



SISTEMA DE GESTÃO DA QUALIDADE

Tipo do Documento:	Protocolo Clínico	PRO.MED-GIN.002 - Página 1/7
Título do Documento:	ADOLESCENTES: PUBERDADE PRECOCE	Emissão: 14/05/2018
		Revisão N°: -

1. AUTORES

- Fernanda Braga de Sousa
- Maria Tereza Pinto Medeiros Dias
- Paulo Cruz de Queiroz
- Zenilda Vieira Bruno

2. INTRODUÇÃO

A puberdade é uma fase de desenvolvimento físico, mental e social extremamente sensível para meninas e meninos, apresentando acelerado crescimento e desenvolvimento da função reprodutiva. É um processo complexo e multifatorial que envolve genética, metabolismo, ambiente, etnia e fatores econômicos e resulta na reativação do eixo Hipotálamo-Hipófise-Gônada (HHG). A secreção do hormônio hipotalâmico GnRH (hormônio liberador de gonadotrofinas), das gonadotrofinas LH (hormônio luteinizante) e FSH (hormônio folículo estimulante) e dos esteroides sexuais (estradiol) provocam as manifestações da puberdade, tanto externas (desenvolvimento de mamas: telarca), como internas (modificações de útero, ovários). Os pelos pubianos (pubarca) se desenvolvem independentemente da ativação do eixo HHG, principalmente através do efeito dos androgênios secretados pelas glândulas adrenais (adrenarca).

Nas meninas, a puberdade começa entre os oito e doze anos de idade, em geral, na seguinte ordem: telarca, pubarca, estirão puberal e menarca. Inicialmente os ciclos são irregulares e anovulatórios devido à imaturidade do eixo, se tornando regulares em média dois anos após a menarca.

3. DEFINIÇÃO

A clássica definição de puberdade precoce, em meninas, é o desenvolvimento de caracteres sexuais secundários antes dos oito anos ou menarca antes dos nove anos de idade.

4. CLASSIFICAÇÃO

A puberdade precoce (PP) é classificada em:

- Variante do desenvolvimento puberal normal;
- Puberdade precoce central;
- Puberdade precoce periférica

**SISTEMA DE GESTÃO DA QUALIDADE**

Tipo do Documento:	Protocolo Clínico	PRO.MED-GIN.002 - Página 2/7
Título do Documento:	ADOLESCENTES: PUBERDADE PRECOCE	Emissão: 14/05/2018
		Revisão Nº: -

4.1. Variante normal da puberdade:

4.1.1. Telarca precoce: Desenvolvimento mamário unilateral ou bilateral isolado sem outros sinais de PP. Geralmente é uma condição benigna que ocorre desde o nascimento até os três anos. A velocidade de crescimento e idade óssea permanece adequada para a idade cronológica.

4.1.2. Pubarca precoce: Surgimento dos pelos pubianos antes dos oito anos em meninas. Pode ocorrer a presença de odor, acne e pelos axilares associados, mas a progressão da puberdade e a altura final são normais. Os níveis séricos de androgênios são normais.

4.1.3. Menarca precoce: É caracterizada pela presença de sangramento vaginal isolado antes da idade de nove anos sem outros sinais de puberdade ou avanço da idade óssea. As concentrações de gonadotrofinas e de estradiol estão na faixa de normalidade pré-púberes.

4.2. Puberdade precoce central (PPC)

4.2.1. Etiologia:

- Idiopática (90%)

4.2.2. Causas genéticas:

- Ativação das mutações nos genes KISS1R e KISS1;
- Mutações inativas no gene Makorin Ring-Finger 3 (MKRN3) em PPC familiar;
- Anormalidades cromossômicas;
- Secundária a exposição crônica de hormônios sexuais ou distúrbios endócrinos;
- Anormalidades do Sistema Nervoso Central (SNC);
- Hamartoma hipotalâmico, tumores: astrocitoma, glioma hipotalâmico, adenoma secretor de LH, pinealoma, neurofibroma, disgerminoma não secretor de HCG, craniofaringioma.

