

# BMJ Best Practice

## Puberdade precoce

A informação clínica correta e disponível exatamente onde é necessária



# Tabela de Conteúdos

<b>Resumo</b>	<b>3</b>
<b>Fundamentos</b>	<b>4</b>
Definição	4
Epidemiologia	4
Etiologia	4
Fisiopatologia	6
Classificação	7
<b>Prevenção</b>	<b>8</b>
Rastreamento	8
<b>Diagnóstico</b>	<b>9</b>
Caso clínico	9
Abordagem passo a passo do diagnóstico	9
Fatores de risco	15
Anamnese e exame físico	17
Exames diagnóstico	20
Diagnóstico diferencial	23
<b>Tratamento</b>	<b>26</b>
Abordagem passo a passo do tratamento	26
Visão geral do tratamento	29
Opções de tratamento	30
<b>Acompanhamento</b>	<b>39</b>
Recomendações	39
Complicações	39
Prognóstico	40
<b>Diretrizes</b>	<b>41</b>
Diretrizes de diagnóstico	41
Diretrizes de tratamento	41
<b>Recursos online</b>	<b>42</b>
<b>Referências</b>	<b>43</b>
<b>Imagens</b>	<b>48</b>
<b>Aviso legal</b>	<b>57</b>

## Resumo

- ◇ Deverá ser considerada quando características sexuais secundárias aparecerem antes dos 8 anos de idade, em meninas, e dos 9 anos de idade, em meninos.
- ◇ Resulta em desenvolvimento esquelético acelerado com redução da altura do adulto, podendo ter impacto psicossocial.
- ◇ Existem duas formas: a dependente de gonadotrofinas (PPDG; causada pela ativação prematura do eixo hipotálamo-hipófise-gonadal) e a independente de gonadotrofinas (PPIG; causada por secreção autônoma de esteroides sexuais).
- ◇ A história deve ser conduzida dependendo de a puberdade ser congruente ou incongruente (ou seja, o padrão da alteração endócrina ser igual ao da puberdade normal ou não).
- ◇ O tratamento da PPDG é geralmente simples, com agonistas do hormônio liberador de gonadotrofina.
- ◇ A PPIG é mais difícil de tratar, podendo requerer cetoconazol ou inibidores da aromatase e antiandrogênios.
- ◇ O tratamento deverá ser interrompido quando o paciente atingir uma idade puberal aceitável.

## Definição

A puberdade é um intervalo caracterizado pela aquisição das características sexuais secundárias, crescimento linear acelerado, aumento da secreção dos hormônios sexuais, maturação das gônadas (testículos em meninos e ovários em meninas) e potencial de reprodução. Em geral, ela se completa em 2 a 5 anos. Puberdade precoce deve ser considerada quando características sexuais secundárias aparecerem antes dos 8 anos de idade em meninas, e dos 9 anos de idade em meninos.[1] [2] Ela também resulta em desenvolvimento esquelético acelerado com redução da altura do adulto.

## Epidemiologia

A prevalência da puberdade precoce é difícil de estimar, mas foi relatada em 1 a 5000 crianças.[3] A puberdade precoce dependente de gonadotrofinas (PPDG), ou puberdade precoce central, afeta 10 vezes mais meninas que meninos.[3] [4] [5] Isso pode decorrer do fato de que a ativação feminina do eixo hipotálamo-hipófise-gonadal requer uma dose mais baixa do hormônio liberador de gonadotrofina (GnRH).[6] Nos EUA, o número de meninas diagnosticadas com puberdade precoce está aumentando.[3]

Diversos fatores afetam a idade de início da puberdade, embora ela siga primariamente um padrão familiar. Há uma semelhança conhecida na idade de início da puberdade de meninas e suas mães, principalmente na idade da menarca. No entanto, o processo pode ser influenciado por fatores ambientais, etnia e doença crônica.

Tendências seculares demonstram que, em meninas, a idade da menarca diminuiu consideravelmente no século passado, especialmente em países ocidentais,[7] [8] embora não tenha havido mudanças nos últimos 40 anos. Estudos recentes na Holanda mostraram uma redução na idade de início da puberdade.[9] Há poucas evidências sugerindo alteração na idade de início da puberdade em meninos com o decorrer do tempo,[10] [11] embora isso possa ser decorrente do fato de que o início e a conclusão dessa fase em meninos não são tão bem-definidos e documentados como a menarca em meninas.

Meninas negras entram na puberdade mais cedo (menarca com idade média de 12.2 anos) em comparação a meninas brancas (média de 12.9 anos).[12] A idade média da menarca diminuiu 3 meses em meninas brancas, em comparação a 5.5 meses em meninas negras, entre 1960 e 1990, nos EUA.[12]

Um melhor nível socioeconômico, cuidados de saúde, nutrição e migração também podem influenciar a predisposição genética e tendências seculares. A frequência de obesidade em crianças dobrou desde 1980;[13] a obesidade moderada está associada à menarca mais cedo.[8] [14] Agentes estrogênicos em cosméticos e produtos alimentares também foram implicados como causas de uma idade puberal precoce; "epidemias" de telarca precoce em algumas regiões podem estar associadas à exposição ambiental a estrogênios.[15]

## Etiologia

As causas podem ser divididas em centrais ou dependentes de gonadotrofinas, em que ocorre a ativação prematura do eixo hipotálamo-hipófise-gonadal; e decorrentes de ativação prematura dos ovários, testículos ou glândulas adrenais, independentemente da secreção de gonadotrofinas (puberdade precoce independente de gonadotrofinas [PPIG]).

Puberdade precoce dependente de gonadotrofinas (PPDG)

- Idiopática: causa mais comum em pacientes do sexo feminino (90%), mas rara no sexo masculino (inferior a 10%).[3]
- Neoplasias do cérebro, como gliomas do nervo óptico (por exemplo, em associação à neurofibromatose),[16] [17] craniofaringiomas ou hamartomas. Os hamartomas do túber cinéreo são tumores congênitos compostos por uma massa heterotópica com presença de neurônios secretores de hormônio liberador de gonadotrofina (GnRH), estão comumente associados à PPDG e geralmente ocorrem antes dos 3 anos de idade, especialmente em pacientes do sexo masculino. Outros tumores incluem astrocitomas, ependimomas e tumores pineais.
- Radioterapia craniana.
- Quadros neurológicos incapacitantes, como hidrocefalia, paralisia cerebral ou pós-infecção, como meningite ou encefalite
- Traumatismo cranioencefálico pós-traumático.
- Mutações com ganho de função no GPR54, um receptor acoplado à proteína G que é um ligante de kisspeptina, pode causar a PPDG.[18] A interação entre o GPR54 e a kisspeptina é necessária para a função do GnRH.
- Anomalias na linha média do prosencéfalo, como holoprosencefalia ou displasia septo-ótica.[19]
- Associação com adoção de crianças[20] [21] e abuso sexual.[22]

#### Puberdade precoce independente de gonadotrofinas (PPIG)

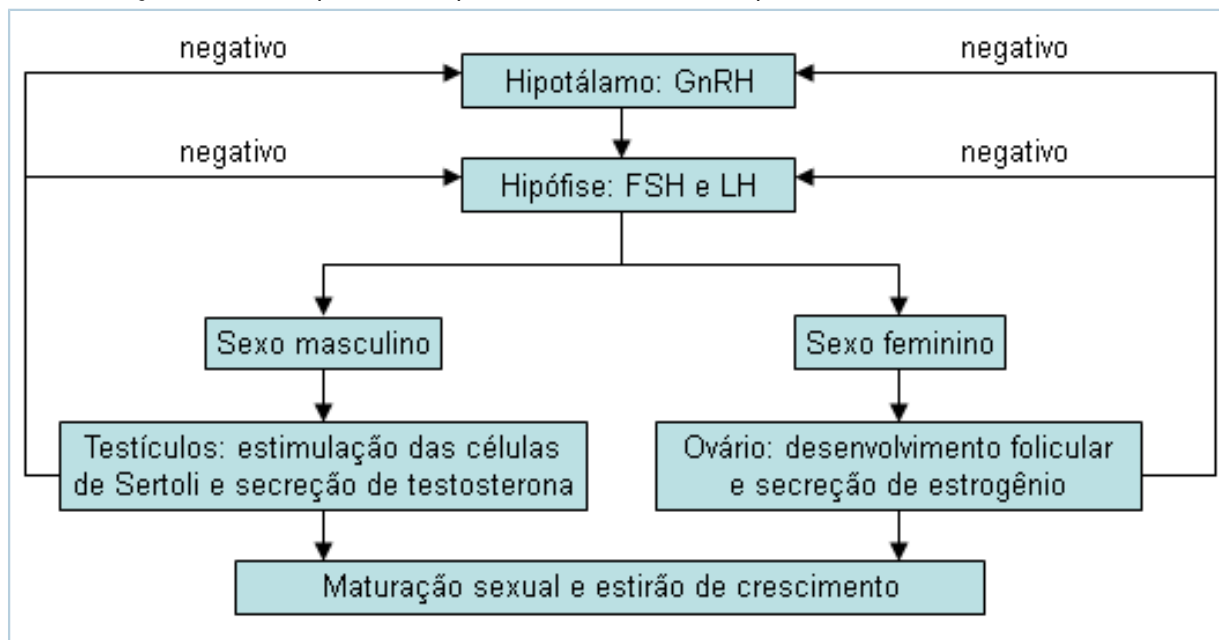
- Causas ovarianas: cistos foliculares do ovário, tumores de células granulosas, tumores de células de Leydig e gonadoblastoma.
- Causas testiculares: tumores de células de Leydig e um defeito na função do receptor do hormônio luteinizante (LH) (testotoxicose ou PPIG familiar). Este é causado por uma mutação de ativação no gene do receptor de LH.
- Causas adrenais: a hiperplasia adrenal congênita (HAC) por deficiência da 21-hidroxilase em pacientes do sexo masculino resulta na PPIG. O quadro clínico da HAC, em pacientes do sexo feminino, inclui sinais de virilização (por exemplo, pelos pubianos e axilares e clitoromegalia) e ausência de desenvolvimento das mamas. Outras causas adrenais incluem síndrome de Cushing e tumor adrenal virilizante.
- A síndrome de McCune-Albright (SMA) é uma condição esporádica causada por uma mutação de sentido incorreto e ativação somática. Essa mutação ocorre no gene codificador a subunidade alfa da proteína G, que estimula a produção da adenosina monofosfato cíclico (AMPc). Ela resulta na tríade clássica da PPIG, manchas de cor café-com-leite e displasias fibrosas do osso. A puberdade precoce decorrente de SMA é muito mais comum em meninas que meninos. O hiperfuncionamento autônomo geralmente envolve os ovários, mas há também o comprometimento endócrino, que abrange a tireoide (tireotoxicose), as glândulas adrenais (síndrome de Cushing), a hipófise (gigantismo/ acromegalia ou hiperprolactinemia) e as glândulas paratireoides (hiperparatireoidismo).  
[Fig-1]
- A exposição a hormônios exógenos, como os presentes em pílulas contraceptivas ou géis de testosterona, pode ser responsável pelo desenvolvimento puberal precoce em alguns pacientes. Agentes estrogênicos em cosméticos e produtos alimentares também foram implicados como causas da uma idade puberal precoce; "epidemias" de telarca (desenvolvimento isolado das mamas) precoce em algumas regiões podem estar associadas à exposição ambiental a estrogênios.[15]
- Tumores de células germinativas secretores de gonadotrofina coriônica humana (hCG) são uma causa rara.[23] Eles podem ocorrer nas gônadas, cérebro (geralmente na região pineal), fígado, retroperitônio e mediastino posterior.

## Fisiopatologia

Um aumento noturno da amplitude e pulsatilidade da secreção do hormônio liberador de gonadotropina (GnRH) do hipotálamo é a primeira alteração evidente da puberdade.[24] A liberação de GnRH é o determinante predominante da entrada na puberdade e de sua progressão. Ela tem um período de quiescência aproximado dos 2 aos 8 ou 9 anos de idade. A função normal do GnRH depende da interação entre a kisspeptina e o GPR54, um receptor acoplado à proteína G que é um ligante de kisspeptina. Outros neurotransmissores (como acetilcolina, ácido gama-aminobutírico, peptídeos opioides, prostaglandinas e serotonina) e a leptina podem modular o início da puberdade.

O GnRH hipotalâmico, por sua vez, estimula a secreção dos hormônios hipofisários: hormônio folículo-estimulante (FSH) e hormônio luteinizante (LH). Em pacientes do sexo masculino, o LH age nas células de Leydig produzindo testosterona; e o FSH, nas células de Sertoli atuando na espermatogênese. Em pacientes do sexo feminino, uma interação complexa entre o LH e o FSH nas células tecais e granulosas resulta no desenvolvimento folicular, com a produção de estrogênio e ovulação.

- Na puberdade precoce centralmente mediada, com a ativação prematura do eixo hipotálamo-hipófise-gonadal, as gonadotrofinas séricas são elevadas (puberdade precoce dependente de gonadotrofinas [PPDG]). O padrão da alteração endócrina é igual ao da puberdade normal (ou seja, é congruente).
- Na puberdade precoce decorrente de outras causas (adrenal, testicular, ovariana ou hormônios exógenos), a secreção de esteroides sexuais é autônoma e independe do pulso do GnRH hipotalâmico. Há perda da regulação de retroalimentação normal, e as concentrações de esteroides sexuais são elevadas, geralmente com níveis baixos de gonadotrofina. Isso é chamado de puberdade precoce independente de gonadotrofinas (PPIG). O desenvolvimento puberal não segue o padrão da puberdade normal (ou seja, é incongruente). A exposição prolongada a esteroides sexuais tem efeito de maturação direto no hipotálamo e pode acelerar o início da puberdade mediada centralmente.



*Circuito de retroalimentação do eixo hipotálamo-hipófise-gônadas. GnRH, hormônio liberador de gonadotropina; FSH, hormônio folículo-estimulante; LH, hormônio luteinizante*

*Do acervo do Dr. A. Mehta; usado com permissão*

Em média, a puberdade leva de 2 a 5 anos para terminar e proporciona um potencial de crescimento de 25 cm (10 polegadas) em meninas e 30 cm (12 polegadas) em meninos. O estrogênio, seja do ovário ou

aromatizado da testosterona testicular, é o fator que atua como mediador da resposta intensificada de hormônio do crescimento (GH) durante a puberdade.[25] [26] A secreção prematura de esteroides gonadais em crianças resulta no paradoxo da estatura alta na infância, causada por uma taxa de crescimento linear acelerada, e baixa estatura final na vida adulta, em decorrência da fusão precoce das placas epifisárias.

## Classificação

### Classificação etiológica

Puberdade precoce dependente de gonadotrofinas (PPDG)

- Na puberdade precoce central, ou PPDG, o eixo hipotálamo-hipófise-gonadal é ativado prematuramente.
- O padrão da alteração endócrina é igual ao da puberdade normal (ou seja, o desenvolvimento puberal é congruente).

Puberdade precoce independente de gonadotrofinas (PPIG)

- A secreção de esteroides sexuais é autônoma e independente do pulso do hormônio liberador de gonadotrofina (GnRH) do hipotálamo central.
- Há perda da regulação de retroalimentação normal, e as concentrações de esteroides sexuais são geralmente elevadas com níveis baixos de gonadotrofinas.
- O desenvolvimento puberal não segue o padrão da puberdade normal (ou seja, é incongruente).
- A exposição prolongada a esteroides sexuais na PPIG tem efeito de maturação direto no hipotálamo e pode acelerar o início da puberdade mediada centralmente, causando a PPDG.



## Rastreamento

Não há programas de rastreamento recomendáveis para detectar crianças com desenvolvimento puberal anormal. No entanto, a maioria dos pacientes com puberdade precoce tem estatura alta e uma velocidade de crescimento que avança rapidamente, esses achados devem justificar uma revisão pelo médico de família. Medições precisas, por meio de gráficos de crescimento correlacionando a idade e o sexo, são obrigatórias. Deve-se usar de cautela ao calcular a altura e o peso com base na idade cronológica real da criança.

O crescimento está fortemente relacionado ao potencial genético. A altura média dos pais, ou altura ideal, é calculada da seguinte forma:

- Meninas = ([altura da mãe em polegadas + altura do pai em polegadas]/2) menos 2.5 polegadas.
- Meninos = ([altura da mãe em polegadas + altura do pai em polegadas]/2) mais 2.5 polegadas.

A velocidade do crescimento determina a mudança da altura com o decorrer do tempo. Ela é calculada como a diferença de altura em duas ocasiões diferentes anualizada ao longo de um ano. A altura, delineada com estabilidade ao longo de determinado percentil no gráfico de crescimento, reflete uma velocidade normal de crescimento. Percentis cruzados em direção crescente refletem uma velocidade de crescimento acelerada.

O melhor conhecimento público sobre a puberdade normal, em termos de idade de início de alterações específicas, pode resultar em famílias se apresentando mais adequadamente e em estágio anterior de desenvolvimento.



