



## PUBERDADE PRECOCE CENTRAL, MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS E MANEJO ATUAL: UMA REVISÃO SISTEMÁTICA



<https://doi.org/10.56238/levv15n41-005>

Data de submissão: 01/09/2024

Data de publicação: 01/10/2024

**Rafaella Ribeiro de Figueiredo**

Médica pelo Centro universitário Municipal de Franca (FACEF), Franca – SP

**Ana Luiza Gonçalves Campos**

Graduando (a) de medicina pela Universidade de Franca (UNIFRAN), Franca – SP

**Rafael Costa Calais**

Médico pela Universidade Federal do Triângulo Mineiro (UFTM), Uberaba – MG

**Silvia Gomes Paranhos**

Graduando (a) em medicina na Universidade Anhembi Morumbi (UAM) – S. José dos Campos – SP

**Maria Eugênia Alves Martins de Araújo Tristão**

Médica pela Universidade de Franca (UNIFRAN), Franca – SP

Pediatra especializada em Cuidados paliativos pediátricos, UTI pediátrica e neonatal e Nutrição pediátrica

### RESUMO

**Objetivo:** O objetivo geral do presente estudo consiste em analisar a produção científica sobre a Puberdade Precoce Central, buscando identificar os principais mecanismos envolvidos na etiopatogenia, bem como os principais métodos utilizados no tratamento dessa patologia. **Metodologia:** É uma revisão sistemática focada em entender os aspectos principais da Puberdade Precoce Central. A pesquisa foi guiada pela pergunta: “Quais são os principais mecanismos etiopatogênicos envolvidos no desenvolvimento da puberdade precoce central, bem como os sinais e sintomas e seu manejo na atualidade?”. Para encontrar respostas, foram realizadas buscas na base de dados PubMed usando quatro descritores combinados com o termo booleano “AND”: Precocious Puberty; Pubertal Delay; Hormonal Treatment e Diagnosis. Isso resultou em 122 artigos. Sendo selecionado 18 artigos para análise. **Resultados:** A puberdade é uma fase crucial que impacta o desenvolvimento físico, emocional e social da criança. A puberdade precoce pode ser central (CPP) ou periférica (PPP), cada uma com características próprias. Mutações genéticas em genes como KISS1, KISS1R e MKRN3 ajudam a entender suas causas. Tumores e lesões do sistema nervoso central podem contribuir para o CPP, destacando a importância de uma avaliação clínica completa. O tratamento com análogos de GnRH é fundamental para controlar o avanço prematuro dos sinais sexuais e preservar a estatura final. **Conclusão:** Uma abordagem informada e contínua é essencial para o manejo eficaz e para melhorar os resultados clínicos.

**Palavras-chave:** Puberdade Precoce Central, Pediatria, Tratamento.

## 1 INTRODUÇÃO

A puberdade é uma fase crucial de crescimento e desenvolvimento tanto psicológico quanto físico, na qual a capacidade de reprodução é atingida. Ela se inicia com o surgimento das características sexuais secundárias, como o desenvolvimento das mamas em meninas, correspondente ao estágio 2 de Tanner, e o aumento do volume testicular, ou seja, volume testicular  $> 4$  mL ou comprimento testicular  $> 25$  mm em meninos, também no estágio 2 de Tanner. Embora essa definição permaneça arbitrária internacionalmente, tais indicadores são clinicamente essenciais para orientar o diagnóstico de patologias relacionadas à puberdade. Em seguida, ocorre uma sequência de mudanças de maturação como resultado do aumento da produção de esteroides sexuais pelas gônadas, em resposta ao aumento da secreção de gonadotrofinas (LH: hormônios luteinizantes e FSH: hormônios folículo-estimulantes) pela hipófise anterior. Com origem em eventos de desenvolvimento fetal, o momento normal da puberdade em humanos varia amplamente entre os indivíduos, ocorrendo entre 8 e 13 anos em meninas e entre 9 e 14 anos em meninos (LATRONICO; SILVEIRA, 2019) (ARGENTE et al., 2023).

