

Puberdade Precoce: Dilemas no Diagnóstico e Tratamento

atualização

RESUMO

Novos critérios para o diagnóstico e tratamento da puberdade precoce (PP) central (GnRH-dependente) têm sido propostos. Frente a uma menina com desenvolvimento sexual precoce o médico deve considerar: 1) O que é o desenvolvimento puberal normal e quando ele se inicia? O início puberal em meninas normais aparentemente tem ocorrido cada vez mais cedo. A idade limite para o desenvolvimento puberal normal é de 9 anos nos meninos e 8 anos nas meninas. Entre 6 e 8 anos, muitas meninas apresentam sinais puberais isolados, associados apenas a discreto avanço da velocidade de crescimento (VC) e da idade óssea (IO). O quadro representa uma aceleração constitucional do crescimento e puberdade e não necessita tratamento. A puberdade precoce GnRH-dependente patológica cursa com progressão dos caracteres puberais, aumento significativo da VC e avanço desproporcional da IO, determinando redução da estatura final prevista. 2) Quais os valores normais de LH e FSH? Com o advento de novas técnicas os valores do normal devem ser cuidadosamente interpretados. 3) Por que devemos tratar a PP? Devido à perda estatural e comprometimento psicossocial. 4) Todas as crianças com PP necessitam tratamento? Quem deve ser tratado? Apenas as crianças com PP que apresentam avanço significativo da IO e da VC com previsão de perda da estatura final e resposta puberal do LH. A etiologia do processo é investigada com a RM de crânio. Deve ser tratada com agonistas hiperativos do GnRH. Pode-se utilizar leuprolide ou triptorelina, na dose de 3,75mg IM, uma vez a cada 4 semanas. Habitualmente, obtém-se bom controle dos caracteres puberais. 5) Quais são os resultados do tratamento? Os resultados sobre a estatura final dependem do diagnóstico e tratamento precoces, preferencialmente antes dos 6 anos, e praticamente não existem efeitos colaterais importantes. 6) Quando associar o GH? Durante o tratamento com GnRHa, parte dos pacientes apresenta grande redução da VC e intenso comprometimento da previsão estatural. Nesta situação, a associação com GH pode ser considerada. (**Arq Bras Endocrinol Metab 2001;45/4:321-328**)

Unitermos: Puberdade precoce; Diagnóstico e tratamento; GnRH agonistas.

ABSTRACT

New criteria have been proposed for the diagnosis and treatment of patients with central precocious puberty (PP) (GnRH-dependent). In girls, breast and pubic hair development are occurring significantly earlier than previously suggested. Usually, the age limit to consider puberty as normal is 9 years for boys and 8 years for girls. Between ages 6 and 8 years, some girls show isolated telarche or pubarche with absent or slightly elevated growth velocity (GV) and bone age (BA). This represents a constitutional acceleration of growth and puberty, and when compared to familial target, it presents no influence on predicted final height. Long-term clinical follow-up is recommended, but usually no treatment is required. On the other hand, pathologic GnRH-dependent PP is associated to progressive pubertal manifestation, increased GV and accelerated bone maturation, with consequent negative impact on the final height. The age of clinical manifestation

**Osmar Monte
Carlos Alberto Longui
Luis Eduardo P. Calliari**

*Unidade de Endocrinologia Pediátrica,
Departamento de Pediatria,
Irmandade da Santa Casa de
Misericórdia de São Paulo,
São Paulo, SP.*

*Recebido em 13/03/01
Aceito em 20/03/01*

is variable, and in part dependent on the etiology. When starting between the ages 6 and 8 the puberty is rapidly progressive. The cause for early hypothalamic-pituitary activation should be investigated by cranial MR. GnRH-dependent PP is best treated with slow-release GnRH analogues (leuprolide or triptorelin). The initial recommended dose is 3.75mg IM, every four weeks. With this schedule, pubertal characteristics are efficiently controlled. The results on final height are influenced by the age of diagnosis and therapy, and the best outcome is observed when treatment begins before the age of 6. During GnRH therapy, some patients show intense decrease in GV and substantial reduction in predicted final height. In this condition, additional use of growth hormone should be considered. (Arq Bras Endocrinol Metab 2001;45/4:321-328)

Keywords: Precocious puberty; Diagnosis and treatment; GnRH agonists.

APUBERDADE PRECOCE REPRESENTA um grupo de doenças que abrange desde as variantes normais do crescimento (adrenarca precoce e telarca precoce) até condições cujo rápido diagnóstico e tratamento podem ser fatores decisivos para a sobrevivência da criança (tumor de células germinativas).

A necessidade de uma revisão crítica sobre o diagnóstico e tratamento da puberdade precoce (PP) é motivada por observações recentes de que a puberdade, considerada normal para a menina, pode ter início mais precoce do que antes suposto. Além disso, com a disponibilidade de ensaios laboratoriais mais sensíveis e o aparecimento de novos fármacos, alguns critérios de interpretação dos resultados dos exames laboratoriais usados para o diagnóstico de puberdade precoce, bem como o protocolo de tratamento, devem ser revistos.

Na PP GnRH-dependente, também denominada PP-central ou PP-verdadeira, o aparecimento dos sinais puberais é secundário à ativação hipotalâmico-hipofisária, sendo o mais frequente mecanismo desencadeador do desenvolvimento puberal precoce, tanto em condições normais quanto em situações patológicas. Em meninas, a reativação precoce dos pulsos de GnRH é idiopática em até 95% dos casos, enquanto, nos meninos, menos de 50% é de etiologia indeterminada. As anormalidades responsáveis pela puberdade GnRH-dependente incluem tumores hipotalâmicos (hamartomas, astrocitomas, neurofibromas), hidrocefalia, trauma crânio-encefálico, anóxia perinatal, quimioterapia e/ou radioterapia do SNC, síndromes convulsivas, infecções do SNC ou ainda maturação hipotalâmica secundária à exposição precoce aos esteróides sexuais endógenos ou exógenos.

Diversas características devem ser consideradas, tanto no diagnóstico diferencial das causas de precocidade puberal como na indicação do tratamento medicamentoso. Importantes revisões já foram publicadas abordando estes tópicos (1-3).

Frente a uma menina com desenvolvimento sexual precoce, o médico deve considerar algumas questões.