## Caso clínico

### Caso clínico #1

Uma menina de 6 anos de idade apresenta desenvolvimento avançado das mamas. Mediante exame físico, observa-se também presença de pelos pubianos. Os pais mencionam que o desenvolvimento das mamas se iniciou há cerca de 6 meses, mas que os pelos pubianos são recentes. Suas roupas estão ficando pequenas rapidamente este ano. O exame neurológico é normal.

### Caso clínico #2

Um menino de 4 anos de idade apresenta crescimento rápido. O exame físico revela altura no 75º percentil (previamente no 25º) e peso no 50º percentil. A altura média dos pais está no 25º percentil. Ele apresenta pelos pubianos no estágio 4, pelos axilares de estágio 2, crescimento peniano, alterações escrotais e idade óssea de 9 anos. No entanto, seus testículos medem apenas 3 mL bilateralmente (pré-puberal).

## Outras apresentações

Padrões incompletos de desenvolvimento puberal precoce incluem telarca (desenvolvimento isolado das mamas) e adrenarca (acne ou pelos pubianos e axilares isolados) prematuras; a adrenarca prematura é causada pela secreção exagerada de androgênio por uma glândula adrenal normal. A puberdade precoce poderá ser centralmente mediada quando o eixo hipotálamo-hipófise-gonadal for ativado prematuramente, podendo também decorrer de um distúrbio adrenal, testicular ou do ovário. O padrão da alteração endócrina na puberdade precoce mediada centralmente é igual ao da puberdade normal (ou seja, o desenvolvimento puberal é congruente). Em distúrbios adrenais, testiculares ou do ovário, porém, o padrão do desenvolvimento puberal não segue o padrão da puberdade normal (ou seja, é incongruente). A exposição a hormônios exógenos, como os presentes em pílulas contraceptivas ou géis de testosterona, pode ser responsável pelo desenvolvimento puberal precoce em alguns pacientes. A exposição prolongada a esteroides sexuais tem efeito de maturação direto no hipotálamo e pode acelerar o início da puberdade mediada centralmente.

## Abordagem passo a passo do diagnóstico

Meninas e meninos que apresentarem sinais precoces de puberdade antes dos 8 e 9 anos de idade, respectivamente, deverão ser investigados. O clínico examinador deve ser versado nos estágios da puberdade normal, a fim de saber quem avaliar e tratar. A anamnese e o exame clínico devem ser realizados cuidadosamente. Deve-se registrar com precisão altura, estadiamento puberal e idade óssea. O acompanhamento do crescimento linear e do progresso puberal é imprescindível para diferenciar as diversas etiologias e determinar a necessidade de intervenção terapêutica. Muitos pacientes não precisam de investigações exaustivas, embora uma causa subjacente sinistra, como um tumor, deva sempre ser considerada e excluída.

## História

A avaliação deve incluir inicialmente uma história detalhada sobre o início das características sexuais secundárias, o padrão de desenvolvimento e, em meninas, o início da menarca. A história sobre o crescimento atual deverá ser colhida com precisão; inclusive com perguntas sobre as roupas da criança estarem ficando pequenas muito rapidamente. As alturas e idades do início da puberdade dos pais — e da menarca na mãe — também devem ser registradas. A história social deve incluir a presença de adoção.[20] [21] O abuso infantil, especialmente o abuso sexual, é um fator de risco para o desenvolvimento puberal precoce.[22] Uma história completa sobre medicamentos deve ser colhida, para descartar a ingestão de medicamentos exógenos.[15] A história deve ser conduzida dependendo de a puberdade ser congruente ou incongruente (ou seja, o padrão da alteração endócrina ser igual ao da puberdade normal ou não).

## Desenvolvimento puberal normal

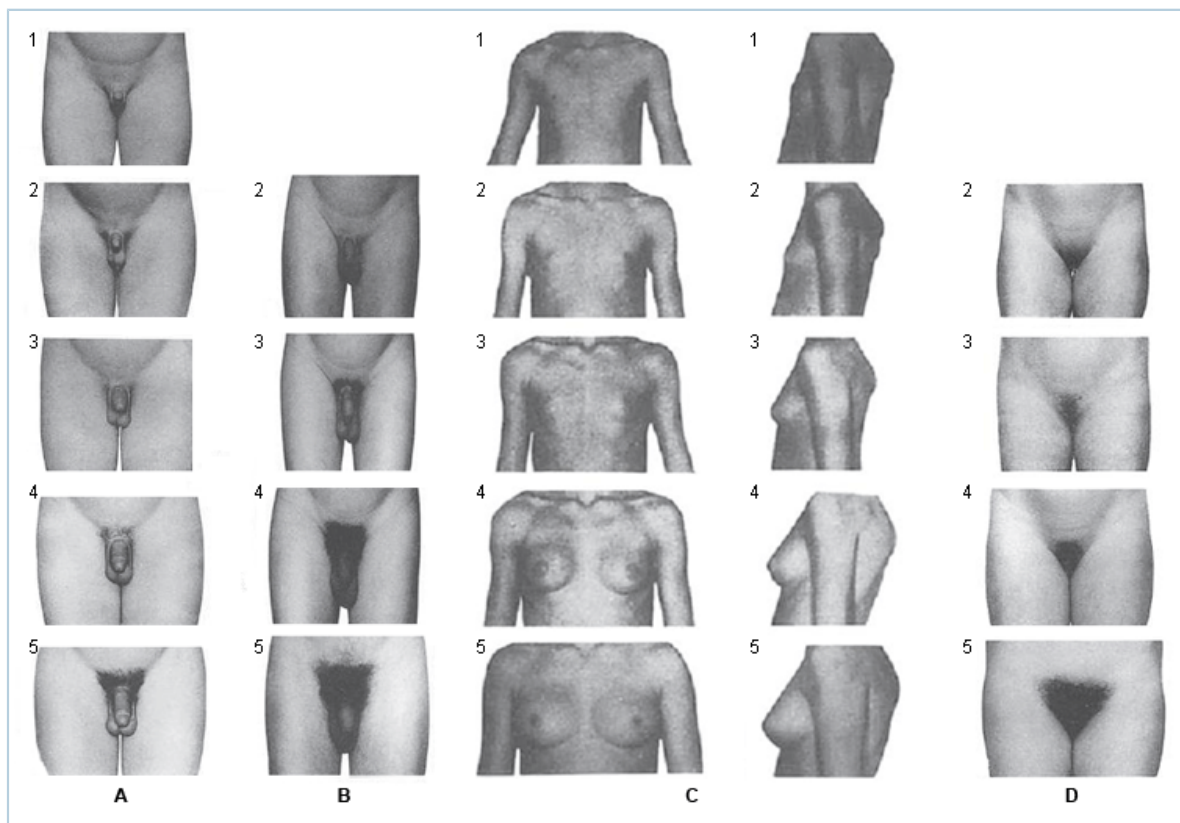
O desenvolvimento puberal e sua evolução são mais bem-determinados com os estágios de Tanner.[1] [2]

- O primeiro sinal de puberdade em meninos é o aumento do tamanho dos testículos. Esse aumento é seguido por alterações penianas e escrotais. O tamanho dos testículos é documentado como a medida do eixo mais longo ou o volume dos testículos medido pelo orquidômetro de Prader. Um volume de 4 mL ou um comprimento de 2.5 cm (1 polegada) definem o início da puberdade. Presença de pelos axilares e outras mudanças, como alterações da voz e aumento da velocidade de crescimento, ocorrem apenas entre o meio e o final da puberdade. Os pelos faciais não aparecem até a fase final da puberdade.

[Fig-3]

[Fig-4]

- O primeiro sinal visível de puberdade nas meninas é o desenvolvimento das mamas. Deve-se ter cautela no exame físico do tecido mamário em meninas obesas, pois a gordura pode ser confundida com tecido mamário. Pelos púbicos e axilares, acne e odor corporal se desenvolvem como resultado de androgênios secretados pela glândula adrenal. O pico do estirão de crescimento ocorre no estágio 3 de Tanner, e a menarca ocorre no estágio 4 de desenvolvimento mamário de Tanner.



*Estágios de Tanner: A, genital (meninos); B, pelos pubianos (meninos); C, mamas (meninas); D, pelos pubianos (meninas)*

*Adaptado de Marshall WA, Tanner JM. Arch Dis Child. 1970;45:13-23;*

*Marshall WA, Tanner JM. Arch Dis Child. 1969;44:291-303*

## Puberdade precoce dependente de gonadotrofinas (PPDG) ou congruente

O desenvolvimento puberal congruente sugere uma causa central. O eixo hipotálamo-hipófise-gonadal é ativado prematuramente. Em pacientes do sexo feminino, a PPDG é geralmente idiopática (em mais de 90%) e constitui um diagnóstico de exclusão. Uma causa subjacente, porém, deve ser excluída e buscada ativamente em pacientes muito novas do sexo feminino. Menos de 10% da incidência de PPDG em meninos é idiopática e, portanto, a causa deve ser buscada ativamente.

Os tumores que podem resultar em PPDG incluem gliomas ópticos e hipotalâmicos, astrocitomas, ependimomas e tumores pineais e raramente tumores endócrinos primitivos, como craniofaringiomas. Os hamartomas do túber cinéreo são tumores congênitos compostos por uma massa heterotópica com presença de neurônios secretores de hormônio liberador de gonadotrofina (GnRH), feixes nervosos e células gliais, que estão comumente associados à PPDG, geralmente antes dos 3 anos de idade.<sup>[33]</sup> Eles estão comumente associados à epilepsia gelástica, geralmente apresentando episódios de riso e atraso no desenvolvimento.

Hidrocefalia, traumatismo cranioencefálico, infecções prévias — como meningite ou encefalite — e neurofibromatose também estão associadas à PPDG. Portanto, a existência destes deve ser verificada pela história.

A história prévia pode indicar cirurgia (em decorrência de tumor) ou radioterapia no cérebro. A prevalência da PPDG aumenta após irradiação craniana para tumores locais ou leucemia. Doses

moderadas de radiação usadas para o tratamento de tumores cerebrais em crianças, ao contrário de doses baixas ou elevadas, estão associadas à puberdade precoce, com uma relação direta entre a idade do início da puberdade e terapia.[27] Doses mais elevadas geralmente associam-se à deficiência de gonadotrofina e puberdade tardia.

## Puberdade precoce independente de gonadotrofinas (PPIG) ou incongruente

O desenvolvimento puberal incongruente sugere uma causa periférica. A secreção de esteroides sexuais é autônoma e independente do gerador de pulso do GnRH. Os meninos apresentam virilização (desenvolvimento peniano e escrotal) aumentada e testículos incomumente pequenos. As meninas podem ter crescimento avançado de pelos pubianos e axilares antes do desenvolvimento das mamas, ou a menstruação pode ocorrer com um desenvolvimento mínimo das mamas.

Pode haver uma história de hiperplasia adrenal congênita (HAC) diagnosticada desde o nascimento ou tardiamente. A criança pode já estar sendo tratada com terapia com hidrocortisona e/ou fludrocortisona. Pacientes do sexo masculino com HAC por deficiência de 21-hidroxilase poderão apresentar PPIG se subtratados. O quadro clínico da HAC por deficiência de 21-hidroxilase, em pacientes do sexo feminino, inclui sinais de virilização (por exemplo, pelos pubianos e axilares, clitoromegalia) causados por excesso de androgênio, mas ausência de desenvolvimento das mamas. Em pacientes com HAC clássica virilizante simples, a introdução de reposição de esteroides é, com frequência, associada à PPDG inicial.

A testotoxicose (também chamada de PPIG masculina) está associada a diversas mutações de ativação constitutiva no receptor do hormônio luteinizante (LH).[31] [32] Ela também está associada à maturação prematura de células germinativas e de Leydig. A doença tem herança autossômica dominante e se manifesta apenas em pacientes do sexo masculino. A história familiar pode auxiliar na identificação de um paciente acometido.

Pode haver história de deformidade óssea ou outro tipo de hiperfuncionamento da glândula endócrina decorrente da síndrome de McCune-Albright (SMA). Esse distúrbio é multissistêmico, mais comum em meninas e caracterizado pela tríade clássica da PPIG, máculas hiperpigmentadas ou manchas de cor café-com-leite com bordas irregulares e distúrbio ósseo com progressão lenta (displasia fibrosa poliostótica).[28] [29] [30] Sintomas de outros tipos de envolvimento endócrino incluem tireotoxicose (hiperplasia nodular da tireoide), síndrome de Cushing (múltiplos nódulos hiperplásicos adrenais) gigantismo ou acromegalia (adenoma hipofisário e excesso de hormônio do crescimento) e galactorreia (decorrente de hiperprolactinemia). A precocidade sexual é rara em meninos com SMA.

A exposição prolongada a esteroides sexuais na PPIG tem efeito de maturação direto no hipotálamo e pode acelerar o início da puberdade mediada centralmente, ou puberdade dependente de GnRH (PPDG).

## Exame

É necessário registrar, com precisão, as medidas atuais e prévias de altura e peso. Medições precisas, por meio de gráficos de crescimento correlacionando a idade e o sexo, são obrigatórias. Deve-se usar de cautela ao calcular a altura e o peso com base na idade cronológica real da criança. O crescimento está fortemente relacionado ao potencial genético. A altura média dos pais, ou altura ideal, é calculada da seguinte forma:

- Meninas = ([altura da mãe em polegadas + altura do pai em polegadas]/2) menos 2.5 polegadas.

- Meninos = ([altura da mãe em polegadas + altura do pai em polegadas]/2) mais 2.5 polegadas.

A velocidade do crescimento determina a mudança da altura com o decorrer do tempo. Ela é calculada como a diferença de altura em duas ocasiões diferentes anualizada ao longo de um ano. A altura, delineada com estabilidade ao longo de determinado percentil no gráfico de crescimento, reflete uma velocidade normal de crescimento. Percentis cruzados em direção crescente refletem uma velocidade de crescimento acelerada.

O exame puberal dos pacientes com PPDG, seja esta idiopática ou secundária a uma causa subjacente, é congruente com o desenvolvimento puberal normal. Em meninos com PPIG, a virilização é causada por concentrações elevadas de testosterona. O aumento dos testículos, porém, está ausente ou presente apenas do início ao meio da puberdade, sendo menor que o esperado em relação ao estágio do crescimento peniano. O aumento dos testículos é moderado e simétrico na testotoxicose, mas assimétrico na presença de tumores de células de Leydig. Em pacientes do sexo feminino, as mamas são pouco ou não desenvolvidas, apesar da presença de pelos pubianos ou axilares e/ou menstruação.

A presença de características dismórficas pode revelar síndromes multissistêmicas, como anomalias na linha média da face, na holoprosencefalia, e displasia septo-ótica. A assimetria da face pode ser observada na SMA.

O exame físico da pele pode auxiliar na identificação de manchas de cor café-com-leite presentes na neurofibromatose (bordas regulares) e na SMA (bordas irregulares). Também pode haver comprometimento da pele de outras formas na neurofibromatose do tipo 1 (NF1), como neurofibromas plexiformes ou sardas nas áreas intertriginosas ou axilares.

Um exame detalhado dos olhos deve sempre ser realizado, inclusive avaliação do campo visual e fundoscopia. Anomalias visuais incluem nódulos de Lisch na neurofibromatose do tipo 1; outros deficits visuais causados por lesão cerebral, tumores ou infecções; ou hipoplasia do nervo óptico na displasia septo-ótica. Deficits motores focais podem estar presentes, sendo causados por tumores intracranianos, traumatismo cranioencefálico prévio, hidrocefalia, meningite ou encefalite.

[Fig-6]

[Fig-7]

[Fig-1]

[Fig-8]

## Investigações iniciais

A puberdade precoce idiopática é responsável pela maioria (mais de 90%) dos casos em meninas, mas apenas 10% dos casos em meninos, e é um diagnóstico de exclusão. Investigações iniciais devem incluir os elementos a seguir.

- Uma radiografia do punho/da mão não dominante (geralmente, o[a] esquerdo[a]) para estimar a idade óssea. A aparência radiográfica de centros epifisários representativos é comparada aos padrões adequados à idade e ao sexo já publicados. O método mais usado é o de Greulich e Pyle.[34] A idade óssea é geralmente avançada em pacientes com puberdade precoce. A idade óssea também pode auxiliar na predição da faixa estimada de altura adulta e sua relação com a altura média dos pais; deve-se ter cautela nessa interpretação, pois os padrões atuais foram validados apenas em crianças normais, e não em crianças com puberdade precoce.

