

UNIVERSIDADE FEDERAL DE ALAGOAS
FACULDADE DE MEDICINA

ADRIELY SILVA PANETTO BLANDINO
ÉRICA PATRÍCIA ORTET TAVARES

DESENVOLVIMENTO PUBERAL NORMAL E ANORMAL

MACEIÓ
2023

ADRIELY SILVA PANETTO BLANDINO
ÉRICA PATRÍCIA ORTET TAVARES

DESENVOLVIMENTO PUBERAL NORMAL E ANORMAL

Trabalho de Conclusão de Curso
apresentado à coordenação do
curso de Medicina da Universidade
Federal de Alagoas.

Orientador: Avha Clarice Paixão
Soares

MACEIÓ
2023



ORG.

DR. JOSÉ ELIAS SOARES DA ROCHA
DRA. AVHA CLARICE PAIXÃO SOARES

MANUAL DE GINECOLOGIA DO INTERNO



**MANUAL DE
GINECOLOGIA DO
INTERNO**

DIREÇÃO EDITORIAL: Betijane Soares de Barros
REVISÃO ORTOGRÁFICA: Autores
DIAGRAMAÇÃO: Luciele Vieira
DESIGNER DE CAPA: Rafaella Silva Alcantara
IMAGENS DE CAPA: Autores

O padrão ortográfico, o sistema de citações e referências bibliográficas são prerrogativas do autor. Da mesma forma, o conteúdo da obra é de inteira e exclusiva responsabilidade de seu autor.



Todos os livros publicados pela Editora Hawkingestão sobos direitos da Creative Commons 4.0
https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/deed.pt_BR

2022 Editora HAWKING
Avenida Fernandes Lima, Farol N°8
Maceió/AL.CEP 57057-450.
www.editorahawking.com.br
editorahawking@gmail.com

Catálogo na publicação
Elaborada por Bibliotecária Janaina Ramos – CRB-8/9166

M294

Manual de ginecologia do interno / José Elias Soares da Rocha (Organizador), Avha Clarice Paixão Soares (Organizadora). – Maceió: Hawking, 2022.

Livro em PDF

333 p., il.

ISBN 978-65-88220-31-3

1. Ginecologia. 2. Doenças sexualmente transmissíveis. I. Rocha, José Elias Soares da (Organizador). II. Soares, Avha Clarice Paixão (Organizadora). III. Título.


CDD 618.1

Índice para catálogo sistemático

I. Ginecologia

**Dr. José Elias Soares da Rocha
Dra. Avha Clarice Paixão Soares
(Orgs.)**

MANUAL DE GINECOLOGIA DO INTERNO



"Conheça todas as teorias, domine todas as técnicas, mas ao tocar uma alma humana, seja apenas outra alma humana."

CARL JUNG

7

DESENVOLVIMENTO PUBERAL NORMAL E ANORMAL

Adriely Silva Panetto Blandino
Érica Patrícia Ortet Tavares
Avha Clarice Paixão Soares

1. INTRODUÇÃO

A puberdade é definida como uma fase de transição entre a infância e a idade adulta e corresponde a um período de preparação do corpo humano para que a maturação sexual seja alcançada e a vida reprodutiva seja iniciada. Dessa forma, muitas mudanças ocorrem durante essa fase - sejam elas fisiológicas, psicológicas, sociais e comportamentais. Durante a puberdade, ocorrem diversas interações hormonais e mudanças fisiológicas, incluindo o aumento da secreção de esteroides sexuais pelas gônadas (gonadarca), que culmina na maturação dos caracteres sexuais primários e desenvolvimento dos caracteres sexuais secundários - de forma mais pronunciada nas mulheres o aparecimento de mamas (telarca), nos homens o aumento dos testículos e pelos pubianos/axilares em ambos os sexos (pubarca) - além do estirão de crescimento e das mudanças sociocomportamentais. Neste capítulo, abordaremos o desenvolvimento puberal normal e anormal em indivíduos do sexo feminino.

A puberdade tem início para a maioria das meninas no período entre 8 e 13 anos de idade. É importante ressaltar que a idade de início da puberdade e da menarca é variável, além de ser influenciada por vários fatores como os ambientais, raciais e genéticos. Estudos mais recentes mostram uma tendência à redução da idade de início da puberdade. Tal fato, muito provavelmente, está relacionado ao aumento da obesidade, pois sabe-se que a leptina, hormônio produzido pelos adipócitos, é um dos hormônios que promovem o início da puberdade. Ademais, observa-se que níveis elevados de Índice de Massa Corporal (IMC), associa-se a níveis elevados de leptina e, conseqüentemente, puberdade mais precoce.

2. FISIOLOGIA DA PUBERDADE

Há duas teorias sobre os determinantes da puberdade feminina: a teoria clássica e a teoria moderna. A teoria clássica, indica que durante a infância, os baixos níveis de LH e FSH são capazes de exercer um retrocontrole negativo sobre o hipotálamo. Ou seja, há uma maior sensibilidade aos níveis de estrógenos periféricos, que embora em menores níveis, são capazes de fazer um retrocontrole negativo no “gonadostato”, inibindo a produção de LH e FSH. A teoria moderna e atual indica que antes da puberdade, a secreção pulsátil de GnRH é muito baixa devido a supressão realizada por mecanismos centrais inibitórios. Na puberdade, ocorrem mudanças nos níveis de inibição central, promovendo a secreção de GnRH.

Durante a infância pré-puberal, na fase de quiescência, há uma autorregulação negativa do sistema hipotálamo-hipófise, com redução das amplitudes e frequências dos pulsos de GnRH e diminuição da atividade hipofisária.

No início da puberdade, por volta dos 8 anos, o eixo hipotálamo-hipófise reinicia sua atividade, secretando GnRH em maiores concentrações principalmente durante o sono. Tal fato estimula a produção de LH e FSH.

