

**31 MAIO  
A 2 JUN  
2018**

XIX CONGRESSO SUL-BRASILEIRO  
DE GINECOLOGIA E OBSTETRÍCIA  
IV JORNADA SUL-BRASILEIRA  
DE MASTOLOGIA

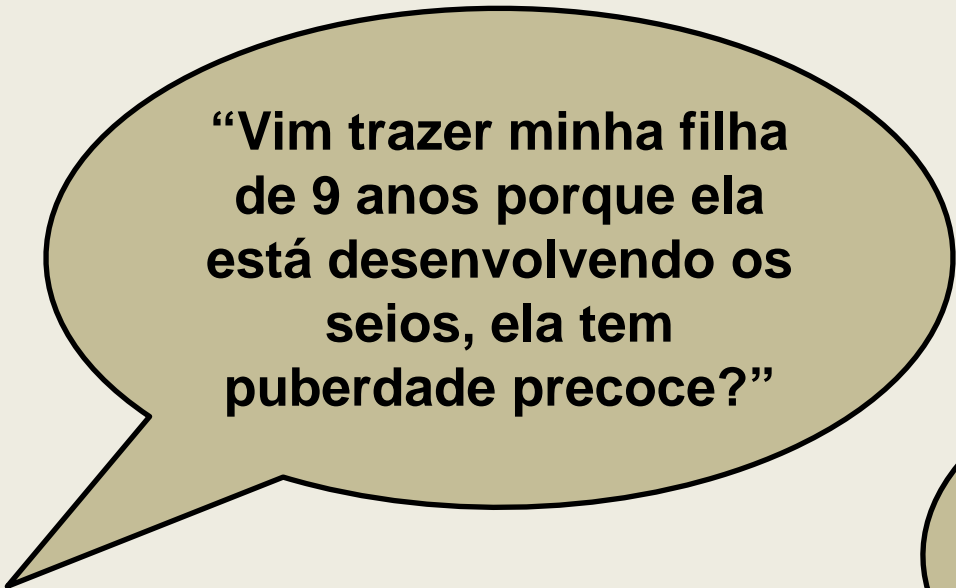


# **PUBERDADE PRECOCE: Diagnóstico e Tratamento**

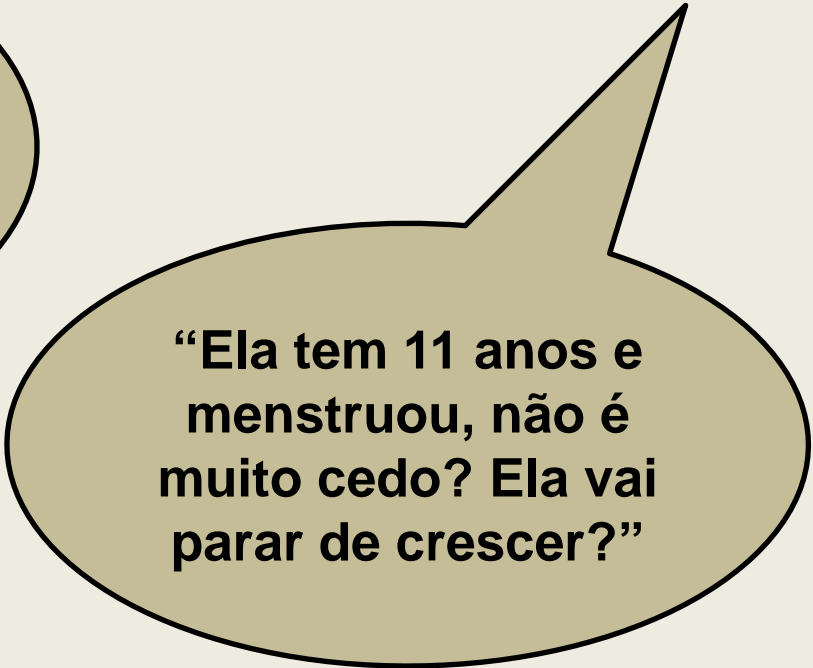
**Marta F B Rehme\***

Universidade Federal do Paraná

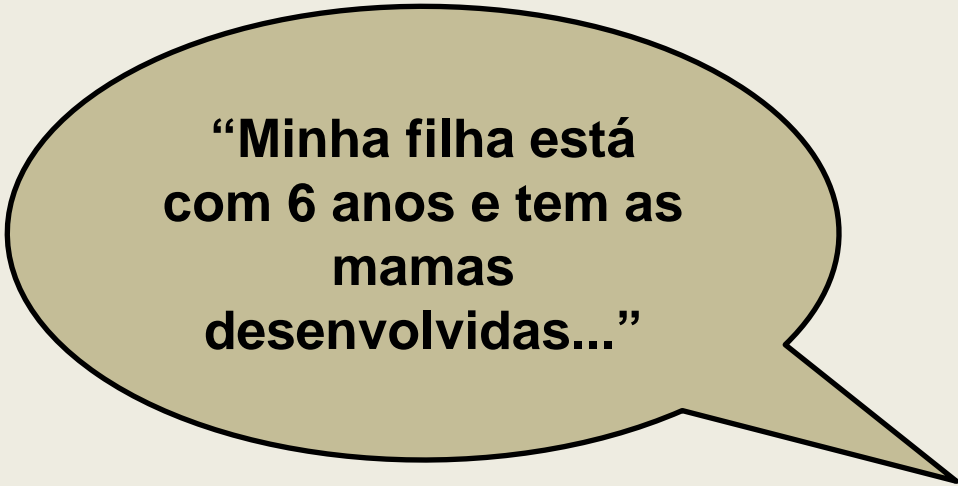
\*Não há nenhum conflito de interesses



**“Vim trazer minha filha de 9 anos porque ela está desenvolvendo os seios, ela tem puberdade precoce?”**



**“Ela tem 11 anos e menstruou, não é muito cedo? Ela vai parar de crescer?”**

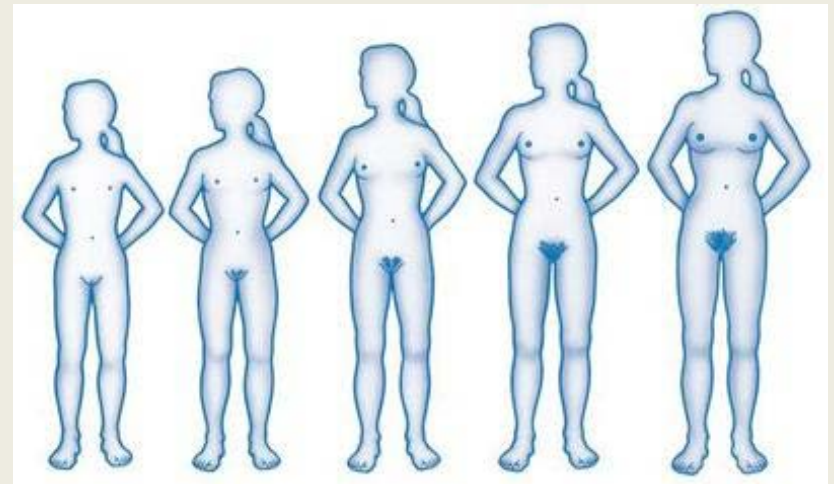


**“Minha filha está com 6 anos e tem as mamas desenvolvidas...”**

# Puberdade

**Fase na qual ocorrem mudanças físicas e hormonais consequente à reativação do eixo HHG.**

**Definição clássica para início da puberdade normal nas meninas: 8 a 13 anos (média 10,5 anos).**



## Herman-Giddnes, 1997

- **Estudo observacional de 17.000 meninas**

	Telarca	Pubarca	Menarca
Afro-americanas (AA)	8,87 $\pm$ 1,93	8,78 $\pm$ 2,00	12,16 $\pm$ 1,21
Branças	9,96 $\pm$ 1,82	10,51 $\pm$ 1,67	12,88 $\pm$ 1,20

