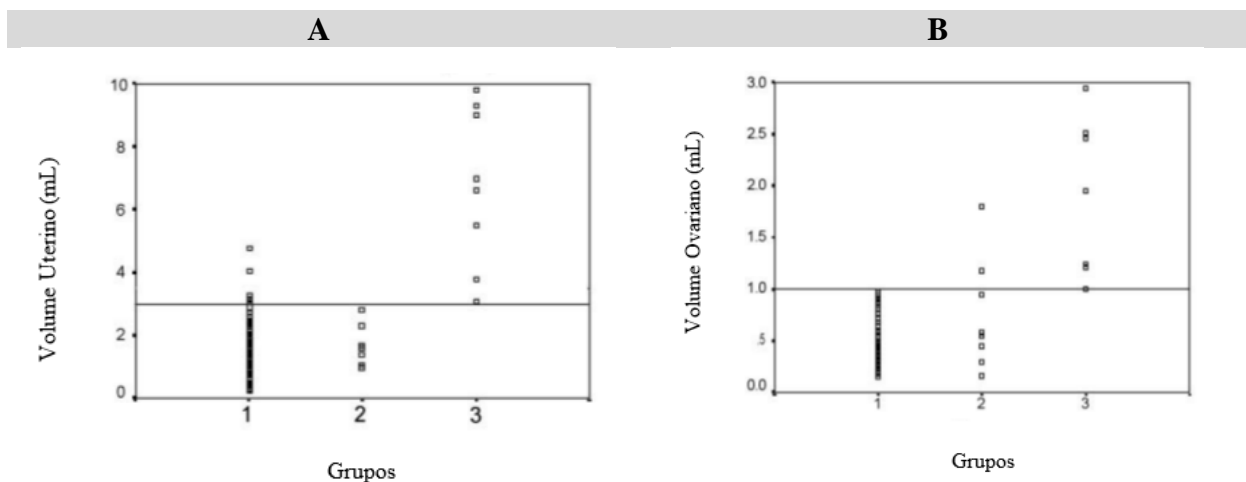
Legenda: A: Tanner 1 é diferente do estágio 2 ($p < 0,05$); B: Tanner 1 é diferente do estágio 3 ($p < 0,05$). Tanner 4 representa medidas de uma paciente.

Fonte: Herter *et al.*¹⁸

Em outro braço do estudo realizado por Herter *et al.*¹⁹ em 2002, os parâmetros da ultrassonografia pélvica foram comparados entre meninas de 1 a 7 anos pré-púberes e meninas com telarca isolada e puberdade precoce central. Noventa e seis meninas pré-púberes, 8 meninas com telarca isolada e 8 meninas com PPC idiopática foram incluídas. Além disso, foi verificada a acurácia da ultrassonografia pélvica para discriminar PPC.

As variáveis ultrassonográficas incluindo volume uterino e volume ovariano em meninas pré-púberes ou com telarca isolada foram estatisticamente diferentes das meninas com PPC, inferindo-se assim que o ultrassom pode ter um papel na distinção da PPC. Um volume uterino acima de 3mL obteve sensibilidade de 100%, especificidade de 93%, VPP de 57% e VPN de 100% para puberdade precoce. O volume ovariano médio de 1mL obteve sensibilidade, especificidade, VPP e VPN de 100% (Figura 4, Tabela 2).

Figura 4 - Comparação do volume uterino e ovariano entre os grupos



Legenda: A: Volume uterino em pacientes pré-púberes (Grupo 1), telarca isolada (Grupo 2) e puberdade precoce central (Grupo 3). A linha horizontal representa o ponto de corte (3ml). B: Volume ovariano em pacientes pré-púberes (Grupo1), com telarca isolada (Grupo 2) e puberdade precoce central (Grupo 3). A linha horizontal representa o ponto de corte (1ml).

Fonte: Herter *et al.*¹⁹

Tabela 2 - Variáveis ultrassonográficas e testes diagnósticos

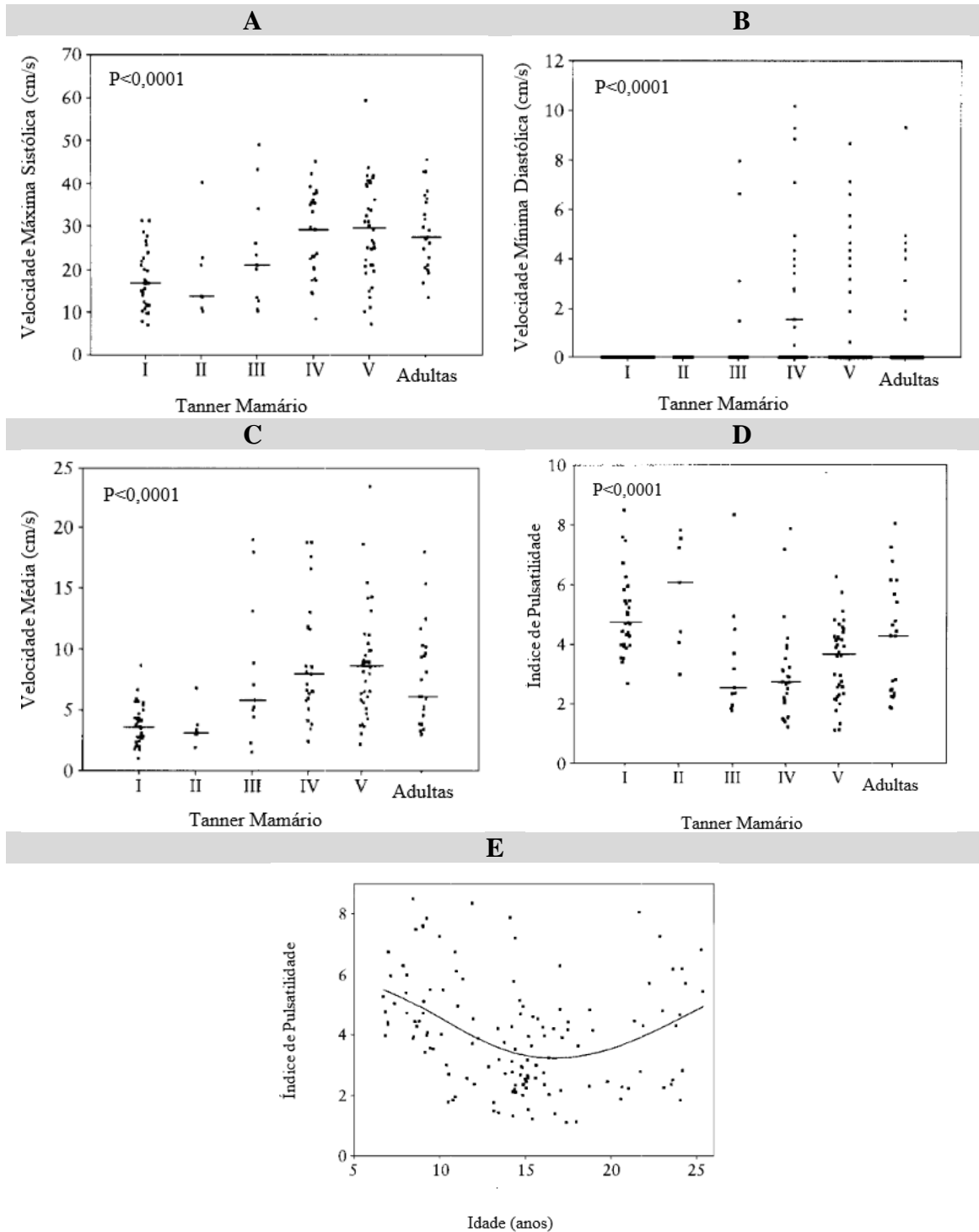
| Pontos de Corte | Sensibilidade % | Especificidade % | Valor Preditivo Positivo % | Valor Preditivo Negativo % |
|------------------------------------|----------------------------|-----------------------------|-----------------------------------------------|-----------------------------------------------|
| Comprimento Uterino, 4cm. | 86 | 100 | 100 | 99 |
| Volume Uterino, 3mL | 100 | 93 | 57 | 100 |
| Volume ovariano individual, 1,25mL | 81 | 99 | 93 | 98 |
| Volume ovariano bilateral, 1mL | 100 | 100 | 100 | 100 |

Fonte: Herter *et al.*¹⁹

Estudo realizado por Laursen *et al.*²⁰ em 1996 investigou as mudanças no fluxo da artéria uterina durante a puberdade e na adulta jovem. Avaliou 133 voluntárias entre 6,7 a 25,4 anos e comparou a idade e o estágio de desenvolvimento mamário de Tanner com o índice de pulsatilidade (IP) das artérias uterinas.

O IP é calculado por meio da velocidade máxima do fluxo sistólico diminuída do fluxo mínimo diastólico e dividido pela velocidade média de fluxo. Representa a complacência dos vasos, isto é, quanto maior o IP, maior a resistência encontrada nos vasos. Neste estudo, foi encontrado um IP relativamente mais alto nos estágios I e II de Tanner. Uma queda ocorreu do estágio II para o III, mantendo-se baixo no estágio IV, seguido de um novo aumento no estágio V em adultas (Figura 5).

Figura 5 - Estudo doppler das artérias uterinas pelo Tanner



A: Gráficos da distribuição de Tanner pela velocidade máxima de fluxo sistólico; B: Velocidade mínima de fluxo diastólico; C: Velocidade média de fluxo; D: Índice de Pulsatilidade; E: Índice de Pulsatilidade pela idade. Adulta ≥ 19 anos. Traço refere-se à mediana.

Fonte: Laursen *et al.*²⁰

O IP foi similar em Tanner mamário estágio I, II e adultas com mediana de 4,7 (variação 2,7-8,5); 6,1 (variação 3-7,8); 4,3 (variação 1,9-8,1), respectivamente. O IP diminuiu nos estágios III e IV para 2,6 (1,8-8,4); e 2,8 (1,2-7,9) respectivamente, enquanto o estágio V ficou intermediário com 3,7(1,1-6,3). A variação do IP foi independente da idade. Assim, fica demonstrada a queda da resistência vascular expressa pelo IP no período intermediário da puberdade (Tanner III e IV) devido a um rápido crescimento uterino e intensa angiogênese (Tabela 3).

Tabela 3 - IP pelos estágios de Tanner

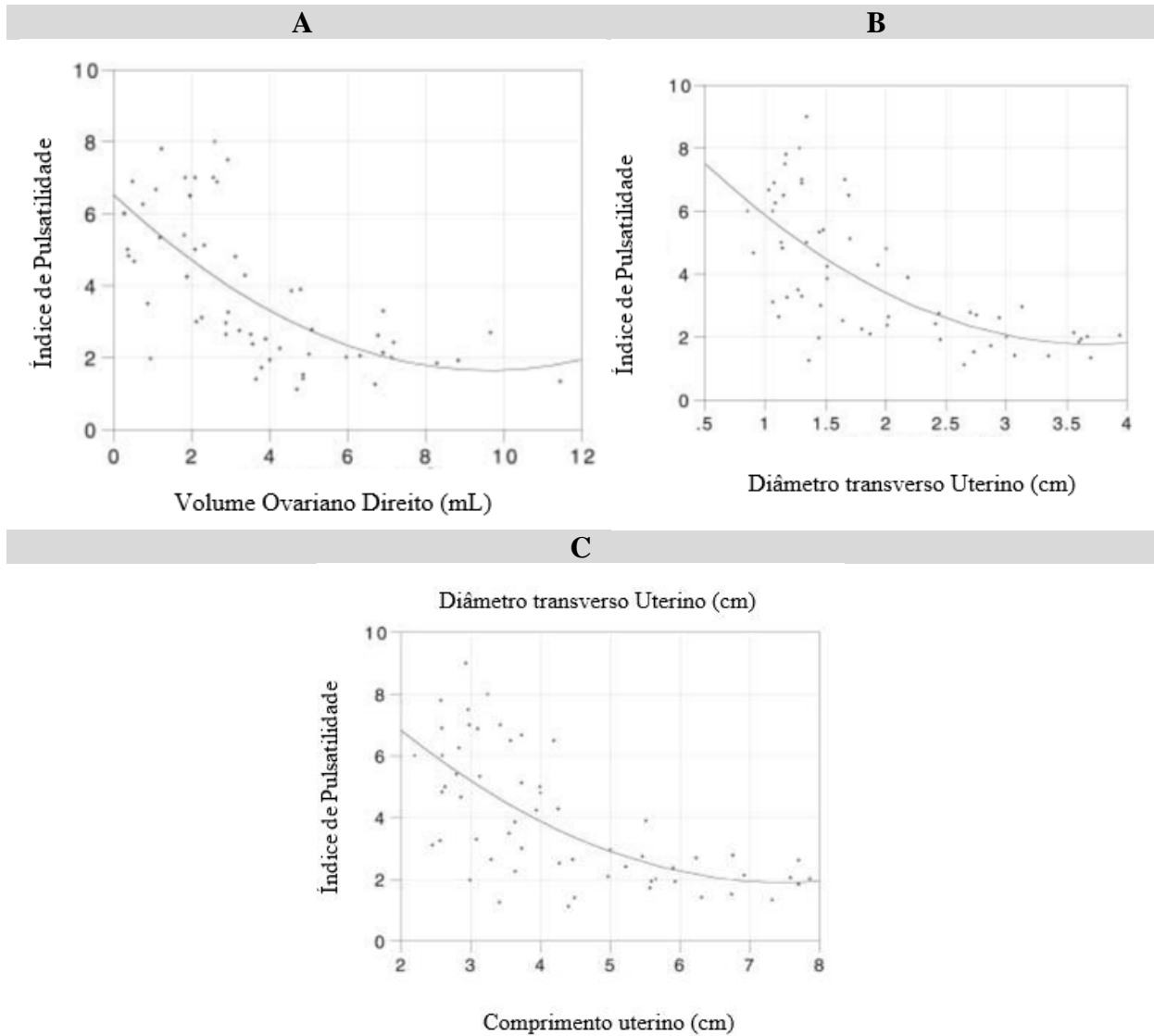
| | Tanner Mamário | | | | | Adultas (n=23) |
|--------------------------------|------------------|-----------------|---------------------|---------------------|---------------------|---------------------|
| | I (n=31) | II (n=7) | III (n=11) | IV (n=25) | V(n=36) | |
| Idade (anos) | 8,6 (6,7-1,4) | 9,3 (8,6-11) | 11,9 (10,5-14,4) | 14,7 (12,3-16,7) | 15,5 (13,1-18,9) | 23,1 (19,8-25,4) |
| Índice de Pulsatilidade | 4,7 (2,7-8,5) | 6,1 (3-7,8) | 2,6 (1,8-8,4) | 2,8 (1,2-7,9) | 3,7 (1,1-6,3) | 4,3 (1,9-8,1) |

Legenda: Valores em mediana.