O que é o desenvolvimento puberal normal?

Como todo fenômeno biológico, o desenvolvimento puberal apresenta um espectro variável de início, bem como no seu ritmo evolutivo. Nos extremos do intervalo de normalidade encontram-se a aceleração constitucional do crescimento e puberdade (ACCP) e o retardo constitucional do crescimento e puberdade (RCCP). As crianças e adolescentes com ACCP, RCCP ou aquelas representativas da média da população geral, nascem com estaturas semelhantes e atingem sua estatura final geneticamente determinada. Porém, o crescimento e o desenvolvimento puberal ocorrem em ritmos diferentes, o que se caracteriza como uma variação tanto da época de início quanto da duração do fenômeno puberal (figura 1).

Critérios estabelecidos na década de 40 (4) e revisados na década de 60 (5) estabeleceram o limite de normalidade para o início puberal em 8 anos para as meninas e em 9 anos para os meninos.

A idade definida como normal 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. Portanto, existe 2,5% de meninas normais que iniciam a puberdade abaixo dos 8 anos de idade. Quando esta se instala entre 6 e 8 anos, deve ser considerada precoce ou estaria dentro da faixa da normalidade?

O início da puberdade na menina antes dos 8 anos é uma definição apropriada para puberdade precoce?

Existem controvérsias quanto à idade normal para o início puberal, pois tem sido descrito um subgrupo de crianças normais que iniciam a puberdade mais cedo, e que progridem lentamente ou apresentam involução dos sinais puberais, sem repercussão sobre a idade da menarca ou sobre a estatura final (6).

Recentemente, Herman-Giddnes e cols. (7) sugerem que o desenvolvimento puberal seja mais precoce que o anteriormente proposto. Nesse estudo, realizado em 65 clínicas localizadas nos subúrbios de vários estados norte-americanos, os autores avaliaram aproximadamente 17.000 meninas entre 3 e 12 anos. O estadiamento mamário foi realizado apenas por

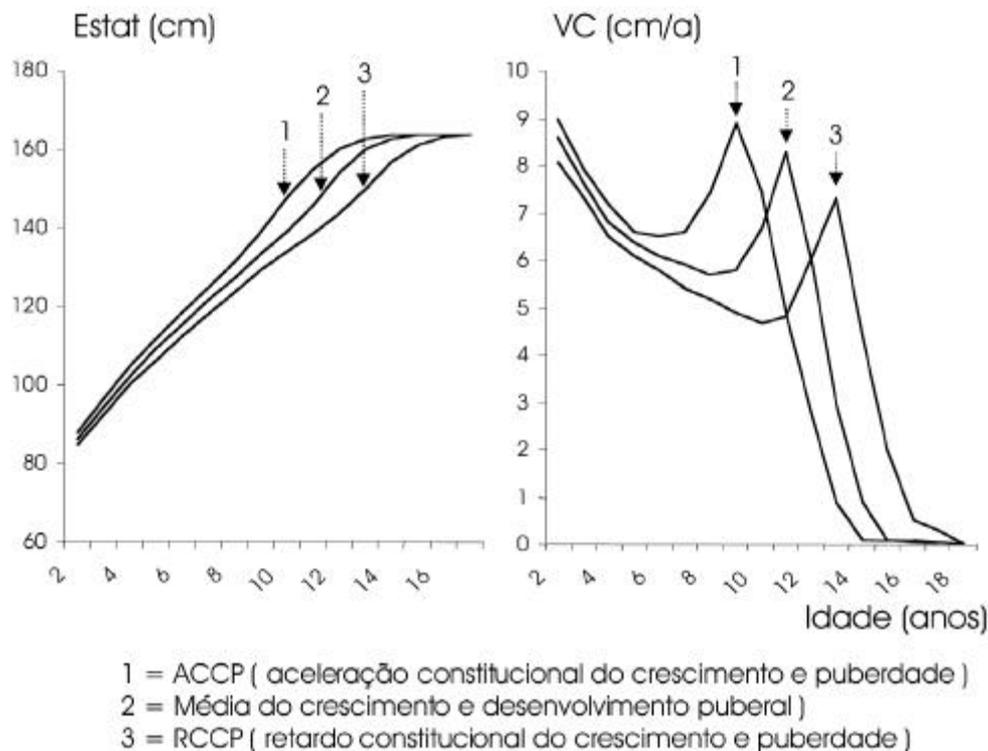


Figura 1. Variações normais do crescimento estatural do desenvolvimento puberal. (valores de estatura média correspondentes aos maturadores rápidos, médios e lentos, referido por Marshall e Tanner [5]).

inspeção (semelhante ao realizado por Tanner e cols). Quando comparados aos previamente descritos por Tanner, o estágio 2 para as mamas foi observado 1 ano mais cedo para meninas caucasianas e 2 anos mais cedo para as afro-americanas (figura 2) não sendo observada nenhuma mudança na idade média da menarca.

Importantes centros de Endocrinologia Pediátrica consideram ainda prematura a conclusão de que a puberdade normal tenha início mais precoce (8). Admite-se que grande parte das crianças avaliadas nesta idade limítrofe não necessita de tratamento, mas é enfatizada a associação da telarca ou pubarca precoces com futuras anormalidades endócrino-metabólicas, que necessitam de seguimento clínico longitudinal.

Embora não existam dados nacionais sobre este aspecto, em nossa experiência meninas com ascendência negra apresentam adrenarca prematura e pilificação pubiana precoce com maior freqüência, porém não observamos maior precocidade do desenvolvimento mamário neste grupo étnico.

Não existem evidências de que a antecipação puberal detectada no sexo feminino esteja também ocorrendo no sexo masculino. Nos meninos, o limite inferior considerado normal permanece aos 9 anos.

Adicionalmente, sinais puberais isolados (pubarca ou telarca) podem estar presentes em idade abaixo dos 8 anos, sem que haja associação com aumento significativo da velocidade de crescimento (VC) ou da idade óssea (IO), caracterizando variantes incompletas idiopáticas, como a adrenarca prematura e a telarca prematura. Estas situações não têm indicação de tratamento por não comprometerem a estatura final.