- **Alguns *guidelines* sugeriram que a avaliação da telarca ou pubarca deveria ser indicada somente se ocorresse antes dos 7 anos para meninas brancas e antes dos 6 anos para meninas AA.**
- **Não foram aceitas as mudanças nos critérios de avaliação pelo risco de situações patológicas passarem despercebidas.**

# Puberdade Precoce

- **Desenvolvimento dos caracteres sexuais secundários (telarca e/ou pubarca) antes dos 8 anos de idade nas meninas.**
- **Puberdade com mais de 8 anos e rápida progressão também deve ser avaliada.**
- **A menarca antes dos 9 anos pode ser considerada um critério adicional de precocidade puberal.**

# Puberdade Precoce

---

## Central

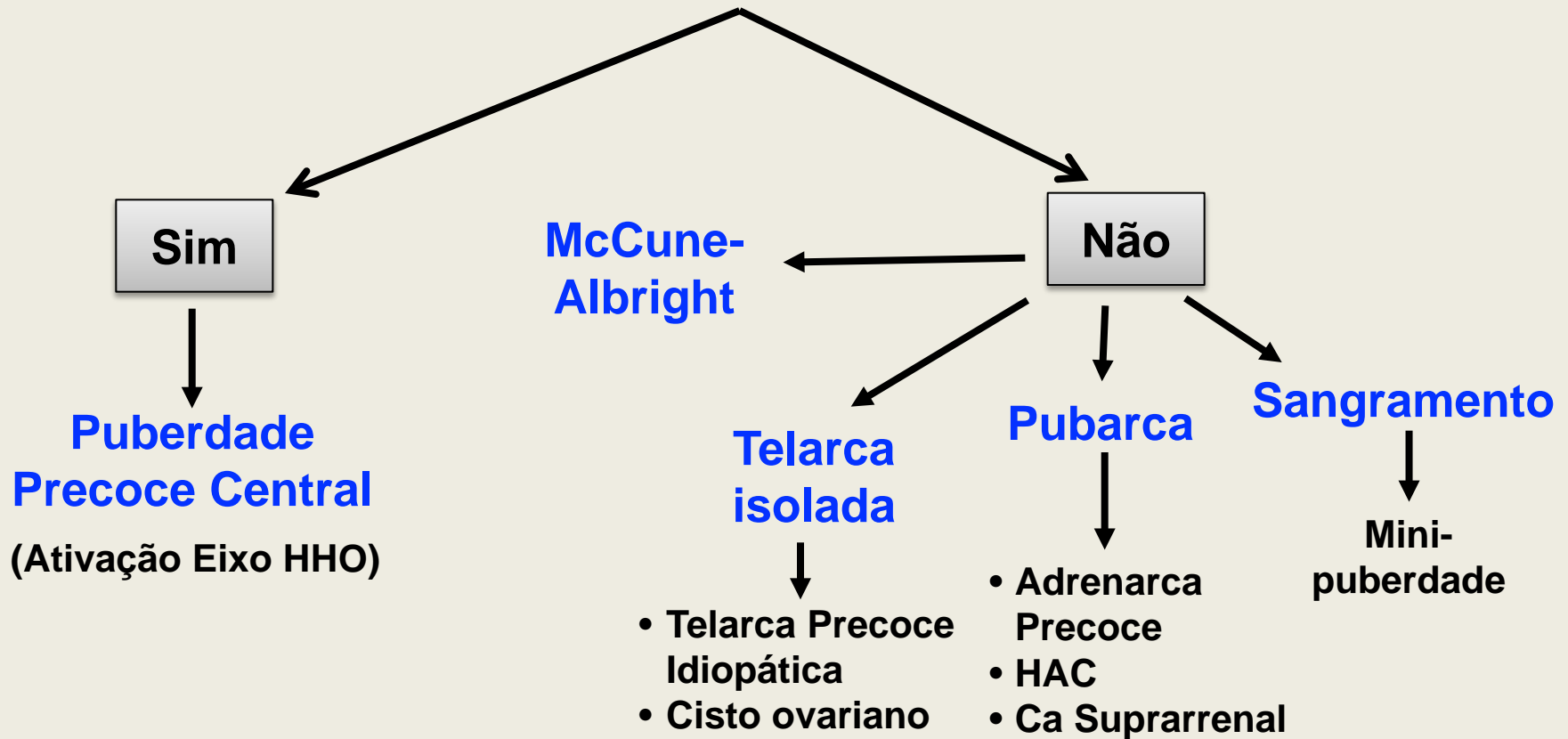
- Dependente do GnRH.
- Idiopática (80 a 90%);
- SNC (10%): tumores, traumas, hidrocefalia, malformações;
- Causas genéticas/ familiares;
- Hipotireoidismo primário;
- Secundária a PP periférica.