Fonte: Laursen *et al.*²⁰

O estudo de Ziereisen *et al.*²¹ em 2001 avaliou o formato da onda doppler em 61 meninas saudáveis entre 2 a 15 anos de idade e correlacionou o IP da artéria uterina com outras variáveis ultrassonográficas. Demonstrou correlação inversa significativa do IP com as variáveis ultrassonográficas ($p < 0,001$), especialmente com o volume ovariano direito ($r = 0,71$), com o diâmetro transversal uterino ($r = -0,71$) e com o comprimento uterino ($r = 0,68$), (Figura 6). O padrão de onda do doppler apresentou-se de três formas distintas. Tipo 1: ondas de fluxo sistólico estreito e ausência de fluxo diastólico (mais comum em pacientes pré-púberes, porém não exclusivo). Tipo 2: ondas de fluxo sistólico com ondas de fluxo interrompido diastólico (mais comum em pacientes em puberdade inicial, porém não exclusivo). Tipo 3: ondas de fluxo sistólico largas com fluxo diastólico ininterrupto (mais comum em pacientes em puberdade tardia, mas também identificado em pacientes em estágio 2 de Tanner mamário) (Figura 7). Evidenciou-se assim que há uma tendência de modificação do formato da onda doppler conforme progride a puberdade, porém com significativa intersecção entre elas.

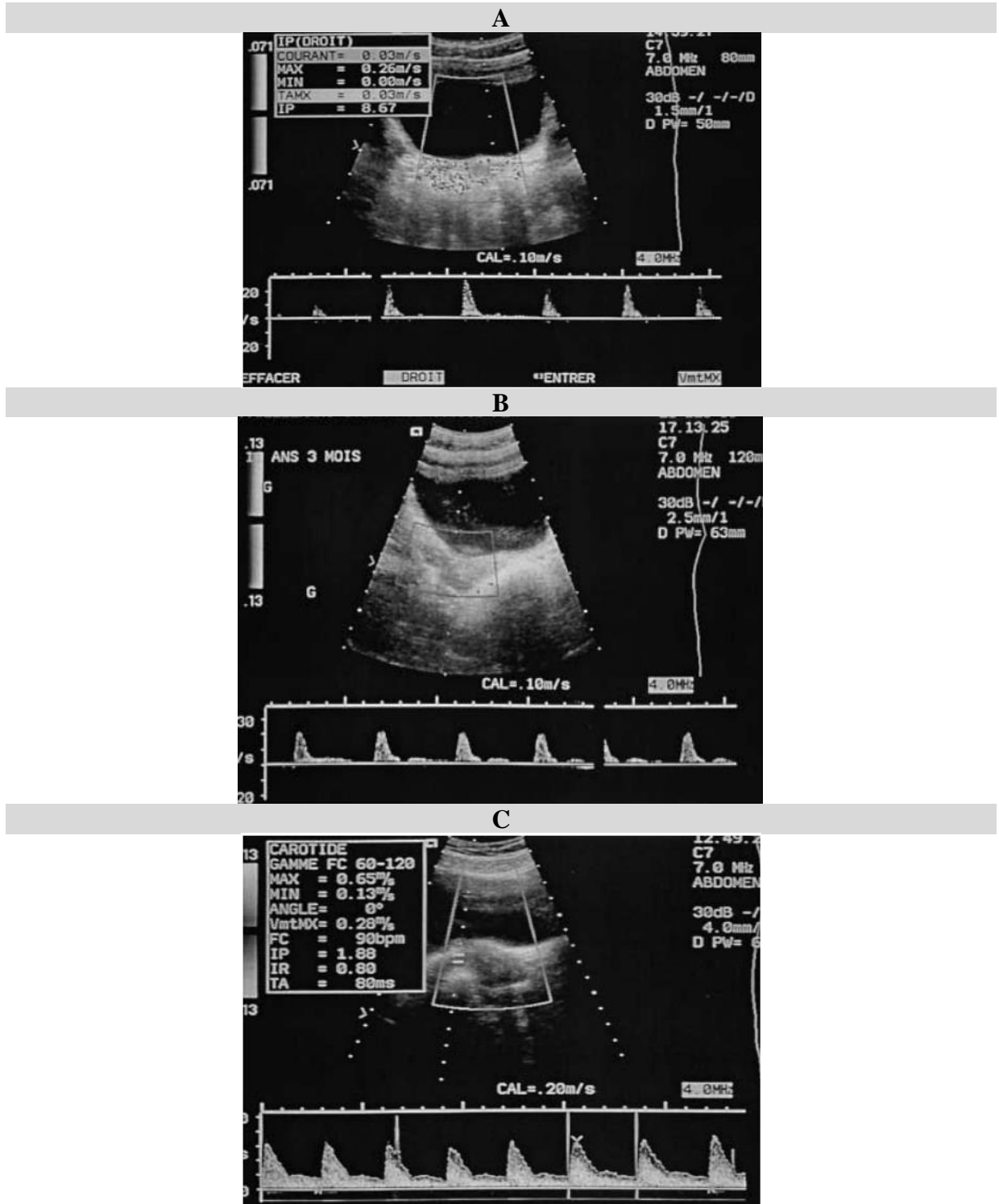
Figura 6 - Correlação do IP com as variáveis ultrassonográficas



Legenda: A: IP pelo volume ovariano direito ($r = 0,71$). B: IP pelo diâmetro transverso uterino ($r = 0,71$). C: IP pelo comprimento uterino ($r = 0,68$).

Fonte: Ziereisen *et al.*²¹

Figura 7 - Formato da onda doppler durante o desenvolvimento puberal.



Legenda: A: Formato da onda típico de pré-puberdade: onda de fluxo sistólico estreito e ausência de fluxo diastólico. B: Formato de onda típico de puberdade inicial: onda de fluxo sistólico com interrupção de fluxo diastólico. C: Formato de onda típico de puberdade tardia: onda de fluxo sistólico longa com fluxo ininterrupto durante a diástole.

Fonte: Zierysen *et al.*²¹

Estudo realizado por Battaglia *et al.*¹⁶ em 2002 foi o primeiro a definir um ponto de corte do IP em que fosse possível distinguir PPC. Avaliou 29 meninas com desenvolvimento prematuro de mamas em conjunto com pelos pubianos e realizou teste de estímulo com GnRH. As meninas com telarca isolada, pubarca isolada, PPP ou ovários policísticos foram excluídas. Após dividiu-se as pacientes conforme o resultado no Grupo 1 - sem resposta ao GnRH (n=9), e Grupo 2 - com resposta puberal (n=20). Todas as meninas se encontravam em estágio de Tanner mamário e pelos pubianos 2 ou 3.

O volume uterino médio foi maior nas meninas com resposta puberal ($8,07 \pm 4,47$ mL) do que naquelas com resposta negativa ($3,07 \pm 1,18$ mL; $p= 0,001$). O volume ovariano e o número de folículos não foi estatisticamente diferente entre os grupos. O Grupo 2 apresentou menor impedância ao estudo doppler com IP de $2,29 \pm 0,19$ e o Grupo 1 com IP de $3,28 \pm 0,37$; $p= 0,001$. Um IP baixo, isto é, $\leq 2,5$ obteve sensibilidade de 86%, especificidade de 100%, VPP de 86%, VPN de 100% e acurácia de 89% em detectar casos de PPC. Enquanto o volume uterino obteve sensibilidade e VPP de 78%, especificidade e VPN de 90% e acurácia de 76%.

Tabela 4 - Testes diagnósticos para puberdade precoce

| | Doppler | Volume Uterino | Eco Endometrial |
|------------------------------|---------|----------------|-----------------|
| Sensibilidade (%) | 86 | 78 | 56 |
| Especificidade (%) | 100 | 90 | 80 |
| Valor Preditivo Positivo (%) | 86 | 78 | 56 |
| Valor Preditivo Negativo (%) | 100 | 90 | 80 |
| Acurácia (%) | 89 | 76 | 69 |

Legenda: Valores para IP (2,5), volume uterino (4mL) e presença de eco endometrial.

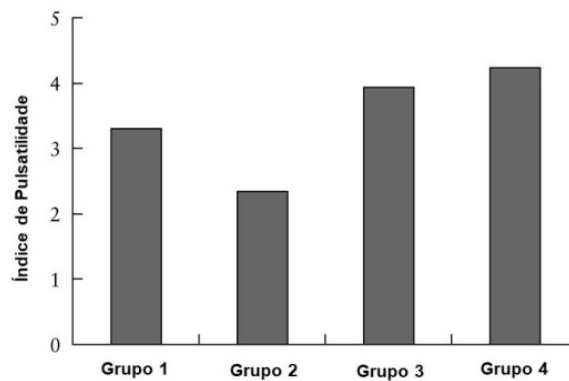
Fonte: Battaglia *et al.*²²

No estudo de Battaglia *et al.*²² de 2003, 69 meninas com desenvolvimento de mama ou pelos pubianos antes dos oito anos de idade foram avaliadas. Aquelas que apresentavam Tanner mamário e pelos pubianos estágio 2 realizaram teste de estímulo com GnRH e conforme o resultado foram divididas em dois grupos. Grupo 1 (n=17) com resposta pré-puberal e Grupo 2 (n=16) com resposta puberal. O grupo 1 foi mantido em observação e acompanhamento, enquanto o Grupo 2 recebeu tratamento com análogo de GnRh. No grupo 3 (n=20) ficaram as pacientes com pubarca isolada e no grupo 4 (n=16) com telarca isolada. O volume uterino, assim como esperado, foi maior nas meninas que apresentaram resposta

puberal ao teste de GnRH (Grupo 2: $7,48 \pm 4,18$ mL) do que naquelas sem resposta puberal (Grupo 1: $3,02 \pm 1,36$ mL; $p = 0,006$) no grupo com pubarca isolada (Grupo 3: $2,58 \pm 1,32$ mL; $p < 0,001$) ou telarca isolada (Grupo 4: $1,82 \pm 1,07$ mL; $p < 0,001$).

Na análise do estudo doppler, a menor impedância foi observada no grupo das pacientes com resposta puberal (Grupo 2) (Figura 8). Considerou que um IP baixo (≤ 2.5) correspondia a um útero em crescimento rápido. O IP neste estudo apresentou maior acurácia em relação ao volume uterino (ponto de corte de 4 mL) e presença de eco endometrial (presença/ausência) (Tabela 5).

Figura 8 - IP nos diferentes grupos de puberdade precoce



Legenda: Grupo 1: resposta pré-puberal; Grupo 2: resposta puberal; Grupo 3: pubarca isolada; Grupo 4: telarca isolada. (Nível de significância: Grupo 2 x Grupo 1: $p=0,005$; Grupo 2 x Grupo 3 e Grupo 4: $p<0,001$; Grupo 1 vs Grupo 4: $p=0,027$).