Fisiologicamente, o início da puberdade é causado pela reativação de sinais já formados durante a vida fetal. De fato, a atividade do eixo hipotálamo-hipófise-gonadal (HPG) oscila no nascimento até 4-6 meses em meninos e até 2 anos em meninas. Esse chamado de "mini-puberdade" ocorre devido à diminuição dos níveis dos hormônios sexuais placentários e à consequente perda do feedback negativo do hormônio liberador de gonadotrofina (GnRH). Após esse período, há uma pausa na produção de pulsos de GnRH até a puberdade, o que retarda a função reprodutiva (FAIENZA et al., 2022).

Os mecanismos que disparam o reinício da geração de pulsos de GnRH e o início da puberdade ainda não estão totalmente esclarecidos, embora vários fatores estejam envolvidos na regulação do momento puberal. A puberdade é uma fase vital na transição da infância para a vida adulta, sendo seu início um marco biológico importante no crescimento. O momento da puberdade é influenciado por diversos fatores, incluindo nutrição, genética, índice de massa corporal (IMC), substâncias químicas e hormonais. A origem genética explica cerca de 50-80% da variabilidade no início e no progresso da puberdade. Certos grupos étnicos, especialmente afro-americanos e hispânicos, tendem a ter um início mais precoce da puberdade devido a fatores genéticos e alimentares. Condições pré-natais, como restrição de crescimento intrauterino (RCIU) e nascimento pequeno para a idade gestacional (PIG), podem afetar o desenvolvimento puberal. A amamentação materna parece tardia ou precoce da puberdade, principalmente por causa de seu impacto positivo no controle do peso infantil. Condições nutricionais, como o excesso de consumo de energia, desequilíbrio de macro e micronutrientes, bem como padrões alimentares, podem determinar a ativação precoce do eixo HPG. A obesidade infantil também pode influenciar o início precoce do desenvolvimento puberal, embora não haja evidências obtidas sobre a diferença na idade da menarca entre meninas obesas e de peso normal (FAIENZA et al., 2022) (CALCATERRA et al., 2023).

A puberdade precoce (PP) é caracterizada pelo início do desenvolvimento das mamas antes dos 8 anos em meninas e pelo aumento do volume testicular (> 4 mL) em meninos antes dos 9 anos, com progressão e aceleração da idade óssea e crescimento linear. (4) Existem dois tipos principais de PP: a puberdade precoce central (PPC) e a puberdade precoce periférica (PPP). A forma independente do hormônio liberador de gonadotrofina (GnRH), denominada PPP, refere-se ao desenvolvimento precoce da maturação puberal sem ativação central do eixo hipotálamo-hipófise-gonadal (HPG), sendo classificada em distúrbios genéticos ou adquiridos. As formas congênitas ou genéticas mais comuns incluem a síndrome de McCune-Albright (MAS), PP familiar limitada ao sexo masculino e hiperplasia adrenal congênita. Causas adquiridas podem incluir exposição exógena a andrógenos, tumores ou cistos funcionais, e pseudo-PP associada ao hipotireoidismo profundo primário. Por outro lado, a PPC é a mais comum, sendo uma forma dependente de gonadotrofinas, causada pela maturação prematura do eixo HPG (HAN et al., 2022) (ALGHAMDI, 2023)

O primeiro passo na avaliação de crianças com puberdade precoce é obter informações adicionais, especialmente sobre histórico familiar, idade de início, velocidade de mudanças físicas e desenvolvimento de características sexuais secundárias, além de exposição a esteroides sexuais e possíveis relacionamentos relacionados. Adicionalmente, realiza-se um exame físico com base nos critérios de Tanner e Marshall, avaliando características sexuais secundárias, como o desenvolvimento das mamas em meninas, o volume testicular em meninos e o desenvolvimento dos púbicos (HAN et al., 2022)(ALGHAMDI, 2023)

Este artigo de revisão sistemática tem como objetivo compilar e avaliar as evidências científicas existentes sobre a etiopatogenia e o manejo da Puberdade Precoce Central. A intenção é proporcionar uma visão abrangente e atualizada, que não apenas sintetize o conhecimento atual sobre a condição, mas também identifique lacunas na pesquisa e direcione futuras investigações e práticas clínicas. Ao oferecer uma análise aprofundada das evidências, este trabalho pretende servir como um recurso para profissionais da saúde, pesquisadores e acadêmicos, auxiliando na otimização das abordagens diagnósticas e terapêuticas para a Puberdade Precoce Central.