---

## Periférica

- Independente do GnRH.
  - Adrenal: HAC, tumores;
  - Ovariana: cistos, tumores, Síndrome de McCune Albright;
  - Produção ectópica de gonadotrofinas: teratomas, hepatoblastomas, coriocarcinomas ....
-

# Os sinais puberais precoces seguem uma sequência normal?



# Telarca precoce isolada

Imagem: Arquivo pessoal com permissão



Paciente de 1 ano e 7 meses

- Mais frequente antes dos 2 anos;
- Não há surto de crescimento e avanço de idade óssea;
- Evolução flutuante (pode ou não regredir espontaneamente)
- Diagnóstico de exclusão
- Deve ser acompanhada periodicamente - 18% podem evoluir para PP.



## **Síndrome de McCune Albright**



- 6 anos de idade
- Menarca desde 4 anos;
- Cistos bilaterais em ovários;
- Gonadotrofinas normais; TSH normal
- RM crânio normal.
- Rx esqueleto sem alterações.

# Puberdade Precoce CENTRAL

Imagem: Arquivo pessoal com permissão



**Paciente 5 anos**



**Puberdade precoce  
periférica  
Hiperplasia adrenal  
congenita**

Paciente 2 anos, pubarca com sinais de virilização

# Puberdade Precoce

## **DIAGNÓSTICO**

---

- **Idade Óssea**
- **US pélvica**
- **LH, FSH, estradiol**
- **TSH, T4 livre**
- **Androgênios: 17OH progesterona, androstenediona, SDHEA, testosterona**
- **Teste de estímulo com GnRH ou GnRH-a**
- **Teste do ACTH (se 17 OH-P aumentado).**
- **Ressonância Magnética: crânio, adrenal (com critério).**

