

DESAFIOS NO TRATAMENTO DA PUBERDADE PRECOCE EM MENINAS

CHALLENGES IN PRECOCIOUS PUBERTY TRATMENT IN GIRLS

IGOR LOUREIRO DOS SANTOS¹, LUDIALEM LACERDA MARTINS¹, GUILHERME CAMPOS OLIVEIRA¹, BRUNO BAQUIÃO DA SILVA¹, GUILHERME COSTA RODRIGUES¹

1. Acadêmico de medicina da Faculdade de Minas FAMINAS-BH

Rua das Tangerinas, 631, Belo Horizonte, Minas Gerais, 31744-108 igorsantos90@hotmail.com

Recebido em 27/02/2017. Aceito para publicação em 10/06/2017

RESUMO

A puberdade normal é um fenômeno biológico que compreende as mudanças morfológicas e fisiológicas, resultantes da ativação dos mecanismos neuro-hormonais do eixo hipotalâmico-hipofisário-gonadal. Todavia, a antecipação cronológica deste fenômeno resulta na puberdade precoce, que representa um grupo de doenças que abrange desde as variantes normais do crescimento, favorecendo à adrenarca e telarca precoce, sendo esta dividida em puberdade precoce central ou periférica. Diante disso, vê-se um grande desafio acerca da adoção da melhor forma de tratamento para esta comorbidade. Portanto, o presente artigo tem como objetivo discutir a melhor forma de tratamento para a puberdade precoce central e periférica em meninas. Foi realizada uma revisão bibliográfica nas bases de dados Scielo, Pubmed e BVS, além de uma pesquisa de busca ativa com as palavras-chaves: “puberdade”, “precoce”, “tratamento”, “GnRH”, “GH” e foram selecionados um total de 19 artigos publicados do período de 2000 a 2014. Existe um consenso de que os análogos do GnRH determinam a diminuição da velocidade de progressão ou mesmo a involução da maior parte das características puberais de pacientes com puberdade precoce. Todavia, a experiência dos diversos grupos quanto à eficiência do tratamento na recuperação da perda estatural se apresenta discrepante. Quanto ao uso combinado de análogos do GnRH e GH recombinante não existem, no momento, elementos que confirmem o benefício da associação. Já o uso concomitante de análogos do GnRH e estrógeno em baixa dose é uma proposta que apresenta resultados encorajadores para tentar minimizar a desaceleração acentuada da velocidade do crescimento que ocorre em algumas pacientes.

PALAVRAS-CHAVE: Puberdade, precoce, tratamento, GnRH, GH.

ABSTRACT

Normal puberty is a biological phenomenon comprising the morphological and physiological changes resulting from the activation of the neurohormonal mechanisms of the

hypothalamic-pituitary-gonadal axis. However, the chronological anticipation of this phenomenon results in precocious puberty, which represents a group of diseases ranging from the normal variants of growth, favoring the adrenarache and early telarch, which is divided into precocious central or peripheral puberty. Given this, there is a great challenge regarding the adoption of the best form of treatment for this comorbidity. Therefore, the present article aims to discuss the best form of treatment for precocious central and peripheral puberty in girls. A bibliographic review was performed in the Scielo, Pubmed and VHL databases, as well as an active search with the keywords: "puberty", "precocious", "treatment", "GnRH", and "GH" and were selected A total of 20 published articles from the period 2000 to 2014. There is a consensus that GnRH analogues determine the decrease in rate of progression or even the involution of most of the pubertal characteristics of patients with precocious puberty. However, the experience of the various groups regarding the efficiency of treatment in the recovery of stature loss is different. Concerning the combined use of GnRH and recombinant GH analogues, there are currently no elements that confirm the benefit of the combination. The concomitant use of low-dose GnRH and estrogen analogs is a proposal that presents encouraging results in trying to minimize the marked slowing of the growth rate that occurs in some patients.

KEYWORDS: Puberty, early, treatment, gnRH, GH.