4.2.3. Outras malformações congênitas: cisto suprasselar, cisto aracnóide, hidrocefalia, espinha bífida, malformação vascular, meningomielocele.

4.2.4. Doenças adquiridas: processos inflamatórios (abscessos, meningites, encefalites, sarcoidites, tuberculose), radiação, asfixia perinatal, trauma.

4.3. Puberdade precoce periférica

É também conhecida como “puberdade precoce independente de gonadotrofinas (PPIG)” ou “Pseudo Puberdade Precoce” (PPP). Surge como resultado da exposição aos esteróides sexuais exógenos ou endógenos, independentemente da ativação do eixo hipotálamo-hipófise-gonadal.

**SISTEMA DE GESTÃO DA QUALIDADE**

Tipo do Documento:	Protocolo Clínico	PRO.MED-GIN.002 - Página 3/7
Título do Documento:	ADOLESCENTES: PUBERDADE PRECOCE	Emissão: 14/05/2018
		Revisão Nº: -

O espectro etiológico da PPIG é amplo e inclui a hiperplasia adrenal congênita (CAH), síndrome de McCune-Albright (MAS), testotoxicosis familiar PP (FMPP), cistos ovarianos funcionais, tumores secretores de HCG, tumores de ovário e adrenais produtores de esteróides, síndrome do excesso de aromatase, e hipotireoidismo (síndrome de Van Wyk-Grumbach).

Com exceção da CAH, cada etiologia é rara e há poucos estudos sobre suas frequências, ou as características clínicas e laboratoriais.

5. DIAGNÓSTICO

5.1. Diagnóstico clínico

Para avaliar a paciente com puberdade precoce, o médico deve saber a cronologia dos eventos puberais, a velocidade de crescimento e a progressão da maturação óssea. A progressão de um estágio puberal para outro em menos de seis meses e a velocidade de crescimento acima de seis centímetros/ano caracterizam uma condição patológica.

O principal objetivo da avaliação etiológica da paciente com puberdade precoce é identificar condições benignas de outras causas como tumores, que exigem uma ação imediata e objetiva. O estágio de desenvolvimento puberal é determinado pela classificação de Turner e Marshall.

A história clínica deve sempre ser o primeiro passo diagnóstico, e a investigação deve incluir condições de nascimento, história de trauma perinatal, infecções prévias, ingestão acidental de drogas e o uso de cremes ou pomadas. Manifestações clínicas antes dos quatro anos sugerem causas orgânicas, particularmente, hamartomas hipotalâmicos.

O exame físico deve incluir informações sobre peso, altura e estágio puberal. Deve também investigar a presença de neurofibromas e manchas café-com-leite de bordas regulares que são sugestivas de neurofibromatose e são relacionadas com PPC (associadas com glioma óptico). Manchas café com leite com bordas irregulares podem sugerir a síndrome de McCune-Albright, que se associa com puberdade precoce periférica de etiologia ovariana.

5.2. Diagnóstico laboratorial

A medição laboratorial de gonadotropinas (principalmente LH) no início e / ou após estimulação com GnRH é recomendada para documentar a ativação do eixo gonadal.

A sensibilidade do LH sérico, pela manhã, referência para o diagnóstico de PPC varia entre 60 e 100%, dependendo do valor de corte e da metodologia laboratorial. Vários métodos laboratoriais com alta sensibilidade para medir os níveis de gonadotropinas estão disponíveis, incluindo imunofluorométricos (IFMA), imunoquímicos mineração (ICMA) e eletroquimioluminescência (ECL). Destes, ICMA e ECL são os mais comumente utilizados. Valores basais de LH > 0,6 UI / L (IFMA) ou > 0,3 UI / L (ICMA, ECL) em ambos os

**SISTEMA DE GESTÃO DA QUALIDADE**

Tipo do Documento:	Protocolo Clínico	PRO.MED-GIN.002 - Página 4/7
Título do Documento:	ADOLESCENTES: PUBERDADE PRECOCE	Emissão: 14/05/2018
		Revisão Nº: -

sexos são considerados puberais. Dependendo da variável clínica e da sua progressão, o teste de estimulação com GnRH de curta duração (100 microgramas de gonadorelina EV) pode ser recomendada.