- Uma medição elevada de estrogênio e testosterona séricos em meninas e meninos, respectivamente, pode ajudar a confirmar o início da puberdade.
- A medição laboratorial com amostras de sangue colhidas pela manhã, usando um ensaio pediátrico ultrasensível, das concentrações de hormônio folículo-estimulante (FSH) e LH pode auxiliar a diferenciar pacientes com PPDG (níveis elevados) de pacientes com PPIG (níveis baixos). Deve-se ter cautela na interpretação dos níveis de gonadotrofina em pacientes com PPIG de longa duração, pois a exposição prolongada a níveis elevados de esteroides sexuais causa a PPDG.
- Teste de hormônio liberador de gonadotrofina (GnRH): os valores basais de LH e FSH são geralmente ambíguos na puberdade precoce central, e costuma ser necessária a estimulação com hormônio liberador de LH (LHRH). Crianças pré-puberais normais têm um incremento de 3 a 4 unidades internacionais (UI)/L em LH e 2 a 3 UI/L em FSH. Na PPDG, observa-se a resposta puberal a LH e FSH. Independentemente da idade, o incremento é maior na puberdade (mais que 5 UI/L), embora os cortes variem dependendo do ensaio. Acredita-se que os hamartomas secretem GnRH, em vez de ocorrer secreção estimuladora a partir um hipotálamo normal, e estejam associados a concentrações séricas de LH extremamente elevadas em resposta à sua administração.
- O exame da pelve com ultrassonografia deve ser feito em todas as meninas, pois pode revelar o padrão multicístico clássico da aceleração puberal. O tamanho e formato do útero (infantil, cilíndrico ou em forma de pera) e a presença de eco endometrial refletem o efeito do estrogênio, enquanto a presença de folículos nos ovários reflete a estimulação por gonadotrofina. O formato do útero se altera na puberdade, passando de uma estrutura tubular a uma forma de pera. O espessamento endometrial sugere que as concentrações puberais de estrogênio tenham sido atingidas, e um endométrio de cerca de 6 a 8 mm implica uma menarca iminente. A precocidade sexual em meninas com SMA é causada por múltiplos cistos foliculares e luteinizados dos ovários com funcionamento autônomo, com um cisto isolado maior ocasional. Uma ultrassonografia da pelve auxiliará na identificação de tumores gonadais secretores de estrogênio.

## Exames posteriores

Investigações e manejo adicionais dependerão dos sintomas, padrão de desenvolvimento sexual, sexo e resultados da medição de gonadotrofina.

### PPDG

- Uma ressonância nuclear magnética (RNM) do cérebro ajuda a identificar tumores, presença de hidrocefalia, anomalias estruturais do eixo hipotálamo-hipofisário e defeitos na linha média cerebral. A aparência característica do hamartoma é uma massa sésil ou pedunculada, geralmente ligada ao hipotálamo posterior, entre o túber cinéreo e os corpos mamilares.[35]
- A presença da PPDG em certas situações — como pós-cirurgia para craniofaringioma, após radioterapia ou em pacientes com displasia septo-ótica e holoprosencefalia — justificará uma avaliação hormonal completa da hipófise em busca de anomalias (geralmente deficiências) de outros hormônios da hipófise anterior e posterior.
- Amostras minutadas de repouso (overnight) de gonadotrofinas podem demonstrar pulsatilidade. É realizado principalmente no âmbito da pesquisa.

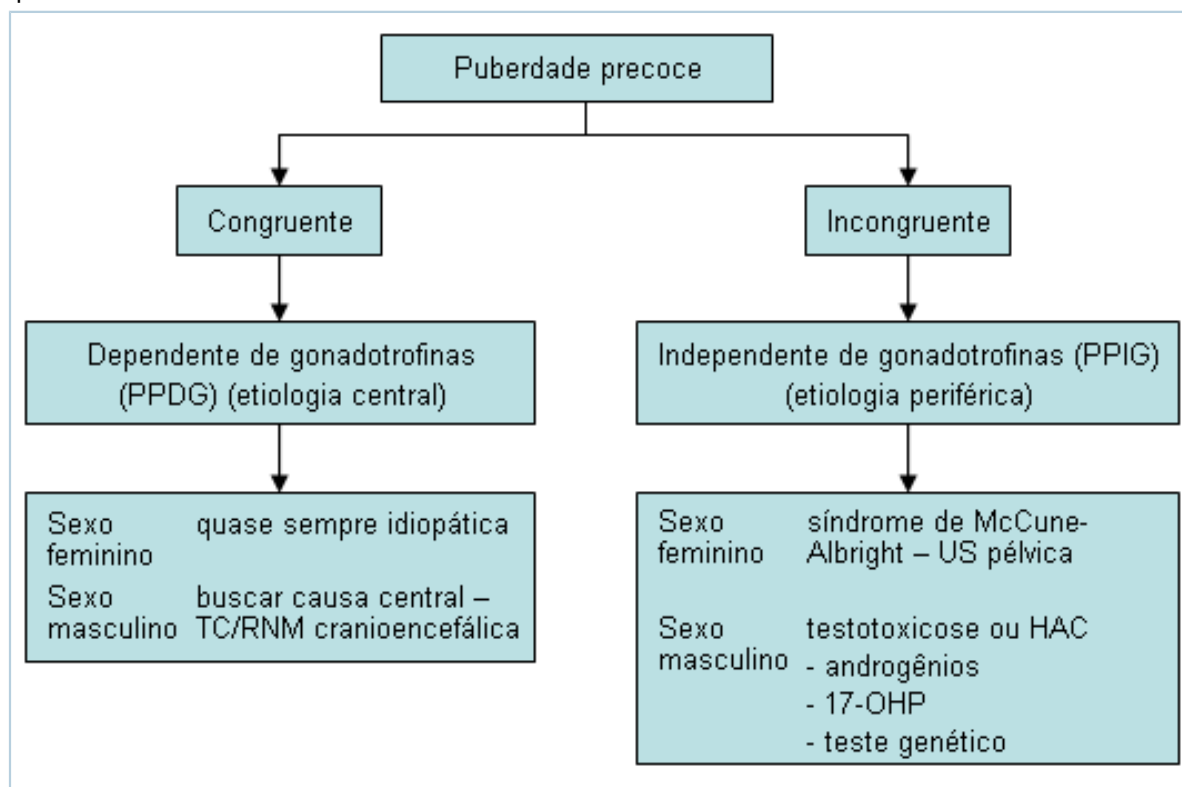
### PPIG



- 17-hidroxiprogesterona (17-OHP) sérica e outros androgênios (androstenediona, sulfato de desidroepiandrosterona [DHEA-S]) para diagnosticar HAC por deficiência de 21-hidroxilase ou de outros tipos. Um perfil urinário de esteroides e um teste de estímulo com o hormônio adrenocorticotrófico (ACTH) podem auxiliar na identificação de defeitos na síntese de esteroides adrenais.
- Se houver suspeita de tumor adrenal em pacientes com virilização, será indicada uma tomografia computadorizada (TC) ou RNM das glândulas adrenais. O uso da ultrassonografia das glândulas adrenais é limitado.
- Dependendo da sintomatologia da síndrome de McCune-Albright, outras investigações podem abranger: RNM das adrenais para verificar a existência de múltiplos nódulos hiperplásicos adrenais causadores de síndrome de Cushing, cintilografia da tireoide para hiperplasia nodular com tireotoxicose ou RNM cranioencefálica, na presença de gigantismo ou galactorreia, para descartar um adenoma hipofisário. Uma cintilografia óssea e radiografia de esqueleto, para identificar as lesões ósseas da displasia fibrosa poliostótica, também são indicadas.

Outros exames a serem considerados:

- Deve-se realizar um teste genético em pacientes com suspeita de neurofibromatose do tipo 1, SMA ou testotoxicose familiar. Mutações com ganho de função no GPR54, um receptor acoplado à proteína G que é um ligante de kisspeptina, pode causar a PPDG.[18]
- Testes de função tireoidiana para descartar hipotireoidismo primário, uma variante da aceleração puberal.



*Investigações em pacientes com puberdade precoce*

*Do acervo do Dr. A. Mehta; usado com permissão*

## Fatores de risco



## Fortes

### tumores cerebrais

- Podem provocar ativação prematura do eixo hipotálamo-hipófise-gonadal. Incluem tumores como gliomas ópticos e hipotalâmicos, astrocitomas, ependimomas, tumores pineais e craniofaringiomas. Os hamartomas do túber cinéreo são tumores congênicos compostos por uma massa heterotópica com presença de neurônios secretores de hormônio liberador de gonadotrofina (GnRH), estão comumente associados à puberdade precoce dependente de gonadotrofinas (PPDG) e geralmente ocorrem antes dos 3 anos de idade, especialmente em pacientes do sexo masculino.

### irradiação craniana

- Doses moderadas de radiação (25-47.5 Gy) usadas para o tratamento de tumores cerebrais em crianças estão associadas à puberdade precoce, com uma relação direta entre a idade do início da puberdade e terapia.<sup>[27]</sup> Doses mais elevadas, porém, geralmente associam-se à deficiência de gonadotrofina.

### síndrome de McCune-Albright (SMA)

- Um distúrbio multissistêmico caracterizado pela tríade clássica da puberdade precoce independente de gonadotrofinas (PPIG), máculas hiperpigmentadas ou manchas de cor café-com-leite e <sup>[Fig-1]</sup>

displasia fibrosa polióstótica, sendo mais comum em meninas.<sup>[28] [29] [30]</sup> Duas dessas 3 características são necessárias para o diagnóstico. O hiperfuncionamento autônomo geralmente envolve os ovários, mas há também o comprometimento endócrino, que abrange a tireoide (tireotoxicose), as glândulas adrenais (síndrome de Cushing), a hipófise (gigantismo/acromegalia ou hiperprolactinemia) e as glândulas paratireoides (hiperparatireoidismo). A condição é esporádica e causada por uma mutação de sentido incorreto e ativação somática no gene codificador a subunidade alfa da proteína G, que estimula a produção da adenosina monofosfato cíclico (AMPc).

### tumores gonadais

- Podem causar a puberdade precoce independente de gonadotrofinas (PPIG) com altas concentrações de esteroides sexuais. Tipos incluem tumores de células granulosas, tumores de células de Leydig, gonadoblastomas e tumores adrenais virilizantes.
- Tumores de células germinativas secretores de gonadotrofina coriônica humana (hCG) são uma causa rara.<sup>[23]</sup> Eles podem ocorrer nas gônadas, no cérebro (geralmente na região pineal), fígado, retroperitônio e mediastino posterior.
- Os tumores de células de Leydig estão associados à virilização, e a conversão de testosterona em estradiol causa ginecomastia em pacientes do sexo masculino.
- Os tumores de células granulosas e germinativas podem secretar tanto androgênios quanto estradiol.

### hiperplasia adrenal congênita (HAC)

- Os pacientes do sexo masculino com HAC por deficiência de 21-hidroxilase poderão desenvolver a PPIG se forem subtratados. O quadro clínico da HAC por deficiência de 21-hidroxilase, em pacientes do sexo feminino, inclui sinais de virilização (por exemplo, pelos pubianos e axilares, clitoromegalia) causados por excesso de androgênio, mas ausência de desenvolvimento das mamas.

## Fracos

## história familiar positiva

- Há uma associação entre as idades puberais de mães e filhas.
- Em meninos, a testotoxicose familiar ou a puberdade precoce independente de gonadotrofinas (PPIG) masculina estão associadas à maturação prematura das células germinativas e de Leydig. Ela tem herança autossômica dominante e se manifesta apenas em pacientes do sexo masculino.[31] [32]
- A neurofibromatose do tipo 1 (NF1) é uma doença autossômica dominante que compromete um dos pais.

## exposição a hormônios exógenos

- Inclui pílulas contraceptivas ou géis de testosterona. Agentes estrogênicos em cosméticos e produtos alimentares também foram implicados como causas de uma idade puberal precoce; "epidemias" de telarca (desenvolvimento isolado das mamas) precoce em algumas regiões podem estar associadas à exposição ambiental a estrogênios.[15]

## traumatismo cranioencefálico

- Pode provocar ativação prematura do eixo hipotálamo-hipófise-gonadal e PPDG.

## neurofibromatose do tipo 1

- Fator de risco reconhecido para a PPDG.[16] [17]

## Infecção prévia do sistema nervoso central

- Complicações tardias de meningite e encefalite incluem ativação precoce do eixo hipotálamo-hipófise-gonadal e PPDG.

## hidrocefalia

- Pode provocar ativação prematura do eixo hipotálamo-hipófise-gonadal e PPDG.

## anomalias congênicas da hipófise

- Causadas por anomalias estruturais (por exemplo, displasia septo-ótica e holoprosencefalia). A aceleração puberal, ou puberdade precoce, pode ser isolada ou estar associada a uma deficiência em outros hormônios hipofisários.[19]

## adoção

- Crianças adotadas de países subdesenvolvidos que migram para ambientes mais afluentes apresentam uma incidência elevada de puberdade precoce.[20] [21]

## abuso sexual

- Relatado como causa precipitante da PPDG.[22] O desenvolvimento precoce pode regredir com uma mudança de ambiente.

# Anamnese e exame físico

## Principais fatores de diagnóstico

### presença de fatores de risco (comum)

- Fortes fatores de risco incluem tumores cerebrais, irradiação craniana, síndrome de McCune-Albright, hiperplasia adrenal congênita e tumores gonadais secretores de esteroides sexuais.

**meninos: testículos >4 mL (comum)**

- O tamanho dos testículos é documentado como a medida do eixo mais longo ou o volume dos testículos medido pelo orquidômetro de Prader. Um volume de 4 mL[2] ou um comprimento de 2.5 cm (1 polegada) define o início da puberdade.

[Fig-3]

[Fig-4]

**meninas: desenvolvimento das mamas (comum)**

- O primeiro sinal visível de puberdade nas meninas é o desenvolvimento das mamas.[1]

**pelos pubianos/axilares (comum)**

- Pelos pubianos e axilares, acne e odor corporal se desenvolvem como resultado de androgênios secretados pela glândula adrenal e, em pacientes do sexo feminino, parcialmente pelo ovário. O surgimento dos pelos axilares geralmente ocorre no meio da puberdade.
- Pelos pubianos ou axilares na ausência de desenvolvimento das mamas em meninas, ou crescimento testicular em meninos, é sugestivo de adrenarca prematura, hiperplasia adrenal congênita, tumores da glândula adrenal ou síndrome de Cushing.

**menarca (comum)**

- A menarca serve como evidência bem-definida e documentada de puberdade em meninas. Na maioria das meninas normais, ocorre no estágio 4 da puberdade.

**velocidade de crescimento aumentada (comum)**

- O estrogênio, seja do ovário ou aromatizado da testosterona testicular, é o fator que atua como mediador da resposta intensificada de hormônio do crescimento (GH) durante a puberdade.[25] [26] A secreção prematura de esteroides gonadais em crianças resulta no paradoxo da estatura alta na infância, causada por uma taxa de crescimento linear acelerada, e baixa estatura final na vida adulta, em decorrência da fusão precoce das placas epifisárias.
- O estirão de crescimento ocorre do meio ao final da puberdade em meninos, e do início ao meio da puberdade em meninas.
- Ele contribui, em média, com 25 cm (10 polegadas) de altura em pacientes do sexo feminino e 30 cm (12 polegadas) em pacientes do sexo masculino.

**alta estatura (comum)**

- A secreção prematura de esteroides gonadais em crianças resulta no paradoxo da estatura alta na infância, causada por uma taxa de crescimento linear acelerada, e baixa estatura final na vida adulta, em decorrência da fusão precoce das placas epifisárias.

**Outros fatores de diagnóstico****manchas de cor café-com-leite (incomum)**

- O exame físico da pele pode auxiliar na identificação de manchas de cor café-com-leite presentes na neurofibromatose do tipo 1 (NF1), que têm bordas regulares, e na síndrome de McCune–Albright (SMA), que têm bordas irregulares.

- A NF1, que apresenta risco elevado de gliomas ópticos, ocorre em associação com a puberdade precoce dependente de gonadotrofinas (PPDG); a SMA resulta na puberdade precoce independente de gonadotrofinas (PPIG).

[Fig-1]

### **sintomas de outros tipos de hiperfunção endócrina autônoma (incomum)**

- Sugestivos de síndrome de McCune-Albright. Sintomas de outros tipos de envolvimento endócrino incluem tireotoxicose (hiperplasia nodular da tireoide), síndrome de Cushing (múltiplos nódulos hiperplásicos adrenais) gigantismo ou acromegalia (adenoma hipofisário e excesso de GH) e galactorreia (decorrente de hiperprolactinemia).

### **displasia fibrosa poliostótica (incomum)**

- Componente da síndrome de McCune-Albright; um distúrbio ósseo de evolução lenta que pode comprometer qualquer osso, com assimetria facial frequente e hiperostose da base do crânio.

### **neurofibromas, sardas axilares e cifoescoliose (incomum)**

- Neurofibromas plexiformes, sardas axilares, cifoescoliose e uma história familiar positiva são indicativos de neurofibromatose do tipo 1 causando PPDG.

[Fig-8]

### **dismorfismo facial (incomum)**

- A presença de características dismórficas pode revelar síndromes multissistêmicas, como anomalias na linha média da face, na holoprosencefalia, e displasia septo-ótica. A assimetria facial pode ser observada na síndrome McCune-Albright.

### **clitoromegalia (incomum)**

- Sugestiva de hiperplasia adrenal congênita ou um tumor virilizante da adrenal ou do ovário como etiologia subjacente, causando PPIG em pacientes do sexo feminino.

### **anomalias oculares (incomum)**

- Incluem anomalias como nódulos de Lisch na neurofibromatose do tipo 1; outros deficits visuais causados por lesão cerebral, tumores ou infecções; ou hipoplasia do nervo óptico na displasia septo-ótica.