O hipotálamo, a hipófise anterior e as gônadas femininas no feto, no neonato, nas crianças na idade pré-puberal são todas capazes de secretar hormônios em concentrações de idade adulta.

Antes dos sinais de puberdade serem visíveis, fatores inibitórios, estimuladores e fatores dependentes de nutrição (GABA, neuropeptídeo Y, kisspeptina e glutamato) começam a atuar no hipotálamo, de forma a estimular a síntese e liberação de GnRH de modo pulsátil.

O "gerador de pulsos hipotalâmicos", termo de Ernest Knobil para descrever a ritmicidade da secreção pulsátil natural de GnRH, consiste em aproximadamente de 1500 a 2000 células neuro-secretoras especializadas do hipotálamo. No núcleo arqueado, onde estão localizadas essas células neurosecretoras especializadas do hipotálamo, há uma espécie de "marca passo" que funciona de forma a oscilar e secretar de forma pulsátil o GnRH, que é um decapeptídeo com vida média de 2-4 minutos liberado no Sistema Porta e que se liga na superfície dos receptores gonadotrópicos da hipófise anterior, levando à síntese e armazenamento das gonadotrofinas: FSH e LH.

Como resposta a esses sinais pulsáteis de GnRH, gonadotropos, que contêm receptores de membrana de GnRH, secretam FSH e LH também de maneira pulsátil. Dessa forma, de acordo com a oscilação e autorritmicidade das células do núcleo arqueado, haverá mais ou menos FSH/LH. Esses últimos hormônios agem no ovário, estimulando-o a secretar de forma pulsátil os hormônios esteróides. O nível de LH é geralmente o marcador mais útil para avaliar o início da puberdade.

2.1 REGULAÇÃO DA PUBERDADE

O GABA (Ácido Gama-Aminobutírico) é produzido por neurônios especializados no hipotálamo e possui papel fundamental na regulação da atividade geradora de pulsos de GnRH. O GABA é um dos fatores que bloqueiam a atividade de GnRH na fase pré-puberal. Altos níveis de GABA indicam silenciamento do eixo HHO.

Neuropeptídeo Y: em adultos, está ligado ao comportamento alimentar, desempenhando papel importante nos distúrbios alimentares, como a anorexia, além de estar relacionado à função reprodutiva. Na puberdade, estudos indicam que tanto o NPY como GABA funcionam como um freio neurobiológico que bloqueia os pulsos de GnRH na fase pré-puberal.

Ao contrário do GABA, o Glutamato é um neurotransmissor excitatório do sistema nervoso central. Ele atua no hipotálamo de forma a estimular a liberação de GnRH, mediante receptores de N-metil-D-aspartato (NMDA). Aparentemente, a sinalização por Glutamato apresenta função importante na liberação de pulsos de secreção de GnRH no início da puberdade.

Outro neurotransmissor que atua de maneira estimulatória no sistema nervoso central é a kisspeptina. A kisspeptina exerce papel fundamental na puberdade, uma vez que responde de maneira robusta ao GnRH e seus efeitos. Ademais, de acordo com Navarro (2007), perturbações no receptor da kisspeptina podem resultar em puberdade precoce ou tardia.

A variação da idade da puberdade pode também pode ser atribuída a fatores epigenéticos. De acordo com Dunkel (2017), mecanismos epigenéticos podem ser responsáveis por regular a influência de fatores endógenos (como por exemplo as reservas energéticas) e exógenos (stress crônico, exposição in útero a disruptores químicos endócrinos, entre outros) no momento do desencadear da puberdade.

No ser humano, os genes TTF1 é responsável pelo aumento da transcrição dos genes GNRH, e o gene EAP1 ativa a transcrição de genes do eixo ativador (GNRH, entre outros) e inibe genes inibitórios. Em modelos animais, a inativação do gene EAP1 associa-se a atraso pubertário. No ser humano, alterações do gene TTF1 estão relacionados com menarca precoce.

2.2 ADRENARCA

A adrenarca normalmente ocorre por volta de 6 a 8 anos, devido ao aumento da produção de esteroides sexuais pela glândula suprarrenal.

Os principais hormônios envolvidos são a androstenediona e sulfato de dehidroepiandrosterona (DHEA-S), produzido no fígado pela conversão da dehidroepiandrosterona. Esses hormônios são produzidos devido ao aumento e diferenciação da camada reticular da glândula suprarrenal e são responsáveis pela pubarca, pelo aparecimento dos pelos axilares e pubianos. A conversão local de SDHEA em testosterona nas glândulas apócrinas da axila geram o odor corporal de suor, e a conversão nas glândulas sudoríparas levará à acne.

Neste momento, não há desenvolvimento sexual. A adrenarca antecede em dois anos os sinais de estirão puberal e os sinais de elevação dos níveis estrogênicos.

2.3 GONADARCA

A gonadarca ocorre de forma posterior a adrenarca, com um intervalo de meses ou anos, que varia de indivíduo para indivíduo. Esse período é marcado pelo aumento da pulsatilidade de GnRH, sendo que a estimulação de GnRH pulsátil determina pulsos de LH e FSH. Dessa forma, ocorre a reativação da função gonadal e, conseqüentemente, da produção dos hormônios esteroides sexuais produzidos pelos ovários.

O comportamento do eixo hipotálamo-hipófise-ovário (HHO) é variável ao longo das fases de vida da mulher. Ainda na vida intrauterina, por volta da 10^a semana de gestação, há uma grande quantidade de GnRH, que por meio do sistema venoso portal hipotálamo-hipófise, conduz o GnRH para os gonadotrofos e produzir FSH e LH.

