

MÁRCIA NEVES DE CARVALHO<sup>1</sup>

MARCOS FELIPE SILVA DE SÁ<sup>2</sup>

ANA CAROLINA JAPUR DE SÁ ROSA E SILVA<sup>3</sup>

AREANA DIOGO NASCIMENTO<sup>1</sup>

FLÁVIA RAQUEL ROSA JUNQUEIRA<sup>1</sup>

ROSANA MARIA DOS REIS<sup>4</sup>

# Puberdade precoce: a experiência de um ambulatório de Ginecologia Infanto-Puberal

*Precocious puberty: the experience of o Pediatric and Adolescent Gynecology Clinic*

## Artigos originais

### Palavras-chaves

Puberdade precoce/etiologia  
Deficiências do desenvolvimento  
Mama/crescimento & desenvolvimento  
Cabelo/crescimento & desenvolvimento  
Hipotireoidismo

### Keywords

Puberty, precocious/etiology  
Developmental disabilities  
Breast/ growth & development  
Hair/growth & development  
Hypothyroidism

## Resumo

**OBJETIVO:** avaliar os casos com suspeita de puberdade precoce, em relação à classificação diagnóstica e etiológica, atendidos no período compreendido entre os anos de 2000 e 2005. **MÉTODOS:** foram revisados os prontuários de 58 pacientes com suspeita diagnóstica de puberdade precoce atendidas no período compreendido entre os anos de 2000 e 2005 para análise de dados relevantes. Os critérios de inclusão foram desenvolvimento de mamas e/ou pêlos pubianos antes dos oito anos de idade. As pacientes foram classificadas de acordo com o quadro clínico e os exames complementares em uma das seguintes categorias: puberdade precoce central (PPC), pseudopuberdade precoce, telarca precoce e pubarca precoce. **RESULTADOS:** dos 58 casos revisados, 28 tiveram diagnóstico de PPC, um de pseudopuberdade precoce, dez de telarca precoce e 19 de pubarca precoce. Todos os casos de PPC foram de origem idiopática, com exceção de uma paciente em que houve ativação do eixo hipotálamo-hipófise-ovariano secundária a hiperplasia adrenal congênita. Houve um caso com suspeita diagnóstica de pseudopuberdade precoce devido à síndrome de McCune-Albright. Todos os casos de telarca precoce foram de origem idiopática, exceto um caso que foi associado a hipotireoidismo primário. Todos os casos de pubarca precoce foram de origem idiopática. **CONCLUSÕES:** dentre os casos atendidos com diagnóstico de puberdade precoce no período de cinco anos, o diagnóstico final predominante foi PPC e a grande maioria dos casos foi de origem idiopática, havendo baixa incidência de patologias orgânicas.

## Abstract

**PURPOSE:** to evaluate the classification and the etiology of girls attended in a Pediatric and Adolescent Gynecology Clinic. **METHODS:** The hospital charts of 58 female patients attended from 2000 to 2005 with diagnosis of probable precocious puberty were reviewed and relevant data analyzed. Inclusion criteria were breast and/or pubic hair growth before eight years old. The girls were classified according to the clinic aspects and the supplementary exams they had been submitted to, into one of the categories: central precocious puberty (CPP), precocious pseudopuberty, premature thelarche and premature pubarche. **RESULTS:** from the 58 reviewed cases, 28 girls were diagnosed as CPP, one as precocious pseudopuberty, ten as premature thelarche and 19 as premature pubarche. All the cases of CPP had an idiopathic etiology, except for one girl whose activation of the hypothalamic-pituitary-gonadal axis was secondary to congenital adrenal hyperplasia. There was one case of precocious pseudopuberty due to McCune-Albright syndrome. All the cases of premature thelarche had an idiopathic etiology, except for one girl who had primary hypothyroidism. All the cases of premature pubarche had an idiopathic etiology. **CONCLUSIONS:** among the cases diagnosed as precocious puberty, CPP was the leading diagnosis and most cases had an idiopathic etiology. Organic causes leading to precocious puberty were infrequent.

### Correspondência:

Rosana M<sup>a</sup> dos Reis  
Depto de Ginecologia e Obstetria  
de Medicina de Ribeirão Preto da USP  
Avenida Bandeirantes, 3900  
CEP 14049-900 – Ribeirão Preto/SP  
Fone: (16) 3602-2231  
Fax: (16) 3633-1028  
E-mail: romareis@fmp.usp.br

### Recebido

28/06/2006

### Aceito com modificações

17/01/2007

Trabalho realizado no Setor de Reprodução Humana do Departamento de Ginecologia e Obstetria da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo – USP – Ribeirão Preto (SP), Brasil.