1. INTRODUÇÃO

O desenvolvimento sexual feminino é dividido em três fases: infância, menacme e senilidade. Sendo a puberdade o período adaptativo entre as duas primeiras fases e o climatério, o período adaptativo entre a segunda e terceira fase¹. A puberdade é um fenômeno biológico que compreende uma série de mudanças morfológicas e fisiológicas como forma, tamanho e função, resultantes da ativação dos mecanismos neuro-hormonais do eixo hipotalâmico-hipofisário-gonadal².

A Puberdade normal acontece após os 8 anos de idade nas meninas, e é desencadeada pelo aumento da amplitude e da frequência da liberação pulsátil de GnRH que ocasiona, em última análise, desenvolvimento dos caracteres sexuais secundários. Os parâmetros para o início da puberdade, bem como a idade média em que ela ocorre, são estabelecidos através de um estudo observacional da população feminina. Onde, a idade adequada para o início da puberdade é baseada em 95% da população ou 2 desvios-padrão abaixo da idade média do início da puberdade em meninas normais. Sendo assim, existem 2,5% de meninas “normais” que iniciam a puberdade abaixo dos 8 anos de idade¹. Todavia, devido a diversos mecanismos fisiológicos ou patológicos envolvidos no desenvolvimento do indivíduo, este pode desenvolver alterações acerca da iniciação da puberdade.

A puberdade precoce representa um grupo de doenças que abrange desde as variantes normais do crescimento, favorecendo à adrenarca, telarca e pubarca precoce. Os aspectos a serem analisados para caracterizar uma criança que possui ou não puberdade precoce são: idade do início da puberdade; significativo avanço da idade óssea; diminuição da previsão da estatura final; e valor da resposta puberal do LH¹.

Diversas formas de tratamento buscam um bom prognóstico para este grupo de doenças, sendo elas o uso de GH e GnRH. Entretanto, não existe um direcionamento concreto da escolha de tratamento desta comorbidade³.

Existem inúmeras controvérsias a partir dos estudos consultados acerca da melhor forma de tratamento para a puberdade precoce. Fundamentado na importância das diversas formas de tratamento que visam amenizar as consequências desta patologia, o presente artigo tem como objetivo discutir a melhor forma de tratamento para a puberdade precoce central e periférica em meninas.

2. MATERIAL E MÉTODOS

Foi realizada uma revisão narrativa da literatura nas bases de dados Uptodate, SciELO, PubMed e Lilacs. Utilizou-se como estratégia de busca os descritores “puberdade”, “precoce”, “tratamento”, “GnRH”, “GH” e foram adotados como critérios de inclusão artigos publicados em inglês, francês e português; estudos com amostras representativas da população; metanálises e ensaios clínicos randomizados. Como critérios de exclusão utilizou-se estudos descritivos, qualitativos ou sem informações sobre a amostragem e análise efetuada, e foram selecionados um total de 17 artigos publicados no período de 2000 a 2014.

3. RESULTADOS

Puberdade normal

A puberdade normal não é um único fenômeno, mas sim um conjunto de alterações físicas e hormonais que a caracterizam. Todas as alterações devem-se ao controle do eixo hipotalâmico – hipofisário - gonadal, sendo que com a liberação pulsátil do Hormônio Liberador De Gonadotrofina (GnRH), no hipotálamo, ocorre a estimulação da hipófise a produzir o hormônio folículo-estimulante (FSH) e Hormônio Luteinizante (LH) que estimulam a produção de estrógeno e progesterona pelos ovários. A liberação desses hormônios desencadeia modificações que caracterizam a puberdade com o progresso do desenvolvimento dos caracteres sexuais secundários como o surgimento de *pêlos (pubarca)*, crescimento da mama e corrimento claro (telarca), menstruação e alterações da região genital⁴.