Embora pacientes com adrenarca prematura não tenham comprometimento da estatura final ou qualquer repercussão psicossocial, esta entidade deve alertar o médico para a investigação de outras anormalidades clínicas, como a forma tardia da hiperplasia adrenal congênita e a associação com resistência insulínica, a qual poderá, na vida adulta, fazer parte da síndrome plurimetabólica, quadro complexo que engloba o hirsutismo, obesidade, hipertensão arterial e o diabetes mellitus tipo 2 (9).

Por outro lado, boa parte das crianças que iniciam prematuramente a puberdade apresentam evidências de perda progressiva da estatura final prevista ou desajustes psicossociais. Neste grupo de pacientes, a idade cronológica de apresentação da doença é muito variável, há grande sobreposição com as crianças nor-

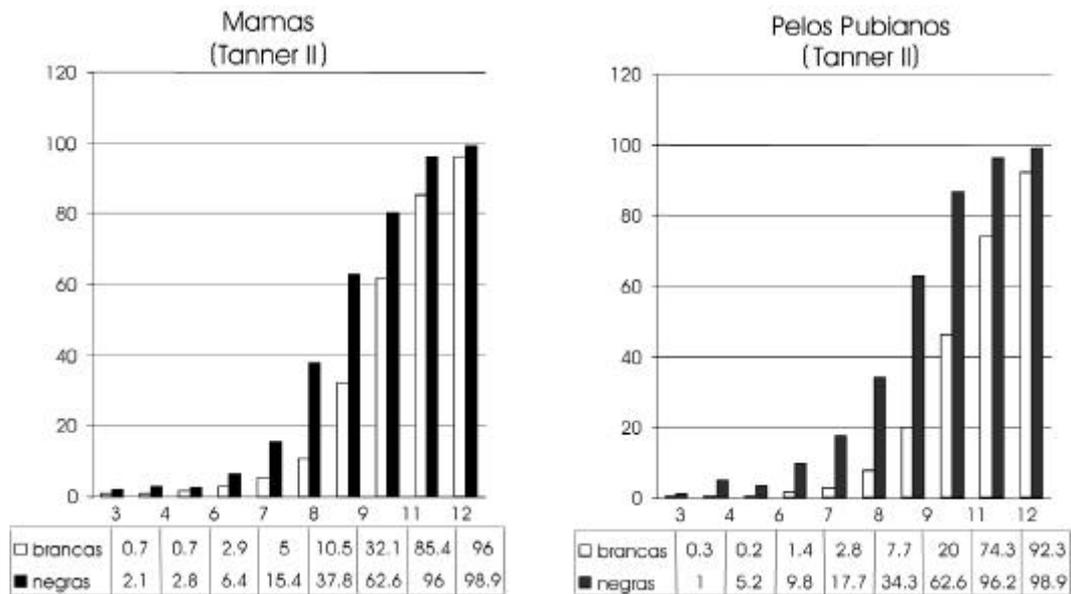


Figura 2. Porcentagem de meninas manifestando características puberais (mamas ou pêlos pubianos) de acordo com a idade cronológica e etnia. (valores percentuais médios referidos por Herman-Guiddens ME, et al [7]).

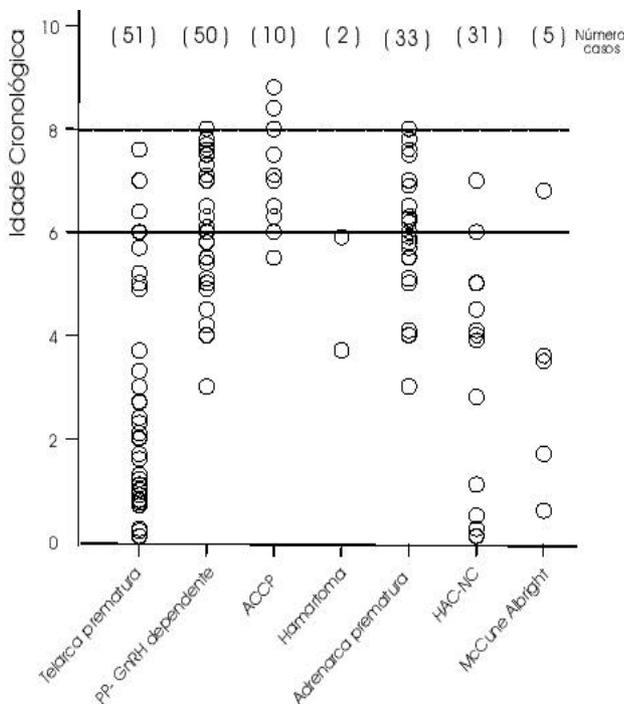


Figura 3. Idade cronológica de início das características puberais em 182 meninas em estados patológicos e em variantes normais de puberdade. (Dados de 1989 a 1999 da Unidade de Endocrinologia Pediátrica do Depto de Pediatria da Irmandade da Santa Casa de Misericórdia de São Paulo).

mais e aparentemente não tem se modificado no decorrer no tempo (figura 3).

Essas controvérsias criam uma situação muitas vezes difícil, na qual o diagnóstico da puberdade precoce é realizado em crianças normais, ou pode desvalorizar ou retardar a avaliação de crianças com puberdade precoce verdadeira, que seriam beneficiadas pelo tratamento clínico. Portanto, é necessário que se considere, nas meninas, uma idade intermediária (entre 6 e 8 anos), na qual a necessidade de investigação e o uso de medicamentos deva estar na dependência não apenas do simples aparecimento das mamas, mas da velocidade de progressão da puberdade e do potencial comprometimento da estatura final. A presença de sintomas específicos (doenças do SNC, doenças genéticas, etc), ou de repercussões psicossociais secundárias ao início puberal precoce, representam aspectos importantes na decisão de investigar ou tratar a paciente.

Qual a velocidade da maturação puberal?

O ritmo evolutivo dos sinais puberais é um aspecto extremamente importante do desenvolvimento puberal. Em média, o intervalo entre dois estágios puberais é de 1 ano, sendo que intervalos inferiores a 6 meses devem ser considerados anormais e podem indicar que a menina esteja com puberdade patológica.

Quando comparadas às crianças com RCCP, as crianças com ACCP desenvolvem a puberdade num período de tempo mais longo e apresentam VC maior durante o estirão puberal (10). Estes dados compensam possível prejuízo sobre a estatura final determinado pela antecipação constitucional da puberdade e avanço da idade óssea.