## **2 METODOLOGIA**

Este estudo é uma revisão sistemática que visa compreender as principais etiologias da puberdade precoce central, bem como demonstrar o seu reconhecimento clínico e o manejo utilizado na atualidade. Para o desenvolvimento desta pesquisa, foi formulada uma questão norteadora utilizando a estratégia PVO (população, variável e objetivo): “Quais são os principais mecanismos etiopatogênicos envolvidos no desenvolvimento da puberdade precoce central, bem como os sinais e sintomas e seu manejo na atualidade?”

As buscas foram realizadas nas bases de dados PubMed Central (PMC), através de quatro descritores: Precocious Puberty; Pubertal Delay; Hormonal Treatment e Diagnosis. Sendo utilizados três truncamentos combinados com o termo booleano “AND”: (Precocious Puberty) AND (Pubertal Delay), (Precocious Puberty) AND (Hormonal Treatment) e (Precocious Puberty) AND (Diagnosis). Foram encontrados 122 artigos, que foram então submetidos aos critérios de seleção. Os critérios de inclusão foram: artigos em inglês, português e espanhol; publicados entre 2019 e 2024; que abordassem os temas propostos para esta pesquisa; além de estudos de revisão, observacionais e experimentais, disponíveis na íntegra. Os critérios de exclusão foram: artigos duplicados, disponíveis apenas em forma de resumo, que não abordassem diretamente a proposta estudada e que não atendiam aos demais critérios de inclusão.

Após a associação dos descritores utilizados nas bases pesquisadas foram encontrados um total de 122 artigos. Após a aplicação dos critérios de inclusão e exclusão foram selecionados 18 artigos na base de dados PubMed, sendo utilizados um total de 13 estudos para compor a coletânea.

### 3 DISCUSSÃO

A puberdade é um dos processos de desenvolvimento mais significativos após o nascimento. Ela é acompanhada por episódios de características sexuais secundárias, fertilidade, altura final e mudanças psicossociais importantes. Após uma infância relativamente tranquila, o eixo hipotálamo-hipófise-gonadal (HPG) inicia o começo da puberdade. Esse eixo estimula a liberação de pulsos de GnRH por neurônios específicos no hipotálamo, que ativam a glândula pituitária, levando à liberação do hormônio folículo-estimulante (FSH) e do hormônio luteinizante (LH), que por sua vez estimulam a produção de esteroides e gametas nas gônadas. Nos fetos masculinos e femininos, os hormônios esteroides séricos (estradiol e testosterona, E2 e T) são provenientes principalmente da mãe e da placenta. Os níveis de FSH e LH aumentam significativamente às 20 semanas de gestação. No segundo trimestre, o feto feminino possui o maior número de oócitos de toda a vida (HAN et al., 2022).

Com o nascimento, os esteroides sexuais placentários maternos diminuem, reduzindo o efeito de feedback negativo sobre o HPG e permitindo que os níveis de FSH e LH sejam liberados pela hipófise atinjam novamente concentrações semelhantes às adultas, ou próximas a elas, no período neonatal precoce. Os níveis séricos de gonadotrofina atingem o pico aos 3 meses após o nascimento, declinando lentamente até atingir o nível mais baixo por volta dos 4 anos de idade. Os níveis baixos de E2 e a presença de fatores inibitórios endógenos no sistema nervoso central mantêm o HPG em um estado suprimido, impedindo o GnRH de promover a distribuição de gonadotrofinas entre 4 e 10 anos. O feedback negativo sobre os níveis baixos de FSH e LH vai diminuindo gradualmente aos 11 anos de idade. Assim, o HPG é liberado da prevenção, e os hormônios E2 e T promovem o aumento dos seios,

o crescimento do pênis e o surgimento de outras características sexuais secundárias em meninas e meninos, sinalizando o início da puberdade (HAN et al., 2022).