Com 12 semanas já há secreção de LH e FSH, com pico de produção entre 20-24 semanas. Depois, diminui progressivamente até aproximadamente 30 semanas, devido ao feedback negativo realizado pelo estrogênio e progesterona placentários.

Durante o período puerperal, pode ocorrer uma fase incipiente da secreção de GnRH, chamada de “Mini Puberdade”, que pode se estender até os 3-4 meses de vida. Em seguida, o eixo HHO entra num período de quiescência, chamado “Pausa Juvenil” e só será reativado na puberdade.

2.4. TELARCA

O aparecimento do broto mamário é o primeiro sinal clínico da puberdade, embora algumas meninas possam apresentar rápido um acelerado desenvolvimento no crescimento antes da telarca. A telarca pode ser assimétrica ou unilateral no início do desenvolvimento puberal.

Uma metodologia muito utilizada para avaliar o desenvolvimento dos caracteres sexuais femininos em crianças e adolescentes é o estadiamento de

Tanner, proposto pelo médico inglês J. M. Tanner em 1962. Dessa forma, o desenvolvimento mamário pode ser classificado em 5 estágios:

- Estágio 1: Fase pré-adolescente. Ocorre somente elevação da papila mamária.
- Estágio 2: Início do desenvolvimento do broto mamário. Ocorre elevação da mama e o diâmetro da aréola começa a aumentar.
- Estágio 3: A mama e a aréola seguem aumentando, porém sem separação de seus contornos.
- Estágio 4: A aréola e a papila mamária se projetam, formando uma elevação acima da mama.
- Estágio 5: Estágio de maturação plena. A auréola segue o contorno geral do peito, enquanto a papila mamária encontra-se projetada.

2.5 PUBARCA

A pubarca, aparecimento dos pelos pubianos, nem sempre ocorre após a telarca. Algumas meninas passarão pela pubarca antes do aparecimento do broto mamário (BIRO, 2006). A pubarca também pode ser escalonada de acordo com o estadiamento de Tanner. Assim sendo, Tanner (1962) definiu os estágios da pubarca como:

- Estágio 1: Fase pré-adolescente. Não há presença de pelos pubianos.
- Estágio 2: Os pelos começam a crescer de forma espaçada. São levemente pigmentados e encontram-se ao longo dos pequenos e grandes lábios.
- Estágio 3: As características dos pelos se modificam. Observa-se pelos mais escuros, espessos e ondulados. Uma área maior passa a ser coberta por pelos, que se espalham sobre o monte pubiano.
- Estágio 4: As características dos pelos são iguais às dos adultos. Entretanto, a área coberta ainda não é totalmente atingida como na idade adulta.
- Estágio 5: Os pelos apresentam características e distribuição como nos indivíduos adultos.

Imagem 1

Estágio de desenvolvimento das mamas e dos pelos pubianos de acordo com o estadiamento de Tanner.

Estágios de desenvolvimento das mamas



Estágio 1
Mamas infantis (M1)



Estágio 2
O broto mamário forma-se com uma pequena saliência com elevação da mama e da papila e ocorre o aumento do diâmetro areolar. Melhor visualizar lateralmente. (M2)



Estágio 3
Maior aumento da areola e da papila sem separação do contorno da mama. (M3)



Estágio 4
Aumento contínuo e projeção da areola e da papila formando uma segunda saliência acima do nível da mama. (M4)



Estágio 5
Mama com aspecto adulto, com retração da areola para o contorno da mama e projeção da papila. (M5)

Estágios de desenvolvimento dos pelos pubianos



Estágio 1
Ausência de pelos, ou pelagem natural. (P1)



Estágio 2
Pelos iniciam-se com uma pelagem fina, longa, um pouco mais escura, na linha central da região pubiana. (P2)



Estágio 3
Pelos em maior quantidade, mais escuros e mais espessos, e discretamente encaracolados, com distribuição em toda a região pubiana. (P3)



Estágio 4
Pelos do tipo adulto, encaracolados, mas distribuídos, e ainda em pouca quantidade. (P4)



Estágio 5
Pelos tipo adulto, com maior distribuição na região pubiana, e na raiz da coxa. (P5)

Fonte: BRASIL. Ministério da Saúde.

2.6. MENARCA

De acordo com Biro (2006), de 6 a 12 meses antes da menarca, ocorre uma leucorreia fisiológica, caracterizada por uma descarga vaginal fina, branca, de odor normal, devido a estimulação estrogênica vaginal. A menarca, termo correspondente à primeira menstruação, ocorre em média, de 2 a 2,5 anos depois do início da puberdade. Esse marco coincide com a fase de descontinuação do crescimento, uma vez que o estímulo constante de estradiol leva ao fechamento da cartilagem de crescimento. Dessa forma, o crescimento segue um ritmo decrescente até parar.

3. PUBERDADE PRECOCE

A Puberdade Precoce (PP) é definida como início da puberdade 2,5 a 3 Desvios-Padrão (DP) mais cedo do que a média etária. Partindo do pressuposto que a média etária é de dez anos no sexo feminino, a puberdade precoce foi definida como o início do desenvolvimento sexual secundário antes dos oito anos de idade.

3.1. CLASSIFICAÇÃO

3.1.1. PUBERDADE PRECOCE CENTRAL (PPC), VERDADEIRA OU GONADOTROFINA-DEPENDENTE

É causada por uma ativação ou amadurecimento precoce do eixo Hipotálamo-Hipófise-Ovariano (HHO). Nestes pacientes a sequência do ritmo do desenvolvimento dos caracteres sexuais secundários tendem a seguir o padrão de desenvolvimento dos eventos puberais normais.