### **déficits motores (incomum)**

- Um exame neurológico detalhado deve ser realizado. Deficits motores focais podem estar presentes, sendo causados por tumores intracranianos, traumatismo cranioencefálico prévio, hidrocefalia, meningite ou encefalite.

### **tamanho craniano anormal (incomum)**

- Causado por hidrocefalia, tumores cerebrais ou infecções do sistema nervoso central.

## Exames diagnóstico

### Primeiros exames a serem solicitados

Exame	Resultado
<b>avaliação da idade óssea</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>Uma radiografia da mão/punho esquerdo(a) auxilia a estimar a idade óssea. A aparência radiográfica de centros epifisários representativos é comparada aos padrões adequados à idade e ao sexo já publicados. O método mais usado é o de Greulich e Pyle.[34]</li> </ul>	<b>avançada</b>
<b>hormônio folículo-estimulante (FSH) e hormônio luteinizante (LH) basais</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>A medição laboratorial das concentrações de FSH e LH auxilia a diferenciar pacientes com PPDG, com níveis elevados, de pacientes com PPIG, com níveis baixos.</li> <li>A medição do FSH e LH séricos deve ser realizada em uma amostra de sangue extraída pela manhã, usando um ensaio pediátrico ultrasensível.</li> <li>Deve-se ter cautela na interpretação dos níveis de gonadotrofina em pacientes com PPIG de longa duração, pois a exposição prolongada a níveis elevados de esteroides sexuais causa a PPDG.</li> </ul>	<b>baixo na puberdade precoce independente de gonadotrofinas (PPIG); elevado na puberdade precoce dependente de gonadotrofinas (PPDG)</b>
<b>testosterona sérica</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>Auxilia a confirmar o início da puberdade em pacientes do sexo masculino.</li> <li>Níveis elevados em pacientes do sexo feminino podem indicar o diagnóstico de hiperplasia adrenal congênita ou tumor adrenal virilizante.</li> </ul>	<b>elevado</b>
<b>estrogênio sérico</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>Auxilia a confirmar o início da puberdade em pacientes do sexo feminino.</li> <li>O estrogênio sérico não estará sempre elevado, e alguns ensaios não podem detectar níveis &lt;50 picomoles/L.</li> </ul>	<b>elevado</b>
<b>ultrassonografia pélvica</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>Considere descartar um tumor gonadal secretor de estrogênio em todas as meninas, especialmente as com PPIG. O tamanho e formato do útero (infantil, cilíndrico ou em forma de pera) e a presença de eco endometrial refletem o efeito do estrogênio, enquanto a presença de folículos nos ovários reflete a estimulação por gonadotrofina.</li> <li>O formato do útero se altera na puberdade, passando de uma estrutura tubular a uma forma de pera. O espessamento endometrial sugere que as concentrações puberais de estrogênio tenham sido atingidas, e um endométrio de cerca de 6 a 8 mm implica uma menarca iminente.</li> <li>A precocidade sexual em meninas com síndrome de McCune-Albright é causada por múltiplos cistos foliculares e luteinizados dos ovários com funcionamento autônomo, com um cisto isolado maior ocasional. Uma ultrassonografia da pelve auxiliará na identificação de tumores gonadais secretores de estrogênio.</li> </ul>	<b>cistos ovarianos, tumores, espessamento uterino ± eco endometrial</b>

Exame	Resultado
<b>exame de estimulação por hormônio liberador de LH (LHRH)</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>A estimulação da hipófise com LHRH avalia a reserva de gonadotrofina. São medidos o LH e o FSH séricos pós-LHRH.</li> <li>Na PPDG, o eixo hipotálamo-hipófise-gonadal é ativado prematuramente.</li> <li>Na PPIG, a secreção de esteroides sexuais é autônoma e independente do pulso do hormônio liberador de gonadotrofina (GnRH) do hipotálamo central. Há perda da regulação de retroalimentação normal, e as concentrações de esteroides sexuais são elevadas, com níveis baixos de gonadotrofina.</li> <li>Acredita-se que os hamartomas secretem GnRH, em vez estimular a secreção de um hipotálamo normal, e estejam associados a concentrações séricas de LH extremamente elevadas em resposta à administração.</li> <li>Crianças pré-puberais normais têm um incremento de 3-4 unidades internacionais (UI)/L em LH e 2-3 UI/L em FSH.</li> </ul>	<b>gonadotrofinas elevadas na PPDG; gonadotrofinas suprimidas na PPIG</b>

## Exames a serem considerados

Exame	Resultado
<b>ressonância nuclear magnética (RNM) cranioencefálica</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>Considere a congruência da puberdade, especialmente em meninos. Em meninas, a PPDG é geralmente idiopática, embora exames de imagem possam ser considerados para meninas muito jovens.</li> <li>Neoplasias incluem gliomas do nervo óptico (por exemplo, em associação à neurofibromatose),<sup>[16] [17]</sup> craniofaringiomas ou hamartomas. Outros tumores incluem astrocitomas, ependimomas ou tumores pineais.</li> <li>A aparência característica do hamartoma é uma massa sésil ou pedunculada, geralmente ligada ao hipotálamo posterior, entre o túber cinéreo e os corpos mamilares.<sup>[35]</sup></li> </ul>	<b>tumor hipofisário</b>
<b>TC cranioencefálica</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>Não tão sensível quando uma RNM; pode auxiliar a determinar a presença/extensão de anomalias cranianas.</li> </ul>	<b>tumor hipofisário, hiperostose da base do crânio na síndrome de McCune-Albright</b>
<b>17-hidroxiprogesterona</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>Para descartar a HAC quando a puberdade for incongruente, especialmente em pacientes do sexo masculino.</li> <li>O quadro clínico da HAC, em pacientes do sexo feminino, inclui sinais de virilização (por exemplo, pelos pubianos e axilares e clitoromegalia), mas ausência de estrogenização.</li> </ul>	<b>elevada na hiperplasia adrenal congênita (HAC)</b>
<b>perfil urinário de esteroides</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>Para descartar a HAC quando a puberdade for incongruente, especialmente em pacientes do sexo masculino.</li> <li>O quadro clínico da HAC, em pacientes do sexo feminino, inclui sinais de virilização (por exemplo, pelos pubianos e axilares e clitoromegalia), mas ausência de estrogenização.</li> </ul>	<b>identifica defeitos na síntese de esteroides adrenais (por exemplo, HAC)</b>

Exame	Resultado
<b>teste de estímulo com o hormônio adrenocorticotrópico (ACTH)</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>Para descartar a HAC quando a puberdade for incongruente, especialmente em pacientes do sexo masculino.</li> <li>O quadro clínico da HAC, em pacientes do sexo feminino, inclui sinais de virilização (por exemplo, pelos pubianos e axilares e clitoromegalia), mas ausência de estrogenização.</li> <li>Uma dose padrão de estímulo com ACTH deve ser usada.</li> </ul>	<b>identifica defeitos na síntese de esteroides adrenais (por exemplo, HAC)</b>
<b>TC ou RNM das adrenais</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>Deverão ser consideradas se houver suspeita de tumor adrenal em pacientes com virilização.</li> </ul>	<b>pode revelar tumor adrenal</b>
<b>ultrassonografia das adrenais</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>Deverão ser consideradas se houver suspeita de tumor adrenal em pacientes com virilização.</li> <li>Uso limitado; uma TC é preferida.</li> </ul>	<b>pode revelar tumor adrenal</b>
<b>cintilografia óssea/radiografia de esqueleto</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>Em pacientes com síndrome de McCune-Albright, uma cintilografia óssea e/ou radiografia de esqueleto para identificar as lesões ósseas da displasia fibrosa polioestótica também são indicadas.</li> </ul>	<b>displasia fibrosa polioestótica na síndrome de McCune-Albright</b>
<b>investigações de outros hormônios da hipófise</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>Considere-as em pacientes com desenvolvimento puberal precoce após irradiação craniana ou cirurgia da hipófise.</li> </ul>	<b>pode revelar deficiências hormonais hipofisárias</b>
<b>teste genético</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>Deve-se realizar um teste genético em pacientes com suspeita de neurofibromatose do tipo 1, síndrome de McCune-Albright ou testotoxicose familiar. Mutações com ganho de função no GPR54, um receptor acoplado à proteína G que é um ligante de kisspeptina, pode causar a PPDG.[18]</li> </ul>	<b>anormalidades variadas</b>
<b>testes da função tireoidiana</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>O hipotireoidismo de longa duração pode resultar na elevação do TSH; se presente, o FSH também poderá estar elevado (em decorrência de diversos mecanismos), causando desenvolvimento das mamas ou aumento testicular isolados sem outras características sexuais secundárias.</li> </ul>	<b>tiroxina livre (T4L) baixa, hormônio estimulante da tireoide (TSH) elevado no hipotireoidismo</b>

## Novos exames

Exame	Resultado
<b>perfil de gonadotrofinas minutadas de repouso (overnight)</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>Amostras minutadas de repouso (overnight) de gonadotrofinas podem demonstrar pulsatilidade. É realizado principalmente no âmbito da pesquisa.</li> </ul>	<b>baixos níveis no hipogonadismo hipogonadotrófico</b>



## Diagnóstico diferencial

Doença	Sinais/sintomas de diferenciação	Exames de diferenciação
<b>Telarca prematura</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Desenvolvimento isolado, geralmente flutuante, unilateral ou bilateral das mamas.</li> <li>Não acompanhado de outros sinais de puberdade.</li> <li>Velocidade de crescimento normal e idade óssea não avançada.</li> <li>Apresenta-se tipicamente entre 6 meses e 4 anos de idade em meninas.</li> <li>Benigna e autolimitada.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Diagnóstico clínico.</li> <li>Geralmente associada a grau mínimo ou ausência de elevação de secreção de hormônio folículo-estimulante (FSH); hormônio luteinizante (LH) normal.</li> <li>Ultrassonografia da pelve pode demonstrar pouco desenvolvimento folicular. Um cisto único pode ser demonstrado quando o tamanho da mama é flutuante.</li> </ul>
<b>Adrenarca prematura</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Adrenarca precoce ou exagerada.</li> <li>Desenvolvimento de pelos pubianos. Ausência de desenvolvimento das mamas e apenas aumento mínimo na velocidade de crescimento.</li> <li>Geralmente se apresenta entre os 7 e 9 anos de idade, especialmente em meninas, e pacientes da população negra.</li> <li>Hiperplasia adrenal congênita e tumores virilizantes da adrenal devem ser excluídos.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Diagnóstico clínico.</li> <li>Aumento leve em androgênios séricos: testosterona e sulfato de desidroepiandrosterona (DHEA-S).</li> <li>O teste de hormônio liberador de gonadotrofina (GnRH) é normal com concentrações pré-puberais de FSH e LH.</li> </ul>
<b>Hiperplasia adrenal congênita (HAC)</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>A forma clássica, por deficiência de 21-hidroxilase, apresenta-se com genitália ambígua em meninas e puberdade precoce em meninos. Além disso, a forma perdedora de sal pode se apresentar com uma crise adrenal.</li> <li>Crescimento linear elevado, idade óssea avançada e maturação genital, na ausência de aumento testicular em meninos ou desenvolvimento das mamas em meninas (ou seja, puberdade incongruente) são sugestivos de HAC.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>A 17-hidroxiprogesterona (17-OHP) sérica é elevada na HAC clássica por deficiência de 21-hidroxilase.</li> <li>Outros hormônios precursores da adrenal estarão elevados em outras formas de HAC.</li> <li>Um teste de estímulo com o hormônio adrenocorticotrófico (ACTH) padrão é geralmente necessário para estimular esses hormônios precursores da adrenal.</li> </ul>

Doença	Sinais/sintomas de diferenciação	Exames de diferenciação
<b>Tumores adrenais</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Uma história breve de virilização, taxa de crescimento acelerada e idade óssea avançada estará presente. A síndrome de Cushing poderá estar presente se houver hipersecreção de cortisol.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• A análise do perfil urinário de esteroides revela padrão anormal de secreção do hormônio adrenal.</li> <li>• Exames de imagem das glândulas adrenais identificam o tumor.</li> </ul>
<b>Síndrome de Cushing</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Decorrente de doença adrenal.</li> <li>• Quadro clínico inclui virilização, sem aumento testicular em meninos ou desenvolvimento das mamas em meninas, em associação com características cushingoides típicas, como obesidade central com membros finos, coxim gorduroso dorsocervical, fâcies de lua cheia, estrias roxas e equimoses.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• O nível de cortisol urinário livre de vinte e quatro horas é elevado.</li> <li>• 08:00 o nível de cortisol sérico é elevado com perda de ritmo circadiano.</li> <li>• ACTH não detectável.</li> <li>• Testes de supressão com dexametasona baixos e elevados mostram falha na supressão de cortisol.</li> </ul>
<b>Síndrome do ovário policístico</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• As mulheres apresentam obesidade, hirsutismo, acne, pele oleosa e ganho de peso.</li> <li>• Virilização (pelos pubianos e axilares) pode estar presente sem desenvolvimento das mamas.</li> <li>• Mediante exame físico, o paciente é geralmente obeso e pode apresentar acantose nigricans.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• A ultrassonografia da pelve pode apresentar ovários policísticos com padrão periférico de distribuição folicular e espessamento endometrial variável.</li> <li>• Testosterona sérica, androstenediona, DHEA-S e LH basal elevados.</li> <li>• Insulina em jejum elevada, com globulina ligadora de hormônios sexuais concomitantemente baixa, indicando resistência insulínica.</li> </ul>

Doença	Sinais/sintomas de diferenciação	Exames de diferenciação
<b>Hipotireoidismo primário</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>O hipotireoidismo de longa duração pode resultar na elevação do hormônio estimulante da tireoide (TSH) com FSH elevado, causando desenvolvimento das mamas ou aumento testicular isolados sem outras características sexuais secundárias.</li> <li>Não há evolução puberal na maioria dos casos; idade óssea tardia e velocidade de crescimento deficitária.</li> <li>O TSH ativa diretamente o receptor de FSH, pois os dois hormônios são estruturalmente semelhantes.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Tiroxina livre (T4L) baixa; TSH elevado.</li> </ul>

## Abordagem passo a passo do tratamento

Os principais objetivos do tratamento, em curto prazo, são prevenir a evolução das características sexuais secundárias e da menarca, em meninas. O objetivo em longo prazo é maximizar o potencial de crescimento e o bem-estar psicossocial. A causa subjacente, se houver, deverá ser tratada. Nem todas as crianças precisam de tratamento, pois existem formas de evolução lenta. A evolução do desenvolvimento puberal e a velocidade de crescimento devem ser monitoradas em crianças por 6 meses antes de se tomar uma decisão de tratamento. Os pacientes devem ser encaminhados para um endocrinologista pediátrico para avaliação e tratamento.

A decisão sobre o início do tratamento é baseada em diversos fatores, como idade do início, altura final predita, efeitos psicológicos e taxa de progressão da puberdade. Quanto mais jovem o paciente à época do início, mais comprometida será a altura final. O tratamento interromperá a evolução da doença, mas a regressão das características sexuais secundárias já estabelecidas será mínima. A menarca, se já estabelecida, será interrompida. Pais de meninas com dificuldade de aprendizagem geralmente solicitarão o tratamento, ansiosos diante da perspectiva de suas filhas não entenderem ou não conseguirem lidar com a menstruação.

A puberdade central ou precoce dependente de gonadotrofinas (PPDG) é geralmente tratada com um agonista do hormônio liberador de gonadotrofina (agonista do GnRH). O tratamento da puberdade precoce independente de gonadotrofinas (PPIG) não é simples e inclui o uso de agentes para inibir a esteroidogênese e reduzir a formação de estrogênios, um dos principais fatores na aceleração da maturação óssea.

### Puberdade precoce dependente de gonadotrofinas (PPDG)

Em 90% das pacientes do sexo feminino com PPDG, não se encontra uma causa aparente. No entanto, na maioria dos meninos, uma etiologia subjacente contribui e deve ser identificada e tratada. Isso inclui:

- Encaminhamento e manejo ideal de neoplasias cerebrais associadas (por exemplo, gliomas do nervo óptico);[16] [17] outros tumores hipotálamo-hipofisários; hamartomas; e quadros neurológicos incapacitantes, como hidrocefalia.
- Os pacientes que desenvolverem a PPDG como consequência de radiação craniana deverão continuar a ser monitorados para recorrência de tumor e quaisquer deficiências hormonais hipofisárias.
- Raramente, defeitos na linha média do prosencéfalo podem ser acompanhados pela PPDG e outras anomalias do hormônio hipofisário.[19] Esses pacientes devem ser monitorados para a evolução de deficiências hormonais.
- O abuso sexual foi relatado como causa precipitante da PPDG.[22] O desenvolvimento precoce nesses pacientes pode regredir com uma mudança de ambiente.

Agonista do hormônio liberador de gonadotrofina (GnRH)

- A exposição contínua ao receptor de GnRH ao GnRH suprime a puberdade, pois apenas a exposição pulsátil desencadeia a evolução puberal. Preparações sintéticas de agonistas do GnRH estão disponíveis com meia-vida maior que a do GnRH natural, sendo usadas com êxito no tratamento da PPDG. Os agonistas do GnRH são a única modalidade de tratamento eficaz para a PPDG.