A puberdade precoce (PP) refere-se ao surgimento de qualquer sinal de maturidade sexual secundário antes da idade esperada para o início da puberdade, sendo abaixo de 8 anos em meninas e 9 anos em meninos; 2,5 desvios-padrão. A puberdade precoce pode ser definida como puberdade precoce central ou dependente de gonadotrofinas (PPC), ou puberdade precoce ou não dependente de gonadotrofinas (PPP) (HAN et al., 2022) (BECCUTI; GHIZZONI, 2015).

A puberdade precoce central (PPC) está relacionada à maturação antecipada do HPG, com reativação precoce do gerador de pulso GnRH e desenvolvimento sequencial das mamas e dos pubianos em meninas. Nos meninos, observa-se o aumento do volume testicular, o crescimento peniano e o surgimento dos pelos pubianos. Geralmente, as características sexuais são apropriadas ao sexo da criança, sendo, portanto, isossexuais. Embora a puberdade comece mais cedo, a sequência dos eventos puberais costuma ser normal. A PPC é causada por lesões orgânicas no sistema nervoso central em cerca de 40-100% dos meninos, enquanto a puberdade precoce idiopática é o diagnóstico mais comum em meninas (69-98%). Essas crianças apresentam crescimento linear acelerado para a idade, idade óssea avançada e níveis puberais de LH e FSH. Um estudo observacional espanhol relatou uma incidência anual de PPC variando entre 0,02 e 1,07 novos casos por 100.000, enquanto uma pesquisa coreana indicou uma incidência de 15,3 por 100.000 meninas e 0,6 por 100.000 meninos (BECCUTI; GHIZZONI, 2015) (PROSPERI; CHIARELLI, 2023).

Os genes identificados como fortemente influentes no início da puberdade precoce incluem KISS1R, KISS1, MKRN3 e DLK1 (HOSKYNS; HOWARD, 2024). Em 1996, os pesquisadores isolaram o gene KISS1, que é um supressor de metástase de células de melanoma, localizado na região 1q32–41 dos cromossomos humanos 1. O gene KISS1 é amplamente expresso no corpo humano, especialmente nos pulmões, coração, fígado, hipotálamo, hipófise, placenta e outros tecidos. Ele é altamente expresso no hipotálamo e na placenta. Kisspeptinas são hormônios polipeptídicos codificados pelo gene KISS1 e contêm 145 aminoácidos. No corpo, elas são hidrolisadas em uma série de pequenos peptídeos amidados de diferentes comprimentos. O receptor GPR54 da Kisspeptina é o produto codificado pelo KISS1R, e seus níveis mais elevados de expressão são encontrados no hipotálamo e na amígdala. O KISS1 atua por meio da ligação da kisspeptina ao seu receptor, o que, por sua vez, afeta a transdução de múltiplas vias de sinalização após uma série de reações, estimulando diretamente os neurônios GnRH por meio de seu receptor específico acoplado a Gq/11, KISS1R, também conhecido como GPR54 (HAN et al., 2022) (MAIONE et al., 2021)

Significativamente, KISS1 está relacionado ao início da puberdade e desempenha um papel fundamental no eixo HPG. A perspectiva atual é que o começo da puberdade resulta de interações entre diversos sinais de ativação e supressão. A primeira mutação genética vinculada à CPP foi uma mutação

ativada (Arg386Pro) no receptor 54 acoplado à proteína G (GPR54), também chamada de KISS1R, que interage com a kisspeptina. Essa mutação prolonga a sensibilidade à Kisspeptina ao reduzir a manipulação do KISS1R. Este sistema ativa a transcrição do KISS1 por meio do receptor de estrogênio, facilitando o ajuste por feedback da liberação de GnRH no hipotálamo. Os neurônios de kisspeptina no núcleo arqueado (ARC) podem atuar como geradores de pulso GnRH. Os resultados de um teste de estimulação de GnRH realizado em meninas coreanas com CPP revelaram que a beijopectina sérica está positivamente associada ao pico de LH, à proporção entre o pico e o LH basal, e à relação pico de LH/FSH, revelando que a puberdade Precoce é provocada por um aumento antecipado nos níveis de Kisspeptina, e que a Kisspeptina Sérica pode servir como um marcador para verificar a puberdade precoce (FAIENZA et al., 2022) (HAN et al., 2022).