3.1.2. Etiologia

- **Idiopática:** na maioria das vezes, sendo que o diagnóstico de exclusão representa cerca de 80% a 90% dos casos em meninas;

- **Lesão de sistema nervoso central (SNC):** relacionados a tumores como o hamartoma (o tipo mais frequente de tumor de SNC relacionado à puberdade precoce), astrocitomas, ependimomas, pinealomas e gliomas; irradiação de SNC (associados à deficiência do hormônio do crescimento); hidrocefalia; cistos de SNC; trauma; doenças inflamatórias e deficiências congênitas como a hipoplasia do nervo óptico;
- **Genéticas:** representam a minoria dos casos, podendo envolver mutação do gene que codifica a Kisspeptina 1 (KISS1) e o seu receptor KISS1R acoplado à proteína G, o gene que estimulam o eixo HHO; mutação do gene MKRN3 (makorin ring finger protein 3), gene que inibe o eixo HHO e casos de mutação do gene DLK1 (Delta-like 1 homolog) que inibe o eixo HHO;
- **Exposição prévia a hormônios:** gera ativação precoce do eixo HHO, como, por exemplo nos casos de Síndrome de McCune Albright, causa de puberdade precoce periférica que pode evoluir para uma PPC;

3.1.3. Diagnóstico

O diagnóstico da puberdade precoce é clínico. A avaliação de paciente com suspeita de puberdade precoce começa com anamnese e exame físico, seguidos de avaliação da maturação esquelética. Procura-se caracterizar a causa da ativação do eixo, evidenciar o estágio da puberdade para avaliação do prognóstico da estatura definitiva e definir a melhor conduta terapêutica.

A anamnese deve avaliar o início, a sequência e a velocidade da evolução dos eventos puberais como telarca, pubarca, menarca e do estirão de crescimento e correlacionar com a idade da puberdade das parentes mais próximas. Deve-se questionar a presença de trauma ou doença prévia do sistema nervoso central (SNC), presenças de cefaleia, alteração visual, convulsões, exposição a hormônios exógenos, galactorréia e dor abdominal.

Ao exame físico deve ser avaliado o peso, a estatura, o cálculo da velocidade de crescimento (cm/ano), visto que o desenvolvimento do estirão de crescimento mais cedo que outras meninas da mesma idade podem representar um indício da puberdade precoce. O exame dermatológico deve

ser realizado para afastar manchas cutâneas e café com leite, assim como o exame de campo visual e de fundo do olho para avaliar o comprometimento do SNC.

O exame de ressonância magnética de crânio com contraste é recomendado para a avaliação do SNC. A baixa prevalência de lesões de SNC em meninas que iniciaram a puberdade precoce entre 6 a 8 anos de idade põe em questão a necessidade deste exame em meninas acima de 6 anos, no entanto todas as meninas com quadro neurológico e progressão rápida devem realizar este exame.

O exame físico abdominal para avaliar a presença de tumorações. No exame ginecológico deve-se avaliar o desenvolvimento mamário e dos pelos pubianos seguindo os critérios de Tanner, incluindo a avaliação do aumento do depósito de gordura no monte pubiano, grandes lábios e cintura pélvica, coloração rósea do vestibulo vulvar, o espessamento da parede himenal e o trofismo vaginal, que evidenciam a atividade estrogênica.

O exame de ultrassonografia pélvica é importante para a avaliação do útero e dos ovários, presença de cistos foliculares ou neoplasias ovarianas. A tomografia computadorizada e a ressonância magnética são os exames de referência para investigação para casos suspeitos de tumor do córtex da suprarrenal. A idade óssea é determinada através de exames de raios X de mãos e punhos, pelo método de Greulich-Pyle. Uma idade óssea avançada maior que dois desvios padrão com relação à idade cronológica pode ser indicativo de puberdade precoce completa.

Para definir a puberdade precoce como central, deve-se caracterizar a ativação do eixo HHO, através de exames laboratoriais. Inicialmente, realiza-se a dosagem sérica basal de LH, FSH e Estradiol. O estradiol, apesar dos níveis elevados (>20 pg/ml), contribuirá para o diagnóstico da puberdade precoce, níveis normais (13.6 pg/ml) não excluem o diagnóstico. A dosagem de FSH basal revela-se um exame limitado para avaliar a ativação do eixo HHO, pois apresenta uma sobreposição muito grande dos níveis pré-puberis/puberais. Portanto, em relação às dosagens de gonadotrofinas, o Hormônio Luteinizante LH, é o melhor parâmetro para avaliar a puberdade precoce central.

A dosagem de LH basal avaliada pelo método imunofluorométrico (IFMA) possui valor de corte 0,6 U/L. Assim, valores superiores a 0,6 U/L, indicam estimulação do eixo HHO, caracterizando a puberdade precoce como central. A avaliação de de FSH, por este método, não é útil, visto que a faixa de pico após estímulo em meninas com puberdade precoce central sobrepõe às faixas encontradas em pré-púberes.

A avaliação do nível sérico de LH, realizada pelo método de imunoquimioluminescência (ICMA), apresenta sensibilidade maior e o valor de corte menor ou igual a 0,3 U/L. Portanto, concentrações de LH basal >0,3 U/L mostram a ativação do eixo HHO e, logo, de puberdade precoce central.

Quando a caracterização do eixo HHO, não for possível pela dosagem basal de LH, deve-se fazer o teste de estímulo com GnRH, que consiste na dosagem seriada de LH nos tempos de 0, 15, 30 min, 45 minutos após estímulo com 100 mcg de GnRH endovenoso. Níveis de LH superiores a 6,9 UI/L (IFMA) e >5 (ICMA) após o estímulo com GnRH é indicativo de estimulação do eixo HHO. Pode-se realizar ao teste de estímulo com dosagem análogo de GnRH, (Acetato de Leuprolide), em que a dosagem de LH 2 horas após a aplicação da primeira dose de análogo de GnRH será >10 U/L (IFMA). A dosagem de LH 2 horas após a utilização das doses subsequentes do análogo de GnRH, também, serve para acompanhar a eficácia da medicação no bloqueio de eixo gonadal com níveis séricos <4 U/L (IFMA), mostrando adequado tratamento.