<sup>1</sup> Pós-graduandas do Setor de Reprodução Humana do Departamento de Ginecologia e Obstetria da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo – USP – Ribeirão Preto (SP), Brasil.

<sup>2</sup> Diretor e Professor Titular do Departamento de Ginecologia e Obstetria da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo – USP – Ribeirão Preto (SP), Brasil.

<sup>3</sup> Assistente do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo – USP – Ribeirão Preto (SP), Brasil.

<sup>4</sup> Professora do Departamento de Ginecologia e Obstetria da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo – USP – Ribeirão Preto (SP), Brasil.

## Introdução

A puberdade é o período de transição biológica entre a infância e a vida adulta e tem como objetivo final a aquisição da maturidade sexual. É caracterizada pelo amadurecimento dos caracteres sexuais primários (genitais e gonádicos), pelo surgimento e amadurecimento dos caracteres sexuais secundários (mamas, pêlos pubianos e axilares) e pelo crescimento rápido.

A reativação do eixo hipotálamo-hipófise-gonadal (HHG) consiste no principal evento neuroendócrino associado ao desencadeamento da puberdade, porém os mecanismos que levam a essa reativação permanecem desconhecidos. Algumas teorias são propostas para explicar esse processo: a diminuição da atividade de neurotransmissores inibidores do neurônio GnRH, como o ácido gama-aminobutírico, o aumento da atividade de neurotransmissores estimuladores do neurônio GnRH, como o glutamato e a metastina (*kisspeptina*)<sup>1</sup>, e a ação da leptina, um hormônio sinalizador do crescimento que parece ter um papel permissivo e não desencadeador da puberdade<sup>2</sup>.

O desenvolvimento de caracteres sexuais secundários antes dos oito anos de idade caracteriza a puberdade precoce<sup>3</sup>. Entretanto, esse conceito vem sendo questionado após a publicação de um grande estudo americano que observou que um significativo número de meninas normais inicia o desenvolvimento puberal antes dos oito anos de idade. Foi também observada uma diferença no desenvolvimento puberal quanto à raça, sendo que meninas da raça negra apresentaram desenvolvimento numa idade mais precoce que meninas da raça branca. Assim, o desenvolvimento de mamas e/ou pêlos pubianos em meninas negras a partir dos seis anos de idade e em meninas brancas a partir dos sete anos de idade poderia ser considerado normal<sup>4</sup>.

As conclusões desse estudo geraram muita polêmica na literatura, principalmente pela preocupação de alguns autores de que o não encaminhamento de pacientes com sinais de puberdade antes dos oito anos de idade pode resultar na omissão diagnóstica de doenças importantes<sup>5</sup>.

Em recente estudo dinamarquês, foi observado que, naquele país, a idade para investigação de puberdade precoce em meninas deveria ser elevada de 8 para 8,7 anos, e não diminuída, como sugerido pelo estudo americano<sup>6</sup>. Foi sugerido que essa diferença pode ser justificada pelo estilo de vida e dieta americanos, que estariam favorecendo o início mais precoce da puberdade naquela população<sup>7</sup>.

A puberdade precoce pode ser dividida em puberdade precoce central (PPC) ou verdadeira ou

GnRH-dependente e pseudopuberdade precoce ou GnRH-independente. Na PPC, o aparecimento de caracteres sexuais secundários decorre da ativação do eixo HHG, que pode ser de causa idiopática ou neurogênica. Dentre as causas neurogênicas, temos o hamartoma hipotalâmico, hidrocefalia, tumores, infecções, traumas e irradiação do SNC. A PPC pode também se desenvolver secundariamente a um quadro de hiperplasia adrenal congênita<sup>3</sup>.

Na pseudopuberdade precoce não ocorre ativação do eixo HHG, sendo que os esteróides sexuais produzidos provêm de fonte periférica independente de GnRH. Pode ter como causas as seguintes: tumor ou cisto ovariano, tumor adrenal feminilizante, síndrome de McCune-Albright, hipotireoidismo primário e hiperplasia adrenal congênita, essa última podendo levar ao desenvolvimento precoce isossexual ou heterossexual<sup>3</sup>.