Em 2008, uma ativação ativada no gene do receptor de Kisspeptina GPR54 foi identificada em uma menina brasileira de 8 anos com CPP. Estudos funcionais indicaram uma taxa mais lenta de manipulação da proteína mutada, o que foi interpretado como base para a sinalização intracelular prolongada, levando à ativação precoce do eixo HPG. Dois anos depois, uma mutação de ganho de função no gene KISS1 foi relatada em um menino com início de CPP aos 12 meses de idade. Semelhante ao observado com o receptor mutante de Kisspeptina, uma variante anormal demonstrada ser mais resistente à manipulação no soro humano do que na forma selvagem (FUQUA; EUGSTER, 2022).

Recentemente, variantes patogênicas no gene MKRN3 foram vinculadas a casos de PPC familiares e não familiares. As mutações de MKRN3 foram posteriormente demonstradas como a causa genética mais comumente identificada de CPP, representando até 19% dos casos familiares e 2% dos casos esporádicos. Com base em pesquisas realizadas, é amplamente aceito que os níveis de MKRN3 diminuem à medida que o início da puberdade se aproxima, indicando que esta proteína exerce uma importante função inibitória no eixo reprodutivo. Recentemente, foi demonstrado que MKRN3 bloqueou a atividade do promotor KISS1 e TAC3, desencadeado assim como um agente bloqueador da via hipotalâmica para os neurônios GnRH. Mutações que causam perda de função de MKRN3 são consideradas a causa genética mais comum de CPP não síndrômica. Em um grupo de 38 meninas saudáveis, os níveis de MKRN3 caíram antes do início da puberdade e foram menores em indivíduos com puberdade precoce em comparação com controles pré-púberes da mesma idade. (LATRONICO; SILVEIRA, 2019) (GOHIL; EUGSTER, 2020) (FUQUA; EUGSTER, 2022) (ALGHAMDI, 2023)

As condições mais importantes associadas ao desenvolvimento da CPP são os tumores do SNC; lesões do SNC; variantes genéticas e síndromes, além de formas familiares de CPP. A PPC pode estar associada a lesões do sistema nervoso central, sendo que hamartomas do tubérculo cinéreo são lesões benignas congênitas compostas por substância cinzenta heterotópica, neurônios e células gliais. A prevalência dessas lesões é de aproximadamente 1 em 200.000 crianças, sendo comumente ligadas à



puberdade precoce central (CPP) em crianças pequenas. Essas lesões ocorrem de forma parahipotalâmica, quando podem estar conectadas ao assoalho do terceiro ventrículo, ou intrahipotalâmica, quando a massa está comprometida pelo hipotálamo e distorce o terceiro ventrículo. Hamartomas não aumentam ao longo do tempo, não metastatizam e não produzem Beta-hCG. Em alguns casos, estão associadas a convulsões gelásticas, descritas como episódios de riso ou choro, mas a maioria dos pacientes não apresenta novos sintomas (BECCUTI; GHIZZONI, 2015) (PROSPERI; CHIARELLI, 2023)

A causa dos hamartomas hipotalâmicos é frequentemente esporádica e idiopática, embora possam ocorrer em síndromes genéticas como a Síndrome de Pallister-Hall (PHS) e a síndrome oral-facial-digital (OFD) tipos I e VI. Foram identificadas variantes genéticas na via sonic hedgehog relacionadas à formação desses hamartomas. O mecanismo pelas quais essas lesões causam PPC ainda é desconhecido, mas observa-se que hamartomas provenientes do infundíbulo ou do tubérculo cinéreo estão frequentemente relacionados à PPC, enquanto aqueles conectados aos corpos mamilares e ao circuito límbico tendem a gerar epilepsia. O tratamento médico é geralmente recomendado para hamartomas hipotalâmicos relacionados à PPC, enquanto a cirurgia é reservada para grandes hamartomas associados à epilepsia grave e refratária ao tratamento medicamentoso (BECCUTI; GHIZZONI, 2015).