## Idade óssea

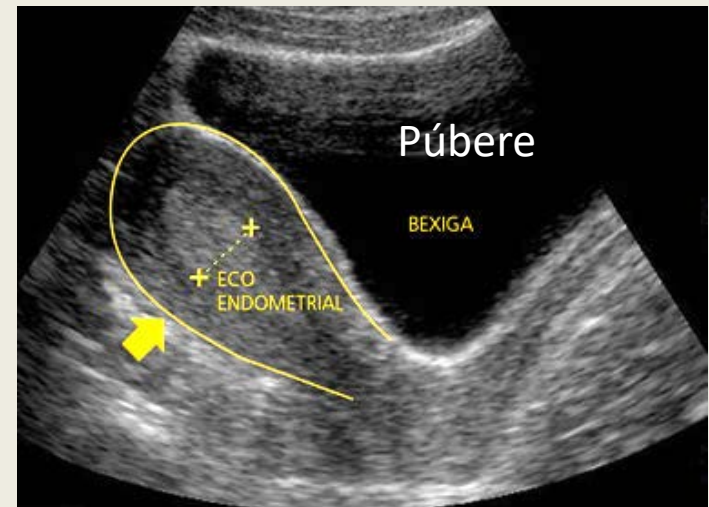
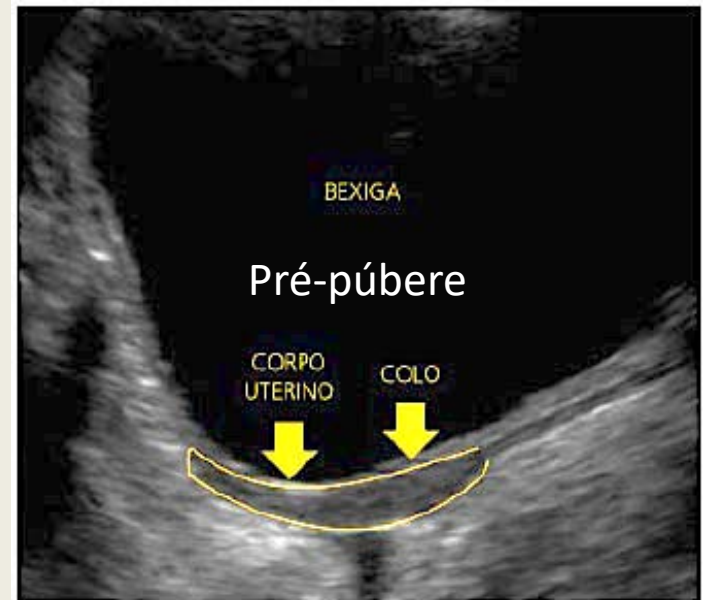
- A idade óssea vai fazer a previsão da estatura final.
- O aumento da idade óssea é preocupante quando:
  - $IO > 2 \text{ DS da IC}$
  - $IO/IC > 1,0$



## Ultrassonografia pélvica

- **Volume uterino  $> 2\text{cm}^3$**   
(sensibilidade 88,8%; especificidade 89,4% , VPP 97,2%)
- **Volume ovariano  $> 1,5\text{ cm}^3$**

**Microfolículos ovarianos podem ser encontrados em 68% das meninas normais.**



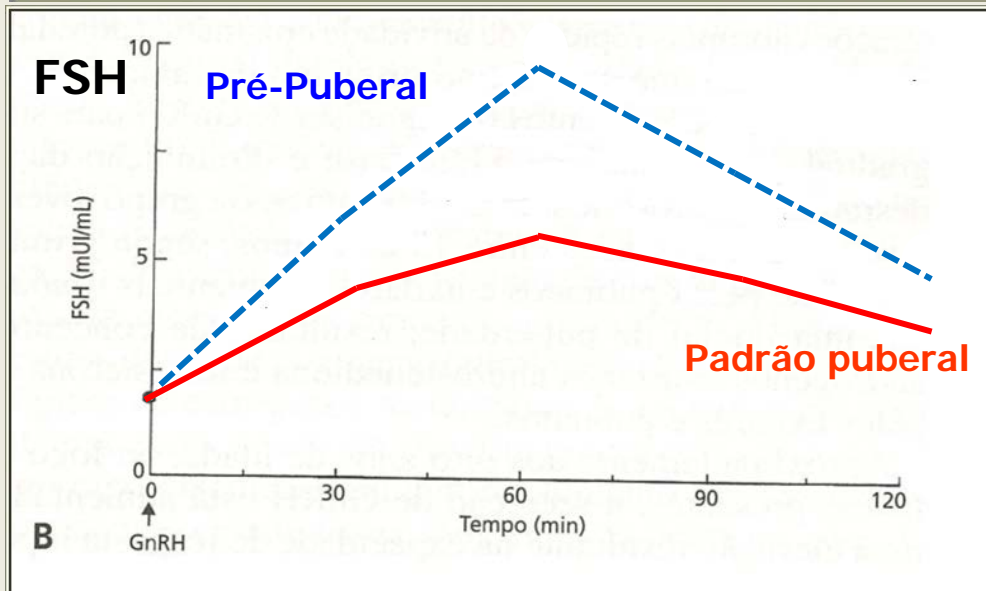
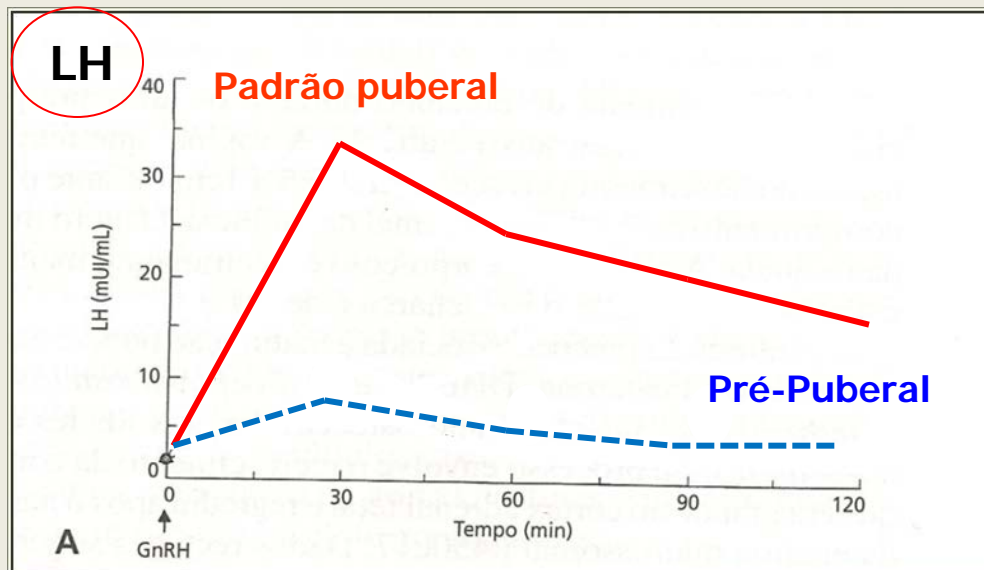
## Dosagem de gonadotrofinas