A puberdade precoce apresenta como variações a telarca precoce e a pubarca precoce, caracterizadas pelo desenvolvimento isolado de mamas e pêlos pubianos, respectivamente. Essas duas condições são autolimitadas e compatíveis com desenvolvimento puberal normal na idade esperada. A menarca precoce, caracterizada por sangramento genital isolado, é uma condição bastante rara e seu diagnóstico depende da exclusão de outras causas de sangramento genital, como lesão local do trato genital por infecção, neoplasia ou corpo estranho, administração exógena de estrogênios e abuso sexual.

A proposta do presente estudo é avaliar as pacientes apresentando suspeita diagnóstica de puberdade precoce. Nosso objetivo primário é verificar a classificação diagnóstica e etiológica dos casos e o secundário é verificar as características clínicas das pacientes estudadas.

## Métodos

Trata-se de estudo de corte transversal, no qual foram analisados, retrospectivamente, os dados de prontuários de 58 pacientes com suspeita diagnóstica de puberdade precoce no período compreendido entre os anos de 2000 e 2005. O trabalho foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa do Hospital das Clínicas da Faculdade de Ribeirão Preto (HCFMRP) da Universidade de São Paulo (USP).

A coleta de dados constou dos seguintes tópicos: grupo racial, idade cronológica do aparecimento dos sinais, estatura e IMC à época da primeira consulta médica, tempo de tratamento e estatura ao final do tratamento com análogo de GnRH – os dois últimos dados apenas no grupo de PPC. No nosso serviço, continuamos indicando investigação diagnóstica nos casos

de desenvolvimento de caracteres sexuais secundários antes dos oito anos de idade.

O grupo racial foi classificado segundo a cor da pele da paciente, de acordo com o registro encontrado no prontuário, que foi confirmado durante a consulta. A mensuração do peso foi realizada utilizando-se balança digital, e a da estatura, utilizando-se um estadiômetro. O IMC foi calculado pelo do índice de Quetelet (peso/estatura<sup>2</sup>).

Os critérios de inclusão foram desenvolvimento de mamas e/ou pêlos pubianos antes dos oito anos de idade. O estadiamento dos caracteres sexuais secundários foi realizado de acordo com os critérios de Tanner. Para a mama, o estágio 1 de Tanner corresponde à elevação da papila; o estágio 2, à presença de broto mamário; no estágio 3, há um maior aumento da mama e aréola sem separação dos contornos; no estágio 4, a aréola e a papila formam um montículo secundário sobre a mama; e, no estágio 5, ocorre recessão da aréola ao contorno da mama.

Para os pêlos pubianos, o estágio 1 de Tanner corresponde à ausência de pêlos; no estágio 2, os pêlos são esparsos, longos e pigmentados ao longo dos grandes lábios; no estágio 3, os pêlos são escuros, grossos e encaracolados no monte pubiano, porém esparsos; no estágio 4, a distribuição é abundante, mas limitada ao monte pubiano; e, no estágio 5, os pêlos atingem a raiz das coxas.

Os exames complementares foram realizados conforme a indicação de cada caso. Dentre os exames laboratoriais, foram realizados dosagens séricas de LH, FSH, estradiol (dosados por quimioiluminescência), testosterona, 17-hidroxiprogesterona, sulfato de deidroepiandrosterona (dosados por radioimunoensaio), TSH e teste funcional com GnRH. Dentre os exames de imagem, radiografia de punho esquerdo para avaliação da idade óssea (determinada pelo método de Greulich-Pyle), ultra-sonografia pélvica e adrenal e tomografia axial computadorizada ou ressonância nuclear magnética do crânio e da sela túrcica. Devido à não disponibilidade comercial do GnRH para a realização do teste funcional, a partir de 2004 foi utilizado o teste com o análogo do GnRH (aGnRH)<sup>8</sup>.

O teste do GnRH, utilizado para diagnóstico diferencial entre puberdade precoce dependente e independente de GnRH, é um teste dinâmico que consiste na administração de GnRH (gonadorelina) e nas dosagens séricas de FSH e LH nos tempos zero e 30 minutos após a infusão. Dentre os critérios para interpretação desse teste, temos a relação LH/FSH pós-teste maior que 1,0<sup>9</sup> e a medida dos níveis de LH pós-teste maior que 15 UI/mL<sup>10</sup> como indica-

tivos de puberdade precoce verdadeira. Em estudo realizado no nosso serviço, a associação entre nível de LH maior que 3,7 mUI/mL 30 minutos pós-teste e desenvolvimento mamário maior ou igual a M2 mostrou sensibilidade de 100%, especificidade de 62,5% e acurácia de 81,2% para diagnóstico de puberdade precoce verdadeira.