Tumores do SNC, como astrocitomas, endimomas e pinealomas, raramente foram ligados à CPP. Entre as meninas, os fatores associados às lesões do SNC incluem: idade inferior a 6 anos, ausência de pelos pubianos e concentrações de estradiol superiores a 30 pg/ml (110 pmol/L). Como mencionado acima, as suspeitas de lesões do SNC são maiores em meninos do que em meninas. A neurofibromatose tipo 1 (NF1) é uma doença neurocutânea multissistêmica autossômica dominante, devido a variantes de perda de função no gene neurofibromina-1 (NF1) localizada no cromossomo 17q11.2. A NF1 está frequentemente associada ao CPP, normalmente devido ao glioma óptico. O glioma geralmente é um astrocitoma pilocítico benigno que pode surgir em qualquer ponto ao longo do trato óptico, sendo os locais mais comuns o nervo óptico ou o quiasma. A CPP também foi descrita na NF1, mesmo na ausência de glioma óptico (BECCUTI; GHIZZONI, 2015).

Algumas crianças expostas a altos níveis de esteróides sexuais circulantes, transmitidas em outros distúrbios como a síndrome de McCune-Albright, hiperplasia adrenal congênita e tumores adrenocorticais virilizantes, podem desenvolver uma CPP secundária. Esses pacientes geralmente apresentam maturação óssea acelerada. O mecanismo exato responsável pela CPP secundária ainda não é claro. A CPP secundária pode resultar do efeito sensibilizador dos esteroides sexuais no hipotálamo ou, potencialmente, como consequência da redução abrupta nos níveis de nas concentrações de esteroides sexuais com tratamento da etiologia subjacente (BECCUTI; GHIZZONI, 2015).

A PPC pode estar relacionada a diversos transtornos comórbidos e concomitantes. Indivíduos revelados com CPP apresentam maior risco estatístico de desenvolvimento de síndrome do ovário policístico, câncer de mama e resistência à insulina. Além disso, devido às preocupações com a imagem corporal associada à idade, parece haver maior probabilidade de estresses psicológicos concomitantes ou futuros. Assim, o diagnóstico e o tratamento da CPP têm impactos tanto a curto quanto a longo prazo na saúde e no bem-estar. (MOISE-SILVERMAN; SILVERMAN, 2022)

Uma história completa e detalhada deve ser obtida de pacientes com suspeita de PP. Isso inclui a idade do paciente, idade de início das alterações físicas e ritmo de evolução, estado de hormônios sexuais (exposição externa ou interna), uso de medicamentos ou ingestão acidental de pílulas anticoncepcionais, contato da pele com gel de testosterona absorvível e exposição a estrogênios ou substâncias contendo andrógenos. Os sinais associados ao SNC incluem cefaleia, distúrbios visuais, polidipsia, poliúria e alterações comportamentais/de humor, histórico de trauma craniano, infecção do SNC e histórico neonatal/familiar. O histórico familiar inclui a idade do início da puberdade em ambos os pais, irmãos e outros parentes (ou seja, mudança de voz, idade da primeira menstruação, quebra de voz e surto de crescimento) (ALGHAMDI, 2023).

O exame físico depende da aplicação do estadiamento de Tanner para avaliar alterações puberais, como aumento das mamas em meninas, desenvolvimento peniano e medição do volume testicular em meninos, e a presença de pelos pubianos em ambos os sexos. Além disso, é usado para avaliar medidas antropométricas e estimar a velocidade de crescimento. O sinal principal para indicar o início da puberdade é a telarca em meninas e um aumento dos testículos em 4 mL em meninos. O orquidômetro deve ser utilizado para medir o volume testicular, diferenciando entre aumento testicular bilateral e unilateral e investigando a presença de massas testiculares. Um exame físico deve ser feito para diferenciar sinais de PP de outros achados simulados, como lipomastia (ou seja, o acúmulo de tecido adiposo na mama, que é observado em meninas com obesidade ou sobrepeso). Em geral, certas características podem indicar o tipo de PP. Por exemplo, um volume testicular menor que 4 mL com desenvolvimento dos pelos pubianos e crescimento peniano sugere um diagnóstico de PPP, enquanto um volume testicular maior que 4 mL associado a outros sinais de puberdade sugere CPP (ALGHAMDI, 2023).