Esse eixo é regulado por fatores estimuladores e inibidores. Os fatores que inibem a liberação de GnRH são: ácido gama-amino-butírico (GABA), prolactina e beta-endorfina. Em contrapartida, o neuropeptídeo Y (NPY), a serotonina, a fração alfa do hormônio melanotrófico (α -MSH) e fatores de crescimento (especialmente o TGF α), são fatores que estimulam a liberação de GnRH. Além disso, fatores como gordura corporal, luz, cortisol, distúrbios tireoidianos e prolactina, irão interferir na liberação pulsátil de GnRH. Sendo assim, a prevalência de fatores estimulantes determina a ativação do eixo que desencadeia o início da puberdade no indivíduo. Todavia, devido a diversos mecanismos fisiológicos ou patológicos envolvidos no desenvolvimento do indivíduo, este pode desenvolver algumas alterações acerca da iniciação da puberdade⁵.

Puberdade precoce

A puberdade precoce corresponde a uma alteração em que ocorre o desenvolvimento puberal antes dos oito anos de idade, podendo ela ser central (Puberdade Precoce Central – PPC) ou periférica (Puberdade Precoce Periférica - PPP)⁶.

A PPC é decorrente da maturação antecipada do eixo hipotálamo-hipófise-gonadal, a sua origem pode ser orgânica, quando ocorre alguma lesão no sistema nervoso central ou pode ser idiopática, na maioria dos casos, em que não há uma causa definida⁵.

A PPP é ocasionada secundariamente a outras doenças, como a síndrome de McCune Albright e a hiperplasia congênita das supra-renais, as quais levam à aceleração do crescimento e como consequência a diminuição da estatura final⁶.

Etiologia

Cerca de 70 a 95% das meninas não apresentam uma etiologia concreta em relação à origem de sua puberdade precoce. Deste modo, a maioria das meninas com

puberdade precoce, tem uma origem idiopática desse fenômeno. Portanto, apenas 5 a 30% das meninas têm a etiologia de sua puberdade precoce determinada, sendo, na maioria das vezes, de natureza neurogênica⁷. Dentre as etiologias da puberdade precoce central, destacam-se os tumores do sistema nervoso central (SNC) como astrocitomas, ependimomas e glioma de hipotálamo; distúrbios do SNC como hamartoma hipotalâmico do túbercinereum, encefalite, abscesso cerebral, trauma de crânio e lesões vasculares⁸.

Diagnóstico

O diagnóstico da puberdade precoce é, na maioria das vezes, clínico e baseia-se em dados epidemiológicos não precisos que permitem estabelecer limites para normalidade da patologia. A abordagem laboratorial relacionado ao diagnóstico de puberdade precoce permite estabelecer se tal evento tem origem central ou periférica (puberdade precoce central ou verdadeira - PPC - ou puberdade precoce periférica - PPP⁹. Inicialmente, para caracterizar os tipos de puberdade, faz-se o exame de dosagem de gonadotrofinas, testes do estímulo com GnRh, exame de imagem para análise da idade óssea através do raio X de mãos e punhos e ultrassonografia para análise do útero, ovário e suprarrenais¹⁰.

Tratamento

"O tratamento da puberdade precoce tem como principais objetivos tratar o acometimento orgânico, interromper a maturação sexual até a idade normal para o desenvolvimento puberal, promover a regressão ou estabilização dos caracteres sexuais secundários e desacelerar a maturação esquelética. Além disso, tem o intuito de preservar o potencial de estatura normal (dentro do intervalo da estatura alvo), evitar desproporções corporais, prevenir os problemas emocionais da criança, aliviar a ansiedade dos pais e reduzir o risco de abuso sexual e o início precoce da atividade sexual. Também pode contribuir para prevenir a ocorrência de gestação em idade precoce, preservar a fertilidade e diminuir o risco de câncer de mama e endométrio que está relacionado à ocorrência de menarca precoce"¹¹.