Tendo feito o diagnóstico de PPC, deve-se pesquisar a etiologia da ativação precoce do eixo HHO. A ativação precoce dos pulsos de GnRH em meninas é idiopática ou constitucional em 80% a 90% dos casos. Apesar de representar a maioria dos casos, o diagnóstico da PPC idiopática é por exclusão.

3.1.4. Tratamento

O tratamento da PPC idiopática é realizado com a utilização do análogo de GnRH, sendo o bloqueio do eixo HHO. O GnRH leva à estimulação contínua das células hipofisárias responsáveis pela secreção de gonadotrofinas. Ao contrário da secreção pulsátil fisiológica do GnRH hipotalâmico, essa estimulação contínua promove a dessensibilização dos

gonadotrofos e a inibição de secreção do FSH e LH, bloqueando o eixo HHO. Os análogos de GnRH, são muito eficazes independentemente das vias de administração, dosagem e duração da ação. Na prática clínica, utiliza-se o Acetato de Leuprolide em suspensão de depósito (3,75 mg a cada 28 dias ou 11,25 mg a cada 84 dias), intramuscular. Já em casos de identificação de lesão de SNC, o tratamento é direcionado, quando possível para a patologia subjacente.

O seguimento desses pacientes em tratamento deve ser realizado mediante consultas a cada 3 a 6 meses, avaliando o desenvolvimento puberal, avaliar os níveis hormonais e a velocidade de crescimento. Deve-se acompanhar a evolução dos caracteres sexuais, sendo que o desenvolvimento das mamas precisa estacionar ou até regredir, enquanto o desenvolvimento dos pelos pubianos pode evoluir por causa da adrenarca. A velocidade de crescimento e o avanço da idade óssea devem ser acompanhadas solicitadas a cada 6 a 12 meses, sendo esperada a sua diminuição. Quando o tratamento é interrompido, a puberdade normal retorna, em média, dentro de 12 a 18 meses.

3.2. PUBERDADE PRECOCE PERIFÉRICA (PPP), PSEUDO PERIFÉRICA OU GONADOTROFINA-INDEPENDENTE

Ocorre independente das gonadotrofinas, por excesso de hormônios sexuais (estrogênios e androgênios), obtidos a partir de uma fonte exógena ou secreção de hormônios pelos ovários e adrenais, sem ativação do eixo Hipotálamo-Hipófise-Ovariano. As principais causas são ovarianas, hormônios exógenos, síndrome de McCune-Albright, afecção suprarrenal e hipotireoidismo. Nesses casos as características sexuais podem ser apropriadas para o sexo da criança (isosexual) ou inapropriada, apresentando a virilização das meninas (heterossexual). Além disso, a sequência e o ritmo dos eventos puberais pode não seguir o habitual, ocorrendo, por exemplo, um sangramento vaginal que precede o desenvolvimento das mamas

3.2.1 Etiologia

- **Causas ovarianas:** cistos foliculares dos ovários são a principal causa de puberdade precoce periférica (PPP) e tumores ovarianos são causas raras de PPP, destacando-se o tumor das células de Leydig e neoplasia células da granulosa e os gonadoblastomas
- **Hipotireoidismo primário:** os casos de hipotireoidismo primário de longa data raramente contribuem para a puberdade precoce. Nas meninas, os achados incluem o desenvolvimento das mamas, galactorréia e sangramento menstrual recorrente e alguns pacientes apresentam níveis séricos de FSH ou LH elevados, em que a explicação mais provável é a elevação dos níveis séricos de TSH, que pela semelhança estrutural com o FSH leva à ativação dos receptores de FSH.
- **Hormônios exógenos:** casos de desenvolvimento de caracteres secundários têm sido atribuídos à exposição ao estrogênio por uso de cremes e pomadas, como exposição de crianças a gel de estrogênio para terapia hormonal na pós-menopausa, uso de anticoncepcionais orais ou alimentos contaminados com estrogênio, fitoestrogênios (soja), etc.
- **Afecção suprarrenal:** os tumores secretores de androgênio e defeitos enzimáticos na biossíntese esteroide suprarrenal como a hiperplasia adrenal congênita são causas que levam ao excesso da produção de androgênios, resultando num quadro de PP heterossexual, apresentando características virilização nas meninas como hirsutismo, acne, engrossamento da voz, desenvolvimento da musculatura torácica e outros sinais de androgenização
- **Síndrome de McCune-Albright (SMA):** consiste numa desordem rara, formada pela tríade manchas cutâneas cor de café com leite, displasia fibrosa óssea polioestótica e puberdade precoce. Neste caso, pacientes apresentam uma mutação somática da subunidade alfa da proteína Gs, que gera uma ativação crônica da adenilciclase, resultando num estímulo contínuo da função endócrina (puberdade precoce, síndrome de Cushing, hiperplasia suprarrenal e

hipertireoidismo) em várias combinações. esta mutação pode também estar presente em outros órgãos, resultando em hepatite, pólipos intestinais, e arritmias cardíacas. Além disso ocorre a formação de cistos ovarianos funcionantes que levam à secreção de estradiol e sangramento vaginal intermitente.

3.2.2 Diagnóstico

A avaliação de paciente com suspeita de puberdade precoce começa com anamnese e exame físico, seguidos de avaliação da maturação esquelética. Procura-se caracterizar a causa da ativação do eixo, evidenciar o estágio da puberdade para avaliação do prognóstico da estatura definitiva e definir a melhor conduta terapêutica.