A maturação óssea compromete a estatura final?

Na apresentação inicial, a estatura da menina com puberdade precoce geralmente está acima do padrão familiar. Na ACCP, a VC é superior à média da população antes mesmo do início puberal e, como já citado, a amplitude do estirão também é maior. Nesta situação existe avanço proporcional da IO, além de uma estatura projetada adequada em relação ao percentil esperado para o padrão familiar, significando previsão normal da estatura final. No acompanhamento evolutivo da criança com ACCP, o avanço da IO permanece proporcional ao crescimento, com VC aumentada e manutenção da previsão de estatura final. Estes são os principais critérios para sua diferenciação com a puberdade precoce patológica. Na PPC, o avanço da IO é desproporcionalmente maior que o aumento da VC, promovendo fechamento prematuro da cartilagem de crescimento, o que determina perda da estatura final.

O método escolhido para a determinação da IO é de grande relevância. O método de Greulich-Pyle é simples e rápido, porém limitado por oferecer grande intervalo entre os padrões de idade. Este fato impossibilita a análise longitudinal comparativa entre a IC e o ritmo de progressão da IO. O método de escolha deve ser o de Tanner-Whitehouse (TW-20) para 20 núcleos das mãos e punhos (11,12).

Em condições ideais de avaliação, duas radiografias com intervalo mínimo de 6 meses devem ser examinadas pelo mesmo observador.

O que define o início da puberdade?

Mesmo tendo determinado a idade normal do início da puberdade, necessitamos definir qual o fator desencadeador do mesmo.

As alterações físicas da puberdade estão sob o controle do eixo hipotalâmico-hipofisário-gonadal, cuja atividade aumenta no início da puberdade, evidenciada pelo aumento do número e amplitude dos pulsos espontâneos de secreção das gonadotrofinas (LH e FSH), e também pelo incremento do pico de liberação do LH e FSH em resposta à estimulação pelo GnRH (13).

Quais as concentrações hormonais normais na pré-puberdade e na puberdade?

Tanto em condições basais quanto após estímulo com GnRH nativo ($75\mu\text{g}/\text{m}^2$, máximo de $100\mu\text{g}$ EV em bolo) as concentrações do LH e FSH são parcialmente superponíveis em crianças pré-púberes e púberes. Este fato limita a utilidade das determinações hormonais como método isolado a ser empregado no diagnóstico de puberdade precoce em um caso individual (2). Embora ineficazes no diagnóstico do início puberal, após o diagnóstico clínico de puberdade tais determinações hormonais são importantes no reconhecimento do mecanismo gerador do processo (central ou periférico).

Desta forma, a elevação significativa do LH (basal ou após GnRH) caracteriza a puberdade como de origem central ou GnRH-dependente, implicando que o eixo hipotalâmico-hipofisário-gonadal esteja ativado. Para que o aumento do LH seja considerado significativo, deve-se verificar o tipo de ensaio utilizado na sua quantificação. Nos antigos radioimunoensaios (RIE), nos quais eram empregados anticorpos policlonais, apenas elevações do LH superiores a $25\text{mU}/\text{mL}$ eram consideradas como diagnósticas de eixo ativado. Nos ensaios imunorradiométricos (IRME), tal limite foi estimado em $10\text{mU}/\text{mL}$. Ensaos utilizando o método imunofluorimétrico (IFME) apresentam valores de corte ainda mais baixos e diferentes para os dois sexos, sendo de $9,6\text{mU}/\text{mL}$ nos meninos e de $6,9\text{mU}/\text{mL}$ nas meninas. Devido à sua especificidade e alta sensibilidade, o IFME parece ser capaz de reconhecer o início da puberdade mesmo com medidas em condições basais, onde se observam valores de LH $> 0,6\text{mU}/\text{mL}$ (14). A relação LH/FSH > 1 também é mais freqüente em indivíduos púberes (15).

Quanto aos esteróides sexuais, a elevação persistente da testosterona em meninos (IFME $> 19\text{ng}/\text{dL}$; RIE $> 30\text{ng}/\text{dL}$) é um dado adicional bastante útil e freqüentemente associado a volume testicular 3cm^3 . Nas meninas, a quantificação do estradiol não identifica o início da puberdade. Algumas meninas apresentam concentrações plasmáticas de estradiol em nível puperal e outras em concentrações abaixo do limite de detecção do método. O DHEA-sulfato é um bom marcador do início da atividade adrenal, confirmando a adrenarca bioquímica e apresentando boa correlação com o início da pubarca, mas não possui qualquer valor preditivo sobre a maturação gonadal (gonadarca), não sendo, portanto, um exame útil na determinação do início puberal.

O que podemos esperar no diagnóstico por imagem?

Em geral, os métodos de investigação por imagem são de pouca utilidade para o diagnóstico da puberdade,

mas de grande importância na investigação da etiologia do processo. A ultra-sonografia pélvica e abdominal é um método simples, rápido e não invasivo na triagem inicial de cistos ou tumores gonadais e adrenais. O aumento do volume ovariano ou uterino é lento no início da puberdade e só se torna evidente numa fase mais tardia, quando o diagnóstico definitivo da puberdade já foi estabelecido pelo exame clínico. Adicionalmente, a presença de pequenos cistos ovarianos é comum em crianças pré-puberes (16).

A tomografia de alta resolução e especialmente a ressonância magnética têm papel fundamental na avaliação etiológica da puberdade precoce GnRH-dependente. A RM tem boa resolução para as regiões do SNC habitualmente envolvidas no mecanismo desencadeante da puberdade precoce central, como o hipotálamo, III e IV ventrículos e a região da pineal, podendo evidenciar anormalidades não visualizadas na tomografia convencional.

Por que devemos tratar a puberdade precoce?

São dois os principais problemas relacionados com o desenvolvimento puberal precoce: a baixa estatura e os possíveis distúrbios psicossociais que a criança pode apresentar.

O avanço desproporcional da maturação óssea, secundário ao efeito dos esteróides sexuais, determina o fechamento prematuro da cartilagem de crescimento e reduz a estatura final. Em idade adequada, o bloqueio da liberação das gonadotrofinas e conseqüente supressão da liberação dos esteróides gonadais é capaz de prevenir ou mesmo recuperar a perda da estatura.