- Os agonistas do GnRH têm um efeito paradoxal, de down-regulation na liberação de gonadotrofinas, quando administrados em formulação de depósito em dosagens mais elevadas. As preparações intranasais já também foram usadas previamente, mas são atualmente consideradas obsoletas, em comparação às preparações de depósito.
- Os agonistas do GnRH recomendados incluem preparações de depósito de leuprorrelina, triptorrelina ou goserrelina. Um agonista implantável do GnRH, a histrelina, foi usado recentemente e com sucesso. O implante é eficaz por pelo menos um ano, possivelmente mais.[36] [37]
- O tratamento melhora a altura do adulto até certo grau com puberdade de evolução rápida, com base no cálculo de uma altura do adulto predita, especialmente em crianças novas (<6 anos de idade).[38] [39] [40] [41] [42] Há apenas evidências minimamente convincentes de uma melhora na altura do adulto em meninas de 6 a 8 anos de idade; e em meninas entre 8 e 10 anos de idade os agonistas do GnRH não mostraram ser benéficos para a altura do adulto.[43] Há poucos resultados de benefício para a altura do adulto em meninos. Uma dificuldade com os dados de menores de 6 anos de idade é que a previsão de altura nessa idade está associada a grandes erros, reduzindo a probabilidade de que qualquer efeito seja real.
- A supressão da puberdade com esses agentes é reversível com poucos efeitos adversos. A supressão dos esteroides sexuais após o tratamento pode resultar em sangramento uterino em meninas. Ela pode resultar em sintomas da menopausa, como alterações de humor e fogacho. Há relatos de o tratamento causar redução na densidade mineral óssea, embora os efeitos em longo prazo não sejam conhecidos.[44]
- O tratamento deverá ser interrompido quando o paciente atingir uma idade puberal aceitável. A decisão de descontinuar o tratamento deve ser individualizada; e a idade cronológica, idade óssea, velocidade de crescimento e desejos do paciente e da família, ser levados em consideração. A secreção de gonadotrofinas recomeça aproximadamente em 3 a 4 meses após a interrupção do tratamento, com evolução puberal e fertilidade normais.

#### Hormônio do crescimento (GH)

- O tratamento com agonistas do GnRH pode causar redução da taxa de crescimento, resultante de redução nas concentrações de GH e do fator de crescimento semelhante à insulina-1 (IGF-1).
- A associação do tratamento com GH à terapia com agonistas do GnRH pode causar velocidade de crescimento maior, embora dados sobre uma melhora na altura final não sejam convincentes. O tratamento pode ser usado em um subgrupo de pacientes com o mesmo esquema de dosagem que na deficiência de GH.

#### Ciproterona

- Pode ser usada em conjunto com agonistas do GnRH ou, em casos raros, isoladamente em pacientes que não mostrarem uma resposta clínica aos agonistas do GnRH.[45] Ela é um antiandrogênio de ação periférica que suprime a gonadotrofina e a função gonadal. A ciproterona também pode ser usada na fase inicial da terapia com agonistas do GnRH para prevenir sangramento por supressão do útero. É necessária cautela, pois a terapia com ciproterona pode resultar em insuficiência adrenal.

## Puberdade precoce independente de gonadotrofinas (PPIG)

O tratamento da PPIG é mais complicado. O manejo ideal de distúrbios como a hiperplasia adrenal congênita (HAC) com a terapia com hidrocortisona (com ou sem fludrocortisona) auxiliará na prevenção

da virilização rápida em pacientes com PPIG, causada pela HAC. Geralmente, não é necessário nenhum tratamento medicamentoso. Tumores do ovário, testículos ou adrenais precisam de cirurgia. Os tumores secretores de gonadotrofina coriônica humana (hCG) são de difícil tratamento, e os pacientes podem precisar de uma combinação de cirurgia, quimioterapia e radiação. A identificação de estrogênios ou androgênios exógenos como causa da PPIG deverá resultar na descontinuação dos medicamentos.

As crianças com síndrome de McCune-Albright (SMA) e testotoxicose (PPIG masculina familiar) precisam de farmacoterapia para prevenir a síntese ou ação dos esteroides gonadais. Opções farmacoterapêuticas incluem cetoconazol[46] [47] ciproterona,[48] inibidores da aromatase (por exemplo, testolactona, letrozol, anastrozol)[49] [50] [51] [52] [53] e agentes antiandrogênicos (por exemplo, espironolactona, bicalutamida).[51] [54] [53]

- A terapia de primeira linha inclui cetoconazol ou ciproterona. É recomendada a iniciação por um endocrinologista.
- O cetoconazol age como um inibidor da síntese de esteroides e suprime a produção de esteroides gonadais e adrenais. Ele auxilia a diminuir os níveis de testosterona e atingir um bom crescimento. O cetoconazol pode causar lesão hepática grave e insuficiência adrenal. Em julho de 2013, o European Medicines Agency's Committee on Medicinal Products for Human Use (CHMP) recomendou que o cetoconazol oral não deve ser usado para o tratamento de infecções fúngicas, pois os benefícios do tratamento não superam mais os riscos. Como consequência disso, o cetoconazol oral pode estar indisponível ou ser restrito em alguns países. Essa recomendação não se aplica a outras indicações.[55] [56] Seu uso é contraindicado em pacientes com doença hepática. Se usado, o fígado e a função adrenal devem ser monitorados antes e durante o tratamento.
- A ciproterona é um antiandrogênio de ação periférica que suprime a gonadotrofina e a função gonadal. Ela é usada com sucesso no tratamento de testotoxicose,[47] e SAM, e pode ser usada como uma terapia de primeira linha alternativa. A função adrenal deve ser monitorada antes e durante o tratamento.
- Os inibidores da aromatase são um tratamento de segunda linha para reduzir a taxa de crescimento e o avanço da idade óssea. A testolactona, um inibidor da aromatase de primeira geração, inibe funções da testosterona que dependem de sua conversão em estrogênio. Os inibidores da aromatase mais recentes, como o anastrozol e o letrozol, também podem ser usados. Se eles forem usados, agentes antiandrogênicos poderão ser necessários para reduzir os efeitos da testosterona no desenvolvimento genital de pelos pubianos. Estes incluem espironolactona e bicalutamida.[51] [54]

Os pacientes com SMA também apresentam hiperfuncionamento de outras glândulas endócrinas, como hipertireoidismo e doença de Cushing, e precisam de manejo adequado. As displasias fibrosas sintomáticas da SMA são de difícil tratamento, mas pode-se fazer uma tentativa terapêutica com bifosfonatos. A medroxiprogesterona pode ser usada para interromper o sangramento vaginal em pacientes do sexo feminino com SMA, mas não interrompe a evolução da idade óssea ou de lesões ósseas.[57] O tamoxifeno, um antiestrogênio, também foi usado para reduzir o sangramento vaginal.[58] A cistectomia laparoscópica de cistos ovarianos poderá ser necessária se a doença for grave.

A exposição prolongada a esteroides sexuais na SMA, testotoxicose ou HAC pode ter efeito de maturação direto no hipotálamo e pode acelerar o início da puberdade centralmente mediada, causando a PPDG. Se isso ocorrer, a terapia adjuvante com agonistas do GnRH será indicada.

## Visão geral do tratamento

Por favor, atente-se que fórmulas, rotas e doses podem se diferenciar de acordo com nomes de medicamentos e marcas, formulários de medicamentos ou localizações. Recomendações de tratamentos são específicas para grupos de pacientes. [Ver aviso legal](#)

Agudo		( resumo )
<b>puberdade precoce dependente de gonadotrofinas (PPDG)</b>		
	1a	avaliação ± tratamento da causa subjacente
	mais	agonista do hormônio liberador de gonadotrofina (GnRH)
	adjunto	hormônio do crescimento (GH)
	adjunto	ciproterona
<b>puberdade precoce independente de gonadotrofinas (PPIG)</b>		
■ síndrome de McCune-Albright ou testotoxicose	1a	cetoconazol ou ciproterona
	mais	cuidados de suporte para síndrome de McCune-Albright
	adjunto	agonista do hormônio liberador de gonadotrofina (GnRH)
	2a	inibidor da aromatase + antiandrogênio
	mais	cuidados de suporte para síndrome de McCune-Albright
	adjunto	agonista do hormônio liberador de gonadotrofina (GnRH)
■ hiperplasia adrenal congênita (HAC)	1a	ajuste de tratamento de manutenção com hidrocortisona
	adjunto	agonista do hormônio liberador de gonadotrofina (GnRH)
■ tumores	1a	encaminhamento e tratamento por um especialista
■ estrogênios exógenos ou androgênios	1a	identificação e descontinuação de agente exógeno



## Opções de tratamento

Por favor, atente-se que fórmulas, rotas e doses podem se diferenciar de acordo com nomes de medicamentos e marcas, formulários de medicamentos ou localizações. Recomendações de tratamentos são específicas para grupos de pacientes. [Ver aviso legal](#)

### Agudo

#### puberdade precoce dependente de gonadotrofinas (PPDG)

##### 1a **avaliação ± tratamento da causa subjacente**

- » Em 90% das pacientes do sexo feminino com PPDG, não se encontra uma causa aparente. No entanto, na maioria dos meninos, uma etiologia subjacente contribui e deve ser identificada e tratada.
- » O tratamento inclui encaminhamento e manejo ideal de neoplasias cerebrais associadas (por exemplo, gliomas do nervo óptico);[16] [17] outros tumores hipotálamo-hipofisários; hamartomas; e quadros neurológicos incapacitantes, como hidrocefalia.
- » Os pacientes que desenvolverem a PPDG como consequência de radiação craniana[27] deverão continuar a ser monitorados para recorrência de tumor e quaisquer deficiências hormonais hipofisárias.
- » Raramente, defeitos na linha média do prosencéfalo podem ser acompanhados pela PPDG e outras anomalias do hormônio hipofisário.[19] Esses pacientes devem ser monitorados para a evolução de deficiências hormonais.
- » O abuso sexual foi relatado como causa precipitante da PPDG.[22] O desenvolvimento precoce pode regredir com uma mudança de ambiente.

##### mais **agonista do hormônio liberador de gonadotrofina (GnRH)**

Tratamento recomendado para TODOS os pacientes do grupo de pacientes selecionado

##### **Opções primárias**

- » **leuprorrelina**: consulte um especialista para obter orientação quanto à dose

##### **OU**

- » **triptorrelina**: consulte um especialista para obter orientação quanto à dose

**Agudo****OU**

» **histrelina**: consulte um especialista para obter orientação quanto à dose

**OU**

» **gosserrelina**: consulte um especialista para obter orientação quanto à dose

» A exposição contínua ao GnRH suprime a puberdade, pois apenas a exposição pulsátil desencadeia a evolução puberal. Os agonistas do GnRH são a única modalidade de tratamento eficaz para a PPDG.

» Os agonistas do GnRH recomendados incluem preparações de depósito de leuprorrelina, triptorrelina ou gosserrelina. Um agonista implantável do GnRH, a histrelina, foi usado recentemente e com sucesso. O implante é eficaz por pelo menos um ano, possivelmente mais.[36] [37]

» O tratamento melhora a altura do adulto de crianças com puberdade de rápida evolução, especialmente em crianças <6 anos de idade,[38] [39] [40] [41] mas é menos convincente em meninas >6 anos de idade.[43] Há apenas evidências minimamente convincentes de uma melhora na altura do adulto em meninas de 6 a 8 anos de idade; e em meninas entre 8 e 10 anos de idade os agonistas do GnRH não mostraram ser benéficos para a altura do adulto.[43] Há poucos resultados de benefício para a altura do adulto em meninos.

» A supressão da puberdade com esses agentes é reversível com poucos efeitos adversos. O tratamento pode resultar em sangramento uterino em meninas e sintomas da menopausa, como alterações de humor e fogacho causados por supressão dos esteroides sexuais. Pode haver redução na densidade mineral óssea.[44]

» O tratamento deverá ser interrompido quando uma idade puberal aceitável for atingida e deve ser individualizado, considerando-se a idade cronológica, idade óssea, velocidade de crescimento e desejos do paciente e da família. A secreção de gonadotrofinas recomeça aproximadamente em 3 a 4 meses após a interrupção do tratamento, com evolução puberal e fertilidade normais.

## Agudo

### adjunto **hormônio do crescimento (GH)**

Tratamento recomendado para ALGUNS dos pacientes do grupo de pacientes selecionado

#### Opções primárias

» **somatotrofina (recombinante)**: a dose depende da marca usada; consulte um especialista para obter orientação quanto à dose

» O tratamento com agonistas do hormônio liberador de gonadotrofina (GnRH) pode causar redução da taxa de crescimento, resultante de redução nas concentrações de GH e do fator de crescimento semelhante à insulina-1 (IGF-1).

» Em um subgrupo de pacientes com pouco crescimento, a associação do tratamento com GH à terapia de agonistas do GnRH pode resultar em melhor velocidade de crescimento, embora os dados sobre a melhoria da altura na idade adulta não sejam convincentes.

» A dose recomendada é a mesma que para a deficiência de GH.[59] [60]

### adjunto **ciproterona**

Tratamento recomendado para ALGUNS dos pacientes do grupo de pacientes selecionado

#### Opções primárias

» **acetato de ciproterona**: consulte um especialista para obter orientação quanto à dose

» A ciproterona é um antiandrogênio de ação periférica que suprime a gonadotrofina e a função gonadal.

» Pode ser usada em conjunto com agonistas do GnRH ou, em casos raros, isoladamente em pacientes que não mostrarem uma resposta clínica à monoterapia com agonistas do GnRH.[45]

» Também pode ser usada na fase inicial da terapia com agonistas do GnRH para prevenir sangramento por supressão do útero. É necessária cautela, pois a terapia com ciproterona pode resultar em insuficiência adrenal.

## puberdade precoce independente de gonadotrofinas (PPIG)

...

## Agudo

■ **síndrome de McCune-Albright ou testotoxicose**

1a

**cetoconazol ou ciproterona**

### Opções primárias

» **cetoconazol**: consulte um especialista para obter orientação quanto à dose

**OU**

» **acetato de ciproterona**: consulte um especialista para obter orientação quanto à dose

» Os pacientes precisam de farmacoterapia para prevenir a síntese ou ação dos esteroides gonadais. Opções farmacoterapêuticas incluem cetoconazol[46] [47] e ciproterona.[48] [47]

» O cetoconazol age como inibidor da síntese de esteroides e suprime a produção de esteroides gonadais e adrenais, sendo tipicamente um tratamento de primeira linha. Ele auxilia a diminuir os níveis de testosterona e atingir um bom crescimento. O cetoconazol pode causar lesão hepática grave e insuficiência adrenal. Em julho de 2013, o European Medicines Agency's Committee on Medicinal Products for Human Use (CHMP) recomendou que o cetoconazol oral não deve ser usado para o tratamento de infecções fúngicas, pois os benefícios do tratamento não superam mais os riscos. Como consequência disso, o cetoconazol oral pode estar indisponível ou ser restrito em alguns países. Essa recomendação não se aplica a outras indicações.[55] [56] Seu uso é contraindicado em pacientes com doença hepática. Se usado, o fígado e a função adrenal devem ser monitorados antes e durante o tratamento.

» A ciproterona é um antiandrogênio de ação periférica que suprime a função de gonadotrofinas e gonadal e pode ser usada como terapia de primeira linha alternativa.

**mais**

**cuidados de suporte para síndrome de McCune-Albright**

Tratamento recomendado para TODOS os pacientes do grupo de pacientes selecionado

» Os pacientes com síndrome de McCune-Albright (SMA) também apresentam hiperfuncionamento de outras glândulas endócrinas, como hipertireoidismo e doença de Cushing, e precisam de manejo adequado.

## Agudo

» As displasias fibrosas sintomáticas da SMA são de difícil tratamento, mas pode-se fazer uma tentativa terapêutica com bifosfonatos.

» A medroxiprogesterona pode ser usada para interromper o sangramento vaginal em pacientes do sexo feminino com SMA, mas não interrompe a evolução da idade óssea ou de lesões ósseas.[57] O tamoxifeno, um antiestrogênio, também foi usado para reduzir o sangramento vaginal.[58]

» A cistectomia laparoscópica de cistos ovarianos poderá ser necessária se a doença for grave.

### adjunto **agonista do hormônio liberador de gonadotrofina (GnRH)**

Tratamento recomendado para ALGUNS dos pacientes do grupo de pacientes selecionado

#### Opções primárias

» **leuprorrelina**: consulte um especialista para obter orientação quanto à dose

**OU**

» **triptorrelina**: consulte um especialista para obter orientação quanto à dose

**OU**

» **histrelina**: consulte um especialista para obter orientação quanto à dose

**OU**

» **goserrelina**: consulte um especialista para obter orientação quanto à dose

» A exposição prolongada a esteroides sexuais na síndrome de McCune-Albright ou testotoxicose pode ter efeito de maturação direto no hipotálamo e pode acelerar o início da puberdade centralmente mediada, causando a PPDG. Se isso ocorrer, a terapia com agonistas do GnRH será indicada.