Inicialmente é necessário individualizar o paciente e avaliar a necessidade de tratamento. Algumas meninas que apresentam sinais puberais isolados em conjunto com um leve avanço da velocidade de crescimento e da idade óssea não necessitam de tratamento. Assim como a análise destes fatores, a rapidez e a evolução dos sinais puberais devem ser acompanhados, pois quando há uma evolução lenta destes sinais não há a necessidade do tratamento. Entretanto, quando ocorre uma evolução rápida dos sinais puberais associado à uma perspectiva de baixa estatura, o tratamento deve ser realizado

rapidamente para ter-se um bom prognóstico, principalmente no que tange à estatura do paciente¹².

Durante anos, o tratamento da puberdade precoce central foi feito com a administração de acetato de medroxiprogesterona ou o acetato de ciproterona, porém não apresentava eficácia desejada e apresentavam muitos efeitos adversos¹¹.

Tratamento Com GNRH

Em 1981 foi produzido um análogo agonista sintético do GnRH de ação prolongada (GnRHa), que tornou-se então o tratamento de primeira escolha para a puberdade precoce central. O GnRHa se liga ao receptor de GnRH na hipófise de forma mais duradoura e estável que o GnRH endógeno, além disso o GnRH é mais resistente à degradação por proteases, fatores estes que garantem à este GnRH sintético maior meia vida e, conseqüentemente, uma posologia mais aceita pelas crianças. Além disso, o GnRH age dessensibilizando e diminuindo o número de receptores de GnRH, processo denominado "down regulation". Os fármacos disponíveis mais utilizados que possuem o GnRHa são a Leuprorrelina e a Triptorrelina. A posologia mais utilizada no Brasil é a administração mensal intramuscular ou subcutânea de uma ampola de 3,75mg¹¹.

É comprovada a grande eficácia e segurança com este tratamento, entretanto há também o início de uma posologia de 11,25mg de administração trimestral, aprovada no Brasil, que mostra uma boa adaptação dos pacientes. Assim como há também os implantes subdérmicos, como a Gosserrelina, com posologia de 3,6mg a cada mês ou 10,8 mg a cada 3 meses, que executam uma liberação lenta e gradual de GnRHa¹⁰.

Quando a velocidade de crescimento se reduz acentuadamente (abaixo de 4 cm/ano) durante o bloqueio puberal com GnRHa, pode-se fazer a associação com o hormônio de crescimento recombinante humano (GHR). Tal associação permite aumentar a velocidade de crescimento promovendo ganho estatural¹¹.

O cessar do tratamento com GnRHa em pacientes com puberdade precoce central leva em consideração a idade óssea e a estatura no momento de suspensão do tratamento, para que haja uma recuperação da estatura final adequada dos pacientes. Esse prognóstico só é conseguido quando há a suspensão do tratamento com expectativa de altura dentro da idade óssea entre 12 e 12,5 anos, em meninas, e entre 13 e 13,5 anos, em meninos¹².

Com o tratamento da puberdade precoce com GnRHa, espera-se a redução da velocidade de crescimento. Entretanto, há casos em que essa redução é tão exacerbada que impede a recuperação da estatura final durante o tratamento. A estatura final nem sempre chega

aos valores estimados, pois há uma maturação óssea associada a uma rápida velocidade de crescimento o que distorce o valor alvo de crescimento¹².

Quando o tratamento for cessado, os pacientes devem ser acompanhados de 6 em 6 meses para medidas antropométricas e avaliação da retomada da puberdade até o fim do crescimento longitudinal¹³.

Critérios de Inclusão

Será realizado o tratamento em meninas menores que três anos com sinais clínicos de puberdade rápidos e progressivos, idade óssea avançada, aumento na velocidade de crescimento, LH em valores puberais e ovário e útero aumentados; em meninas de três a seis anos com sinais clínicos de puberdade, idade óssea avançada, aumento na velocidade de crescimento, LH basal ou em valores puberais e aumento de ovário e útero; meninas 6 a 8 anos com sinais clínicos de puberdade rápidos e progressivos, idade óssea avançada, aumento da velocidade de crescimento, comprometimento da estatura final, LH em valores puberais e aumento de ovário e útero; meninos menores que nove anos com sinais clínicos de puberdade, idade óssea avançada, aumento da velocidade de crescimento, comprometimento da estatura final, LH basal ou em valores puberais¹⁴.