Fonte: Battaglia *et al.*²²

Tabela 5 - Testes diagnósticos nas diferentes formas de puberdade precoce

| | Doppler | Volume Uterino | Eco Endometrial |
|------------------------------|---------|----------------|-----------------|
| Sensibilidade (%) | 94 | 87,5 | 87,5 |
| Especificidade (%) | 96 | 87 | 86 |
| Valor Preditivo Positivo (%) | 88 | 73 | 70 |
| Valor Preditivo Negativo (%) | 98 | 96 | 96 |
| Acurácia (%) | 98,5 | 93 | 91 |

Fonte: Battaglia *et al.*²²

O estudo italiano de Paesano *et al.*²³ buscou validar um ponto de corte do IP das artérias uterinas em que fosse possível excluir PPC. Avaliou 495 meninas encaminhadas por

suspeita de alteração do desenvolvimento puberal entre setembro de 2005 a março de 2013. O diagnóstico da ativação puberal foi baseado na presença de pelo menos dois dos seguintes critérios: Tanner mamário de pelo menos 2, pico de LH após estímulo com GnRH maior que 5mU/mL ou comprimento uterino maior que 3,5cm. A PPC foi considerada quando pelo menos dois desses critérios eram preenchidos em meninas menores de 8 anos, excluídos casos de PPP.

As pacientes foram divididas em pré-púberes (incluindo telarca prematura isolada), PPC e puberdade fisiológica. As meninas pré-púberes, com PPC ou puberdade fisiológica diferiram significativamente nas medidas ovarianas, uterinas e no IP ($6,3\pm 1,4$ no grupo pré-puberal; $3,4\pm 1,1$ grupo puberal e grupo PPC $4,1\pm 1,5$; $p < 0,001$).

A área sob a curva AUC do IP (0,906) foi comparável a AUC do comprimento uterino (0,919) com $p=0,164$ e foi estatisticamente diferente da AUC do pico de LH (0,927); $p 0,002$. A AUC da combinação do IP com o comprimento longitudinal uterino (0,9439) foi comparável ao pico de LH após estímulo $p 0,792$ (Tabela 6). A Figura 9 exhibe as Curvas ROC.

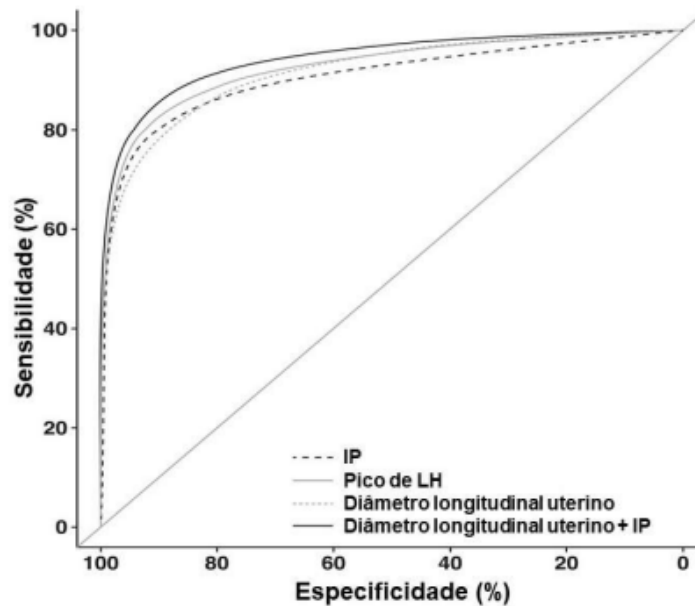
Concluiu-se que a combinação do IP maior que 4,6 com um comprimento uterino menor que 3,5cm permite exclusão não invasiva de puberdade precoce com acurácia semelhante e menor custo que o teste com GnRh.

Tabela 6 - Melhores pontos de corte com sensibilidade, especificidade, valor preditivo negativo, valor preditivo positivo e acurácia dos testes diagnósticos

| Parâmetro | Ponto de Corte | Sensibilidade | Especificidade | Valor Preditivo Negativo | Valor Preditivo Positivo | Acurácia |
|------------------------------|----------------|---------------|----------------|--------------------------|--------------------------|----------|
| Tanner mamário | 2 | 61 | 93 | 64 | 93 | 75 |
| Pico de LH (mU/mL) | 5 | 92 | 92 | 89 | 94 | 92 |
| Comprimento Uterino (cm) | 3,5 | 93 | 75 | 89 | 84 | 86 |
| IP | 4,6 | 83 | 94 | 80 | 95 | 87 |
| IP+ comprimento uterino (cm) | 4,6/ 3,5 | 91 | 90 | 88 | 93 | 91 |
| Volume Uterino (mL) | 2,48 | 88 | 90 | 85 | 92 | 89 |
| Volume ovariano médio (mL) | 1,25 | 77 | 73 | 69 | 80 | 75 |

Fonte: Paesano *et al.*²³

Figura 9 - Curvas ROC dos testes diagnósticos



Fonte: Paesano *et al.*²³

Estudo transversal brasileiro realizado por Cheuiche *et al.*²⁴ em 2021 buscou avaliar a acurácia do IP em detectar início de puberdade em meninas saudáveis comparando ou em combinação com os parâmetros ecográficos habituais.

As meninas foram divididas em três estágios puberais de desenvolvimento de acordo com o Tanner mamário: M1 (pré-puberal n=39), M2 e M3 (puberdade inicial n=92) e M4 e M5 (puberdade tardia n=71). Foram incluídas 169 meninas de 5 a 16 anos. Meninas pré-púberes apresentaram uma média significativamente mais alta de IP ($6,70 \pm 2,15$) do que meninas em puberdade inicial ($4,14 \pm 1,55$), e em relação à puberdade tardia ($2,81 \pm 1,05$), e também combinando puberdade inicial com tardia ($3,57 \pm 1,50$) ($p < 0,001$ para todas as comparações) (Figura 10). Outras medidas do ultrassom (volume uterino, diâmetro longitudinal uterino, espessura endometrial e volume ovariano) também foram significativamente diferentes entre os grupos pré-púberes em comparação com puberdade inicial e tardia.

A análise da curva ROC demonstrou que o $IP < 5,05$ foi capaz de identificar o início da puberdade com uma área sob a curva de $0,838 \pm 0,04$ ($p < 0,001$), a qual foi comparável com os outros parâmetros ultrassonográficos (Figura 11). A tabela 7 demonstra os valores dos testes diagnósticos.

Figura 10 - IP médio de acordo com Tanner mamário (A) e divisão por grupos (B)

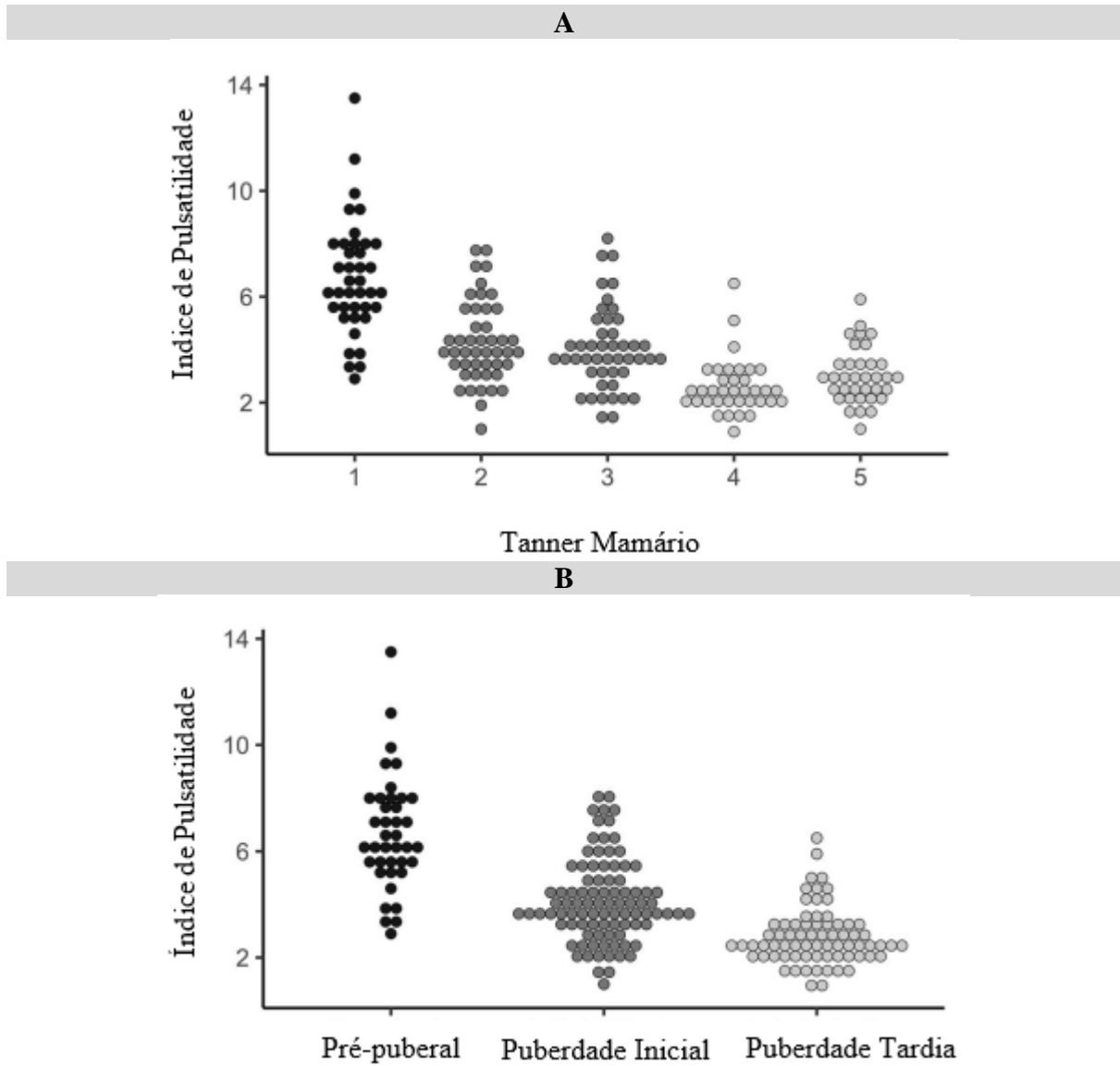
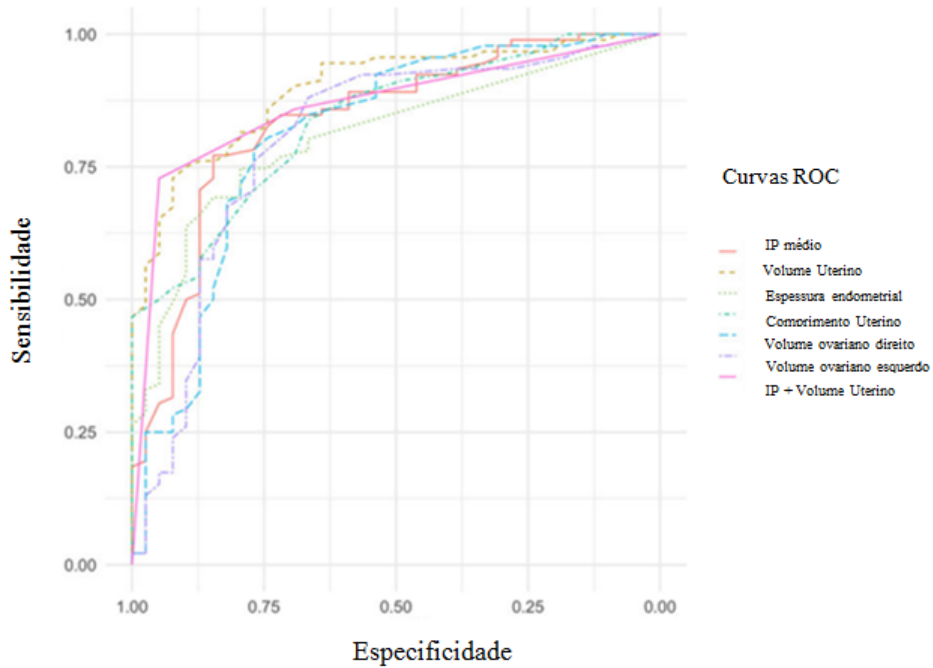
Fonte: Cheuiche *et al.*²⁴

Figura 11 - Curvas ROC dos Testes Diagnósticos

Fonte: Cheuiche *et al.*²⁴

Tabela 7 - Testes diagnósticos ultrassonográficos para o diagnóstico de ativação puberal

| Parâmetro | AUC | Ponto de Corte | Sensibilidade | Especificidade | VPP | VPN | Acurácia |
|--------------------------|-------|----------------|---------------|----------------|-----|-----|----------|
| IP | 0,838 | 5,05 | 77 | 85 | 92 | 61 | 79 |
| Volume Uterino | 0,897 | 3,75mL | 81 | 79 | 90 | 65 | 80 |
| Comprimento Uterino | 0,837 | 3,55cm | 84 | 68 | 86 | 63 | 79 |
| Volume ovariano direito | 0,811 | 2,15mL | 78 | 77 | 89 | 60 | 78 |
| Volume ovariano esquerdo | 0,802 | 2,15mL | 76 | 77 | 89 | 58 | 76 |
| Espessura Endometrial | 0,809 | 1,35mm | 75 | 79 | 90 | 57 | 76 |
| IP + Volume uterino | 0,866 | 5,05/3,75mL | 73 | 95 | 97 | 60 | 79 |

Fonte: Cheuiche *et al.*²⁴

3 OBJETIVOS

O conhecimento do processo de desenvolvimento puberal em meninas é fundamental para a condução das anormalidades identificadas na puberdade. Esta pesquisa tem por finalidade descrever e correlacionar as mudanças puberais (estágios de Tanner mamário) com o desenvolvimento da genitália interna, avaliadas por meio da ultrassonografia pélvica. Além disso, objetiva avaliar os parâmetros habituais da ultrassonografia pélvica, como testes diagnósticos para início de puberdade, assim como o estudo doppler das artérias uterinas para este fim.