» Os agonistas do GnRH recomendados incluem preparações de depósito de leuprorrelina, triptorrelina ou goserrelina. Um agonista implantável do GnRH, a histrelina, foi usado recentemente e com sucesso. O implante é eficaz por pelo menos 1 ano, possivelmente mais.[36] [37]

# Agudo

## 2a inibidor da aromatase + antiandrogênio

### Opções primárias

» **testolactona**: consulte um especialista para obter orientação quanto à dose

-ou-

» **anastrozol**: consulte um especialista para obter orientação quanto à dose

-ou-

» **letrozol**: consulte um especialista para obter orientação quanto à dose

--E--

» **espironolactona**: consulte um especialista para obter orientação quanto à dose

-ou-

» **bicalutamida**: consulte um especialista para obter orientação quanto à dose

» Os pacientes precisam de farmacoterapia adicional para prevenir a síntese ou ação dos esteroides gonadais. As opções incluem inibidores da aromatase (por exemplo, testolactona, letrozol, anastrozol)[49] [50] [51] [52] [53] e agentes antiandrogênicos (por exemplo, espironolactona ou bicalutamida).[51] [54] [53]

» Os inibidores da aromatase reduzem a taxa de crescimento e o avanço da idade óssea. A testolactona, um inibidor da aromatase de primeira geração, inibe funções da testosterona que dependem de sua conversão em estrogênio. Os inibidores da aromatase mais recentes, como o anastrozol e o letrozol, também podem ser usados.

» Se eles forem usados, agentes antiandrogênicos poderão ser necessários para reduzir os efeitos da testosterona no desenvolvimento genital de pelos pubianos.[53]

## mais cuidados de suporte para síndrome de McCune-Albright

Tratamento recomendado para TODOS os pacientes do grupo de pacientes selecionado

» Os pacientes com síndrome de McCune-Albright (SMA) também apresentam hiperfuncionamento de outras glândulas endócrinas, como hipertireoidismo e doença de Cushing, e precisam de manejo adequado.

» As displasias fibrosas sintomáticas da SMA são de difícil tratamento, mas pode-se fazer uma tentativa terapêutica com bifosfonatos.

## Agudo

» A medroxiprogesterona pode ser usada para interromper o sangramento vaginal em pacientes do sexo feminino com SMA, mas não interrompe a evolução da idade óssea ou de lesões ósseas.[57] O tamoxifeno, um antiestrogênio, também foi usado para reduzir o sangramento vaginal.[58]

» A cistectomia laparoscópica de cistos ovarianos poderá ser necessária se a doença for grave.

### adjunto **agonista do hormônio liberador de gonadotrofina (GnRH)**

Tratamento recomendado para ALGUNS dos pacientes do grupo de pacientes selecionado

#### Opções primárias

» **leuprorrelina**: consulte um especialista para obter orientação quanto à dose

**OU**

» **triptorrelina**: consulte um especialista para obter orientação quanto à dose

**OU**

» **histrelina**: consulte um especialista para obter orientação quanto à dose

**OU**

» **gosserelelina**: consulte um especialista para obter orientação quanto à dose

» A exposição prolongada a esteroides sexuais na síndrome de McCune-Albright ou testotoxicose pode ter efeito de maturação direto no hipotálamo e pode acelerar o início da puberdade centralmente mediada, causando a PPDG. Se isso ocorrer, a terapia com agonistas do GnRH será indicada.

» Os agonistas do GnRH recomendados incluem preparações de depósito de leuprorrelina, triptorrelina ou gosserelelina. Um agonista implantável do GnRH, a histrelina, foi usado recentemente e com sucesso. O implante é eficaz por pelo menos 1 ano, possivelmente mais.[36] [37]

### ■ **hiperplasia adrenal congênita (HAC)**

**1a**

### **ajuste de tratamento de manutenção com hidrocortisona**

#### Opções primárias



## Agudo

» **hidrocortisona**: 10-15 mg/metro quadrado de área de superfície corporal/dia por via oral administrados em 2-3 doses fracionadas

**OU**

» **prednisolona**: 4-5 mg/metro quadrado de área de superfície corporal/dia por via oral

**OU**

» **dexametasona**: 0.03 a 0.3 mg/kg/dia por via oral administrado em 2 doses fracionadas

» O manejo ideal com terapia com hidrocortisona (com ou sem fludrocortisona) auxiliará a prevenir a virilização rápida em pacientes com PPIG decorrente de HAC.

**adjunto**

**agonista do hormônio liberador de gonadotrofina (GnRH)**

Tratamento recomendado para ALGUNS dos pacientes do grupo de pacientes selecionado

### Opções primárias

» **leuprorrelina**: consulte um especialista para obter orientação quanto à dose

**OU**

» **triptorrelina**: consulte um especialista para obter orientação quanto à dose

**OU**

» **histrelina**: consulte um especialista para obter orientação quanto à dose

**OU**

» **gosserrelina**: consulte um especialista para obter orientação quanto à dose

» A exposição prolongada a esteroides sexuais na HAC ou testotoxicose pode ter efeito de maturação direto no hipotálamo e pode acelerar o início da puberdade centralmente mediada, causando a PPDG. Se isso ocorrer, a terapia com agonistas do GnRH será indicada

» Os agonistas do GnRH recomendados incluem preparações de depósito de leuprorrelina, triptorrelina ou gosserrelina. Um agonista implantável do GnRH, a histrelina, foi usado recentemente e com sucesso. O implante

## Agudo

### tumores

1a

é eficaz por pelo menos 1 ano, possivelmente mais.[36] [37]

#### encaminhamento e tratamento por um especialista

» Os tumores do ovário, testículos ou adrenais precisam de cirurgia. Estes podem ser tumores ovarianos, como tumores de células granulosas, tumores de células de Leydig e gonadoblastoma; tumor testicular de células de Leydig; ou tumor virilizante adrenal.

» Os tumores secretores de gonadotrofina coriônica humana (hCG) são de difícil tratamento, e os pacientes podem precisar de uma combinação de cirurgia, quimioterapia e radiação. Esses tumores de células germinativas são uma causa rara[23] e podem ocorrer nas gônadas, cérebro (geralmente na região pineal), fígado, retroperitônio e mediastino posterior.

### estrogênios exógenos ou androgênios

1a

#### identificação e descontinuação de agente exógeno

» A exposição a hormônios exógenos, como os presentes em pílulas contraceptivas ou géis de testosterona, pode ser responsável pelo desenvolvimento puberal precoce em alguns pacientes. Agentes estrogênicos em cosméticos e produtos alimentares também foram implicados como causas de uma idade puberal precoce; "epidemias" de telarca (desenvolvimento isolado das mamas) precoce em algumas regiões podem estar associadas à exposição ambiental a estrogênios.[15] Identificação e descontinuação desses agentes interromperá a evolução da puberdade.

## Recomendações

### Monitoramento

Todos os pacientes precisam ser monitorados durante o tratamento para garantir que a puberdade seja interrompida. A resposta terapêutica pode ser avaliada clinicamente pelos sintomas,[61] pela velocidade de crescimento, idade óssea, evolução puberal, medição de gonadotrofinas séricas e/ou medição de esteroides sexuais, ou ultrassonografias.[62]

O crescimento deve ser monitorado com base nos gráficos de crescimento adequados à idade e sexo, para garantir que o adolescente alcance o seu potencial total de crescimento. A melhor forma de avaliação puberal forma contínua é por meio dos estágios de Tanner.[1] [2] O tamanho dos testículos é documentado como a medida do eixo mais longo ou o volume dos testículos medido pelo orquidômetro de Prader.

[Fig-3]

[Fig-4]

O monitoramento de pacientes com uma etiologia subjacente (por exemplo, tumores intracranianos, síndrome de McCune-Albright) dependerá da condição individual.

O tratamento deverá ser interrompido quando o paciente atingir uma idade puberal aceitável. A secreção de gonadotrofinas recomeça aproximadamente em 3 a 4 meses após a interrupção do tratamento, com evolução puberal e fertilidade normais.

### Instruções ao paciente

Meninas devem ser orientadas a relatar o início de qualquer sangramento intermenstrual durante o tratamento. Informações para os pacientes são disponibilizadas pelo National Institute of Health dos Estados Unidos. [NIH: puberty and precocious puberty]

## Complicações

Complicações	Período de execução	Probabilidade
<b>baixa estatura na vida adulta</b>	<b>longo prazo</b>	<b>baixa</b>
<p>Os hormônios sexuais estimulam diretamente a placa epifisária, resultando no estirão de crescimento. Há também um aumento na secreção do hormônio do crescimento (GH).[25] O estrogênio, seja do ovário ou aromatizado da testosterona testicular, é o fator que atua como mediador da resposta intensificada de GH durante a puberdade.[26]</p> <p>A secreção prematura de esteroides gonadais em crianças resulta no paradoxo da estatura alta na infância, causada por uma taxa de crescimento linear acelerada, e baixa estatura final na vida adulta, em decorrência da fusão precoce das placas epifisárias.</p>		

Complicações	Período de execução	Probabilidade
<b>problemas psicológicos</b>	<b>variável</b>	<b>baixa</b>
<p>Muitas crianças com puberdade precoce apresentam problemas na escola, causados por dificuldades que professores e colegas podem ter para entendê-las. A criança e sua família geralmente ficam apreensivas a respeito da interrupção do tratamento supressivo, quando iniciado. A menstruação em idade precoce apresenta dificuldades práticas.</p> <p>As meninas podem estar sujeitas a interações de cunho sexual com as quais não consigam lidar, enquanto meninos podem ter ereções, que podem causar constrangimento. Crianças com necessidades de educação especial, como resultado de uma lesão cerebral ou hidrocefalia são especialmente vulneráveis a esses problemas. A maturidade precoce se correlaciona de certa forma a um início precoce do comportamento sexual.</p>		

## Prognóstico

Em pacientes não tratados, foi relatada uma altura média na idade adulta variando de 151 a 155 cm (59.5 a 61 polegadas). O tratamento com agonistas do hormônio liberador de gonadotrofina (GnRH) melhora a altura do adulto de crianças com puberdade de evolução rápida, com base no cálculo de uma altura de adulto predita, especialmente em crianças novas (menos de 6 anos de idade).<sup>[5] [39] [40] [41]</sup> Há apenas evidências minimamente convincentes de uma melhora na altura do adulto em meninas de 6 a 8 anos de idade; e em meninas entre 8 e 10 anos de idade os agonistas do GnRH não mostraram ser benéficos para a altura do adulto.<sup>[43]</sup> Há poucos resultados de benefício para a altura do adulto em meninos. A secreção de gonadotrofinas recomeça aproximadamente em 3 a 4 meses após a interrupção do tratamento, com evolução puberal e fertilidade normais.

Em alguns pacientes, consequências fisiológicas em curto e longo prazo podem ser mais profundas que a perda de altura potencial. Isso pode causar um comportamento disruptivo, dificuldades em relacionamentos interpessoais e início precoce do comportamento sexual. Dificuldades práticas em relação à menarca em meninas novas também pode causar ajuste psicossocial.

## Diretrizes de diagnóstico

### América do Norte

#### Evaluation and referral of children with signs of early puberty

**Publicado por:** American Academy of Pediatrics

**Última publicação em:**  
2016

## Diretrizes de tratamento

### Internacional

#### Consensus statement on the use of gonadotropin-releasing hormone analogs in children

**Publicado por:** Lawson-Wilkins Pediatric Endocrine Society; European Society for Paediatric Endocrinology

**Última publicação em:**  
2009

### América do Norte

#### Evaluation and referral of children with signs of early puberty

**Publicado por:** American Academy of Pediatrics

**Última publicação em:**  
2016

## Recursos online

---

1. [NIH: puberty and precocious puberty \(external link\)](#)

## Artigos principais

- Marshall WA, Tanner JM. Variations in pattern of pubertal changes in girls. Arch Dis Child. 1969 Jun;44(235):291-303. [Texto completo](#) [Resumo](#)
- Marshall WA, Tanner JM. Variations in the pattern of pubertal changes in boys. Arch Dis Child. 1970 Feb;45(239):13-23. [Texto completo](#) [Resumo](#)
- Zacharin M. The spectrum of McCune Albright syndrome. Pediatr Endocrinol Rev. 2007 Aug;4(suppl 4):412-8. [Resumo](#)
- Carel JC, Eugster EA, Rogol A, et al. Consensus statement on the use of gonadotropin-releasing hormone analogs in children. Pediatrics. 2009 Apr;123(4):e752-62. [Resumo](#)

## Referências

1. Marshall WA, Tanner JM. Variations in pattern of pubertal changes in girls. Arch Dis Child. 1969 Jun;44(235):291-303. [Texto completo](#) [Resumo](#)
2. Marshall WA, Tanner JM. Variations in the pattern of pubertal changes in boys. Arch Dis Child. 1970 Feb;45(239):13-23. [Texto completo](#) [Resumo](#)
3. Cesario SK, Hughes LA. Precocious puberty: a comprehensive review of literature. J Obstet Gynecol Neonatal Nurs. 2007 May-Jun;36(3):263-74. [Resumo](#)
4. Bridges NA, Christopher JA, Hindmarsh PC, et al. Sexual precocity: sex incidence and aetiology. Arch Dis Child. 1994 Feb;70(2):116-8. [Texto completo](#) [Resumo](#)
5. Pescovitz OH, Comite F, Hench K, et al. The NIH experience with precocious puberty: diagnostic subgroups and response to short-term luteinizing hormone releasing hormone analogue therapy. J Pediatr. 1986 Jan;108(1):47-54. [Resumo](#)
6. Stanhope R, Brook CG, Pringle PJ, et al. Induction of puberty by pulsatile gonadotropin releasing hormone. Lancet. 1987 Sep 5;2(8558):552-5. [Resumo](#)
7. Tanner JM. Trend towards earlier menarche in London, Oslo, Copenhagen, the Netherlands and Hungary. Nature. 1973 May 11;243(5402):95-6. [Resumo](#)
8. Biro FM, Khoury P, Morrison JA. Influence of obesity on timing of puberty. Int J Androl. 2006 Feb;29(1):272-7. [Resumo](#)
9. Delemarre-van de Waal HA. Secular trend of timing of puberty. Endocr Dev. 2005;8:1-14. [Resumo](#)
10. de la Puente ML, Canela J, Alvarez J, et al. Cross-sectional growth study of the child and adolescent population of Catalonia (Spain). Ann Hum Biol. 1997 Sep-Oct;24(5):435-52. [Resumo](#)



11. Mul D, Fredriks AM, van Buuren S, et al. Pubertal development in The Netherlands 1965-1997. *Pediatr Res*. 2001 Oct;50(4):479-86. [Resumo](#)
12. Himes JH. Examining the evidence for recent secular changes in the timing of puberty in US children in light of increases in the prevalence of obesity. *Mol Cell Endocrinol*. 2006 Jul 25;254-255:13-21. [Resumo](#)
13. Ogden CL, Carroll MD, Flegal KM. High body mass index for age among US children and adolescents, 2003-2006. *JAMA*. 2008 May 28;299(20):2401-5. [Texto completo](#) [Resumo](#)
14. Osler DC, Crawford JD. Examination of the hypothesis of a critical weight at menarche in ambulatory and bedridden mentally retarded girls. *Pediatrics*. 1973 Apr;51(4):675-9. [Resumo](#)
15. Massart F, Parrino R, Seppia P, et al. How do environmental estrogen disruptors induce precocious puberty? *Minerva Pediatr*. 2006 Jun;58(3):247-54. [Resumo](#)
16. Habiby R, Silverman B, Listernick R, et al. Precocious puberty in children with neurofibromatosis type 1. *J Pediatr*. 1995 Mar;126(3):364-7. [Resumo](#)
17. Carmi D, Shohat M, Metzker A, et al. Growth, puberty, and endocrine functions in patients with sporadic or familial neurofibromatosis type 1: a longitudinal study. *Pediatrics*. 1999 Jun;103(6 Pt 1):1257-62. [Resumo](#)
18. Teles MG, Bianco SD, Brito VN, et al. A GPR54-activating mutation in a patient with central precocious puberty. *N Engl J Med*. 2008 Feb 14;358(7):709-15. [Texto completo](#) [Resumo](#)
19. Nanduri VR, Stanhope R. Why is the retention of gonadotropin secretion common in children with panhypopituitarism due to septo-optic dysplasia? *Eur J Endocrinol*. 1999 Jan;140(1):48-50. [Texto completo](#) [Resumo](#)
20. Parent AS, Teilmann G, Juul A, et al. The timing of normal puberty and the age limits of sexual precocity: variations around the world, secular trends, and changes after migration. *Endocr Rev*. 2003 Oct;24(5):668-93. [Resumo](#)
21. Proos LA, Hofvander Y, Tuvemo T. Menarcheal age and growth pattern of Indian girls adopted in Sweden - I: menarcheal age. *Acta Paediatr Scand*. 1991 Aug-Sep;80(8-9):852-8. [Resumo](#)
22. Herman-Giddens ME, Sandler AD, Friedman NE. Sexual precocity in girls: an association with sexual abuse? *Am J Dis Child*. 1988 Apr;142(4):431-3. [Resumo](#)
23. Nogueira K, Liberman B, Pimentel-Filho FR, et al. hCG-secreting pineal teratoma causing precocious puberty: report of two patients and review of the literature. *J Pediatr Endocrinol Metab*. 2002 Sep-Oct;15(8):1195-201. [Resumo](#)
24. Ojeda SR, Lomniczi A, Mastronardi C, et al. Minireview: the neuroendocrine regulation of puberty: is the time ripe for a systems biology approach? *Endocrinology*. 2006 Mar;147(3):1166-74. [Resumo](#)