Além disso, os esteróides gonadais são responsáveis pela progressão das características puberais e parte das mudanças do comportamento observadas durante esta fase. Apenas em um número reduzido de casos a necessidade de tratamento é determinada pela intensidade destas alterações psicossociais, visto que a maior parte dos pacientes não apresenta qualquer alteração comportamental no momento do diagnóstico ou ao final da adolescência (17).

O controle da progressão puberal pode reduzir o grau de ansiedade dos familiares e o risco de abuso sexual a que estas crianças estão sujeitas. Podem ainda atuar de maneira benéfica na fertilidade futura e na redução do risco de câncer de mama associado à menarca precoce (18).

Todas as crianças com puberdade precoce GnRH-dependente necessitam tratamento?

Os quadros de telarca precoce, que cursam sem pubarca, sem aceleração da maturação óssea, com VC e

previsão da estatura final normais, não requerem tratamento. A pubarca precoce sem outros sinais de puberdade também não requer tratamento. Sugere-se que haja um *continuum* da puberdade que vai desde a telarca precoce idiopática até a puberdade precoce verdadeira. Assim, Pescovitz e cols. (19) dividiram as meninas com sinais puberais precoces em 6 grupos: 1) telarca isolada e sem pubarca, aceleração do crescimento ou avanço da IO; 2) telarca e avanço da IO mas sem pubarca ou aceleração do crescimento; 3) telarca e pubarca mas sem avanço da IO e aceleração do crescimento; 4) telarca, aceleração do crescimento e avanço da IO mas sem pubarca; 5) telarca e pubarca e avanço da IO e/ou aceleração do crescimento; 6) telarca, pubarca, aceleração do crescimento e avanço da IO. Os grupos 1 e 2 tinham resposta de secreção predominante do FSH ao estímulo pelo GnRH. O grupo 6 tinha resposta predominante do LH e os grupos intermediários (3, 4 e 5) apresentavam respostas variáveis tanto do LH como do FSH ao estímulo pelo GnRH, sendo que algumas meninas tinham respostas predominantes do LH e outras do FSH.

O grupo de meninas descritas por Palmert e cols. (6), com puberdade precoce de evolução lenta ou não sustentada e que poderiam estar relacionadas aos grupos intermediários descritos acima por Pescovitz e cols., apresentava telarca e pubarca precoces. A maioria eram altas para a idade cronológica mas baixas para a IO, o que pressupõe baixa estatura final. Entretanto, todas apresentavam resposta pré-puberal ao teste de estímulo pelo GnRH e por isso não foram consideradas candidatas ao tratamento com GnRH-agonista, tendo o grupo atingido a estatura final compatível com a familiar e a idade da menarca foi de $11,0 \pm 0,4$ anos. A conclusão do autor foi que meninas com puberdade precoce de evolução lenta ou não sustentada não requerem tratamento.

Como visto, pelo espectro de apresentação, nem todas as meninas com sinais puberais precoces necessitam de tratamento.

Quem deve ser tratada?

Variáveis ou definições a serem analisadas: 1) idade do início da puberdade; 2) definição de “significante avanço da idade óssea”; 3) definição de “diminuição da previsão da estatura final” e 4) valor da resposta puberal do LH.

Como discutido no início desta revisão, a indicação de tratamento não deve estar vinculada apenas à idade de apresentação dos sinais puberais, mas também à rapidez de sua progressão com previsão de perda da estatura final. Nestes casos, a investigação e o tratamen-

to devem ser instituídos o mais breve possível. Vários estudos correlacionam a eficiência terapêutica à menor idade de manifestação e de tratamento da puberdade precoce, em especial antes dos 5 a 6 anos de idade (20). O tratamento de meninas com puberdade rapidamente progressiva, porém de início entre 8 e 10 anos, não mostra qualquer benefício sobre a estatura final (21).

Portanto devem ser tratadas as crianças com sinais de desenvolvimento puberal precoce, com significativo avanço da IO e aumento da VC, com diminuição da previsão da estatura final e com resposta de secreção puberal do LH ao estímulo pelo GnRH.

Qual é o melhor tratamento?

O acetato de medroxiprogesterona e o acetato de ciproterona foram utilizados durante muitos anos no controle da progressão dos caracteres sexuais em pacientes com puberdade precoce. Porém, a presença de vários efeitos colaterais e a baixa efetividade em bloquear ou recuperar a perda estatural fez com que estes fármacos não sejam mais empregados nesta situação.

O tratamento de pacientes com puberdade precoce GnRH-dependente utiliza análogos agonistas hiperativos do GnRH (GnRHa). Estes fármacos causam estímulo inicial de poucos dias, seguido de supressão mantida da secreção de gonadotrofinas. Isto ocorre inicialmente por uma redução do número de receptores do GnRH (*down-regulation*) nos gonadotrofos hipofisários, seguida da dessensibilização dos receptores por desacoplamento do sinal de transdução intracelular (22). A redução da atividade gonadotrófica se deve à menor produção da subunidade β do LH, que ocorre em concomitância com a elevação da subunidade α do LH durante o tratamento com o GnRHa (23).

Embora sejam disponíveis no mercado apresentações para uso nasal e subcutâneo diário, os GnRHa de liberação lenta (*depot*) para uso intramuscular ou implante subcutâneo podem ser aplicados a cada 4 semanas, permitindo maior adesão e efetividade ao tratamento. Devem ser empregados na dose inicial de

3,75mg, aplicada uma vez a cada 4 semanas. Em nossa experiência, raramente é necessário para a supressão da puberdade o uso do GnRHa com intervalo de apenas 3 semanas. Formulações contendo o triplo da dose têm sido usadas em aplicações a cada 3 meses no tratamento do câncer de próstata e parecem ser eficazes nas crianças com puberdade precoce, com resultados semelhantes ao uso clássico mensal (24). A tabela 1 resume as principais características dos GnRHa *depot* disponíveis em nosso meio.

O objetivo do tratamento tem sido o de manter completamente suprimida a liberação das gonadotrofinas. Isto pode ser confirmado pela realização do teste do GnRH precedendo a aplicação do GnRHa ou pela simples determinação das gonadotrofinas 2 horas após a aplicação GnRHa. Embora ainda haja certa discussão a respeito do impacto desta supressão excessiva sobre o crescimento estatural ou sobre o pico de massa óssea, os estudos não têm demonstrado qualquer repercussão negativa definitiva. O estímulo permanente dos agonistas sobre os gonadotrofos não parece exercer ação proliferativa sobre o tecido hipofisário, não estando habitualmente associado ao aparecimento de adenomas hipofisários.