5.3. Imagens

Em pacientes com puberdade precoce, a idade óssea é frequentemente avançada, e quando o avanço excede um ano ou dois desvios-padrão (DP), é considerado significativo.

A ultrassonografia pélvica não é utilizada no diagnóstico de puberdade precoce, mas nas meninas, ajuda a determinar o volume uterino e ovariano e é um método sensível para detectar cistos e lesões neoplásicas. Um volume ovariano > 1,8 ml e comprimento uterino > 3,4 cm indicam estimulação hormonal e podem ser um parâmetro laboratorial adicional para avaliar meninas com puberdade precoce.

A ressonância magnética de crânio deve ser realizada a fim de procurar uma possível causa orgânica nas meninas com sinais de puberdade antes dos seis anos de idade ou naquelas entre seis e oito anos de idade quando a puberdade tem uma rápida progressão ou está associada a sinais e sintomas neurológicos.

5.4. Estudos moleculares

Em todos os casos de PPC idiopática com ou sem história familiar, é indicado o estudo molecular do gene MKRN3, recentemente implicado na etiologia genética da PPC, e pode elucidar a base genética da PPC. De fato, a MKRN3 representa a causa genética mais comum de PPC. Na PPC familiar, os defeitos de MKRN3 foram encontrados em cerca de 30% das famílias enquanto em pacientes com casos esporádicos de PPC em familiares os MKRN3 defeituosos foram detectados em cerca de 8% dos casos.

6. TRATAMENTO

6.1. Puberdade Precoce Central

O tratamento da puberdade precoce visa interromper a maturação sexual até atingir a idade normal para o desenvolvimento puberal, reverter ou estabilizar a sexualidade retardar a maturação esquelética, preservar o potencial de altura normal (dentro da faixa da altura alvo), evitar desproporções corporais e promover o ajuste psicossocial do paciente e sua família.

O tratamento de escolha é o agonista do GnRH, um decapeptídeo sintético que se liga ao receptor de GnRH de forma mais estável e duradoura, promovendo a endocitose e reduzindo a quantidade de receptores (down-regulation).

Dos GnRHs disponíveis, o acetato de leuprorelina (LA) e a triptorelina são os mais comumente utilizados, e sua eficácia e segurança no tratamento da PPC têm sido demonstrada por diversos estudos. A dose de GnRH utilizada para tratar a PPC é de 75-100 µg / kg. Na prática, isto corresponde a 3,75 mg administrados por via intramuscular ou subcutânea a cada 28 dias.

**SISTEMA DE GESTÃO DA QUALIDADE**

Tipo do Documento:	Protocolo Clínico	PRO.MED-GIN.002 - Página 5/7
Título do Documento:	ADOLESCENTES: PUBERDADE PRECOCE	Emissão: 14/05/2018
		Revisão Nº: -

No Brasil, a recente aprovação de LA de depósito (11,25 mg) a cada 3 meses para tratar PPC melhorou a aderência, e trouxe resultados terapêuticos satisfatórios.

O tratamento cirúrgico das lesões do SNC associadas ao PPC está indicado tanto para as lesões congênitas como para as malformações. Outras modalidades de tratamento, tais como a quimioterapia ou radioterapia, são reservados para tumores de células germinativas.

A cirurgia é indicada como tratamento para os tumores gonadais. Os papéis da quimioterapia pós-operatória e da radioterapia nos tumores das células da granulosa do ovário no estágio I ou após a ressecção completa não foram definidos. Para os cistos ovarianos grandes (aqueles que são maiores que 20 ml de volume [3,4 cm de diâmetro] e, em particular, os que têm mais de 75 ml de volume [5,2 cm de diâmetro]), a punção deve ser considerada devido ao risco de torção anexial. Se houver exposição aos esteróides sexuais exógenos, este deve ser retirado.