25. Martha PM Jr, Rogol AD, Veldhuis JD, et al. Alterations in the pulsatile properties of circulating growth hormone concentrations during puberty in boys. *J Clin Endocrinol Metab.* 1989 Sep;69(3):563-70. [Resumo](#)
26. Veldhuis JD, Metzger DL, Martha PM Jr, et al. Estrogen and testosterone, but not a nonaromatizable androgen, direct network integration of the hypothalamo-somatotrope (growth hormone)-insulin-like growth factor I axis in the human: evidence from pubertal pathophysiology and sex-steroid hormone replacement. *J Clin Endocrinol Metab.* 1997 Oct;82(10):3414-20. [Resumo](#)
27. Ogilvy-Stuart AL, Clayton PE, Shalet SM. Cranial irradiation and early puberty. *J Clin Endocrinol Metab.* 1994 Jun;78(6):1282-6. [Resumo](#)
28. Zacharin M. The spectrum of McCune Albright syndrome. *Pediatr Endocrinol Rev.* 2007 Aug;4(suppl 4):412-8. [Resumo](#)
29. Volkl TM, Dorr HG. McCune-Albright syndrome: clinical picture and natural history in children and adolescents. *J Pediatr Endocrinol Metab.* 2006 May;19(suppl 2):551-9. [Resumo](#)
30. Mieszczyk J, Eugster EA. Treatment of precocious puberty in McCune-Albright syndrome. *Pediatr Endocrinol Rev.* 2007 Aug;4(suppl 4):419-22. [Resumo](#)
31. Latronico AC, Abell AN, Arnhold IJ, et al. A unique constitutively activating mutation in third transmembrane helix of luteinizing hormone receptor causes sporadic male gonadotropin-independent precocious puberty. *J Clin Endocrinol Metab.* 1998 Jul;83(7):2435-40. [Resumo](#)
32. Kremer H, Martens JW, van Reen M, et al. A limited repertoire of mutations of the luteinizing hormone (LH) receptor gene in familial and sporadic patients with male LH-independent precocious puberty. *J Clin Endocrinol Metab.* 1999 Mar;84(3):1136-40. [Resumo](#)
33. Jung H, Parent AS, Ojeda SR. Hypothalamic hamartoma: a paradigm/model for studying the onset of puberty. *Endocr Dev.* 2005;8:81-93. [Resumo](#)
34. Bayley N, Pinneau SR. Tables for predicting adult height from skeletal age: revised for use with the Greulich-Pyle hand standards. *J Pediatr.* 1952 Apr;40(4):423-41. [Resumo](#)
35. Mahachoklertwattana P, Kaplan SL, Grumbach MM. The luteinizing hormone-releasing hormone-secreting hypothalamic hamartoma is a congenital malformation: natural history. *J Clin Endocrinol Metab.* 1993 Jul;77(1):118-24. [Resumo](#)
36. Eugster EA, Clarke W, Kletter GB, et al. Efficacy and safety of histrelin subdermal implant in children with central precocious puberty: a multicenter trial. *J Clin Endocrinol Metab.* 2007 May;92(5):1697-704. [Resumo](#)
37. Hirsch HJ, Gillis D, Strich D, et al. The histrelin implant: a novel treatment for central precocious puberty. *Pediatrics.* 2005 Dec;116(6):e798-802. [Texto completo](#) [Resumo](#)
38. Tuvemo T. Treatment of central precocious puberty. *Expert Opin Investig Drugs.* 2006 May;15(5):495-505. [Resumo](#)

39. Galluzzi F, Salti R, Bindi G, et al. Adult height comparison between boys and girls with precocious puberty after long-term gonadotrophin-releasing hormone analogue therapy. *Acta Paediatr.* 1998 May;87(5):521-7. [Resumo](#)
40. Paul D, Conte FA, Grumbach MM, et al. 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 Feb;80(2):546-51. [Resumo](#)
41. Kletter GB, Kelch RP. Clinical review 60: effects of gonadotropin-releasing hormone analog therapy on adult stature in precocious puberty. *J Clin Endocrinol Metab.* 1994 Aug;79(2):331-4. [Resumo](#)
42. Carel JC, Eugster EA, Rogol A, et al. Consensus statement on the use of gonadotropin-releasing hormone analogs in children. *Pediatrics.* 2009 Apr;123(4):e752-62. [Resumo](#)
43. Carel JC, Lahlou N, Roger M, et al. Precocious puberty and statural growth. *Hum Reprod Update.* 2004 Mar-Apr;10(2):135-47. [Texto completo](#) [Resumo](#)
44. Saggese G, Bertelloni S, Baroncelli GI, et al. Reduction of bone density: an effect of gonadotropin releasing hormone analogue treatment in central precocious puberty. *Eur J Pediatr.* 1993 Sep;152(9):717-20. [Resumo](#)
45. Kauli R, Galatzer A, Kornreich L, et al. Final height of girls with central precocious puberty, untreated versus treated with cyproterone acetate or GnRH analogue: a comparative study with re-evaluation of predictions by the Bayley-Pinneau method. *Horm Res.* 1997;47(2):54-61. [Resumo](#)
46. Syed FA, Chalew SA. Ketoconazole treatment of gonadotropin independent precocious puberty in girls with McCune-Albright syndrome: a preliminary report. *J Pediatr Endocrinol Metab.* 1999 Jan-Feb;12(1):81-3. [Resumo](#)
47. Almeida MQ, Brito VN, Lins TS, et al. Long-term treatment of familial male-limited precocious puberty (testotoxicosis) with cyproterone acetate or ketoconazole. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2008 Jul;69(1):93-8. [Resumo](#)
48. Laron Z, Kauli R. Experience with cyproterone acetate in the treatment of precocious puberty. *J Pediatr Endocrinol Metab.* 2000 Jul;13(suppl 1):805-10. [Resumo](#)
49. Feuillan PP, Foster CM, Pescovitz OH, et al. Treatment of precocious puberty in the McCune-Albright syndrome with the aromatase inhibitor testolactone. *N Engl J Med.* 1986 Oct 30;315(18):1115-9. [Resumo](#)
50. Feuillan P, Calis K, Hill S, et al. Letrozole treatment of precocious puberty in girls with the McCune-Albright syndrome: a pilot study. *J Clin Endocrinol Metab.* 2007 Jun;92(6):2100-6. [Resumo](#)
51. Kreher NC, Pescovitz OH, Delameter P, et al. Treatment of familial male-limited precocious puberty with bicalutamide and anastrozole. *J Pediatr.* 2006 Sep;149(3):416-20. [Resumo](#)
52. Feuillan P, Merke D, Leschek EW, et al. Use of aromatase inhibitors in precocious puberty. *Endocr Relat Cancer.* 1999 Jun;6(2):303-6. [Texto completo](#) [Resumo](#)

53. Leschek EW, Jones J, Barnes KM, et al. Six-year results of spironolactone and testolactone treatment of familial male-limited precocious puberty with addition of deslorelin after central puberty onset. J Clin Endocrinol Metab. 1999 Jan;84(1):175-8. [Resumo](#)
54. Laue L, Kenigsberg D, Pescovitz OH, et al. Treatment of familial male precocious puberty with spironolactone and testolactone. N Engl J Med. 1989 Feb 23;320(8):496-502. [Resumo](#)
55. Medicines and Healthcare Products Regulatory Agency. Press release: Oral ketoconazole-containing medicines should no longer be used for fungal infections. July 2013. <http://www.mhra.gov.uk/> [internet publication]. [Texto completo](#)
56. European Medicines Agency. European Medicines Agency recommends suspension of marketing authorisations for oral ketoconazole. July 2013. <http://www.ema.europa.eu/ema/> [internet publication]. [Texto completo](#)
57. Lee PA. Medroxyprogesterone therapy for sexual precocity in girls. Am J Dis Child. 1981 May;135(5):443-5. [Resumo](#)
58. Eugster EA, Rubin SD, Reiter EO, et al. Tamoxifen treatment for precocious puberty in McCune-Albright syndrome: a multicenter trial. J Pediatr. 2003 Jul;143(1):60-6. [Resumo](#)
59. Cook DM, Yuen KC, Biller BM, et al. American Association of Clinical Endocrinologists medical guidelines for clinical practice for growth hormone use in growth hormone-deficient adults and transition patients - 2009 update. Endocr Pract. 2009 Sep-Oct;15(suppl 2):1-29. [Texto completo](#) [Resumo](#)
60. GH Research Society. Consensus guidelines for the diagnosis and treatment of growth hormone (GH) deficiency in childhood and adolescence: summary statement of the GH Research Society. J Clin Endocrinol Metab. 2000 Nov;85(11):3990-3. [Texto completo](#) [Resumo](#)
61. Paterson WF, McNeill E, Young D, et al. Auxological outcome and time to menarche following long-acting goserelin therapy in girls with central precocious or early puberty. Clin Endocrinol (Oxf). 2004 Nov;61(5):626-34. [Resumo](#)
62. Paterson WF, Hollman AS, Reid S, et al. Efficacy of Zoladex LA (goserelin) in the treatment of girls with central precocious or early puberty. Arch Dis Child. 1998 Oct;79(4):323-7. [Texto completo](#) [Resumo](#)

## Imagens



*Figura 1: Pacientes do sexo feminino com puberdade precoce independente de gonadotrofinas (PPIG) e máculas de cor café-com-leite hiperpigmentadas na síndrome de McCune-Albright*

*Do acervo do Dr. A. Mehta; usado com permissão*

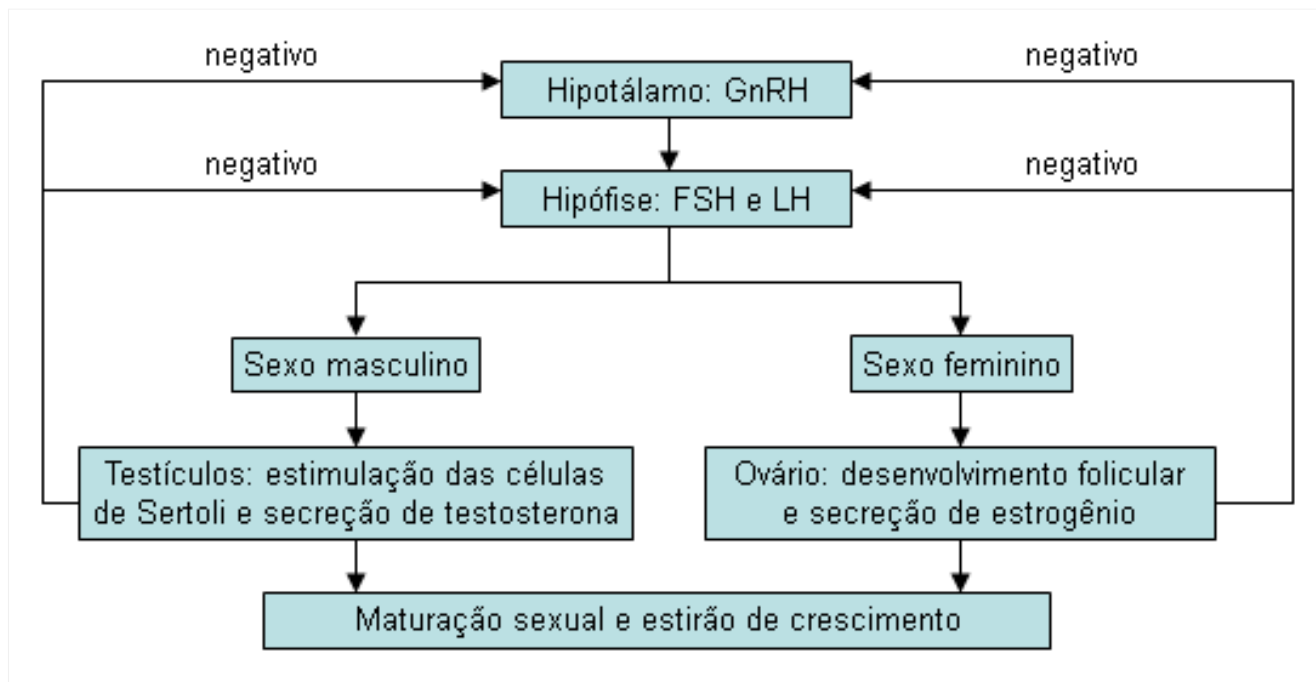


Figura 2: Circuito de retroalimentação do eixo hipotálamo-hipófise-gônadas. GnRH, hormônio liberador de gonadotrofina; FSH, hormônio folículo-estimulante; LH, hormônio luteinizante

Do acervo do Dr. A. Mehta; usado com permissão

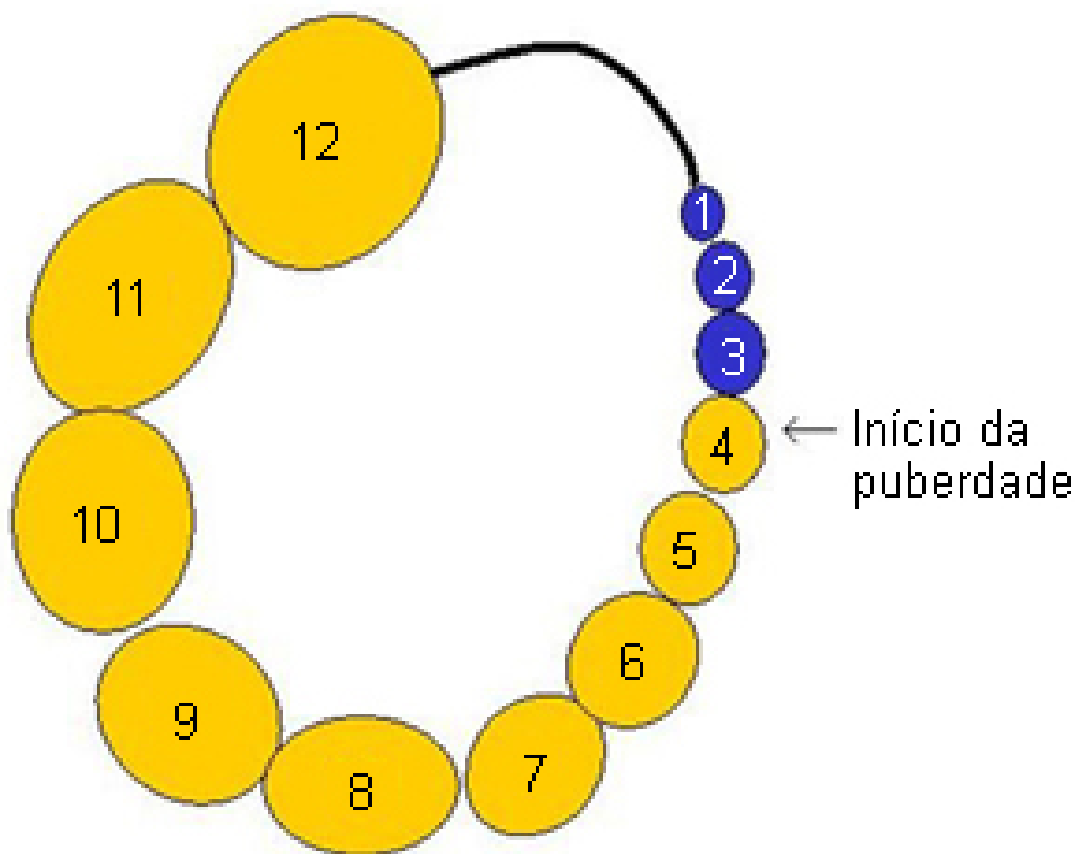
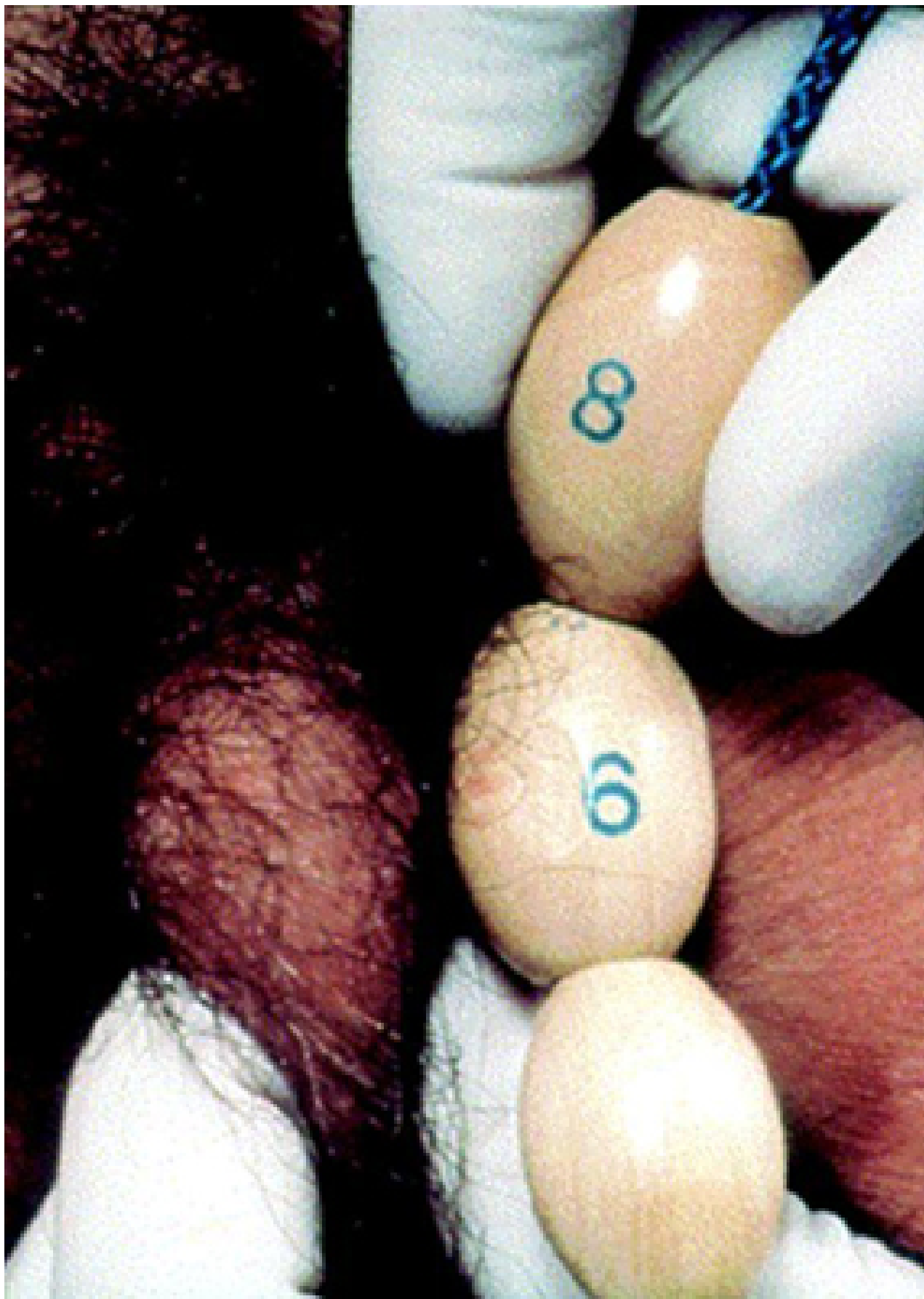