Na anamnese deve-se avaliar o início, a sequência e a velocidade da evolução dos eventos puberais como telarca, pubarca, menarca e do estirão de crescimento e correlacionar com a idade da puberdade das parentes mais próximas. Deve-se questionar a presença de trauma ou doença prévia do sistema nervoso central (SNC), presenças de cefaleia, alteração visual, convulsões, exposição a hormônios exógenos, galactorrêia e dor abdominal

Ao exame físico deve ser avaliado o peso, a estatura, o cálculo da velocidade de crescimento (cm/ano), visto que o desenvolvimento do estirão de crescimento mais cedo que outras meninas da mesma idade podem representar um indício da puberdade precoce.

O exame dermatológico deve ser realizado para afastar manchas cutâneas e café com leite, assim como o exame de campo visual e de fundo do olho para avaliar o comprometimento do SNC.

O exame de ressonância magnética de crânio com contraste é recomendado para a avaliação do SNC. A baixa prevalência de lesões de SNC em meninas que iniciaram a puberdade precoce entre 6 e 8 anos de idade põe em questão a necessidade deste exame em meninas acima de 6 anos, no entanto todas as meninas com quadro neurológico e progressão rápida devem realizar este exame.

O exame físico abdominal para avaliar a presença de tumorações. No exame ginecológico deve-se avaliar o desenvolvimento mamário e dos pelos

pubianos seguindo os critérios de Tanner, incluindo a avaliação do aumento do depósito de gordura no monte pubiano, grandes lábios e cintura pélvica, coloração rósea do vestíbulo vulvar, o espessamento da parede himenal e o trofismo vaginal, que evidenciam a atividade estrogênica. A idade óssea é determinada através de exames de raios X de mãos e punhos, pelo método de Greulich-Pyle. Uma idade óssea avançada maior que dois desvios padrão com relação à idade cronológica pode ser indicativo de puberdade precoce completa.

Para diagnosticar a puberdade precoce periférica os valores basais de LH, dosados pelo método imunofluorimétrico (IFMA), precisam ser inferiores a 6,9 UI/L (IFMA), e o teste de estímulo com GnRH demonstrar níveis de LH inferior a 6,9 UI/L (IFMA), o que indica que o eixo HHO não está ativo, demonstrando causa periférica. É necessário também avaliar o perfil androgênico (testosterona total e livre, androstenediona e S-DHEA). A dosagem de 17 OH-pregnenolona, 17 OH-progesterona e 11 desoxicortisol em condição basal ou após estímulo com ACTH contribuem para o diagnóstico da hiperplasia adrenal congênita por deficiência de 3 beta HSD, 21-hidroxilase ou 11-hidroxilase, respectivamente. Em crianças com a suspeita de hiperplasia adrenal congênita por deficiência da 21 hidroxilase, a dosagem de 17 OH-progesterona no início da manhã, que tenha resultado entre 82 ng/dL e 200 ng/dL, indica a necessidade da realização do teste de estímulo de ACTH. Um valor de 17 OH-progesterona >200 ng/dL tem uma alta sensibilidade e especificidade para o diagnóstico de hiperplasia adrenal congênita. A dosagem de TSH e T4 livre é importante em casos de suspeita de puberdade precoce por hipotireoidismo primário.

3.2.3. Tratamento

A PPP não responde ao tratamento com análogo de GnRH. Assim, o tratamento da puberdade precoce periférica consiste no tratamento das alterações de base que levam a esse quadro removendo ou bloqueando a produção e/ou diminuindo a resposta ao excesso de esteroides sexuais, dependendo da causa específica. Nos casos de exposição a hormônios exógenos, a fonte deve ser identificada e removida. Após a remoção, os

caracteres sexuais regridem. Os cistos ovarianos funcionais, geralmente, são apenas acompanhados clinicamente. Os tumores de ovário ou de adrenais necessitam de uma abordagem multidisciplinar, incluindo cirurgia, radioterapia e quimioterapia, dependendo do tipo histológico. A hiperplasia adrenal congênita é tratada com o uso de glicocorticoides por via oral. Já o hipotireoidismo primário é tratado com Levotiroxina.

3.3. PUBERDADE PRECOCE INCOMPLETA

As formas incompletas de puberdade precoce podem simular as demais formas de puberdade precoce, pois se manifestam como pubarca, telarca ou menarca. São decorrentes da sensibilidade isolada da mama, útero ou pelos aos níveis fisiológicos de esteroides sexuais. Por isso, é um processo autolimitado, benigno e não necessita de tratamento, mas requer seguimento, pois 20% dos casos podem evoluir para uma puberdade precoce completa. O diagnóstico diferencial baseia-se na ausência de progressão de outros sinais de puberdade, ausência de aceleração do crescimento linear, idade óssea normal e dosagem sérica dos esteroides sexuais compatível com a faixa etária.

3.4. TELARCA PRECOCE ISOLADA

Consiste no desenvolvimento mamário, que decorre sem outros sinais de desenvolvimento puberal, por um aumento transitório da secreção de estrogênio ou por resposta exacerbada dos receptores estrogênicos das mamas à pequena quantidade de estrogênio circulante antes da puberdade. Pode ser uni ou bilateral, persistente ou progressiva, ou ter remissão após alguns meses.

A idade óssea e a velocidade de crescimento estão compatíveis com a idade cronológica. Nesse caso se faz necessário um acompanhamento, com exame clínico avaliando a progressão do desenvolvimento da mama e a curva do crescimento, determinação da idade óssea e eventualmente a dosagem basal de gonadotrofinas e estradiol, assim como ultrassonografia pélvica, podem ser realizadas, dependendo da avaliação de cada caso.