Uma vez estabelecido o diagnóstico de puberdade precoce GnRH-dependente, o início do tratamento deve ser imediato evitando-se assim maior perda ou mesmo permitindo a recuperação da estatura final. A recuperação ou certo ganho na estatura final das pacientes tratadas com GnRHa tem sido correlacionada, entre vários fatores, à IO e estatura no momento da suspensão do tratamento. A maior parte dos autores sugere que os melhores resultados são obtidos com a suspensão do GnRHa entre os 12 e 12,5 anos de IO na menina (25) e entre os 13 e 13,5 anos de IO no menino (26).

Quais são os resultados com o uso de GnRHa?

Existe um consenso de que os GnRHa determinam a parada da progressão ou mesmo a involução da maior

Tabela 1. Agonistas hiperativos do GnRH (GnRHa) de liberação lenta (depot).

Características	Lupron® (leuprolide)	Neo-decapeptyl® (triptorelina)	Zoladex® (gozorelina)
Potência (*)	20	35	150
Afinidade ao receptor	12	10	
Ligação protéica	20	27	
Dose (μ g/kg/mês)	150 - 300	60	
Via de administração	IM	IM	SC - implante
Apresentações (mg/fr)	3,75 / 7,5 / 11,25	3,75	3,6

(*) Relativa ao GnRH nativo

parte dos sinais puberais de pacientes com puberdade precoce. Porém, a experiência dos diversos grupos quanto à eficiência do tratamento na recuperação da perda estatural é bastante discrepante (27-32). Diferenças nos resultados observados devem-se a variações das características de cada casuística, diferentes critérios de diagnóstico, idade de início e duração do tratamento, tipo de análogo empregado e variável critério para a suspensão do tratamento. Apenas parte dos estudos comparam a estatura final obtida com a estatura-alvo familiar.

De forma geral, admite-se que o tratamento com GnRHa, indicado nos casos com aceleração desproporcional da IO e perda da estatura final prevista, seja capaz de impedir a progressão da perda e mesmo de produzir ganho na estatura final. Os melhores resultados foram obtidos em meninas com IC inferior a 6 anos, com maior avanço da IO e tratadas até que a IO tenha atingido por volta de 12 anos.

A estatura final observada é geralmente 4 a 7cm maior que a estatura prevista no início do tratamento, porém 5 a 7cm abaixo do padrão familiar e usualmente abaixo da média normal para a população geral (33).

Existem efeitos colaterais com o uso do GnRH a longo prazo?

Estudos prospectivos avaliando pacientes com puberdade precoce antes e ao término do tratamento, bem como ao final do crescimento, têm demonstrado não haver qualquer impacto significativo da terapêutica sobre a proporção entre os segmentos inferior e superior, assim como sobre o pico de massa óssea (34). Apesar disso, alguns autores encontraram uma tendência à redução da densidade mineral óssea durante o tratamento com GnRH, a qual pode ser prevenida pela suplementação oral com 1g de gluconato e carbonato de cálcio (35).

Não existem evidências de anormalidade evolutivas do eixo hipotalâmico-hipofisário-gonadal após a suspensão do tratamento com GnRH. O aumento do volume ovariano foi observado em algumas pacientes com hamartoma hipotalâmico (36). A menstruação é reiniciada rapidamente (6 a 12 meses) em pacientes que já haviam tido a menarca antes do tratamento. Nos casos sem menarca prévia, o intervalo entre a suspensão do tratamento e o primeiro episódio menstrual é extremamente variável. Não há descrição de efeitos negativos do GnRH sobre a fertilidade e nos poucos relatos disponíveis, o fármaco parece ser seguro aos descendentes das pacientes tratadas (37).

Obesidade, definida como IMC > p95 para a idade e sexo, foi descrita em 22% das meninas ao final

do tratamento com GnRHa, sendo que 86% das mesmas já eram obesas antes do início do tratamento. Nos meninos, a prevalência de obesidade foi de 31% ao final do tratamento, sendo 71% destes já obesos previamente. Não houve piora do grau de obesidade durante o uso do análogo (38). Outros autores sugerem ganho predominante da massa gorda em relação à massa magra, quando os pacientes tratados com GnRHa são comparados a controles normais ajustados para o estágio puberal (39).

São escassos os relatos sobre efeitos adversos durante o uso dos GnRHa (40). Podem ocorrer alterações locais como eritema, enduração e abscesso, provavelmente relacionados ao veículo contendo ácidos lático e glicólico, que acabam por interferir na absorção do medicamento. Efeitos sistêmicos transitórios também são observados e incluem cefaléia, ondas de calor e depressão (41), que podem ser devidos à redução brusca da concentração dos esteróides sexuais ou à elevação inicial das gonadotrofinas, de forma semelhante ao que ocorre próximo à menopausa. A presença de convulsões foi descrita com mais frequência em pacientes com hamartomas tratados com GnRHa (36), porém não há outros relatos de que este seja um efeito direto da medicação, mas sim de que se deva à predisposição deste grupo de pacientes.

Quando associar o uso do GH?

A diminuição da VC é um efeito esperado com o uso do GnRHa, porém o grau de redução pode ser muito intenso em alguns casos, impedindo a adequada recuperação estatural durante o tratamento. A estatura final pode ainda ficar muito abaixo da estimada pois os métodos de previsão geralmente a superestimam, de forma que, após a suspensão do tratamento, existe rápida maturação óssea não acompanhada da correspondente aceleração da VC, o que distorce o padrão de crescimento inicialmente previsto.

Têm sido descritas anormalidades da secreção do GH, IGF-1 e IGFBP-3 em pacientes com puberdade precoce, tanto antes quanto durante o tratamento com GnRHa (42,43). Durante o tratamento, crianças com VC < 4cm/ano apresentam menor secreção noturna do GH e reduzido pico de secreção durante testes farmacológicos (44). A redução do IGF-1 e concomitante elevação da IGFBP-3 podem reduzir a fração biologicamente ativa do IGF-1 e estar relacionado à baixa VC. Muito mais que a um efeito direto do tratamento com GnRHa, a redução da concentração de GH tem sido correlacionada ao aumento do IMC (45).