Os inibidores da aromatase foram utilizados para inibir a produção de estrogênios e os moduladores seletivos de receptores de estrogênio têm sido utilizados para interferir com a ação dos estrogênios na síndrome de McCune-Albright.

7. MONITORIZAÇÃO DO TRATAMENTO

O tratamento da PPC com GnRHa é monitorado por avaliações clínicas e laboratoriais. Parâmetros de bom controle clínico incluem a estabilização ou regressão de características sexuais secundárias, diminuição da velocidade de crescimento, e melhoria na previsão de altura final. A idade óssea deve ser monitorada anualmente em casos com controle clínico e hormonal adequado, ou semestralmente em casos que sugerem controle inadequado. O parâmetro laboratorial de escolha é a medição dos valores de LH após GnRHa mensal ou trimestral, visando níveis abaixo de 4 UI / L.

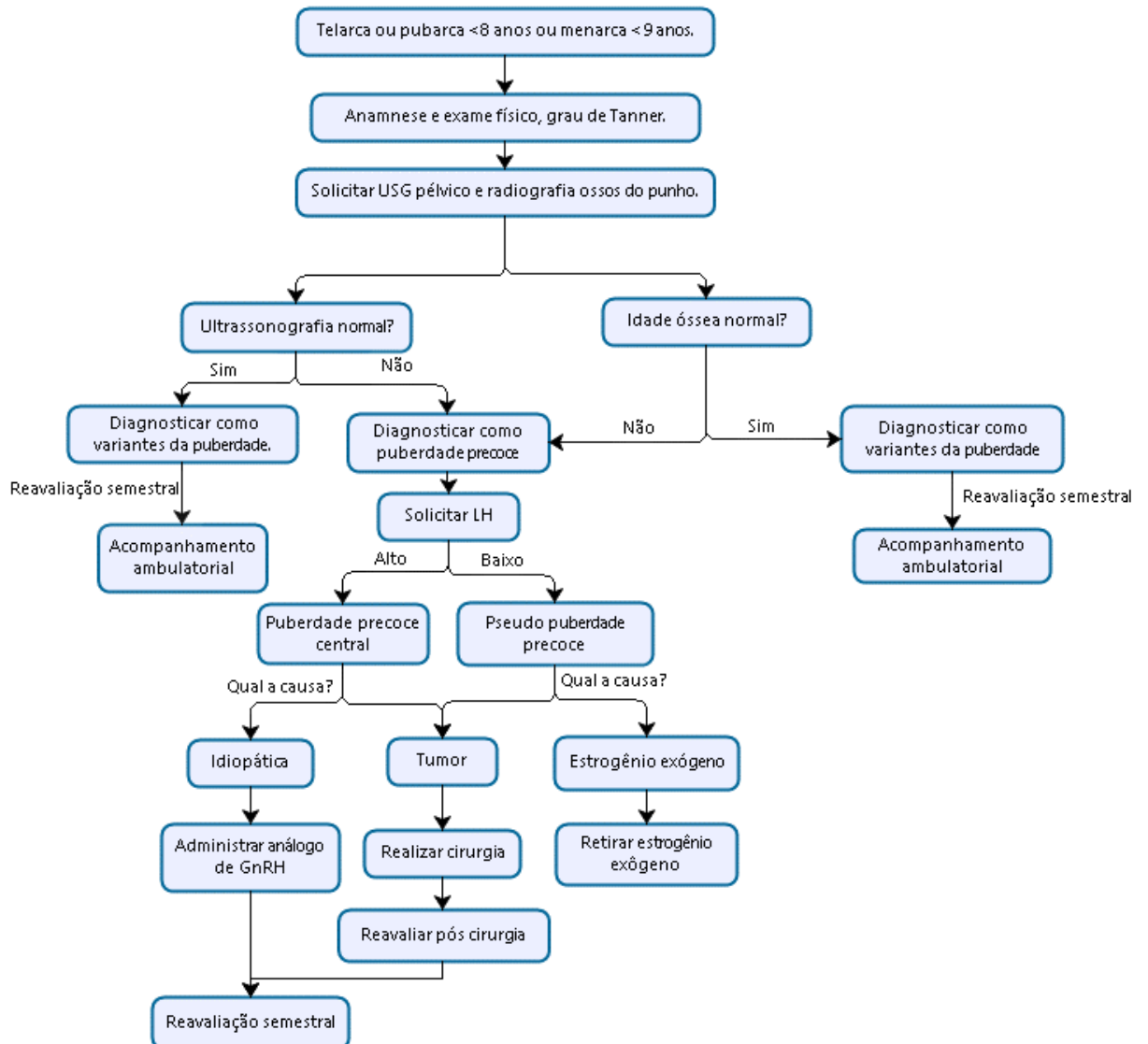
A idade óssea de 12,5 anos indica o melhor momento para retirar a terapia com o objetivo de alcançar uma altura final normal dentro do potencial genético.