3.5 PUBARCA PRECOCE ISOLADA

É caracterizada pelo aparecimento de pelos pubianos antes dos 8 anos de idade, e os níveis séricos de gonadotrofinas podem estar na faixa de pré-púberes. Nesse caso, os androgênios encontram-se acima de valores normais para a idade em metade das crianças afetadas. Alguns estudos associaram a pubarca precoce a antecedentes como prematuridade, baixo peso ao nascer e obesidade na infância, bem como a possibilidade de ser um preditivo para a síndrome de ovários policísticos.

3.6. MENARCA PRECOCE ISOLADA

Consiste num fenômeno raro de sangramento vaginal antes dos 8 anos, sem o desenvolvimento das mamas ou dos pelos pubianos. O exame físico, além de exames complementares, como a ultrassonografia pélvica - todos são importantes para determinar a causa do sangramento, e deve ser diferenciada de outras causas não hormonais de sangramento genital: infecção, tumores, trauma, corpo estranho. Não há outras manifestações de estímulo estrogênico e o sangramento ocorre por aumento da sensibilidade uterina aos níveis estrogênicos normais. O estradiol nestes casos deve permanecer em níveis pré-puberais.

4. PUBERDADE TARDIA

Considera-se puberdade tardia em meninas quando o aparecimento do broto mamário não acontece até os 13 anos ou quando as menstruações não ocorrem após 5 anos do início da puberdade. É necessário afastar os possíveis casos de Síndrome de Rokitansky-Kuster-Hauser, onde as pacientes desenvolvem caracteres sexuais, mas há ausência de menstruação devido à ausência do útero, e casos de criptomenorréia onde há obstrução do trajeto para a menstruação como os casos de hímen imperfurado ou septo vaginal transversal. Além disso, descartar o distúrbio de diferenciação sexual (DDS) XY com mutação do receptor androgênico que leva à resistência aos

androgênios em diferentes graus também, uma vez que este pode ser confundido com puberdade tardia.

4.1. ETIOLOGIA

- **Hipogonadismo hipogonadotrófico:** ocorre por falta de estímulo gonadotrófico, isto é, uma deficiência hipotálamo-hipofisária com dosagem de FSH e LH baixas, que pode ocorrer por uma disfunção hipotalâmica, hipopituitarismo, hipotiroidismo ou hiperprolactinemia. A disfunção hipotalâmica pode ser de origem funcional (como no atraso constitucional da puberdade, presença de doença crônica, exercício excessivo, desnutrição e estresse) ou relacionada à patologia associada (como ocorre com tumores hipotalâmicos e pituitários, especialmente o craniofaringioma) ou, ainda, por causas genéticas: associada à anosmia (Síndrome de Kallmann)
- **Hipogonadismo hipergonadotrófico:** ocorre por falência ovariana em resposta aos estímulos hipotálamo-hipofisários, com dosagem de FSH e LH altas. A etiologia mais importante é a Síndrome de Turner, no entanto, existem outras causas como disgenesias gonadais, ooforites autoimunes, resistência ovariana à ação das gonadotrofinas

4.2. DIAGNÓSTICO

O diagnóstico da puberdade tardia é clínico. Na anamnese deve-se avaliar, os hábitos nutricionais, a atividade física e sua intensidade, a presença de doença crônica ou o uso de medicações. Sintomas neurológicos como cefaleia, distúrbios visuais, anosmia, convulsões e deficiência mental sugerem um problema no sistema nervoso central. A história da quimioterapia pode estar relacionada a um comprometimento da função ovariana, podendo desencadear hipogonadismo hipergonadotrófico por falência ovariana, enquanto a radioterapia do SNC, a um quadro de hipogonadismo hipogonadotrófico devido à alteração do sistema hipotálamo-hipofisário. Uma história familiar de atraso da puberdade, que podem indicar um atraso

constitucional que é uma forma de hipogonadismo hipogonadotrófico e deficiência congênita de GnRH são importantes para o diagnóstico.

No exame físico, acompanhar a altura, peso e os caracteres sexuais secundários, observando sua evolução por pelo menos 3 a 6 meses, visto que estes indicam se a criança tem crescido pouco e apontar para algum distúrbio hipofisário ou a um quadro de Síndrome de Turner com presença de características como pescoço alado, cúbito valgo, excesso de nevus e implantação baixa do cabelo.

Deve-se solicitar radiografia de mãos e punhos para avaliar a idade óssea na primeira avaliação e repetir ao longo do acompanhamento quando necessário. Exames complementares como a ultrassonografia pélvica deve ser realizado para determinar a presença ou ausência de útero, a ressonância magnética do crânio deve ser solicitada se os sintomas ou sinais neurológicos associados sugerirem um processo central, ou se a avaliação laboratorial for consistente com doença hipotálamo-hipofisária. Além disso, deve-se realizar as dosagens hormonais de FSH, LH e estradiol sérico, distinguindo, principalmente, através do FSH, a causa ovariana da central. As dosagens de prolactina, TSH e T4 livre devem ser realizadas para afastar os casos de hiperprolactinemia e hipotireoidismo. O exame de cariótipo é sugerido nos casos de hipogonadismo hipergonadotrófico para avaliação das disgenesias gonadais.

4.3. TRATAMENTO

O tratamento da puberdade tardia é realizado na maioria das vezes sem um diagnóstico preciso e consiste na reposição do estradiol nas meninas. O tratamento de substituição hormonal geralmente inicia-se aos 11 a 12 anos de idade cronológica. O estrogênio pode ser administrado inicialmente em doses muito baixas, por via oral ou transdérmica, tendo vantagem pela via percutânea que evita a primeira passagem pelo fígado, reduzindo assim os efeitos colaterais. Pode-se iniciar o tratamento com estrogênios conjugados 0,15 mg por dia, aumentando a dosagem gradualmente conforme a evolução dos caracteres sexuais secundários. Após 2 anos do uso de estrogênio isoladamente, em geral pode-se iniciar a utilização de progestagênio cíclico

para permitir os ciclos menstruais. Um esquema que pode ser utilizado é o de estrogênio do dia 1 até o dia 24 e, progesterona do dia 15 ao 24, todos os meses.