4 HIPÓTESES

Atualmente, o diagnóstico da ativação puberal é baseado em um conjunto de avaliações que inclui parâmetros clínicos, laboratoriais e de imagem, sendo que o exame padrão-ouro consiste no teste de estímulo com GnRh endovenoso, ou com aGnRH intramuscular, que apresenta alto custo e pouca praticidade, gera desconforto, além de haver diferentes metodologias de análise e valores de referência. Acredita-se que a ultrassonografia pélvica pode ter um papel tão importante quanto o teste de estímulo nesta avaliação, e que, mais especificamente, o parâmetro do doppler das artérias uterinas também pode auxiliar nesta tarefa.

REFERÊNCIAS

- 1 - DiVall SA, Radovick S. Pubertal development and menarche. *Ann N Y Acad Sci.* 2008;1135:19-28. doi: 10.1196/annals.1429.026.
- 2 - Wood CL, Lane LC, Cheetham T. Puberty: normal physiology (brief overview). *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab.* 2019 jun;33(3):101265. doi: 10.1016/j.beem.2019.03.001.
- 3 - Ebling FJ. The neuroendocrine timing of puberty. *Reproduction.* 2005 jun;129(6):675-83. doi: 10.1530/rep.1.00367.
- 4 - Pinyerd B, Zipf WB. Puberty-timing is everything! *J Pediatr Nurs.* 2005 apr;20(2):75-82. doi: 10.1016/j.pedn.2004.12.011.
- 5 - Witchel SF, Pinto B, Burghard AC, Oberfield SE. Update on adrenarche. *Curr Opin Pediatr.* 2020 aug;32(4):574-581. doi: 10.1097/MOP.0000000000000928.
- 6 - Marshall WA, Tanner JM. Variations in pattern of pubertal changes in girls. *Arch Dis Child.* 1969 jun;44(235):291-303. doi: 10.1136/adc.44.235.291.
- 7 - Patsch CJ, Heger S, Sippell WG. Management and outcome of central precocious puberty. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2002 feb;56(2):129-48. doi: 10.1046/j.0300-0664.2001.01490.x.
- 8 - Brito VN, Latronico AC, Arnhold IJ, Mendonça BB. Update on the etiology, diagnosis and therapeutic management of sexual precocity. *Arq Bras Endocrinol Metabol.* 2008 feb;52(1):18-31. doi: 10.1590/s0004-27302008000100005.
- 9 - Fuqua JS. Treatment and outcomes of precocious puberty: an update. *J Clin Endocrinol Metab.* 2013 jun;98(6):2198-207. doi: 10.1210/jc.2013-1024.
- 10 - Xhrouet-Heinrichs D, Lagrou K, Heinrichs C, Craen M, Doms L, Malvaux P, *et al.* Longitudinal study of behavioral and affective patterns in girls with central precocious puberty during long-acting triptorelin therapy. *Acta Paediatr.* 1997 aug;86(8):808-15. doi: 10.1111/j.1651-2227.1997.tb08602.x.
- 11 - Carel JC, Léger J. Clinical practice. Precocious puberty. *N Engl J Med.* 2008 may 29;358(22):2366-77. doi: 10.1056/NEJMcp0800459.
- 12 - Spaziani M, Tarantino C, Tahani N, Gianfrilli D, Sbardella E, Lenzi A, *et al.* Hypothalamo-Pituitary axis and puberty. *Mol Cell Endocrinol.* 2021 jan 15;520:111094. doi: 10.1016/j.mce.2020.111094.
- 13 - Vries L, Horev G, Schwartz M, Phillip M. Ultrasonographic and clinical parameters for early differentiation between precocious puberty and premature thelarche. *Eur J Endocrinol.* 2006 jun;154(6):891-8. doi: 10.1530/eje.1.02151.
- 14 - Klein KO. Precocious puberty: who has it? Who should be treated? *J Clin Endocrinol Metab.* 1999 feb;84(2):411-4. doi: 10.1210/jcem.84.2.5533.
- 15 - Brito VN, Spinola-Castro AM, Kochi C, Kopacek C, Silva PC, Guerra-Júnior G. Central precocious puberty: revisiting the diagnosis and therapeutic management. *Arch Endocrinol Metab.* 2016 apr;60(2):163-72. doi: 10.1590/2359-3997000000144.

- 16 - Battaglia C, Regnani G, Mancini F, Iughetti L, Venturoli S, Flamigni C. Pelvic sonography and uterine artery color Doppler analysis in the diagnosis of female precocious puberty. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2002 apr;19(4):386-91. doi: 10.1046/j.1469-0705.2002.00669.x.
- 17 - Holm K, Laursen EM, Brocks V, Müller J. Pubertal maturation of the internal genitalia: an ultrasound evaluation of 166 healthy girls. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 1995 sep;6(3):175-81. doi: 10.1046/j.1469-0705.1995.06030175.x.
- 18 - Herter LD, Golendziner E, Flores JA, Becker E Jr, Spritzer PM. Ovarian and uterine sonography in healthy girls between 1 and 13 years old: correlation of findings with age and pubertal status. *AJR Am J Roentgenol.* 2002 jun;178(6):1531-6. doi: 10.2214/ajr.178.6.1781531.
- 19 - Herter LD, Golendziner E, Flores JA, Moretto M, Di Domenico K, Becker E Jr, *et al.* Ovarian and uterine findings in pelvic sonography: comparison between prepubertal girls, girls with isolated thelarche, and girls with central precocious puberty. *J Ultrasound Med.* 2002 nov;21(11):1237-48. doi: 10.7863/jum.2002.21.11.1237.
- 20 - Laursen EM, Holm K, Brocks V, Jarden M, Müller J. Doppler assessment of flow velocity in the uterine artery during pubertal maturation. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 1996 nov;8(5):341-5. doi: 10.1046/j.1469-0705.1996.08050341.x.
- 21 - Ziereisen F, Heinrichs C, Dufour D, Saerens M, Avni EF. The role of Doppler evaluation of the uterine artery in girls around puberty. *Pediatr Radiol.* 2001 oct;31(10):712-9. doi: 10.1007/s002470100463.
- 22 - Battaglia C, Mancini F, Regnani G, Persico N, Iughetti L, De Aloysio D. Pelvic ultrasound and color Doppler findings in different isosexual precocities. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2003 sep;22(3):277-83. doi: 10.1002/uog.154.
- 23 - Paesano PL, Colantoni C, Mora S, di Lascio A, Ferrario M, Esposito A, *et al.* Validation of an accurate and noninvasive tool to exclude female precocious puberty: pelvic ultrasound with uterine artery pulsatility index. *AJR Am J Roentgenol.* 2019 aug;213(2):451-457. doi: 10.2214/AJR.18.19875.
- 24 - Cheuiche AV, da Silveira LG, Escott GM, Lucena IRS, Puñales M, Costenaro F, *et al.* Accuracy of Doppler assessment of the uterine arteries in healthy girls for the diagnosis of pubertal onset. *Endocrine.* 2022 apr;76(1):172-178. doi: 10.1007/s12020-021-02948-y.

CORRELAÇÃO DA ULTRASSONOGRAFIA PELVICA COM O DESENVOLVIMENTO PUBERAL EM MENINAS

RESUMO

Objetivos: Este estudo tem por objetivo correlacionar achados da ultrassonografia pélvica com a puberdade feminina e avaliar os parâmetros habituais do ultrassom como testes diagnósticos para início de puberdade e, em especial, um parâmetro menos estudado: a avaliação do doppler das artérias uterinas. **Métodos:** Estudo transversal que incluiu meninas do sexo feminino, com idade entre 1 ano e 18 anos incompletos, com desenvolvimento puberal normal para a idade, submetidas a exame de ultrassonografia pélvica de novembro de 2020 a dezembro de 2021. A presença de telarca foi o critério clínico utilizado para distinguir meninas púberes de não púberes. Os parâmetros ultrassonográficos foram avaliados por meio de curva ROC e o ponto de corte foi definido por meio do índice de Youden (J). **Resultados:** 60 meninas foram incluídas no estudo. O volume uterino $\geq 2,45\text{mL}$ obteve sensibilidade de 93%, especificidade de 90%, VPP de 90%, VPN de 93% e acurácia de 91% para prever início de puberdade. O volume ovariano médio $\geq 1,48\text{mL}$ obteve sensibilidade de 96%, especificidade de 90%, VPP de 90%, VPN de 97% e acurácia de 93%. O IP médio $\leq 2,75$ obteve sensibilidade de 100%, especificidade de 48%, VPP de 62%, VPN 100% e acurácia de 72% para prever início de puberdade. A presença de eco endometrial obteve sensibilidade de 100%, especificidade de 70%, VPP de 60%, VPN de 100% e acurácia de 79%. **Conclusão:** A ultrassonografia pélvica é uma excelente ferramenta na avaliação puberal feminina. O volume uterino e o ovariano demonstraram ser os melhores parâmetros ultrassonográficos para detecção de início de puberdade. O IP de artérias uterinas, neste estudo, apesar de útil na avaliação puberal, não foi superior a outras variáveis ultrassonográficas habituais.

Keywords: Puberty. Precocious puberty. Ultrasonography. Color doppler ultrasonography. Uterine artery.

1 INTRODUÇÃO

A puberdade precoce é definida pelo aparecimento de caracteres sexuais secundários antes dos 8 anos de idade em meninas e pode ser classificada nas seguintes formas: Puberdade Precoce Central (PPC), causada pela ativação prematura do eixo hipotálamo – hipófise – gônada (HHG), geralmente de causa idiopática. A Puberdade Precoce Periférica (PPP), causada pelo aumento dos esteroides sexuais independente da produção de GnRH, como nos casos de cisto folicular autônomo ou tumor ovariano produtor de estrogênio; e ainda, as variantes da puberdade normal, que se apresentam de forma isolada, na ausência de ativação do eixo ou de produção aumentada de esteroides sexuais e não aumentam a velocidade de crescimento, nem avançam a idade óssea. Estas se devem, provavelmente, a um aumento da sensibilidade dos receptores aos esteroides sexuais.¹⁻²⁻³⁻⁴

A depender do diagnóstico, direciona-se para distintas abordagens terapêuticas. A avaliação inicial inclui parâmetros clínicos, laboratoriais e de imagem. Na investigação

laboratorial, a dosagem de LH é fundamental para confirmar PPC. Muitas vezes, o quadro clínico é muito sugestivo de PPC, porém o LH basal encontra-se em valores pré-puberais. Nesses casos, deve-se lançar mão do exame considerado padrão-ouro para o diagnóstico, isto é, o teste de estímulo com GnRH ou com análogo de GnRH. Todavia, o teste com GnRH ou análogo de GnRH apresenta alto custo, é invasivo, doloroso e demanda tempo.⁵⁻⁶

A ultrassonografia pélvica, por outro lado, é um exame simples, não invasivo, disponível e de baixo custo, demonstrando um importante papel na avaliação da puberdade precoce. Afasta a presença de cistos e lesões neoplásicas ovarianas e permite avaliar se há estimulação hormonal nos órgãos pélvicos. Diversos estudos vêm tentando definir pontos de corte para diferenciar meninas pré púberes e púberes, tarefa um tanto árdua, uma vez que o desenvolvimento puberal é um *continuum* e há sobreposição de valores entre o normal e o patológico. Sendo assim, um novo parâmetro ultrassonográfico vem sendo estudado, a avaliação doppler das artérias uterinas, o qual poderia ser útil na avaliação da puberdade precoce.⁷⁻⁸

Esta pesquisa tem por finalidade descrever e correlacionar as mudanças puberais (estágios de Tanner mamário) com o desenvolvimento da genitália interna, além de avaliar os parâmetros ecográficos habituais e o estudo doppler das uterinas como teste diagnóstico para início de puberdade.

2 MÉTODOS

Delineamento e Amostragem: Estudo transversal realizado entre novembro de 2020 a dezembro de 2021. Foram convidadas a participar do estudo, meninas entre 1 ano e 18 anos incompletos, encaminhadas para o serviço de diagnóstico por imagem do Hospital da Criança Santo Antônio (HCSA) para a realização de ecografia pélvica, de vias urinárias ou abdome.

Aspectos Éticos: Após aceito o convite para a participação da pesquisa, foram aplicados termo de consentimento livre e esclarecido para os pais ou responsáveis e termo de assentimento à criança ou adolescente desde que fosse evidenciado discernimento para tanto. O projeto foi submetido e aprovado pelo Comitê de Ética em pesquisa (CEP) do HCSA.

Crítérios de Exclusão: Presença de telarca ou pubarca antes dos 8 anos de idade, uso de análogo de GnRH, uso de contraceptivo hormonal atual ou nos últimos 6 meses e presença de comorbidades graves que possam interferir no crescimento e desenvolvimento puberal normal.