A dosagem do LH é o parâmetro bioquímico de melhor valor para o diagnóstico de PPC.

- LH basal  $> 0,6$  mUI/L (IFMA) ou  $> 0,2$  mUI/L (ICMA) confirma puberdade precoce central (sensibilidade 68%).
- LH  $\leq 0,6$  mUI/L  $\rightarrow$  Não exclui PPC (pode ser encontrado em 30% das pacientes com PPC).

👉 Indicado o teste de estímulo com GnRH.

# Teste de estímulo com GnRH ou GnRH-a



- **GnRH:** pico de LH > 6,9 (IFMA) ou > 5,0 mUI/ml (ICMA)
- **GnRH-a:** LH > 10mUI/mL (IFMA)
- LH > FSH em qualquer tempo → Puberdade Precoce Central
- FSH > LH → Puberdade precoce periférica.

IFMA: imunofluorimétrico  
ICMA: imunoquimiluminométrico



**Puberdade precoce**  
**Quem deve ser tratada?**

- **Puberdade precoce central (início < 8 anos com alteração de gonadotrofinas)**
- **Desenvolvimento puberal rapidamente progressivo:**
  - **Evolução de mais de um estágio de Tanner/ ano**
  - **Idade óssea avançada**
  - **Diminuição da estatura prevista x estatura familiar**
  - **Diminuição do potencial de crescimento**
- **Razões psicossociais como distúrbios comportamentais, imaturidade emocional e retardo mental.**

- **A indicação de uso de GnRH-a pelos aspectos psicossociais da puberdade precoce ou para retardar a menarca, deve ser cuidadosamente avaliada.**
- **Não se recomenda o bloqueio como única forma de tratamento da baixa estatura familiar ou idiopática**