Critérios de Exclusão

O tratamento não deve ser realizado em pacientes que apresentem pubarca isolada precoce, telarca isolada precoce, produção de esteróides não estimulados por gonadotrofinas, tumores ovarianos, cistos ovarianos, tumores testiculares, hiperplasia adrenal congênita, tumores adrenais, Síndrome de McCune Albright, puberdade precoce lenta e progressiva sem comprometimento da estatura final em meninas de 6-8 anos, idade óssea acima de 12 anos em meninas e de 13 anos em meninos ou contra-indicação e intolerância aos medicamentos especificados. Se a criança apresentar um desses fatores, será excluída do tratamento¹⁰.

Tratamento da Alteração de Crescimento

Tratamento com GH

Durante a puberdade, ocorre um aumento da secreção de três hormônios: os esteróides sexuais, o hormônio de crescimento (GH) e o IGF-1. Todavia, a atuação deles no crescimento estatural não se encontra bem estabelecida. Há um aumento na amplitude dos picos de GH e da quantidade total de GH secretado, sem modificação na frequência desses picos. Verificou-se que em adolescentes com atraso puberal, ocorre uma redução na secreção de GH que se resulta do déficit da liberação do seu estimulador hipotalâmico, o GHRH¹⁵. Em geral, a

secreção de GHRH aumenta durante a puberdade, enquanto a de somatostatina se mantém estável. Os níveis plasmáticos de GHBP (*growthhormonebindingprotein*) parecem não se modificar durante a puberdade¹⁶.

Em um estudo realizado com 24 pacientes puberdade precoce e deficiência de GH, tratados com GH recombinante e GnRHa, observou-se uma estatura final adequada, condizente à estatura observada antes do tratamento, mas ainda inferior à estatura-alvo¹⁷.

4. DISCUSSÃO

Dos tratamentos, aplica-se um consenso de que o uso do GnRHa determinaria a parada da progressão ou ainda a involução de características puberais provenientes da PP. Porém os resultados dos diversos estudos quanto à eficiência do tratamento em relação à perda de estatura em pacientes são bastante controversos, fato que se deve em parte aos critérios de diagnóstico, tipo de análogo administrado, início e duração do tratamento e critérios para a suspensão deste. Além disso, apenas alguns estudos comparam a estatura final obtida depois do tratamento com a estatura alvo.

De forma geral, alguns pacientes sob tratamento com análogos resultam em desaceleração da velocidade de crescimento devido à supressão dos esteróides sexuais sobre o GH e o IGF-1. Contudo, alguns estudos indicam como promissor o uso combinado de GnRHa com o GHR, sendo necessários nesse caso estudos randomizados com pacientes que realmente atingiram a estatura adulta adequada, evidenciando assim a inexistência de confirmações de benefícios da associação em questão.

Contudo, deve-se admitir que o tratamento com GnRHa para os casos de aceleração da idade óssea e estatura final prevista reduzida, é capaz de minimizar a progressão da perda ou mesmo introduzir um ganho na estatura final. Sobre o qual obtiveram-se os melhores resultados em meninas com índice de crescimento menor que 6 anos, maiores avanços de idade óssea e com realização do tratamento antes que a idade óssea atingisse aproximadamente 12 anos.

5. CONCLUSÃO

Em suma, a estatura obtida no final do tratamento seria de 4 a 7cm maior se comparada à estatura prevista antes do início do tratamento, mas ainda de 5 a 7cm abaixo também da média da população em geral.