Coleta de dados, Exame Físico e Ultrassonográfico: As participantes do estudo, juntamente com o responsável, responderam a um pequeno questionário sobre dados clínicos. O exame físico foi realizado no mesmo dia da ultrassonografia e foi realizado por duas médicas especialistas em ginecologia infanto-juvenil. O exame mamário foi realizado com as participantes em decúbito dorsal. As medidas da mama, aréola e mamilo foram realizadas com fita métrica. O desenvolvimento puberal foi classificado de acordo com os estágios de Tanner mamário.⁹ A presença de telarca foi o critério utilizado para distinguir meninas púberes de não púberes. As pacientes foram divididas em três grupos: pré-púbere (estágio de Tanner M1), puberdade inicial (M2 e M3) e puberdade tardia (M4 e M5) para posterior comparação.

Os exames de ultrassonografia pélvica foram realizados pela via abdominal, sendo realizados pela mesma radiologista pediátrica com experiência em ultrassonografia pélvica em crianças. O volume uterino e ovariano foram calculados de acordo com a fórmula para elipse prolata: $\text{volume (cm}^3\text{)} = \text{diâmetro longitudinal (cm)} \times \text{diâmetro transverso (cm)} \times \text{diâmetro anteroposterior (cm)} \times 0.5233$. Foram avaliados o sinal doppler da artéria uterina direita e esquerda e calculado o índice de pulsatilidade (IP), definido como $(\text{velocidade sistólica} - \text{velocidade diastólica})/\text{velocidade média}$. A média do IP de ambas as artérias uterinas foi considerada para as análises estatísticas.

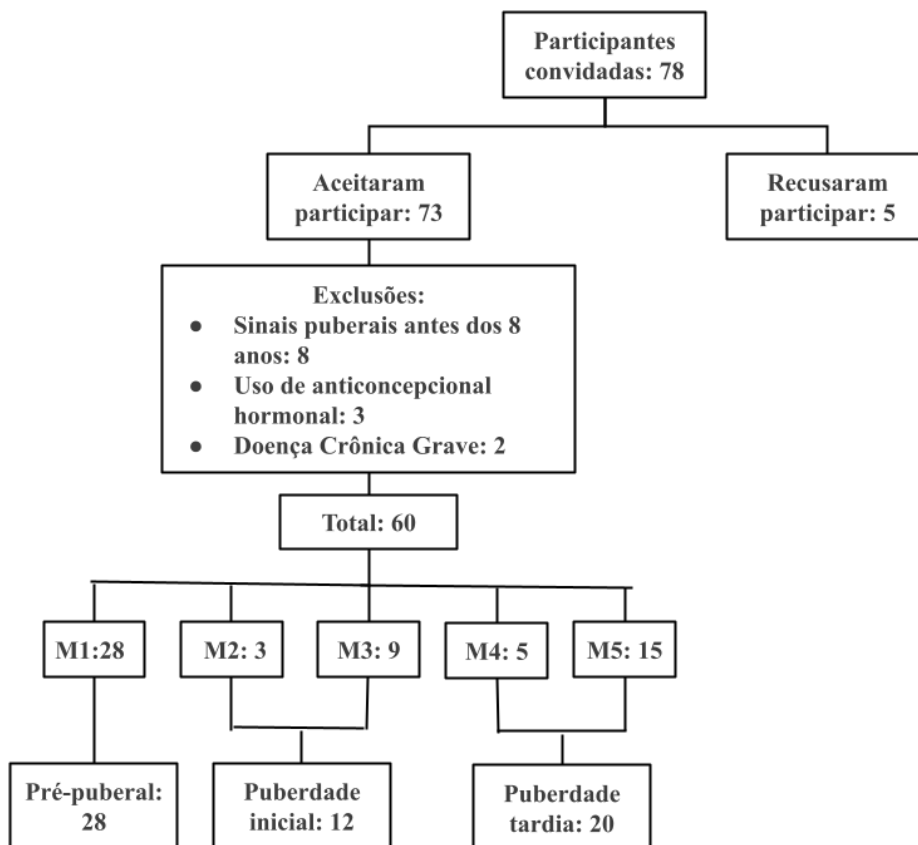
Análise Estatística: as variáveis qualitativas foram descritas através de frequências absolutas e relativas. As variáveis quantitativas foram descritas através de média e desvio padrão ou mediana e amplitude interquartil. A distribuição normal das variáveis foi avaliada por meio do teste de Shapiro-Wilk. Para as variáveis com bilateralidade foi considerada a média, uma vez que o teste de Wilcoxon não demonstrou diferença entre os lados. Para avaliar a associação entre as variáveis categóricas utilizamos o teste Qui-Quadrado de Pearson. Para a comparação de variáveis contínuas com distribuição normal e sem distribuição normal utilizamos teste ANOVA e Kruskal-Wallis respectivamente, com teste post-hoc de Bonferroni para análises múltiplas. A correlação de Spearman foi utilizada para variáveis quantitativas sem distribuição normal. Para discriminar meninas pré-púberes (M1) de púberes (M2, M3, M4 e M5) por meio das variáveis ultrassonográficas e definir pontos de corte foi utilizada a curva ROC com área sob a curva e intervalo de confiança (IC) de 95%. O ponto de corte foi definido por meio do índice de Youden (J) e foram realizados cálculos de sensibilidade, especificidade, valor preditivo positivo (VPP), valor preditivo negativo (VPN) e acurácia. O nível de significância adotado foi de 5% ($p = 0,05$) e as análises foram

realizadas no software estatístico SPSS (IBM SPSS Statistics for Windows, Version 25.0. Armonk, NY: IBM Corp.).

3 RESULTADOS

Sessenta meninas foram incluídas no estudo (Figura 1), apresentando idades entre 1 ano a 17 anos e 6 meses, com média de 8,94 anos ($\pm 4,42$). Destas, um total de 28 pacientes encontravam-se no grupo pré-puberal (M1), 12 no grupo puberdade inicial (M2 e M3) e 20 no grupo de puberdade tardia (M4 e M5).

Figura 1 - Fluxograma de inclusão das participantes do estudo



Na comparação entre os grupos (Tabela 1), observou-se um progressivo aumento no volume uterino, no comprimento uterino, no volume ovariano e no diâmetro transversal do mamilo conforme o desenvolvimento puberal aumentou.

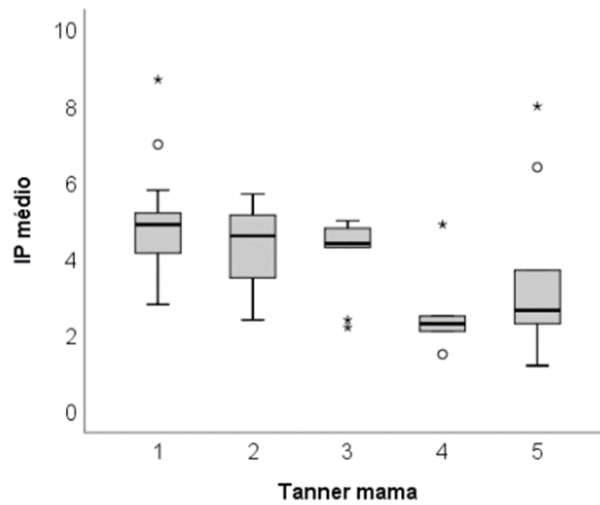
A espessura endometrial demonstrou-se maior nas meninas em puberdade tardia em relação às pré-púberes e às meninas em puberdade inicial. Não houve diferença entre pré-púberes e puberdade inicial. O número de folículos nas meninas em puberdade tardia foi

maior em relação às meninas pré-púberes. Não houve diferença significativa entre o IP médio dos três grupos. Quando avaliados os estágios de Tanner individualmente em relação ao IP médio, observou-se que houve diferença significativa entre os estágios M1 e M4 com p-valor de 0,012 (Figura 2).

Tabela 1 - Dados clínicos e ecográficos da população em amostra e comparação entre os grupos

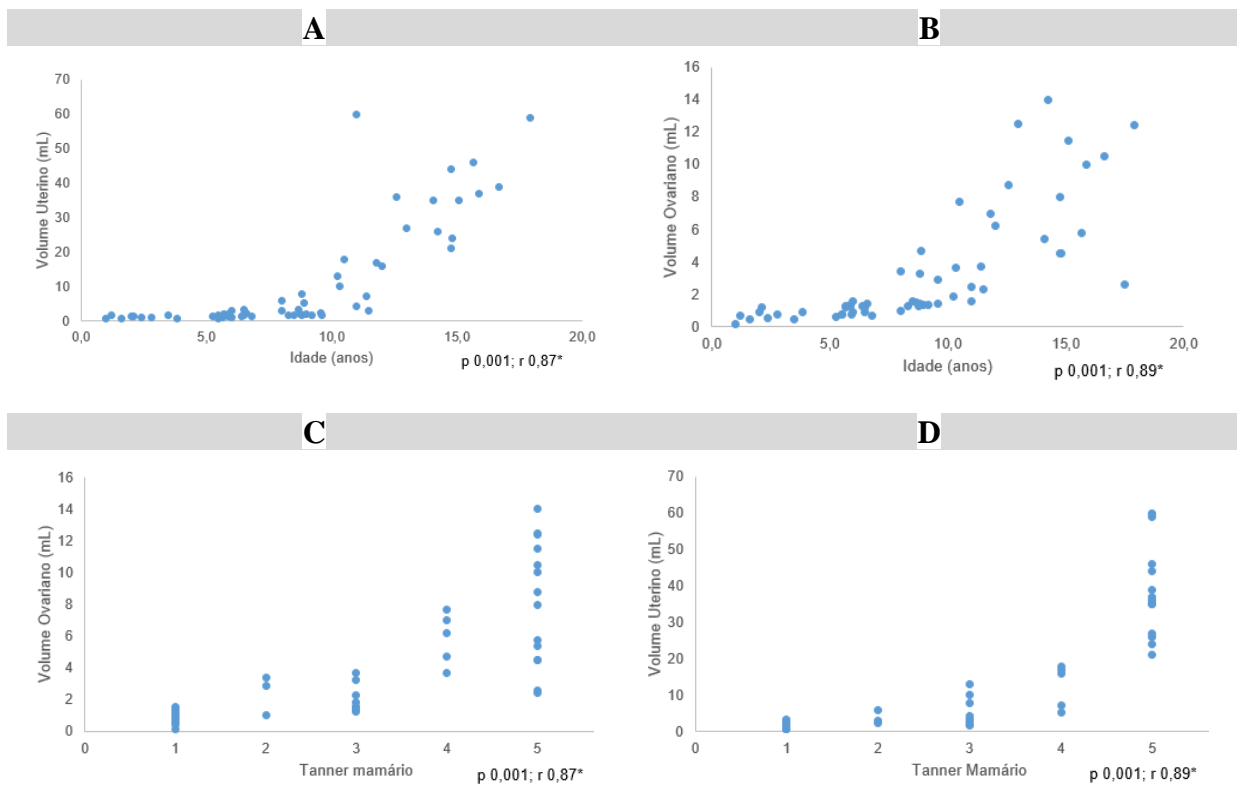
| | Pré púbere (N=28) | | Puberdade inicial (N=12) | | Puberdade tardia (N=20) | | p-valor | | |
|------------------------------|-------------------|-------|--------------------------|--------|-------------------------|-------|---------|-------|--------------|
| | Média | DP | Média | DP | Média | DP | | | |
| Idade anos | 8,94 | 4,42 | 5,23 | 2,40 | 9,36 | 1,16 | 13,87 | 2,41 | 0,000 |
| Etnia, n% | | | | | | | | | 0,780 |
| Branca | 47 | 78,3% | 23 | 82,1% | 8 | 66,7% | 16 | 80,0% | |
| Parda | 9 | 15,0% | 3 | 10,7% | 3 | 25,0% | 3 | 15,0% | |
| Negra | 3 | 5,0% | 1 | 3,6% | 1 | 8,3% | 1 | 5,0% | |
| Sem informação | 1 | 1,7% | 1 | 3,6% | 0 | 0,0% | 0 | 0,0% | |
| Menarca, n% | | | | | | | | | 0,000 |
| Sim | 15 | 25,0% | 0 | 0,0% | 1 | 8,3% | 14 | 70,0% | |
| Não | 44 | 73,3% | 28 | 100,0% | 11 | 91,7% | 5 | 25,0% | |
| Sem informação | 1 | 1,7% | 0 | 0,0% | 0 | 0,0% | 1 | 5,0% | |
| Idade da menarca: | 11,52 | 1,40 | | | 10,00 | | 11,63 | 1,38 | |
| Acantose nigricans, n% | | | | | | | | | 0,656 |
| Sim | 4 | 6,7% | 1 | 3,6% | 1 | 8,3% | 2 | 10,0% | |
| Não | 56 | 93,3% | 27 | 96,4% | 11 | 91,7% | 18 | 90,0% | |
| Peso: (kg) | 35,97 | 17,97 | 22,47 | 10,00 | 36,18 | 7,93 | 54,75 | 13,57 | 0,000 |
| Percentil Peso | 65,5 | 25,8 | 63,7 | 29,9 | 68,5 | 26,8 | 66,2 | 19,2 | 0,862 |
| Altura | 130,4 | 24,9 | 109,2 | 18,3 | 137,7 | 6,9 | 155,6 | 8,0 | 0,000 |
| Percentil Altura | 51,91 | 30,45 | 51,46 | 32,00 | 60,46 | 37,13 | 47,41 | 23,63 | 0,507 |
| IMC: | 19,73 | 4,63 | 18,02 | 4,19 | 18,94 | 3,55 | 22,59 | 4,58 | 0,002 |
| Percentil IMC: | 69,72 | 28,36 | 67,03 | 30,67 | 71,13 | 28,80 | 72,64 | 25,70 | 0,787 |
| Comprimento uterino (cm) | 3,6 | 1,2 | 3,0 | 0,6 | 3,9 | 0,8 | 5,8 | 1,3 | 0,018 |
| Útero volume (mL) | 11,3 | 15,8 | 1,6 | 0,6 | 4,9 | 3,6 | 30,7 | 15,7 | 0,000 |
| Relação corpo colo | 1,2 | 0,4 | 1,0 | 0,1 | 1,3 | 0,6 | 1,5 | 0,5 | 0,302 |
| Endométrio (cm) | 0,2 | 0,3 | 0,0 | 0,0 | 0,1 | 0,1 | 0,6 | 0,3 | 0,029 |
| IP médio | 4,2 | 1,6 | 4,8 | 1,3 | 4,1 | 1,2 | 3,2 | 1,9 | 0,230 |
| Diâmetro mama (cm) | 3,5 | 3,9 | 0,1 | 0,4 | 3,4 | 1,1 | 8,2 | 2,5 | 0,000 |
| Diâmetro aréola (cm) | 2,2 | 1,2 | 1,4 | 0,5 | 1,9 | 0,7 | 3,4 | 1,1 | 0,026 |
| Diâmetro mamilo (cm) | 0,4 | 0,2 | 0,2 | 0,1 | 0,3 | 0,1 | 0,6 | 0,3 | 0,016 |
| Volume ovariano médio (mL) | 3,3 | 3,6 | 1,0 | 0,4 | 2,1 | 0,9 | 7,5 | 3,5 | 0,000 |
| Diâmetro maior folículo (cm) | 0,58 | 0,26 | 0,45 | 0,13 | 0,61 | 0,22 | 0,80 | 0,34 | 0,095 |
| Número de folículos | 5,42 | 3,18 | 3,75 | 2,12 | 5,68 | 2,84 | 8,54 | 2,93 | 0,026 |