Outro teste diagnóstico postulado é o do aGnRH. Este teste se baseia no efeito *flare-up* desencadeado pelo uso do aGnRH, ou seja, em casos em que há ativação do eixo HHG, espera-se que, após o uso dessa droga, haja aumento da secreção das gonadotrofinas. O estudo inicial com esse teste mostrou que o nível de LH maior que 8 UI/L (radioimunoensaio) no pico de três horas e estradiol maior que 150 pmol/L em 24 horas correspondeu à evolução do processo puberal em 100% dos casos<sup>8</sup>.

No seguimento do nosso ambulatório, cada paciente tinha sua curva de crescimento acompanhada, utilizando-se o gráfico de crescimento para meninas desenvolvido por Tanner.

Os casos de PPC foram tratados utilizando-se o aGnRH acetato de leuprolida, na dose de 3,75 mg intramuscular, a cada 28 dias. O aGnRH tem o mesmo efeito na liberação de gonadotrofinas que o próprio GnRH. A diferença entre eles se refere à meia-vida e à biodisponibilidade, que são maiores no primeiro. A administração do aGnRH em forma de depósito inicialmente leva à hipersecreção de LH e FSH (efeito *flare-up*) e, após um período de cerca de 10 dias, ocorre dessensibilização hipofisária e supressão do LH e FSH. Como consequência, há inibição da estereoidogênese ovariana.

## Resultados

Dos 58 casos revisados, 28 tiveram diagnóstico de PPC, um de pseudopuberdade precoce, dez de telarca precoce e 19 de pubarca precoce (Tabela 1).

No grupo da PPC a idade média referida para início dos sinais foi 5,6±1,9 anos, o IMC médio foi 19,0±2,5 kg/m<sup>2</sup> e a estatura média inicial foi 129,0±16,6 cm. As pacientes apresentaram como primeiro sinal de desenvolvimento telarca e pubarca simultaneamente em 42,8% dos casos, telarca isoladamente em 42,8% dos casos e pubarca isoladamente em 14,2% dos casos. Quanto à raça, 82,1% eram da raça branca e 17,9% da raça negra (Tabela 2). O tempo médio de uso do acetato de leuprolida foi 1,9±0,8 anos e a estatura final foi 148,9±5,8 cm. A taxa de adesão ao tratamento foi de 93%, sendo que dois casos de abandono foram registrados.

Todos os casos de PPC foram de origem idiopática, com exceção de uma paciente em que houve ativação do eixo hipotálamo-hipófise-ovariano (HHO) secundária a hiperplasia adrenal congênita por deficiência de 21-hidroxilase, forma não-clássica (Tabela 1).

Houve um caso com suspeita diagnóstica de pseudopuberdade precoce devido à síndrome de McCune-Albright (Tabela 1). A paciente apresentou sangramento genital aos 2,3 anos de idade, telarca e pubarca aos 3,2 anos de idade e cistos ovarianos recorrentes à ultrasonografia pélvica (Tabela 2).

No grupo da telarca precoce a idade média referida para início dos sinais foi  $2,2 \pm 2,4$  anos e o IMC médio foi  $16,3 \pm 1,8$  kg/m<sup>2</sup>. Quanto à raça, 90% eram da raça branca e 10% da raça negra (Tabela 2). Todos os casos de telarca precoce foram de origem idiopática, exceto um caso que foi associado a hipotireoidismo primário (Tabela 1).

No grupo da pubarca precoce, a idade média referida para início dos sinais foi  $5,2 \pm 1,5$  anos e o IMC médio foi  $18,4 \pm 4,1$  kg/m<sup>2</sup>. Quanto à raça, 73,7% eram da raça branca e 26,3% da raça negra (Tabela 2). Todos os casos de pubarca precoce foram de origem idiopática (Tabela 1). Apenas uma paciente apresentou suspeita de deficiência de  $3\beta$ -hidroxiesteróide desidrogenase, não confirmada pelo teste do ACTH. Nessa paciente, a pubarca aos cinco anos de idade foi acompanhada pelo aparecimento de acne.