8. CONCLUSÃO

A puberdade é um processo multifatorial. A decisão de tratar o PPC, principalmente nas meninas, é baseado em dados clínicos e antropométricos e avanço da idade óssea. O tratamento com GnRHa, nos casos de PPC mostrou avanços significativos nos últimos anos.

SISTEMA DE GESTÃO DA QUALIDADE		
Tipo do Documento:	Protocolo Clínico	PRO.MED-GIN.002 - Página 6/7
Título do Documento:	ADOLESCENTES: PUBERDADE PRECOCE	Emissão: 14/05/2018
		Revisão Nº: -

ALGORITMO PUBERDADE PRECOCE








SISTEMA DE GESTÃO DA QUALIDADE

Tipo do Documento:	Protocolo Clínico	PRO.MED-GIN.002 - Página 7/7
Título do Documento:	ADOLESCENTES: PUBERDADE PRECOCE	Emissão: 14/05/2018
		Revisão Nº: -

BIBLIOGRAFIA CONSULTADA

1. Brito VN, Spinola-Castro AM, Kochi C, Kopacek C, Silva PCA, Guerra-Júnior G. Central precocious puberty: revisiting the diagnosis and therapeutic management. Arch Endocrinol Metab. 2016; 60(2): 163-71.
2. Atay, Z et al. The Etiology and Clinical Features of Non-CAH Gonadotropin-Independent Precocious Puberty: A Multicenter Study. J Clin Endocrinol Metab, 2016 May; 101(5):1980–88.
3. Carel JC, Léger J. Precocious Puberty. N Engl J Med, 2008; 358: 2366-77.
4. Monte,O; Longui, CA; Calliari,LEP. Puberdade precoce: Diagnóstico e tratamento. Arq Bras Endocrinol Metab 2001. Agosto; 45(4): 321-30.
5. Carel JC, Eugster EA, Rogol A, Ghizzoni L, Palmert MR. Consensus Statement on the Use of Gonadotropin-Releasing Hormone Analogs in Children. Pediatrics 2009; 123:752-62.
6. Guaraldi F, Beccuti G, Gori D, Ghizzoni L. Long-term outcomes of the treatment of central precocious puberty. Eur J Endoc 2016. 174 ;79–87.

Revisado por: Fernanda Macedo de Oliveira Neves	Data: 03/05/2018
---	----------------------------

Aprovação		
Assinatura: 	Assinatura: 	Assinatura: 
Zenilda Vieira Bruno Chefe da Divisão Médica	Fernanda Macedo de Oliveira Neves Serviço de Gestão da Qualidade	Carlos Augusto Alencar Júnior Gerência de Atenção à Saúde
Data: <u>02/08/2018</u>	Data: <u>03/08/2018</u>	Data: <u>03/08/2018</u>