Pacientes com VC lenta durante o uso do GnRHa podem ser tratados com a associação de GH

(0,1 a 0,15UI/kg/dia) e habitualmente duplicam a VC sem aumento significativo do ritmo de maturação óssea. O ganho médio na estura final foi de 13,6cm no grupo tratado com a combinação GnRHa + GH (0,15UI/kg/dia) e de 6cm no grupo tratado apenas com o GnRHa (46). São necessários mais estudos para que se defina com melhor clareza o grupo de pacientes que deva ser tratado com esta associação de fármacos.

Conclusões

A definição de puberdade precoce deve ser revista: a) qual é a idade normal do início da puberdade? b) quais os valores considerados normais para as gonadotrofinas, em condições basais e após o estímulo pelo GnRH, para se caracterizar o início da puberdade?

Nem todas as crianças com “aparente” puberdade precoce necessitam de tratamento, especialmente as meninas com puberdade precoce de evolução lenta ou com puberdade precoce não sustentada.

Casos duvidosos com idade cronológica entre 6 e 8 anos, discreto avanço da idade óssea e previsão da estatura final próximo ao padrão familiar irão se beneficiar com o tratamento? Ainda não temos uma resposta satisfatória. As pacientes devem ser cuidadosamente seguidas considerando-se a velocidade da progressão dos sinais puberais, o ritmo do avanço da idade óssea e do crescimento, se está havendo perda da estatura final e o valor do LH após estímulo pelo GnRH. Apenas com a análise cuidadosa desses dados iremos optar ou não pelo tratamento medicamentoso com o GnRH-agonista.

REFERÊNCIAS

- Kaplowitz PB, Oberfield SE, et al. Reexamination of the age limit for defining when puberty is precocious in girls in the United States: implications for evaluation and treatment. *Pediatrics* 1999;104:936-41.
- Klein KO. Precocious puberty: who has it? Who should be treated? *J Clin Endocrinol Metab* 1999;84:411-4.
- Lee P. Central precocious puberty: an overview of diagnosis, treatment, and outcome. *Endocrinol Metab Clin North Am* 1999;28:901-18.
- Reynolds EL, Wine JV. Individual difference in physical changes associated with adolescence in girls. *Am J Dis Child* 1948;75:329-50.
- Marshall WA, Tanner JM. Variations in the pattern of pubertal changes in girls. *Arch Dis Child* 1969;44:291-303.
- Palmert MR, Malin HV, Boepple PA. Unsustained or slowly progressive puberty in young girls: initial presentation and long-term follow-up of 20 untreated patients. *J Clin Endocrinol Metab* 1999;84:415-23.
- Herman-Giddens ME, Slora EJ, Wasserman RC, Bourdony CJ, Bhapkar MV, Koch GG, et al. Secondary sexual characteristics and menses in young girls seen in office practice: a study from the Pediatric Research in Office Settings network. *Pediatrics* 1997;99:505-12.
- Rosenfield RL, Bachrach L, Chernauek S, Gertner JM, Gottschalk M, Hardin DS, et al. Current age of onset of puberty. *Pediatrics* 2000;106:662-5.
- Pathomvanich A, Merke D, Chrousos GP. Early puberty: a cautionary tale. *Pediatrics* 2000;105:115-6.
- Marti-Henneberg C, Vizmanos B. The duration of puberty in girls is related to the timing of its onset. *J Pediatr* 1997;131:618-21.
- Longui CA. Determinação da idade óssea e previsão da estatura final. In: Monte O, Longui CA, Calliari LEP, eds. *Endocrinologia para o Pediatra*, 2 ed, Vol. 1. Rio de Janeiro: Atheneu, 1998:24-47.
- Longui CA. A determinação da idade óssea na avaliação do crescimento. *Temas de Pediatria - Nestlé* 1996;1:1-26.
- Oerter KE, Uriarte MM, Rose SR, Barnes KM, Cutler GB Jr. Gonadotropin secretory dynamics during puberty in normal girls and boys. *J Clin Endocrinol Metab* 1990;71:1251-8.
- Brito VN, Batista MC, Borges MF, Latrônico AC, Kohek MBF, Thirone ACP, et al. Diagnostic value of fluorometric assays in the evaluation of precocious puberty. *J Clin Endocrinol Metab* 1999;84:3539-44.
- Neely EK, Hintz RL, Wilson DM. Normal ranges for immunochemiluminometric gonadotropin assays. *J Pediatr* 1995;127:40-6.
- Cohen HL, Eisenberg ME, Haller JO. Ovarian cysts are common in premenarchal girls: a sonographic study of 101 children 2-12 years old. *AJR* 1992;159:89-92.
- Ehrhardt AA, Meyer-Bahlburg HF. Idiopathic precocious puberty in girls: long-term effects on adolescent behavior. *Acta Endocrinol (Copenh) suppl* 1986;279:244-53.
- Grumbach MM. True precocious puberty. In: Kreiger DT, Bardin CW, editors. *Current Therapy in Endocrinology and Metabolism*. Toronto: BG Decker, 1985:4-8.
- Pescovitz OH, Hench KD, Barnes KM, Loriaux DL, Cutler GB Jr. Premature thelarche and central precocious puberty: the relationship between clinical presentation and the gonadotropin response to luteinizing hormone-releasing hormone. *J Clin Endocrinol Metab* 1988;67:474-9.
- Paul D, Conte FA, Grumbach MM, Kaplan SL. Long-term effect of gonadotropin-releasing hormone agonist therapy on final and near-final height in 26 children with true precocious puberty treated at a median age of less than 5 years. *J Clin Endocrinol Metab* 1995;80:546-51.
- Bouvattier C, Coste J, Rodrigue D, Teinturier C, Carel JC, Chaussain JL, et al. Lack of effect of GnRH agonists on final height in girls with advanced puberty: a randomized long-term pilot study. *J Clin Endocrinol Metab* 1999;84:3575-8.
- Sealfon SC, Weinstein J, Milar RP. Molecular mechanisms of ligand interaction with the gonadotropin-releasing hormone receptor. *Endocr Rev* 1997;18:180-205.