**Tabela 1** - Classificação diagnóstica e etiológica dos 58 casos de puberdade precoce atendidas no período de 2000 a 2005.

Classificação diagnóstica	Número de casos		Classificação etiológica	
	n	%	Tipo	n
Puberdade precoce central	28	48,3	Idiopática	27
			HAC-def 21 OH*	1
Pseudo-puberdade precoce	1	1,7	Sind. Mc Cune Albright	1
Telarca precoce	10	17,2	Idiopática	9
			Hipotireoidismo primário	1
Pubarca precoce	19	32,8	Idiopática	19

\*HAC-def 21 OH=Hiperplasia adrenal congênita pela deficiência da enzima 21 hidroxilase.

**Tabela 2** - Características clínicas dos 58 casos de puberdade precoce atendidas no período de 2000 a 2005.

Dados clínicos	Puberdade precoce central n=28	Pseudo-puberdade precoce n=1	Telarca precoce n=10	Pubarca precoce n=19
Idade (anos)	$5,6 \pm 1,9$	2,3	$2,2 \pm 2,4$	$5,2 \pm 1,5$
IMC (Kg/m <sup>2</sup> )	$19 \pm 2,5$	16,5	$16,3 \pm 1,8$	$18,4 \pm 4,1$
Telarca+pubarca	12 (42,8%)			
Telarca (%)	12 (42,8%)		10 (100%)	
Pubarca (%)	4 (14,2%)			19 (100%)
Sangramento genital		1 (100%)		
Raça branca (%)	23 (82,1%)	100%	9 (90%)	14 (73,7%)
Raça negra (%)	5 (17,9%)		1 (10%)	5 (26,3%)

## Discussão

Na análise dos casos de puberdade precoce atendidos no nosso serviço de Ginecologia Infanto-Puberal, o diagnóstico mais freqüente foi PPC, seguido de pubarca precoce, telarca precoce e pseudopuberdade precoce. Como observado na literatura, a maioria dos casos de PPC foi de origem idiopática. Em apenas uma paciente a ativação do eixo HHO foi secundária a hiperplasia adrenal congênita, forma não-clássica. Nesse caso, a exposição crônica a altos níveis androgênicos acelera a maturação do eixo HHO<sup>6</sup>.

Um estudo dinamarquês com 670 crianças (ambos os sexos) diagnosticou PPC em 46% delas<sup>11</sup>, um achado comparável ao nosso, que foi de 48%. Em contraposição, em um estudo americano, no qual foram avaliadas 104 crianças (87% meninas), a PPC foi diagnosticada em apenas 9% dos casos. Quanto à etiologia, estes autores identificaram apenas uma causa não-idiopática, achado semelhante ao do nosso estudo<sup>12</sup>. Entretanto, em um estudo na Jordânia avaliando 50 crianças (86% meninas) encontrou-se causa orgânica em 42% das meninas com puberdade precoce, principalmente naquelas com idade inferior a seis anos e apresentando outros sinais iniciais, além de desenvolvimento mamário<sup>13</sup>.

A maioria das nossas pacientes com PPC apresentou como primeiro sinal de desenvolvimento telarca isoladamente (42,8%) ou associada a pubarca (42,8%). Kaplowitz<sup>12</sup> observou que 89% dos seus casos apresentaram-se com telarca e 33% com pubarca.

Apesar de a raça negra apresentar predisposição para o desenvolvimento puberal mais precoce<sup>4</sup>, houve predomínio da raça branca na nossa casuística, o que pode ser explicado pela predominância desse grupo racial na população estudada.

No grupo de pacientes com PPC que concluiu o tratamento, a estatura ao final do mesmo foi  $148,9 \pm 5,8$  cm, semelhante à observada por outros autores<sup>14</sup>. Na puberdade precoce, o aumento dos esteróides sexuais leva

ao aumento da velocidade de crescimento e da taxa de maturação esquelética. Como conseqüência, ocorre a fusão epifisária prematura, levando à condição paradoxal de estatura elevada para idade na infância e baixa estatura na idade adulta. Sendo assim, o objetivo primordial do tratamento é reduzir a taxa de crescimento linear e a maturação esquelética para possibilitar a aquisição da estatura final de acordo com o potencial genético.