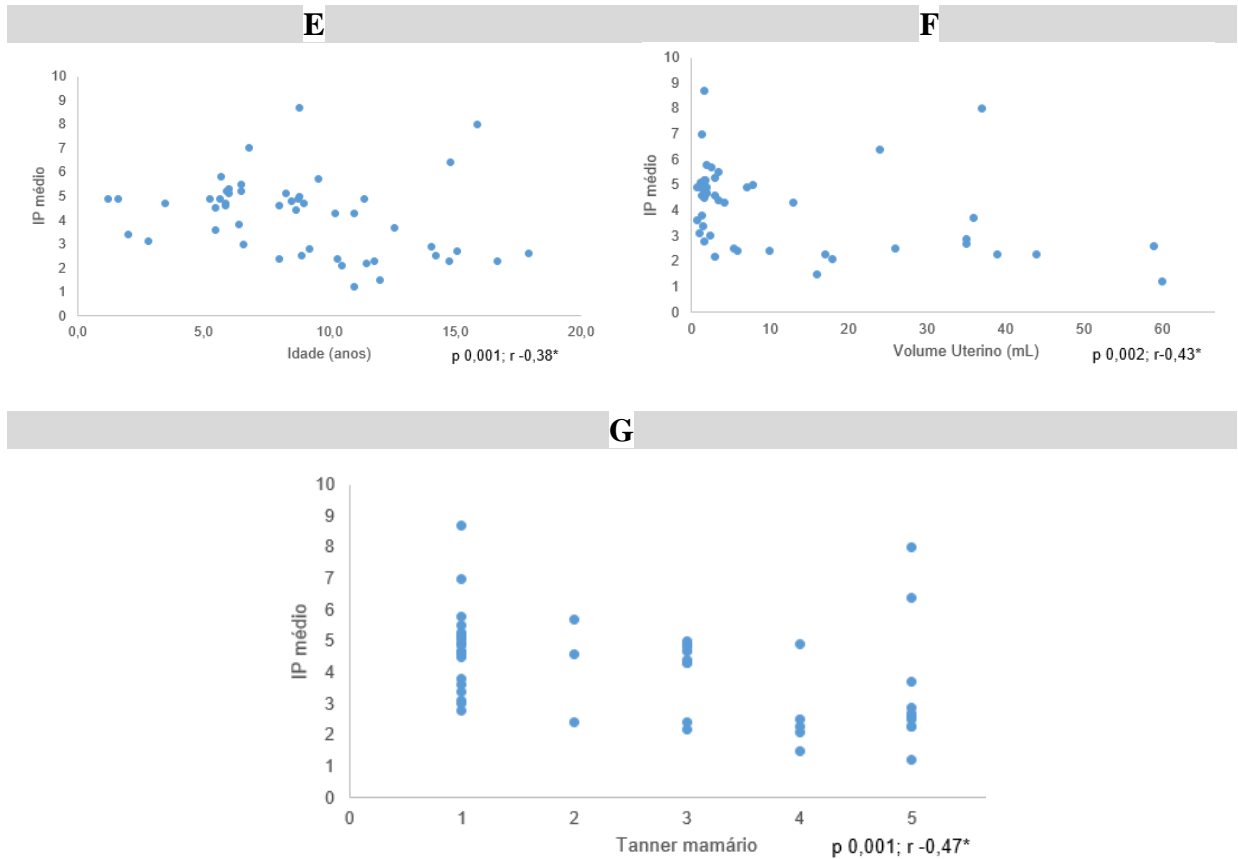
Figura 2 - Boxplot dos valores de IP médio de acordo com o estágio de Tanner mamário



Por meio do teste de Spearman, evidenciou-se que há correlação significativa entre as variáveis ultrassonográficas com o Tanner mamário e com a idade (Figura 3). Também encontrou-se correlação significativa e positiva entre o Tanner mamário e o diâmetro transverso da mama (p 0,001; r 0,95), o diâmetro transverso da aréola (p 0,001; r 0,79) e o diâmetro transverso do mamilo (p 0,001; r 0,71).

Figura 3 – Correlações entre Tanner, idade e variáveis ultrassonográficas



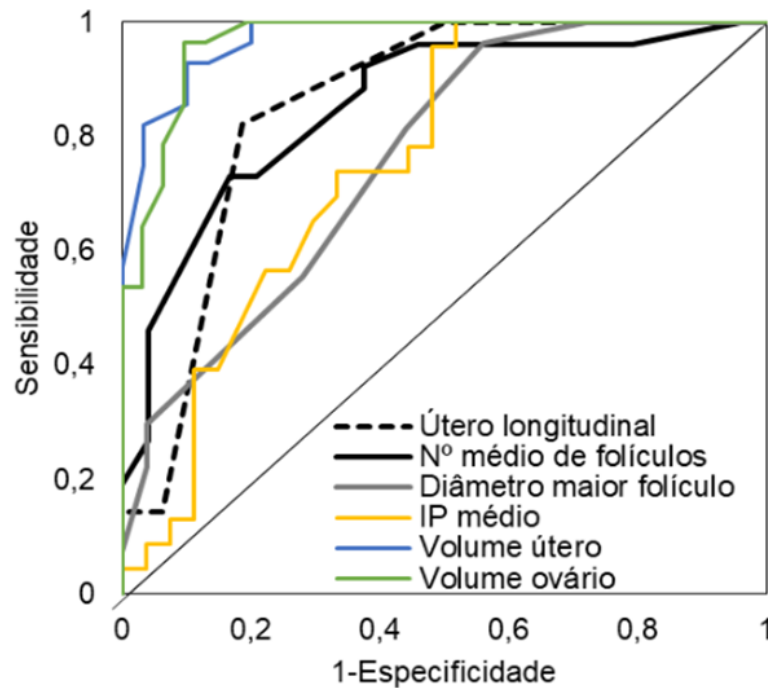


Legenda: A. Correlação Volume Ovariano x Idade. B. Correlação Volume Ovariano x Tanner Mamário. C. Correlação Volume Uterino x Tanner Mamário. D. Correlação Volume Uterino x Idade. E. Correlação IP médio x Idade. F. Correlação IP médio x Volume Uterino G. Correlação IP médio x Tanner mamário. *p- valor; r: coeficiente de correlação.

As variáveis ultrassonográficas foram avaliadas como testes diagnósticos para início de puberdade. Meninas em M1 de Tanner foram consideradas pré-púberes e as demais pacientes puberais (M2, M3, M4 e M5). A Tabela 2 resume os resultados. A Figura 4 representa a Curva ROC dos testes diagnósticos.

Tabela 2 - Variáveis ultrassonográficas e testes diagnósticos

| Testes | Área | Std. Error | p-valor | IC 95% | Ponto de Corte | Sensibilidade | Especificidade | VPP | VPN | Acurácia |
|-----------------------------------|-------|------------|---------|-------------|----------------|---------------|----------------|-----|------|----------|
| Comprimento Uterino | 0,854 | 0,068 | 0,0001 | 0,72 0,988 | ≥ 3,5 cm | 82% | 81% | 89% | 72% | 82% |
| Volume Uterino | 0,972 | 0,017 | 0,0001 | 0,938 1 | ≥ 2,45 mL | 93% | 90% | 90% | 93% | 91% |
| IP médio | 0,756 | 0,069 | 0,002 | 0,621 0,891 | ≤ 2,75 | 100% | 48% | 62% | 100% | 72% |
| Nº de Folículos | 0,853 | 0,054 | 0,0001 | 0,747 0,96 | ≥ 3,75 | 73% | 83% | 83% | 74% | 78% |
| Diâmetro do Maior Foliculo | 0,761 | 0,066 | 0,001 | 0,632 0,891 | ≥ 0,75 cm | 96% | 44% | 65% | 92% | 71% |
| Volume Ovariano | 0,966 | 0,021 | 0,0001 | 0,925 1 | ≥ 1,48 mL | 96% | 90% | 90% | 97% | 93% |
| Eco endometrial | | | | | | 100% | 70% | 60% | 100% | 79% |

Figura 4 - Curva ROC dos testes diagnósticos ultrassonográficos

4 DISCUSSÃO

Esta pesquisa ratificou que o estudo ultrassonográfico pélvico tem importante valor na avaliação puberal em meninas e que, apesar de não ser o padrão-ouro no diagnóstico de PPC, é capaz de direcionar o pensamento clínico. Ainda que a sobreposição de valores das medidas ultrassonográficas entre a pré-puberdade e a puberdade inicial dificulte a definição de pontos de corte exatos,¹⁰ a ultrassonografia pélvica é capaz de diagnosticar a ativação puberal com boa acurácia.¹¹⁻¹²⁻¹³⁻¹⁴ Neste estudo, os melhores parâmetros ultrassonográficos encontrados foram o volume ovariano e o volume uterino, parâmetros de fácil aferição no exame

ultrassonográfico. O estudo doppler das artérias uterinas foi similar ou inferior às variáveis tradicionais, além de demandar maior treinamento para a sua execução.

A utilidade do estudo doppler das artérias uterinas na avaliação puberal foi pouco estudada até o momento. Laursen *et al.*¹⁵ em 1996 buscaram avaliar se haveria mudanças do fluxo arterial uterino durante o desenvolvimento puberal e encontraram diferenças. O IP das artérias uterinas foi similar em meninas com Tanner mamário 1 e 2 e diminuiu significativamente nos estágios M3 e M4, com novo aumento em M5. Nesta pesquisa, foram encontrados resultados semelhantes. Ao avaliar os estágios de Tanner individualmente em relação ao IP médio, encontrou-se diferença significativa, porém apenas entre os estágios M1 e M4. Confirmou-se assim a queda da resistência vascular expressa pelo IP no período tardio da puberdade. Porém, não no período inicial (M2), uma vez que uma mudança mais significativa no IP das artérias uterinas que ocorra no período tardio da puberdade pode justificar a menor utilidade deste teste no diagnóstico de ativação puberal.

Uma vez comprovada a mudança no fluxo arterial das uterinas, Zierysen *et al.*¹⁶ em 2001, buscaram determinar a potencial contribuição da avaliação doppler das uterinas durante a puberdade. Avaliaram 61 meninas saudáveis de 2 a 15 anos e encontraram forte correlação inversa do IP das artérias uterinas com o volume ovariano direito, com o diâmetro transversal uterino e com o comprimento uterino. Da mesma forma, neste estudo, encontraram-se correlações inversas, porém fracas, com o volume uterino e ovariano, com a idade e com o Tanner mamário, reafirmando assim que o IP diminui conforme o desenvolvimento puberal. O principal mecanismo proposto para as mudanças do fluxo ao doppler é pela presença de receptores de estrógenos na parede das artérias. Demonstrou-se que o estradiol diminui a resistência vascular exercendo uma ação direta nas células musculares lisas da camada média da artéria uterina.¹⁵⁻¹⁶⁻¹⁷

Golestani *et al.*¹⁸ em 2008 avaliaram 60 meninas divididas em três grupos: meninas sem sinais puberais; meninas com sinais puberais, mas sem menarca; e meninas com sinais puberais e menarca. Na comparação entre os grupos, não encontraram diferença significativa do IP médio, porém, encontraram diferença significativa quando analisados volume uterino e ovariano, assim como neste estudo. Desta forma, o estudo reforça que as mudanças de volume uterino e ovariano são mais proeminentes na puberdade em comparação ao IP .