Figura 3: Orquidômetro de Prader

Do acervo do Dr. A. Mehta; usado com permissão





*Figura 4: Método de comparação do tamanho testicular usando o orquidômetro de Prader*

*Do acervo do Dr. A. Mehta; usado com permissão*

Esta versão em PDF da monografia do BMJ Best Practice baseia-se na versão disponível no sítio web actualizada pela última vez em: Mar 08, 2019.

As monografias do BMJ Best Practice são actualizadas regularmente e a versão mais recente disponível de cada monografia pode consultar-se em [bestpractice.bmj.com](http://bestpractice.bmj.com). A utilização deste conteúdo está sujeita à nossa declaração de exoneração de responsabilidade. © BMJ Publishing Group Ltd 2019. Todos os direitos reservados.

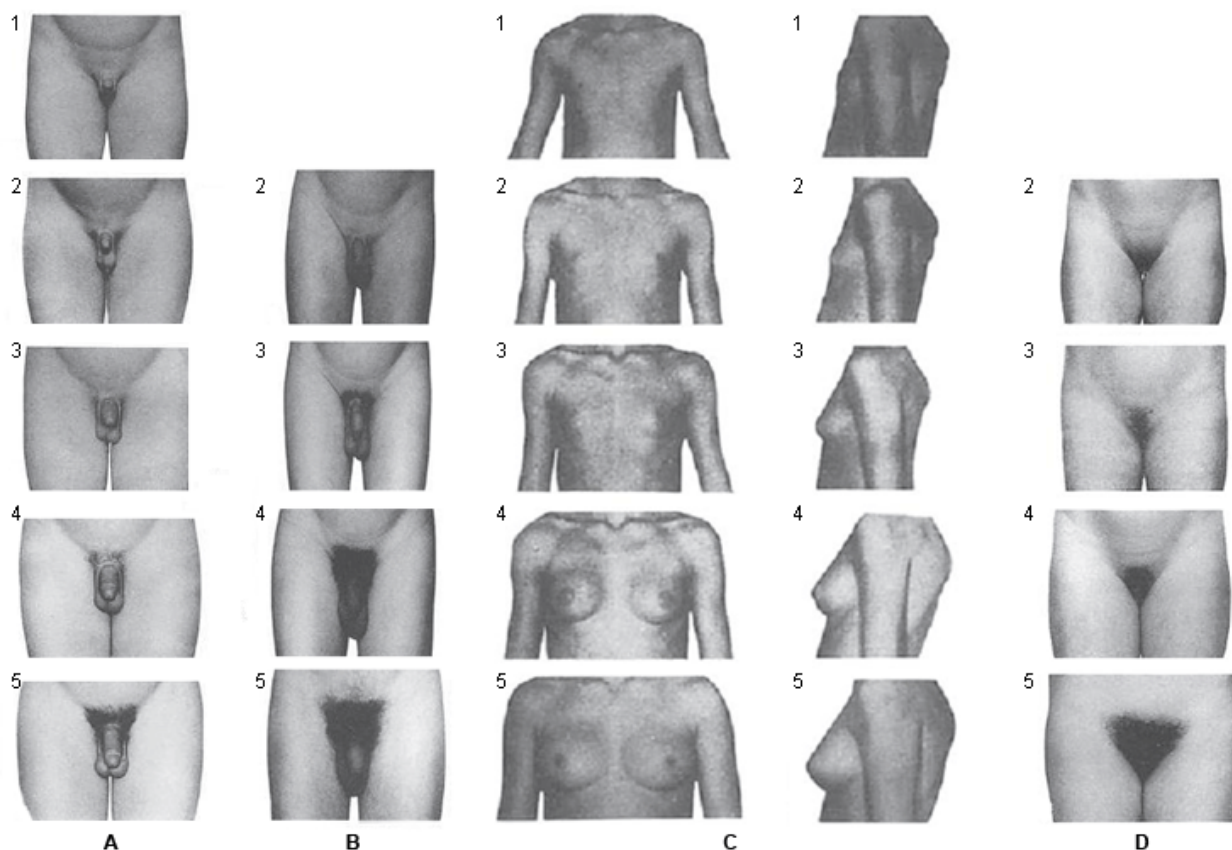


Figura 5: Estágios de Tanner: A, genital (meninos); B, pelos pubianos (meninos); C, mamas (meninas); D, pelos pubianos (meninas)

Adaptado de Marshall WA, Tanner JM. Arch Dis Child. 1970;45:13-23; Marshall WA, Tanner JM. Arch Dis Child. 1969;44:291-303



*Figura 6: Paciente do sexo masculino com desenvolvimento puberal congruente*

*Do acervo do Dr. A. Mehta; usado com permissão*



*Figura 7: Paciente do sexo masculino com hiperplasia adrenal congênita e desenvolvimento puberal incongruente*

*Do acervo do Dr. A. Mehta; usado com permissão*



Esta versão em PDF da monografia do BMJ Best Practice baseia-se na  
versão disponível no sítio web actualizada pela última vez em: Mar 08, 2019.

55

As monografias do BMJ Best Practice são actualizadas regularmente e a versão mais recente disponível de  
cada monografia pode consultar-se em [bestpractice.bmj.com](http://bestpractice.bmj.com). A utilização deste conteúdo está sujeita à nossa  
política de utilização de Responsabilidade. © BMJ Publishing Group Ltd 2019. Todos os direitos reservados.

**Figura 8: Sardas axilares na neurofibromatose do tipo 1**

Do acervo do Dr. A. Mehta; usado com permissão

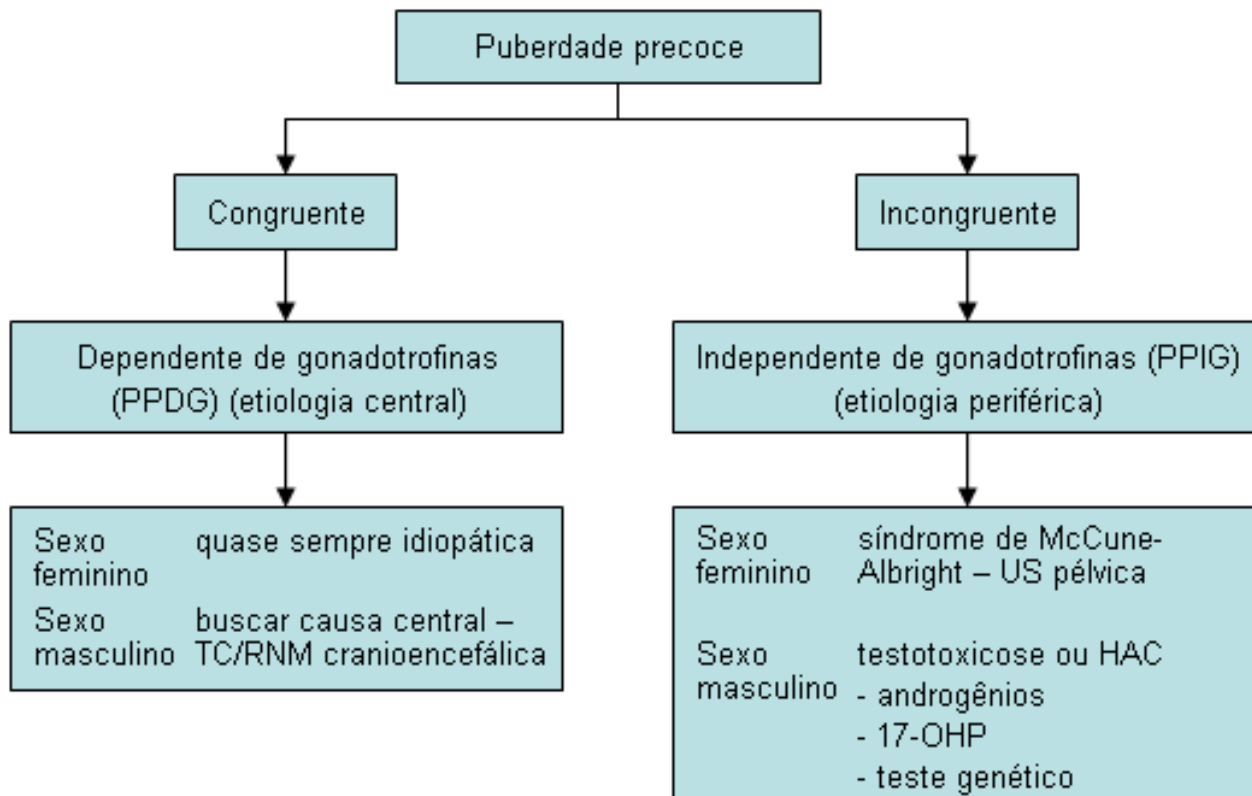


Figura 9: Investigações em pacientes com puberdade precoce

Do acervo do Dr. A. Mehta; usado com permissão

## Aviso legal

Este conteúdo destinase a médicos que não estão nos Estados Unidos e no Canadá. O BMJ Publishing Group Ltd. ("BMJ Group") procura certificarse de que as informações fornecidas sejam precisas e estejam atualizadas; no entanto, não fornece garantias nesse sentido, tampouco seus licenciantes, que fornecem determinadas informações vinculadas ao seu conteúdo ou acessíveis de outra forma. O BMJ Group não defende nem endossa o uso de qualquer tratamento ou medicamento aqui mencionado, nem realiza o diagnóstico de pacientes. Os médicos devem utilizar seu próprio julgamento profissional ao utilizar as informações aqui contidas, não devendo considerálas substitutas, ao abordar seus pacientes.

As informações aqui contidas não contemplam todos os métodos de diagnóstico, tratamento, acompanhamento e medicação, nem possíveis contraindicações ou efeitos colaterais. Além disso, com o surgimento de novos dados, tais padrões e práticas da medicina sofrem alterações; portanto, é necessário consultar diferentes fontes. É altamente recomendável que os usuários confirmem, por conta própria, o diagnóstico, os tratamentos e o acompanhamento especificado e verifiquem se são adequados para o paciente na respectiva região. Além disso, é necessário examinar a bula que acompanha cada medicamento prescrito, a fim de verificar as condições de uso e identificar alterações na posologia ou contraindicações, em especial se o agente a ser administrado for novo, raramente utilizado ou tiver alcance terapêutico limitado. Devese verificar se, na sua região, os medicamentos mencionados são licenciados para o uso especificado e nas doses determinadas. Essas informações são fornecidas "no estado em que se encontram" e, na forma da lei, o BMJ Group e seus licenciantes não assumem qualquer responsabilidade por nenhum aspecto da assistência médica administrada com o auxílio dessas informações, tampouco por qualquer outro uso destas. Estas informações foram traduzidas e adaptadas com base no conteúdo original produzido pelo BMJ no idioma inglês. O conteúdo traduzido é fornecido tal como se encontra na versão original em inglês. A precisão ou confiabilidade da tradução não é garantida nem está implícita. O BMJ não se responsabiliza por erros e omissões provenientes da tradução e da adaptação, ou de qualquer outra forma, e na máxima extensão permitida por lei, o BMJ não deve incorrer em nenhuma responsabilidade, incluindo, mas sem limitação, a responsabilidade por danos provenientes do conteúdo traduzido.

**NOTA DE INTERPRETAÇÃO:** Os numerais no conteúdo traduzido são exibidos de acordo com a configuração padrão para separadores numéricos no idioma inglês original: por exemplo, os números de 4 dígitos não incluem vírgula nem ponto decimal; números de 5 ou mais dígitos incluem vírgulas; e números menores que a unidade são representados com pontos decimais. Consulte a tabela explicativa na Tab 1. O BMJ não aceita ser responsabilizado pela interpretação incorreta de números em conformidade com esse padrão especificado para separadores numéricos. Esta abordagem está em conformidade com a orientação do Serviço Internacional de Pesos e Medidas (International Bureau of Weights and Measures) (resolução de 2003)

<http://www1.bipm.org/jsp/en/ViewCGPMResolution.jsp>

Estilo do BMJ Best Practice	
Numerais de 5 dígitos	10,00
Numerais de 4 dígitos	1000
Numerais < 1	0.25

**Tabela 1 Estilo do BMJ Best Practice no que diz respeito a numerais**

Esta versão em PDF da monografia do BMJ Best Practice baseia-se na versão disponível no sítio web actualizada pela última vez em: Mar 08, 2019.

As monografias do BMJ Best Practice são actualizadas regularmente e a versão mais recente disponível de cada monografia pode consultar-se em [bestpractice.bmj.com](http://bestpractice.bmj.com). A utilização deste conteúdo está sujeita à nossa declaração de exoneração de responsabilidade. © BMJ Publishing Group Ltd 2019. Todos os direitos reservados.



O BMJ pode atualizar o conteúdo traduzido de tempos em tempos de maneira a refletir as atualizações feitas nas versões originais no idioma inglês em que o conteúdo traduzido se baseia. É natural que a versão em português apresente eventuais atrasos em relação à versão em inglês enquanto o conteúdo traduzido não for atualizado. A duração desses atrasos pode variar.

Veja os [termos e condições do website](#).

Contacte-nos

+ 44 (0) 207 111 1105

[support@bmj.com](mailto:support@bmj.com)

BMJ

BMA House

Tavistock Square

London

WC1H 9JR

UK

# BMJ Best Practice

## Colaboradores:

---

### // Autores:

---

**Ameeta Mehta, MBBS, DCH, DNBE, MSc, MRCP, MD**

Paediatric Endocrinologist  
London, UK

DIVULGAÇÕES: AM is an author of several articles cited within this topic.

---

**Peter Hindmarsh, BSc, MD, FRCP, FRCPCH**

Professor of Paediatric Endocrinology  
University College London, London, UK

DIVULGAÇÕES: PH is an author of several articles cited within this topic.

### // Colegas revisores:

---

**Malcolm Donaldson, MD, FRCP, FRCPCH, DCH**

Senior Lecturer in Child Health  
Department of Child Health, Royal Hospital for Sick Children, Glasgow, UK

DIVULGAÇÕES: MD has received lecture fees and financial support from pharmaceutical companies (Pfizer, Novo Nordisk, Serono) who manufacture growth hormone and whose brands of growth hormone MD recommends. MD is also an author of articles cited in this topic.

---

**Dianne Deplewski, MD**

Assistant Professor of Pediatrics  
University of Chicago, Chicago, IL

DIVULGAÇÕES: DD declares that she has no competing interests.