Tanaka et al.<sup>15</sup> fizeram o seguimento de meninas com diagnóstico de PPC submetidas ao tratamento prolongado ( $3,8 \pm 2,0$  anos) com acetato de leuprolida e encontraram uma melhora significativa da estatura atingida ( $154,5 \pm 5,7$  cm) sem observarem, entretanto, comprometimento da função reprodutiva na idade adulta. Este último achado foi confirmado recentemente por outros autores<sup>16</sup>. O acetato de leuprolida tem sido utilizado também para fins de diagnóstico<sup>8</sup> e monitorização terapêutica<sup>17</sup> da PPC, inclusive no nosso serviço.

Um estudo recente realizado em meninas com diagnóstico de PPC mostrou que o uso de um implante subcutâneo de histrelina, um potente análogo do GnRH, pelo período de um ano, foi eficaz em suprimir os parâmetros clínicos e laboratoriais de puberdade, consistindo numa opção terapêutica promissora para este casos<sup>18</sup>.

Tivemos um caso (2%) suspeito de pseudopuberdade precoce devido à síndrome de McCune-Albright, que é caracterizada por múltiplas lesões ósseas, manchas café-com-leite e precocidade sexual. Cistos ovarianos recorrentes são responsáveis pela produção autônoma de esteróides sexuais nessa síndrome<sup>3</sup>. Relata-se uma freqüência de 7% dessa síndrome entre os casos investigados<sup>13</sup>.

A nossa paciente apresentou desenvolvimento puberal precoce sem apresentar, no entanto, as manifestações cutâneas e esqueléticas da síndrome. O diagnóstico deve ser considerado mesmo na ausência dessas manifestações, porque elas podem ocorrer ao longo da evolução da doença. Nesse caso foi feito inicialmente diagnóstico de PPC; porém, a paciente não respondeu ao tratamento com análogo de GnRH. Pela suspeita diagnóstica de síndrome de McCune-Albright, iniciou-se o tratamento com acetato de medroxiprogesterona na forma de depósito, 150 mg a cada três meses. A paciente está no momento em acompanhamento para avaliação da resposta terapêutica. Uma outra opção de tratamento nessa síndrome são os inibidores da aromatase como o letrozol, não utilizado por nós devido ao alto custo financeiro.

A idade de início de desenvolvimento mamário no grupo da telarca precoce foi  $2,2 \pm 2,4$  anos, semelhante aos dados encontrados na literatura<sup>19</sup>. A telarca precoce é

uma condição autolimitada, não necessitando tratamento. Entretanto, ela pode estar associada a desenvolvimento folicular aumentado, semelhante ao encontrado nos estádios iniciais da PPC, provavelmente sob estímulo do FSH<sup>20</sup>. Isso nos aponta a necessidade de seguimento rigoroso dessas pacientes, já que a telarca precoce pode ser o primeiro sinal de PPC.

O hipotireoidismo primário esteve associado à telarca precoce em uma das nossas pacientes (2%). A evolução desse caso foi atípica, pois a telarca ocorreu aos sete anos de idade e a paciente apresentou-se aos dez anos de idade com gigantomastia. O hipotireoidismo primário foi diagnosticado em 7% de meninas com precocidade sexual que apresentavam menstruações e desenvolvimento mamário em estudo realizado por Taher et al.<sup>13</sup>. Um dos mecanismos propostos para explicar a associação entre hipotireoidismo primário e desenvolvimento sexual precoce é que altos níveis de TSH poderiam estimular os receptores ovarianos de FSH.

A idade de início da pubarca precoce foi  $5,2 \pm 1,5$  anos, semelhante aos dados encontrados em outras investigações<sup>21</sup>. Assim como a telarca precoce, a pubarca precoce tem um caráter não-progressivo, necessitando apenas observação clínica. Porém, tem sido descrita uma associação entre essa patologia e baixo peso ao nascer e risco de desenvolvimento da síndrome de ovários policísticos no menacme com hiperinsulinemia, hiperandrogenismo, dislipidemia e adiposidade central<sup>22-24</sup>. Os mecanismos responsáveis por esses achados não estão totalmente esclarecidos, mas a hiperinsulinemia, que se inicia na vida fetal se mantém durante a infância e piora após a puberdade, tendo sido proposta como principal mecanismo fisiopatológico dessa associação<sup>24-26</sup>.

A restrição de crescimento intra-uterino tem sido também associada à ocorrência de menarca mais precoce, não apenas em meninas com desenvolvimento puberal normal, mas também naquelas com pubarca precoce<sup>27</sup>.