Estudo realizado por Battaglia *et al.*⁸ em 2002 foi o primeiro a definir um ponto de corte para o IP no diagnóstico da puberdade precoce. Avaliou 29 meninas em estágio mamário 2 ou 3 de Tanner com telarca e pubarca antes dos 8 anos de idade e realizou teste de estímulo com GnRH. Após, subdividiu as pacientes com o resultado negativo, em pré-púberes

(n =9), ou resultado positivo, em púberes (n =20). O grupo púbere apresentou menor impedância ao estudo doppler com IP médio de $2,29 \pm 0,19$ e o pré-púbere apresentou IP médio de $3,28 \pm 0,37$. Encontrou, assim, um $IP \leq 2,5$, semelhante ao melhor ponto de corte (2,75) deste estudo, apresentou sensibilidade de 86%, especificidade de 100%, VPP de 86%, VPN de 100% e acurácia de 89%. Apesar deste estudo ter utilizado o padrão-ouro para diagnóstico de PPC, isto é, o teste com GnRh, avaliou um número pequeno de pacientes com puberdade precoce, limitadas a estágios 2 e 3 de Tanner e não incluiu pacientes com puberdade fisiológica. Em um segundo estudo¹⁹ realizado em 2003, Battaglia, avaliou 69 meninas menores de 8 anos com sinais puberais e encontrou resultados semelhantes, porém, mais uma vez, não incluiu meninas com puberdade fisiológica acima de 8 anos.

O estudo italiano de Paesano *et al.*²⁰ de 2019, maior estudo realizado até o momento, buscou validar um ponto de corte para o IP das artérias uterinas. Avaliou 495 meninas encaminhadas por suspeita de alteração do desenvolvimento puberal. O diagnóstico de ativação puberal foi feito de forma mais robusta, pois combinou parâmetro clínico (estágio mamário de Tanner), ecográfico (comprimento uterino $>3,5\text{cm}$) e laboratorial (teste de estímulo com GnRh), necessitando de dois dos três critérios para diagnosticar ativação puberal. Porém, desta forma, terminou por incluir meninas nos estágios 2 e 3 de Tanner no grupo pré-puberal. As meninas pré-púberes, com PPC ou puberdade fisiológica diferiram significativamente nas medidas ovarianas, uterinas e no IP de artérias uterinas. Além disso, foram avaliadas as variáveis ultrassonográficas como testes diagnósticos de ativação puberal. Encontrou-se que, quando combinado o IP menor que 4,6 com o comprimento uterino maior que 3,5cm, a acurácia foi comparável ao pico de LH após estímulo, o padrão-ouro para o diagnóstico de ativação puberal. Dessa forma, a associação do IP com o comprimento uterino obteve uma acurácia e sensibilidade de 91%, especificidade de 90%, VPN 88% e VPP de 93%. Todavia, avaliando-se o IP isoladamente, este foi inferior ao padrão-ouro e semelhante ao volume uterino, medida mais simples de ser realizada no exame ultrassonográfico, porém que não foi ressaltada no estudo.

Num estudo brasileiro recente de Cheuiche *et al.*²¹ de 2021, em que foram avaliadas 169 meninas saudáveis, assim como no estudo italiano de Paesano²⁰ e ao contrário deste estudo e no de Golestani¹⁸, encontrou-se diferença significativa no IP das artérias uterinas entre pré e pós-púberes. Deve-se a isso, provavelmente, o menor número da amostra deste estudo e de Golestani.¹⁸ Todavia, em todos os estudos, as variáveis volume ovariano e uterino foram significativamente diferentes entre pré e pós-púberes, mesmo com uma amostra menor,

reforçando-se que a variação na puberdade desses parâmetros é mais pronunciada, além da maior facilidade na aferição.

O estudo de Cheuiche²¹, no qual o critério para definição de puberdade foi o Tanner mamário, como realizado no nosso estudo, encontrou bons resultados para as variáveis ultrassonográficas com acurácia semelhante entre elas. A maior acurácia encontrada foi a do volume uterino (80%), seguida do comprimento uterino e IP médio das artérias uterinas com 79% e do volume ovariano direito com 78%. O melhor ponto de corte para o IP foi de 5,05, semelhante ao estudo de Paesano.²⁰ A tabela 3 resume os principais achados dos testes diagnósticos ultrassonográficos.

Tabela 3 - Pontos de corte e acurácia dos testes diagnósticos ultrassonográficos nos diferentes estudos

| Estudo | Volume Uterino (mL) | Volume Ovariano (mL) | Comprimento Uterino (Cm) | IP artérias uterinas | Eco Endometrial |
|------------------------------------------|---------------------|----------------------|--------------------------|----------------------|-------------------|
| Battaglia <i>et al</i> , 2002. N= 29 | 4 (76%) | * | * | ≤ 2,5 (89%) | Presença (69%) |
| Battaglia <i>et al</i> , 2003. N= 69 | 4 (93%) | * | * | ≤ 2,5 (98,5%) | Presença (91%) |
| Paesano <i>et al</i> , 2019. N= 495 | 2,48 (89%) | 1,25 (75%) | 3,5 (86%) | ≤ 4,6 (87%) | * |
| Cheuiche <i>et al</i> , 2021. N =169 | 3,75 (80%) | 2,15 (78%) | 3,55 (79%) | ≤ 5,05 (79%) | 1,35mm (76%) |
| Bertoncello <i>et al</i> , 2022 N= 60 | 2,45 (91%) | 1,48 (93%) | 3,5 (82%) | ≤ 2,75 (72%) | Presença (79%) |

* Não avaliado

Razões para diferentes achados e pontos de corte devem-se possivelmente à heterogeneidade das participantes dos diferentes estudos, às diferenças étnicas, à evolução na qualidade do equipamento ecográfico e ao fato de este exame ser examinador dependente, assim como pela diferença de método definidor de ativação puberal. Neste estudo, houve como limitação uma amostra pequena de pacientes, a indisponibilidade do teste com GnRh, e o uso apenas do critério clínico. Assim, pode ter ocorrido a inclusão de meninas pré-púberes com telarca isolada por aumento de sensibilidade aos estrogênios ou, até mesmo, pela produção de estrona no tecido adiposo de meninas com sobrepeso e obesidade. A inclusão apenas de meninas em puberdade normal diminuiu esse risco. Por outro lado, a robustez dos

dados ecográficos incluem a avaliação pela mesma radiologista experiente, e no mesmo aparelho ecográfico, assim como coleta dos dados clínicos por apenas duas médicas com formação equivalente.

Outro dado interessante deste estudo refere-se à correlação positiva entre o Tanner mamário e o diâmetro transverso da aréola e do mamilo. Pouca atenção tem sido dada à maturação da aréola e do mamilo durante a puberdade, porém a avaliação clínica dessas estruturas pode ser muito útil na distinção de casos duvidosos da classificação de Tanner, como nos casos de mamas em M5 de pequeno volume ou mamas em M3 em pacientes obesas. Estudo turco²² transversal de 1998 avaliou 498 meninas com puberdade normal entre 8 e 17 anos e realizou medidas do mamilo e da aréola. Encontrou que as medidas do mamilo e da aréola estão significativamente correlacionadas com o estágio mamário de Tanner. Houve diferença entre todos os estágios, com aumento gradual nas medidas, exceto entre M4 e M5. Outro estudo italiano²³ de 2016 também encontrou significativos aumentos do diâmetro mamilar e areolar entre os estágios de Tanner, sendo menor entre os estágios M4 e M5. Estudos futuros, com uma amostragem maior, poderão até mesmo definir pontos de corte para a distinção dos estágios de Tanner mamário. Neste estudo, o diâmetro mamilar maior do que 5 mm ou diâmetro areolar maior que 2 cm foram compatíveis com estágios avançados de Tanner (grau 4 ou 5).

5 CONCLUSÃO

Este estudo demonstrou que a ultrassonografia pélvica é de grande valor na avaliação puberal feminina. O volume uterino maior que 2,45mL e o volume ovariano maior que 1,48mL demonstraram ser os melhores parâmetros ultrassonográficos para determinar o início de puberdade. O índice de pulsatilidade de artérias uterinas, neste estudo, apesar de útil na avaliação puberal, não se mostrou superior às outras variáveis ultrassonográficas classicamente utilizadas. Além disso, observou-se que o diâmetro mamilar maior que 5mm ou o diâmetro areolar maior do que 2 cm foram compatíveis com estágios avançados de Tanner (grau 4 ou 5).

REFERÊNCIAS

1 - Brito VN, Latronico AC, Arnhold IJ, Mendonça BB. Update on the etiology, diagnosis and therapeutic management of sexual precocity. *Arq Bras Endocrinol Metabol.* 2008 feb;52(1):18-31. doi: 10.1590/s0004-27302008000100005.

- 2 - Fuqua JS. Treatment and outcomes of precocious puberty: an update. *J Clin Endocrinol Metab.* 2013 jun;98(6):2198-207. doi: 10.1210/jc.2013-1024.
- 3 - DiVall SA, Radovick S. Pubertal development and menarche. *Ann N Y Acad Sci.* 2008;1135:19-28. doi: 10.1196/annals.1429.026.
- 4 - Partsch CJ, Heger S, Sippell WG. Management and outcome of central precocious puberty. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2002 feb;56(2):129-48. doi: 10.1046/j.0300-0664.2001.01490.x.
- 5 - Carel JC, Léger J. Clinical practice. Precocious puberty. *N Engl J Med.* 2008 may 29;358(22):2366-77. doi: 10.1056/NEJMcp0800459.
- 6 - Klein KO. Precocious puberty: who has it? Who should be treated? *J Clin Endocrinol Metab.* 1999 feb;84(2):411-4. doi: 10.1210/jcem.84.2.5533.
- 7 - Brito VN, Spinola-Castro AM, Kochi C, Kopacek C, Silva PC, Guerra-Júnior G. Central precocious puberty: revisiting the diagnosis and therapeutic management. *Arch Endocrinol Metab.* 2016 apr;60(2):163-72. doi: 10.1590/2359-3997000000144.
- 8 - Battaglia C, Regnani G, Mancini F, Iughetti L, Venturoli S, Flamigni C. Pelvic sonography and uterine artery color Doppler analysis in the diagnosis of female precocious puberty. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2002 apr;19(4):386-91. doi: 10.1046/j.1469-0705.2002.00669.x.
- 9 - Marshall WA, Tanner JM. Variations in pattern of pubertal changes in girls. *Arch Dis Child.* 1969 jun;44(235):291-303. doi: 10.1136/adc.44.235.291.
- 10 - Eksioglu AS, Yilmaz S, Cetinkaya S, Cinar G, Yildiz YT, Aycan Z. Value of pelvic sonography in the diagnosis of various forms of precocious puberty in girls. *J Clin Ultrasound.* 2013 feb;41(2):84-93. doi: 10.1002/jcu.22004.
- 11 - Garel L, Dubois J, Grignon A, Filiatrault D, Van Vliet G. US of the pediatric female pelvis: a clinical perspective. *Radiographics.* 2001 nov-dec;21(6):1393-407. doi: 10.1148/radiographics.21.6.g01nv041393.
- 12 - Vries L, Phillip M. Role of pelvic ultrasound in girls with precocious puberty. *Horm Res Paediatr.* 2011 feb;75(2):148-52. doi: 10.1159/000323361.
- 13 - Badouraki M, Christoforidis A, Economou I, Dimitriadis AS, Katzos G. Evaluation of pelvic ultrasonography in the diagnosis and differentiation of various forms of sexual precocity in girls. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2008 nov;32(6):819-27. doi: 10.1002/uog.6148.
- 14 - Herter LD, Golendziner E, Flores JA, Moretto M, Di Domenico K, Becker E Jr, *et al.* Ovarian and uterine findings in pelvic sonography: comparison between prepubertal girls, girls with isolated thelarche, and girls with central precocious puberty. *J Ultrasound Med.* 2002 nov;21(11):1237-48. doi: 10.7863/jum.2002.21.11.1237.
- 15 - Laursen EM, Holm K, Brocks V, Jarden M, Müller J. Doppler assessment of flow velocity in the uterine artery during pubertal maturation. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 1996 nov;8(5):341-5. doi: 10.1046/j.1469-0705.1996.08050341.x.