REFERÊNCIAS

AGUIAR, A.; JORGE, C. C. **Puberdade e seus distúrbios**. Manual de ginecologia, 2011,1. Acesso em 4 de Junho de 2021. Disponível em:http://www.fspog.com/fotos/editor2/cap_14.pdf.

BARACAT, E.; SOARES JÚNIOR. J.M. **Condutas em ginecologia baseadas em evidências : protocolos assistenciais, clínica ginecológica**, Hospital das Clínicas - FMUSP.. SÃO PAULO: Atheneu, 2016. 775p.

BIRO, F.M. et al. **Pubertal correlates in black and white girls**. **The Journal Of Pediatrics**, [S.L.], v. 148, n. 2, p. 234-240, fev. 2006. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jpeds.2005.10.020>.

BIRO, F. M. **Normal puberty**. **Clinical Gynecology**, [S.L.], p. 493-505, 2018. Cambridge University Press. <http://dx.doi.org/10.1017/cbo9781139628938.035>.

EMANS, S.J. et al. **GOLDSTEIN'S: Pediatric and Adolescent Gynecology**. 7. ed. [S. l.]: LWW, 2019. ISBN 1975107446.

Federação Brasileira das Associações de Ginecologia e Obstetrícia (Febrasgo). **Manual de orientação Infante puberal**. São Paulo: Febrasgo; 2010. Acesso em 4 de Junho de 2021. Disponível em:<https://docplayer.com.br/113501691-Federacao-brasileira-das-associacoes-de-ginecologia-e-obstetricia-manual-de-orientacao-infante-puberal.html>.

LOURENÇO, B; QUEIROZ, L.B. **Crescimento e desenvolvimento puberal na adolescência**. *Rev Med(São Paulo)*. 2010 abr.-jun.;89(2):70-5. Acesso em

4 de Junho de 2021. Disponível

em: https://www.researchgate.net/publication/273594327_Crescimento_e_desenvolvimento_puberal_na_adolescencia.

LOMNICZI, A. et al. **A system biology approach to identify regulatory pathways underlying the neuroendocrine control of female puberty in rats and nonhuman primates.** *Hormones And Behavior*, [S.L.], v. 64, n. 2, p. 175-186, jul. 2013. Elsevier BV.

<http://dx.doi.org/10.1016/j.yhbeh.2012.09.013>.

DUNKEL, L.; QUINTON, R. **TRANSITION IN ENDOCRINOLOGY: induction of puberty.** *European Journal Of Endocrinology*, [S.L.], v. 170, n. 6, jun. 2014. Bioscientifica. <http://dx.doi.org/10.1530/eje-13-0894>.

MARSHALL, W. A.; TANNER, J. M.. **Variations in pattern of pubertal changes in girls.** *Archives Of Disease In Childhood*, [S.L.], v. 44, n. 235, p. 291-303, 1 jun. 1969. BMJ. <http://dx.doi.org/10.1136/adc.44.235.291>.

MATSUZAKI, C.N, NARDE, I.; ALMEIDA, J.A. **Puberdade normal, precoce e tardia.** São Paulo: Federação Brasileira das Associações de Ginecologia e Obstetrícia (FEBRASGO); 2018. (Protocolo FEBRASGO - Ginecologia, no 20/Comissão Nacional Especializada em Ginecologia Infante Puberal).

NAVARRO, V. M.; CASTELLANO, J.M.; GARCÍA-GALIANO, D.; TENA-SEMPERE, M. **Neuroendocrine factors in the initiation of puberty: the emergent role of kisspeptin.** *Reviews In Endocrine And Metabolic Disorders*, [S.L.], v. 8, n. 1, p. 11-20, 6 mar. 2007. Springer Science and Business Media LLC. <http://dx.doi.org/10.1007/s11154-007-9028-2>.

PRIMO, W. Q. S. P.; CORRÊA, F. J. S.; BRASILEIRO, J. P. B. **Manual de Ginecologia da Sociedade de Ginecologia e Obstetrícia de Brasília.**

Brasília: Editora Luan Comunicação, 2017. Acesso em 4 de Junho de 2021. Disponível em: <http://www.sgob.org.br/wp-content/uploads/2017/10/ManualSGOBdigital11102017.pdf>.

ROSENFELD, R. L.; LIPTON, R. B.; DRUM, M. L.. **Thelarche, Pubarche, and Menarche Attainment in Children With Normal and Elevated Body Mass Index. Pediatrics**, [S.L.], v. 123, n. 1, p. 84-88, 1 jan. 2009. American Academy of Pediatrics (AAP). <http://dx.doi.org/10.1542/peds.2008-0146>.

TERASAWA, E. et al. **An Increase in Glutamate Release Follows a Decrease in Gamma Aminobutyric Acid and the Pubertal Increase in Luteinizing Hormone Releasing Hormone Release in Female Rhesus Monkeys.** Journal Of Neuroendocrinology, [S.L.], v. 11, n. 4, p. 275-282, abr. 1999. Wiley. <http://dx.doi.org/10.1046/j.1365-2826.1999.00325.x>.

PRIMO, W. Q. S. P.; CORRÊA, F. J. S.; BRASILEIRO, J. P. B. **Manual de Ginecologia da Sociedade de Ginecologia e Obstetrícia de Brasília. Brasília:** Editora Luan Comunicação, 2017. Acesso em 4 de Junho de 2021. Disponível em: <http://www.sgob.org.br/wp-content/uploads/2017/10/ManualSGOBdigital11102017.pdf>.