No nosso estudo a média de IMC encontrada foi normal no grupo da PPC ( $19,0 \pm 2,5$  kg/m<sup>2</sup>) e pseudopuberdade precoce ( $19,7$  kg/m<sup>2</sup>) e subnormal nos demais grupos ( $16,3 \pm 1,8$  kg/m<sup>2</sup> no grupo da telarca precoce e  $18,4 \pm 4,1$  kg/m<sup>2</sup> no grupo da pubarca precoce). Em contraposição aos nossos dados, alguns autores referem uma maior incidência de obesidade nos casos de PPC<sup>28</sup> e pubarca precoce<sup>29</sup>.

A obesidade tem sido um fator fortemente associado ao início fisiológico mais precoce da puberdade em várias sociedades. Alguns autores, contudo, apontam que essa condição não pode ser considerada na população como um todo. Vários estudos demonstraram ocorrência de menarca em idade inferior em meninas

afro-americanas em comparação às meninas brancas, sendo que essa diferença tem aumentado nas últimas décadas. Essas mudanças poderiam ser explicadas pelo aumento ponderal das meninas da raça negra quando comparado às brancas, possivelmente como resultado de programas de suplementação nutricional<sup>30</sup>.

Em conclusão, nosso estudo mostrou que, dentre os casos atendidos com suspeita diagnóstica de puberdade precoce no período de cinco anos, a doença predominante foi PPC e a grande maioria dos casos foi de origem idiopática, havendo baixa incidência de co-morbidades orgânicas.