Os análogos de GnRH (GnRHAs) têm um longo histórico de segurança e eficácia e têm sido o tratamento padrão para CPP desde meados da década de 1980. Os GnRHAs são superagonistas que se ligam ao receptor de GnRH na hipófise, regulando características do receptor endógeno de GnRH, resultando em uma diminuição da toxicidade de gonadotrofinas e hormônios sexuais. Todos esses análogos incluem a substituição da L-glicina natural na posição 6 do decapeptídeo por um aminoácido do isômero D. Em alguns análogos, o 10º aminoácido é excluído, com modificação da L-prolina natural na posição. Essas substituições interferem nos locais de ação da peptidase e prolongam a meia vida



das moléculas. Nos últimos anos, houve um aumento na disponibilidade comercial de GnRHAs que recebeu aprovação regulatória para uso em crianças com CPP (FUQUA; EUGSTER, 2022) (ALGHAMDI, 2023) (BECCUTI; GHIZZONI, 2015)

Os objetivos do tratamento com GnRHAs incluem a prevenção da progressão puberal e a preservação da estatura. A velocidade de crescimento pode diminuir significativamente em algumas crianças durante o tratamento com GnRHAs, especialmente aquelas com idade óssea muito avançada. Outro objetivo do tratamento da PPC é atenuar o sofrimento psicossocial e prevenir consequências adversas à saúde mental. Um estudo epidemiológico com mais de 7.000 mulheres mostrou que adolescentes com menarca precoce apresentaram taxas mais altas de depressão e comportamento antissocial, que persistiram na idade adulta. (BECCUTI; GHIZZONI, 2015)

Existem várias formulações de GnRHAs disponíveis, variando na via de administração e na duração da ação. A escolha de um GnRHa específico depende da preferência do paciente, do cuidador e do médico, bem como da cobertura/pagamento/autorização do seguro. O tratamento com GnRHAs leva à regressão ou estabilização da puberdade, desaceleração da velocidade de crescimento linear e desaceleração da maturação óssea (BECCUTI; GHIZZONI, 2015).

A formulação trimestral de 11,25 mg de GnRHa está associada à menor supressão do que a dosagem de 30 mg, e nenhuma das injetáveis injetáveis é tão potente quanto o implante de histrelina (GOHIL; EUGSTER, 2020). A falha do tratamento é indicada pelo desenvolvimento persistente dos testículos ou das mamas, avanço da idade óssea e alta velocidade de crescimento. Nesses casos, deve-se considerar uma modificação da forma farmacêutica, seja aumentando a dose ou ajustando os intervalos. A estimulação dos níveis de LH usando GnRH, GnRHa livre ou GnRHa aquoso na forma de depósito pode ser utilizada para avaliar o tratamento. A redução da coagulação de LH para menos de 2,5-4,5 UI/L é uma meta adequada em pacientes sob terapia mensal com GnRHa (ALGHAMDI, 2023).

Em geral, os GnRHAs são seguros e eficazes. Os eventos adversos incluem reações no local de injeção e abscessos estereoscópicos, o que pode resultar em perda de eficácia. Efeitos colaterais menores incluem cefaleia, ondas de calor, sangramento vaginal por privação e alterações de humor. Efeitos colaterais extremamente raros incluem reações de hipersensibilidade, convulsões, penetração da epífise capital femoral, hipertensão intracraniana idiopática e anafilaxia (BECCUTI; GHIZZONI, 2015).