Por fim, tem-se ainda o uso combinado do GnRHa com o estrógeno em baixa dose como outra proposta para minimizar a desaceleração da velocidade de crescimento comum a algumas pacientes. Para essa combinação obtiveram-se resultados significantes, com base em um projeto piloto com duração de 24 meses, em que depois da associação não se acompanhou avanço da

IO ou da progressão puberal.

REFERÊNCIAS

- [01] Monte O, Longui CA, Calliari LEP. Puberdade precoce: dilemas no diagnóstico e tratamento. *Arq Bras Endocrinol Metab*, São Paulo, v. 45, n. 4, p. 321-330, Aug. 2001.
- [02] Plant TM, Barker-Gibb M. Neurobiological mechanisms of puberty in higher primates. *Human Reprod Update*. 2004;10:67-77
- [03] Lahlou N, Carel JC, Chaussain JL, Roger M. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of GnRH agonists: clinical implications in pediatrics. *J PediatrEndocrinolMetab* 2000; 13 Suppl 1:723.
- [04] Kaplowitz P, Bloch C, Section on Endocrinology, American Academy of Pediatrics. Evaluation and Referral of Children With Signs of Early Puberty. *Pediatrics* 2016; 137.
- [05] Damiani D. Diagnóstico Laboratorial da Puberdade Precoce. *ArqBrasEndocrinolMetab*, São Paulo, v. 46, n. 1, p. 85-90, Feb. 2002.
- [06] Estrada A, Boyce AM, Brillante BA, et al. Long-term outcomes of letrozole treatment for precocious puberty in girls with McCune-Albright syndrome. *Eur J Endocrinol* 2016; 175:477.
- [07] Kuiri-Hänninen T, Sankilampi U, Dunkel L. Activation of the hypothalamic-pituitary-gonadal axis in infancy: minipuberty. *Horm Res Paediatr* 2014; 82:73.
- [08] Bridges NA, Christopher JA, Hindmarsh PC, Brook CG. Sexual precocity: sex incidence and aetiology. *Arch Dis Child* 1994; 70:116.
- [09] Ng SM, Kumar Y, Cody D, *et al.* Cranial MRI scans are indicated in all girls with central precocious puberty. *Arch Dis Child* 2003; 88:414.
- [10] Iughetti L, Predieri B, Ferrari M, Gallo C, Livio L, Milioli S, *et al.* Diagnosis of central precocious puberty: endocrine assessment. *J Clin EndocrinolMetab* 2000;13:709-15.
- [11] Carel JC, Eugster EA, Rogol A, *et al.* Consensus statement on the use of gonadotropin-releasing hormone analogs in children. *Pediatrics* 2009; 123:e752.
- [12] Macedo DB. Avanços na etiologia, no diagnóstico e no tratamento da puberdade precoce central. *Arq Bras Endocrinol Metab*, São Paulo, v. 58, n. 2, p. 108-117, Mar.2014
- [13] Longui CA; Calliari LEP; Monte O. Revisão crítica do diagnóstico e tratamento da puberdade precoce central. *Arq Bras Endocrinol Metab*, São Paulo, v. 45, n. 1, p. 48-57, Feb. 2001.
- [14] Teilmann G, Pedersen CB, Jensen TK, *et al.* Prevalence and incidence of precocious pubertal development in Denmark: an epidemiologic study based on national registries. *Pediatrics* 2005; 116:1323.
- [15] Carel JC, Léger J. Clinical practice. Precocious puberty. *N Engl J Med* 2008; 358:2366
- [16] Saggese G, Cesaretti G, Giannessi N, Bracaloni C, Cinquanta L, Cioni C. Stimulated growth hormone (GH) secretion in children with delays in pubertal development before and after the onset of puberty: relationship with peripheral plasma GH-releasing hormone and somatostatin levels. *J Clin EndocrinolMetab* 1992;74:272-8
- [17] Massa G, Bouillon R, Vanderschueren-Lodeweyckx M. Serum levels of growth hormone-binding protein and insulin-like growth factor I during puberty. *Clin Endocrinol* 1992;37:175-80.