## Referências

- Ojeda SR, Roth C, Mungenast A, Heger S, Mastronardi C, Parent AS, et al. Neuroendocrine mechanisms controlling female puberty: new approaches, new concepts. *Int J Androl*. 2006; 29(1):256-63.
- Clayton PE, Trueman JA. Leptin and puberty. *Arch Dis Child*. 2000; 83(1):1-4.
- Grumbach MM, Styne DM. Puberty: ontogeny, neuroendocrinology, physiology, and disorders. In: Wilson JD, Foster DW, editors. *Williams textbook of endocrinology*. 9th ed. Philadelphia: Saunders; 2003. p. 1115-286.
- Herman-Giddens ME, Slora EJ, Wasserman RC, Bourdony CJ, Bhapkar MV, Koch GG, Hasemeier CM. Secondary sexual characteristics and menses in young girls seen in office practice: a study from the Pediatric Research in Office Settings network. *Pediatrics*. 1997; 99(4):505-12.
- Midyett LK, Moore WV, Jacobson JD. Are pubertal changes in girls before age 8 benign? *Pediatrics*. 2003; 111(1):47-51.
- Juul A, Teilmann G, Scheike T, Hertel NT, Holm K, Laursen EM, et al. Pubertal development in Danish children: comparison of recent European and US data. *Int J Androl*. 2006; 29(1):247-55.
- Slyper AH. The pubertal timing controversy in the USA, and a review of possible causative factors for the advance in timing of onset of puberty. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2006; 65(1):1-8.
- Ibanez L, Potau N, Zampolli M, Virdis R, Gussinye M, Carrascosa A, et al. Use of leuprolide acetate response patterns in the early diagnosis of pubertal disorders: comparison with the gonadotropin-releasing hormone test. *J Clin Endocrinol Metab*. 1994; 78(1):30-5.
- Partsch CJ, Hummelink R, Lorenzen F, Sippell WG. [The significance and characteristics of the LHRH test in diagnosing precocious puberty development in girls: the stimulated LH/FSH quotient differentiates between central precocious puberty and premature thelarche]. *Monatsschr Kinderheilkd*. 1989; 137(5):284-8. German.
- Cavallo A, Richards GE, Busey S, Michaels SE. A simplified gonadotropin-releasing hormone test for precocious puberty. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 1995; 42(6):641-6.
- Teilmann G, Pedersen CB, Jensen TK, Skakkebaek NE, Juul A. Prevalence and incidence of precocious pubertal development in Denmark: an epidemiologic study based on national registries. *Pediatrics*. 2005; 116(6):1323-8.
- Kaplowitz P. Clinical characteristics of 104 children referred for evaluation of precocious puberty. *J Clin Endocrinol Metab*. 2004; 89(8):3644-50.
- Taher BM, Ajlouni HK, Hamamy HA, Shegem NS, Madanat AY, Ajlouni KM. Precocious puberty at an endocrine centre in Jordan. *Eur J Clin Invest*. 2004; 34(9):599-604.
- Adan L, Chemaitilly W, Trivin C, Brauner R. Factors predicting adult height in girls with idiopathic central precocious puberty: implications for treatment. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2002; 56(3):297-302.
- Tanaka T, Niimi H, Matsuo N, Fujieda K, Tachibana K, Ohyama K, et al. Results of long-term follow-up after treatment of central precocious puberty with leuprorelin acetate: evaluation of effectiveness of treatment and recovery of gonadal function. The TAP-144-SR Japanese Study Group on Central Precocious Puberty. *J Clin Endocrinol Metab*. 2005; 90(3):1371-6.
- Heger S, Muller M, Ranke M, Schwarz HP, Waldhauser F, Partsch CJ, Sippell WG. Long-term GnRH agonist treatment for female central precocious puberty does not impair reproductive function. *Mol Cel Endocrinol*. 2006; 254-255:217-20.
- Brito VN, Latronico AC, Arnhold JJ, Mendonça BB. A single luteinizing hormone determination 2 hours after depot leuprolide is useful for therapy monitoring of gonadotropin-dependent precocious puberty in girls. *J Clin Endocrinol Metab*. 2004; 89(9):4338-42.
- Hirsch HJ, Gillis D, Strich D, Chertin B, Farkas A, Lindenberg T, et al. The histrelin implant: a novel treatment for central precocious puberty. *Pediatrics*. 2005; 116(6):e798-802.
- Ilicki A, Prager Lewin R, Kauli R, Kaufman H, Schachter A, Laran Z. Premature thelarche – natural history and sex hormone secretion in 68 girls. *Acta Paediatr Scand*. 1984; 73(6):756-62.
- Crofton PM, Evans NE, Wardhaugh B, Groome NP, Kelnar CJ. Evidence for increased ovarian follicular activity in girls with premature thelarche. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2005; 62(2):205-9.
- Boepple PA, Crowley WF. Precocious puberty. In: Adashi EY, Rock JA, Rosenwaks Z, editors. *Reproductive, endocrinology, surgery, and technology*. Philadelphia: Lippincott-Raven; 1996. p. 989-1005.
- Ibanez L, Potau N, Francois I, de Zegher F. Precocious pubarche, hyperinsulinism, and ovarian hyperandrogenism in girls: relation to reduced fetal growth. *J Clin Endocrinol Metab*. 1998; 83(10):3558-62.
- Ibanez L, Potau N, de Zegher F. Precocious pubarche, dyslipidemia, and low IGF binding protein-1 in girls: relation to reduced prenatal growth. *Pediatr Res*. 1999; 46(3):320-2.
- Ibanez L, Ong K, Zegher F, Marcos MV, del Rio L, Dunger DB. Fat distribution in non-obese girls with and without precocious pubarche: central adiposity related to insulinaemia and androgenaemia from prepuberty to postmenarche. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2003; 58(3):372-9.
- Ibanez L, Potau N, Marcos MV, de Zegher F. Exaggerated adrenarche and hyperinsulinism in adolescent girls born small for gestational age. *J Clin Endocrinol Metab*. 1999; 84(12):4739-41.

26. Ibanez L, Potau N, Ferrer A, Rodriguez-Hierro F, Marcos MV, de Zegher F. Anovulation in eumenorrheic, nonobese adolescent girls born small for gestational age: insulin sensitization induces ovulation, increases lean body mass, and reduces abdominal fat excess, dyslipidemia, and subclinical hyperandrogenism. *J Clin Endocrinol Metab.* 2002; 87(12):5702-5.
27. Ibanez L, Jimenez R, de Zegher F. Early puberty-menarche after precocious pubarche: relation to prenatal growth. *Pediatrics.* 2006; 117(1):117-21.
28. Arrigo T, De Luca F, Antoniazzi F, Galluzzi F, Segni M, Rosano M, et al. Reduction of baseline body mass index under gonadotropin-suppressive therapy in girls with idiopathic precocious puberty. *Eur J Endocrinol.* 2004; 150(4):533-7.
29. Neville KA, Walker JL. Precocious pubarche is associated with SGA, prematurity, weight gain, and obesity. *Arch Dis Child.* 2005; 90(3):258-61.
30. Styne DM. Puberty, obesity and ethnicity. *Trends Endocrinol Metab.* 2004; 15(10):472-8.