#### **4 CONCLUSÃO**

A puberdade é um processo complexo e multifacetado, que marca uma transição crucial na vida de uma criança, influenciando seu desenvolvimento físico, emocional e social. A compreensão dos mecanismos que governam a puberdade precoce, incluindo suas formas centrais e não centrais, é



essencial para o diagnóstico e tratamento eficaz dessas condições. A puberdade precoce central (PPC) e a puberdade precoce não central (PPP) apresentam características

A identificação de mutações genéticas associadas à puberdade precoce, como as descobertas nos genes *KISS1*, *KISS1R* e *MKRN3*, tem aprofundado nosso entendimento sobre as causas subjacentes e os mecanismos envolvidos. Além disso, a descoberta de tumores e lesões do SNC como fatores prejudiciais para o PPC destaca a necessidade de uma avaliação clínica completa para distinguir entre as diversas etiologias e aprimorar a abordagem terapêutica.

Os avanços no tratamento, particularmente com o uso de análogos de GnRH, têm sido fundamentais para a gestão do PPC, pois atuam ajudando a controlar o avanço prematuro das características sexuais e a preservar a estatura final das crianças. No entanto, a escolha do tratamento deve ser feita com base em uma avaliação cuidadosa das necessidades individuais e na monitorização. Em resumo, uma abordagem abrangente e informada é crucial para o manejo eficaz da puberdade precoce. A investigação contínua sobre as causas, diagnóstico e tratamento dessas condições é vital para aprimorar a prática clínica e melhorar os resultados para as crianças afetadas



## REFERÊNCIAS

- ALGHAMDI, Ahmed. Precocious puberty: Types, pathogenesis and updated management. *Cureus*, v. 15, n. 10, 2023.
- ARGENTE, Jesús et al. Molecular basis of normal and pathological puberty: from basic mechanisms to clinical implications. *The Lancet Diabetes & Endocrinology*, v. 11, n. 3, p. 203-216, 2023.
- BECCUTI, Guglielmo; GHIZZONI, Lucia. Normal and abnormal puberty. In: *Endotext* [Internet]. MDText. com, Inc., 2015.
- CALCATERRA, Valeria et al. Breast and Formula Milk and Early Puberty Onset. *Children*, v. 10, n. 10, p. 1686, 2023.
- FAIENZA, Maria Felicia et al. Genetic, epigenetic and enviromental influencing factors on the regulation of precocious and delayed puberty. *Frontiers in endocrinology*, v. 13, p. 1019468, 2022.
- FUQUA, John S.; EUGSTER, Erica A. History of puberty: normal and precocious. *Hormone research in paediatrics*, v. 95, n. 6, p. 568-578, 2022.
- GOHIL, Anisha; EUGSTER, Erica A. Delayed and precocious puberty: genetic underpinnings and treatments. *Endocrinology and Metabolism Clinics*, v. 49, n. 4, p. 741-757, 2020.
- HAN, Xiao-Xu et al. Development of precocious puberty in children: Surmised medicinal plant treatment. *Biomedicine & Pharmacotherapy*, v. 156, p. 113907, 2022.
- HOSKYNS, Rebecca B.; HOWARD, Sasha R. Effects of the COVID-19 pandemic on the incidence of central precocious puberty; a narrative review. *Journal of Pediatric Endocrinology and Metabolism*, v. 37, n. 2, p. 102-109, 2024.
- LATRONICO, Ana Claudia; SILVEIRA, Leticia F. Genetic and epigenetic control of puberty. 2019.
- MAIONE, Luigi; BOUVATTIER, Claire; KAISER, Ursula B. Central precocious puberty: recent advances in understanding the aetiology and in the clinical approach. *Clinical endocrinology*, v. 95, n. 4, p. 542-555, 2021.
- MOISE-SILVERMAN, Joshua; SILVERMAN, Lawrence A. A review of the genetics and epigenetics of central precocious puberty. *Frontiers in Endocrinology*, v. 13, p. 1029137, 2022.
- PROSPERI, Sara; CHIARELLI, Francesco. Early and precocious puberty during the COVID-19 pandemic. *Frontiers in Endocrinology*, v. 13, p. 1107911, 2023.