23. Lahlou N, Carel JC, Chaussain JL, Roger M. Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of GnRH agonists: clinical implications in Pediatrics. **J Pediatr Endocrinol Metab** 2000;13:723-37.
24. Bouchot O, Soret JY, Jacqmin D, Lahlou N, Roger M, Blumberg J. Three-month sustained release form of triptorelin in patients with advanced prostatic adenocarcinoma: results of an open pharmacodynamic and pharmacokinetic multicenter study. **Horm Res** 1998;50:89-93.
25. Antoniazzi F, Arrigo T, Cisternino M, Galluzzi F, Bertelloni S, Pasquino A, et al. End results in central precocious puberty with GnRH analog treatment: the data of the Italian study group for physiopathology of puberty. **J Pediatr Endocrinol Metab** 2000;13:773-80.
26. Rizzo V, De Sanctis V, Corrias A, Fortini M, Galluzzi F, Bertelloni S, et al. Factors influencing final/near-final height in 12 boys with central precocious puberty treated with gonadotrophin-releasing hormone agonists. **J Pediatr Endocrinol Metab** 2000;13:781-6.
27. Oerter KE, Manasco P, Barnes KM, Jones J, Hill S, Cutler Jr GB. Adult height in precocious puberty after long-term treatment with deslorelin. **J Clin Endocrinol Metab** 1991;73:1235-40.
28. Oostdijk W, Rikken B, Schreuder S. Final height in central precocious puberty after long term treatment with a slow release GnRH agonist. **Arch Dis Child** 1996;75:292-7.
29. Mul D, Oostdijk W, Otten BJ, Rouwé C, Jansen M, Delemarre-van de Waal HA, et al. Final height after gonadotrophin releasing hormone agonist treatment for central precocious puberty: the dutch experience. **J Pediatr Endocrinol Metab** 2000;13:765-72.
30. Arrigo T, Cisternino M, Galluzzi F, Bertelloni S, Pasquino AM, Antoniazzi F, et al. When to stop GnRH analog therapy: the experience of the Italian study group for physiopathology of puberty. **J Pediatr Endocrinol Metab** 2000;13:759-64.
31. Micillo M, Salerno M, Officioso A, Perna E, Gasparini N, Pisaturo L, et al. Near final height after GnRH agonist treatment in central precocious puberty. **J Pediatr Endocrinol Metab** 2000;13:787-90.
32. Carel JC, Roger M, ISPAS S, Tondu F, Lahlou N, Blumberg J, et al. Final Height after long-term treatment with triptorelin slow release for central precocious puberty: importance of staturel growth after interruption of treatment. **J Clin Endocrinol Metab** 1999;84:1973-8.
33. Walvoord EC, Pescovitz OH. Combined use of growth hormone and gonadotropin-releasing hormone analogues in precocious puberty: theoretic and practical considerations. **Pediatrics** 1999;104:1010-4.
34. Heger S, Partsch CJ, Sippell WG. Long-term outcome after depot gonadotropin-releasing hormone agonist treatment of central precocious puberty: final height, body proportions, body composition, bone mineral density, and reproductive function. **J Clin Endocrinol Metab** 1999;84:4583-90.
35. Antoniazzi F, Bertoldo F, Lauriola S, Sirpresi S, Gasperi E, Zamboni G, et al. Prevention of bone demineralization by calcium supplementation in precocious puberty during gonadotropin-releasing hormone agonist treatment. **J Clin Endocrinol Metab** 1999;84:1992-6.
36. Feuillan PP, Jones JV, Barnes K, Oerter-Klein K, Cutler Jr GB. Reproductive axis after discontinuation of gonadotropin-releasing hormone analog treatment of girls with precocious puberty: long term follow-up comparing girls with hypothalamic hamartoma to those with idiopathic precocious puberty. **J Clin Endocrinol Metab** 1999;84:44-9.
37. Shankar RR, Pescowitz OH. Precocious puberty. **Adv Endocrinol Metab** 1995;6:707-10.
38. Palmert MR, Mansfield J, Crowley Jr WF, Crigler JF, Crawford JD, Boepple PA. Is obesity an outcome of gonadotropin-releasing hormone agonist administration? Analysis of growth and body composition in 110 patients with central precocious puberty. **J Clin Endocrinol Metab** 1999;84:4480-8.
39. Chiumello G, Brambilla P, Guarnieri MP, Russo G, Manzoni P, Sgaramella P. Precocious puberty and body composition: effects of GnRH analog treatment. **J Pediatr Endocrinol Metab** 2000;13:791-4.
40. Tonini G, Lazzerini M. Side effects of GnRH analogue treatment in childhood. **J Pediatr Endocrinol Metab** 2000;13:795-803.
41. Warnock JK, Bundren JC. Sertraline in the treatment of depression associated with gonadotropin-releasing hormone agonist therapy. **Biol Psychiatry** 1998;43:464-5.
42. Mansfield MJ, Rudlin CR, Crigler JF. Changes in growth and serum growth hormone and plasma somatomedin-C levels during suppression of gonadal sex steroid secretion in girls with central precocious puberty. **J Clin Endocrinol Metab** 1988;66:3-9.
43. DiMartino-Nardi J, Wu R, Varner R, Wong WLT, Saenger P. The effect of luteinizing hormone-releasing hormone analog for central precocious puberty on growth hormone (GH) and GH-binding protein. **J Clin Endocrinol Metab** 1994;78:664-8.
44. Saggese G, Pasquino AM, Bertelloni S. Effect of combined treatment with gonadotropin releasing hormone analogue and growth hormone in patients with central precocious puberty who had subnormal growth velocity and impaired height prognosis. **Acta Paediatr** 1995;84:299-304.
45. Kamp GA, Manasco PK, Barnes KM. Low growth hormone levels are related to increased body mass index and do not reflect impaired growth in luteinizing hormone-releasing hormone agonist-treated children with precocious puberty. **J Clin Endocrinol Metab** 1991;72:301-7.
46. Pasquino AM, Pucarelli I, Segni M, Matrunola M, Cerrone F. Adult height in girls with central precocious puberty treated with gonadotropin-releasing hormone analogues and growth hormone. **J Clin Endocrinol Metab** 1999;84:449-52.

Endereço para correspondência:

Osmar Monte
Rua Ceará, 247 - Apto. 71
01243-010 - São Paulo - SP