- 16 - Ziereisen F, Heinrichs C, Dufour D, Saerens M, Avni EF. The role of Doppler evaluation of the uterine artery in girls around puberty. *Pediatr Radiol*. 2001 oct;31(10):712-9. doi: 10.1007/s002470100463.
- 17 - Battaglia C, Salvatori M, Gallinelli A, Artini PG, Genazzani AR, Volpe A. Color Doppler and hormone replacement therapy: the role of thromboxane and plasma viscosity. *Gynecol Endocrinol*. 1999 jun;13(3):183-8. doi: 10.3109/09513599909167553.
- 18 - Golestani R, Sheikhvatan M, Behpour AM, Mehdizadeh M, Hajiashrafi AA. Relationship between uterine and ovarian arterial blood flow measured by Doppler sonography at different stages of puberty. *Taiwan J Obstet Gynecol*. 2008 mar;47(1):62-5. doi: 10.1016/S1028-4559(08)60056-X.
- 19 - Battaglia C, Mancini F, Regnani G, Persico N, Iughetti L, De Aloysio D. Pelvic ultrasound and color Doppler findings in different isosexual precocities. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2003 sep;22(3):277-83. doi: 10.1002/uog.154.
- 20 - Paesano PL, Colantoni C, Mora S, di Lascio A, Ferrario M, Esposito A, *et al*. Validation of an accurate and noninvasive tool to exclude female precocious puberty: pelvic ultrasound with uterine artery pulsatility index. *AJR Am J Roentgenol*. 2019 aug;213(2):451-457. doi: 10.2214/AJR.18.19875.
- 21 - Cheuiche AV, da Silveira LG, Escott GM, Lucena IRS, Puñales M, Costenaro F, *et al*. Accuracy of Doppler assessment of the uterine arteries in healthy girls for the diagnosis of pubertal onset. *Endocrine*. 2022 apr;76(1):172-178. doi: 10.1007/s12020-021-02948-y.
- 22 - Aygün AD, Akarsu S, Güvenç H, Kocabay K. Nipple and areola diameter in Turkish pubertal girls. *J Adolesc Health*. 1998 jul;23(1):55-7. doi: 10.1016/s1054-139x(97)00272-3.
- 23 - Sanctis V, Elhakim IZ, Soliman AT, Elsedfy H, Soliman N, Elalaily R. Cross-sectional observational study of nipple and areola changes during pubertal development and after menarche in 313 Italian girls. *Acta Biomed*. 2016 sep 13;87(2):177-83.

ANEXO 1 - Tabelas com pontos de corte completo para as variáveis ultrassonográficas

| IP médio | | | | |
|----------------|---------------|----------------|--------|--|
| Ponto de Corte | Sensibilidade | Especificidade | Índice | |
| 0,2 | 1 | 0 | 0 | |
| 1,35 | 1 | 0,037 | 0,037 | |
| 1,8 | 1 | 0,074 | 0,074 | |
| 2,15 | 1 | 0,111 | 0,111 | |
| 2,25 | 1 | 0,148 | 0,148 | |
| 2,35 | 1 | 0,259 | 0,259 | |
| 2,45 | 1 | 0,333 | 0,333 | |
| 2,55 | 1 | 0,407 | 0,407 | |
| 2,65 | 1 | 0,444 | 0,444 | |
| 2,75 | 1 | 0,481 | 0,481 | |
| 2,85 | 0,957 | 0,481 | 0,438 | |
| 2,95 | 0,957 | 0,519 | 0,475 | |
| 3,05 | 0,913 | 0,519 | 0,432 | |
| 3,25 | 0,87 | 0,519 | 0,388 | |
| 3,5 | 0,826 | 0,519 | 0,345 | |
| 3,65 | 0,783 | 0,519 | 0,301 | |
| 3,75 | 0,783 | 0,556 | 0,338 | |
| 4,05 | 0,739 | 0,556 | 0,295 | |
| 4,35 | 0,739 | 0,63 | 0,369 | |
| 4,45 | 0,739 | 0,667 | 0,406 | |
| 4,55 | 0,696 | 0,667 | 0,362 | |
| 4,65 | 0,652 | 0,704 | 0,356 | |
| 4,75 | 0,565 | 0,741 | 0,306 | |
| 4,85 | 0,565 | 0,778 | 0,343 | |
| 4,95 | 0,391 | 0,852 | 0,243 | |
| 5,05 | 0,391 | 0,889 | 0,28 | |
| 5,15 | 0,304 | 0,889 | 0,193 | |
| 5,25 | 0,217 | 0,889 | 0,106 | |
| 5,4 | 0,174 | 0,889 | 0,063 | |
| 5,6 | 0,13 | 0,889 | 0,019 | |
| 5,75 | 0,13 | 0,926 | 0,056 | |
| 6,1 | 0,087 | 0,926 | 0,013 | |
| 6,7 | 0,087 | 0,963 | 0,05 | |
| 7,5 | 0,043 | 0,963 | 0,006 | |
| 8,35 | 0,043 | 1 | 0,043 | |
| 9,7 | 0 | 1 | 0 | |

Volume Ovariano
mL

| Volume Uterino mL | Sensibilidade | Especificidade | Índice |
|--------------------------|---------------|----------------|--------|
| -0,3 | 0 | 1 | 0 |
| 0,75 | 0,036 | 1 | 0,036 |
| 0,95 | 0,143 | 1 | 0,143 |
| 1,15 | 0,179 | 1 | 0,179 |
| 1,25 | 0,286 | 1 | 0,286 |
| 1,35 | 0,321 | 1 | 0,321 |
| 1,45 | 0,464 | 1 | 0,464 |
| 1,55 | 0,5 | 1 | 0,5 |
| 1,65 | 0,571 | 1 | 0,571 |
| 1,75 | 0,75 | 0,967 | 0,717 |
| 1,85 | 0,821 | 0,967 | 0,788 |
| 1,95 | 0,857 | 0,9 | 0,757 |
| 2,2 | 0,893 | 0,9 | 0,793 |
| 2,45 | 0,929 | 0,9 | 0,829 |
| 2,75 | 0,929 | 0,867 | 0,795 |
| 3,2 | 0,964 | 0,8 | 0,764 |
| 3,45 | 1 | 0,8 | 0,8 |
| 3,85 | 1 | 0,767 | 0,767 |
| 4,8 | 1 | 0,733 | 0,733 |
| 5,65 | 1 | 0,7 | 0,7 |
| 6,5 | 1 | 0,667 | 0,667 |
| 7,45 | 1 | 0,633 | 0,633 |
| 8,9 | 1 | 0,6 | 0,6 |
| 11,5 | 1 | 0,567 | 0,567 |
| 14,5 | 1 | 0,533 | 0,533 |
| 16,5 | 1 | 0,5 | 0,5 |
| 17,5 | 1 | 0,467 | 0,467 |
| 19,5 | 1 | 0,433 | 0,433 |
| 22,5 | 1 | 0,4 | 0,4 |
| 25 | 1 | 0,367 | 0,367 |
| 26,5 | 1 | 0,333 | 0,333 |
| 31 | 1 | 0,3 | 0,3 |
| 35,5 | 1 | 0,233 | 0,233 |
| 36,5 | 1 | 0,2 | 0,2 |
| 38 | 1 | 0,167 | 0,167 |
| 41,5 | 1 | 0,133 | 0,133 |
| 45 | 1 | 0,1 | 0,1 |
| 52,5 | 1 | 0,067 | 0,067 |
| 59,5 | 1 | 0,033 | 0,033 |
| | 1 | 0 | 0 |

| Positivo se <= | Sensibilidade | Especificidade | Índice |
|----------------|---------------|----------------|--------|
| -0,85 | 0 | 1 | 0 |
| 0,3 | 0,036 | 1 | 0,036 |
| 0,475 | 0,071 | 1 | 0,071 |
| 0,525 | 0,107 | 1 | 0,107 |
| 0,575 | 0,143 | 1 | 0,143 |
| 0,65 | 0,179 | 1 | 0,179 |
| 0,725 | 0,25 | 1 | 0,25 |
| 0,775 | 0,357 | 1 | 0,357 |
| 0,85 | 0,393 | 1 | 0,393 |
| 0,95 | 0,536 | 1 | 0,536 |
| 1,1 | 0,536 | 0,968 | 0,503 |
| 1,2 | 0,607 | 0,968 | 0,575 |
| 1,225 | 0,643 | 0,968 | 0,611 |
| 1,275 | 0,714 | 0,935 | 0,65 |
| 1,325 | 0,786 | 0,935 | 0,721 |
| 1,375 | 0,857 | 0,903 | 0,76 |
| 1,425 | 0,893 | 0,903 | 0,796 |
| 1,475 | 0,964 | 0,903 | 0,868 |
| 1,525 | 0,964 | 0,871 | 0,835 |
| 1,55 | 0,964 | 0,871 | 0,835 |
| 1,7 | 1 | 0,806 | 0,806 |
| 2,075 | 1 | 0,774 | 0,774 |
| 2,375 | 1 | 0,742 | 0,742 |
| 2,525 | 1 | 0,71 | 0,71 |
| 2,75 | 1 | 0,677 | 0,677 |
| 3,075 | 1 | 0,645 | 0,645 |
| 3,325 | 1 | 0,613 | 0,613 |
| 3,525 | 1 | 0,581 | 0,581 |
| 3,675 | 1 | 0,548 | 0,548 |
| 4,1 | 1 | 0,516 | 0,516 |
| 4,6 | 1 | 0,452 | 0,452 |
| 5,05 | 1 | 0,419 | 0,419 |
| 5,575 | 1 | 0,387 | 0,387 |
| 5,975 | 1 | 0,355 | 0,355 |
| 6,6 | 1 | 0,323 | 0,323 |
| 7,35 | 1 | 0,29 | 0,29 |
| 7,85 | 1 | 0,258 | 0,258 |
| 8,375 | 1 | 0,226 | 0,226 |
| 9,375 | 1 | 0,194 | 0,194 |
| 10,25 | 1 | 0,161 | 0,161 |
| 11 | 1 | 0,129 | 0,129 |
| 11,95 | 1 | 0,097 | 0,097 |
| 12,45 | 1 | 0,065 | 0,065 |
| 13,25 | 1 | 0,032 | 0,032 |
| 15 | 1 | 0 | 0 |

Comprimento Uterino cm

| Ponto de Corte | Sensibilidade | Especificidade | Índice |
|----------------|---------------|----------------|--------|
| 1 | 0 | 1 | 0 |
| 2,4 | 0,143 | 1 | 0,143 |
| 2,9 | 0,143 | 0,938 | 0,08 |
| 3,5 | 0,821 | 0,813 | 0,634 |
| 4,25 | 1 | 0,5 | 0,5 |
| 4,75 | 1 | 0,438 | 0,438 |
| 5,35 | 1 | 0,25 | 0,25 |
| 5,85 | 1 | 0,188 | 0,188 |
| 7 | 1 | 0,063 | 0,063 |
| 9 | 1 | 0 | 0 |

| Número médio de Folículos | Colunas1 | Colunas2 | Colunas3 |
|---------------------------|---------------|----------------|----------|
| Ponto de Corte | Sensibilidade | Especificidade | Índice |
| 0 | 0 | 1 | 0 |
| 1,5 | 0,038 | 1 | 0,038 |
| 2,25 | 0,192 | 1 | 0,192 |
| 2,75 | 0,269 | 0,958 | 0,228 |
| 3,25 | 0,462 | 0,958 | 0,42 |
| 3,75 | 0,731 | 0,833 | 0,564 |
| 4,25 | 0,731 | 0,792 | 0,522 |
| 4,75 | 0,808 | 0,708 | 0,516 |
| 5,25 | 0,846 | 0,667 | 0,513 |
| 5,75 | 0,885 | 0,625 | 0,51 |
| 6,25 | 0,923 | 0,625 | 0,548 |
| 6,75 | 0,962 | 0,542 | 0,503 |
| 7,25 | 0,962 | 0,417 | 0,378 |
| 7,75 | 0,962 | 0,375 | 0,337 |
| 8,25 | 0,962 | 0,333 | 0,295 |
| 9 | 0,962 | 0,25 | 0,212 |
| 10,75 | 0,962 | 0,208 | 0,17 |
| 12,5 | 1 | 0,042 | 0,042 |
| 14 | 1 | 0 | 0 |

| Diâmetro do maior folículo | | | |
|-----------------------------------|---------------|----------------|--------|
| cm | | | |
| Ponto de Corte | Sensibilidade | Especificidade | Índice |
| -0,8 | 0 | 1 | 0 |
| 0,25 | 0,074 | 1 | 0,074 |
| 0,35 | 0,222 | 0,96 | 0,182 |
| 0,45 | 0,296 | 0,96 | 0,256 |
| 0,55 | 0,556 | 0,72 | 0,276 |
| 0,65 | 0,815 | 0,56 | 0,375 |
| 0,75 | 0,963 | 0,44 | 0,403 |
| 0,85 | 1 | 0,28 | 0,28 |
| 0,95 | 1 | 0,24 | 0,24 |
| 1,05 | 1 | 0,16 | 0,16 |
| 1,25 | 1 | 0,12 | 0,12 |
| 1,45 | 1 | 0,08 | 0,08 |
| 1,6 | 1 | 0,04 | 0,04 |
| 2,7 | 1 | 0 | 0 |