# Tratamento da PPC: Análogos do GnRH

*Saenger et al, 2010 - UpDate: Overview of precocious puberty*

	<b>Ação rápida</b>	<b>Depot <sup>1</sup> (mensal)</b>	<b>Depot <sup>1</sup> (3 meses)</b>	<b>Implante (12meses)</b>
<b>Droga</b>	Nafarelina	<b>Goserrelina; Triptorrelin; Acetato de leuprolida</b>	<b>Goserrelina; Leuprolide ; Triptorrelin</b>	Histrelina (USA)
<b>Dose</b>	3 a 4 x dia (intra- nasal) ou SC diário	Cada 28 dias	Cada 90 dias	Cada 12 meses
<b>Pico sérico</b>	10 – 45 min	4 h	4 a 8 h	1 mês
<b>Início da supressão</b>	2 a 4 sem	1 mês	1 mês	1 mês
<b>Vantagem</b>	Rápido on/off	Dose e eficácia bem estudadas	Poucas injeções e menos mais aceitação	Não necessita injeções
<b>Desvantagem</b>	Múltiplas doses ou doses diárias, dificulta a aceitação	Dor no local da injeção	Dor no local da injeção	Procedimento para inserção e remoção

<sup>1</sup>PROTOCOLO CLÍNICO E DIRETRIZES TERAPÊUTICAS PUBERDADE PRECOCE CENTRAL – Ministério da Saúde (2.saude.gov.br/images/pdf/2017/julho/03/PCDT-Puberdade-Precoce-Central\_08\_06\_2017.pdf)

# Tratamento da PPC: Análogos do GnRH

*Saenger et al, 2010 - UpDate: Overview of precocious puberty*

	Ação rápida	Depot <sup>1</sup> (mensal)	Depot <sup>1</sup> (3 meses)	Implante (12meses)
Droga	Neferrelina	Goserrelina; Triptorelina; Acetato	Goserrelina; Leuprolida	Histrelina (USA)
Picco				
Ini sup				
Var				
<b>Desvantagem</b>	Múltiplas doses ou doses diárias, dificulta a aceitação	Dor no local da injeção	Dor no local da injeção	Procedimento para inserção e remoção

## Como decidir qual GnRHa?

- Segurança e eficácia em todos os estudos.
- Individualizar pelas preferências da família e da paciente.

**Puberdade precoce**

## **Efeitos do tratamento**

- **Regressão ou interrupção dos sinais físicos da puberdade.**
- **Diminuição da maturação óssea.**
- **Diminuição da taxa de crescimento.**
- **Melhora da estatura prevista.**
- **Supressão hormonal.**

## **Melhores resultados:**

- Os maiores benefícios em ganho de estatura tem sido observados em meninas com PPC com menos de 6 anos de idade (média de ganho de 9 a 10 cm).
- Crianças entre 6 – 8 anos constituem um grupo heterogêneo que pode ter um benefício moderado variando entre 4,5 a 7,2 cm.

## **Monitorização do tratamento**

- Exame físico dos estágios puberais a cada 6 meses;
- Avaliação da idade óssea;
- Avaliação da taxa de crescimento;
- Supressão hormonal (  $LH \leq 4 -5$  IU/L).

**Importante monitorar todos os fatores juntos. Nenhum dado isolado determina a supressão.**

## **Quando interromper o bloqueio?**

- **Idade cronológica em torno de 10,5 a 11,5 anos;**
- **Idade óssea entre 12,1 – 13,9 anos;**

**A menarca ocorre em média aos 12,3 anos.**



## **Considerações finais**

- **Toda a criança que apresente sinais puberais antes dos 8 anos de idade devem ser investigadas.**
- **A investigação inicial deve incluir idade óssea, US pélvico e dosagem de gonadotrofinas.**
- **Teste de estímulo GnRH pode ser dispensado nos casos de  $LH \geq 0,6$  mUI/L .**

**31 MAIO  
A 2 JUN  
2018**

XIX CONGRESSO SUL-BRASILEIRO  
DE GINECOLOGIA E OBSTETRÍCIA  
IV JORNADA SUL-BRASILEIRA  
DE MASTOLOGIA



**Marta F B Rehme**

*[martarehme@uol.com.br](mailto:martarehme@uol.com.br)*