

# O DESENVOLVIMENTO PUBERAL NORMAL

Márcia Neves de Carvalho

## 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 estirão de crescimento. Fisiologicamente, a puberdade pode ser definida não como um evento isolado e sim como uma fase no *continuum* do desenvolvimento do eixo hipotálamo-hipófise-gonadal (HHG), que tem sua função iniciada durante a vida fetal, entra em quiescência durante a infância e sofre uma reativação com o início da puberdade<sup>1</sup>.

## Cronologia da puberdade

A puberdade é considerada normal quando iniciada após os oito anos de idade em meninas<sup>2</sup>. Entretanto, esse conceito vem sendo questionado após a publicação de um grande estudo americano que observou que um número significativo 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>3</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 importantes doenças<sup>4</sup>.

Um estudo brasileiro evidenciou desenvolvimento puberal mais precoce no nosso país nos últimos anos. Foi observada uma tendência a redução na idade da menarca, de 13,07 para 12,40 anos, em mulheres brasileiras nascidas entre 1920 e 1979, e a essa tendência foram atribuídos fatores ambientais, como melhora das condições de vida e acesso mais fácil aos serviços de saúde<sup>5</sup>.

Entretanto, um estudo dinamarquês observou 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>. 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>.

Vários fatores estão envolvidos na cronologia da puberdade, sendo o principal deles o fator genético. No entanto, pouco se conhece a respeito dos genes envolvidos nesse processo. Tanner em 1962 já havia observado uma correlação direta entre as idades da menarca de mães e filhas e entre irmãs. Quanto à etnia, um estudo realizado recentemente nos EUA observou que meninas negras entram na puberdade mais cedo que meninas de origem latina, que por sua vez entram mais cedo que meninas brancas<sup>8</sup>.

Um fator associado ao desencadear da puberdade que vem sendo bastante estudado nos últimos anos é o fator nutricional. A obesidade tem sido associada ao início fisiológico mais precoce da puberdade em várias sociedades. Observa-se a ocorrência de menarca mais precoce em meninas com obesidade leve a moderada, enquanto condições

que cursam com baixo peso corpóreo podem retardar a puberdade<sup>9</sup>. Um estudo brasileiro confirmou a associação entre obesidade e menarca mais precoce, pois mostrou que a idade média da menarca na população em geral foi de 12 anos e 3 meses, porém, para as meninas com sobrepeso, essa média foi de 11 anos e 5 meses<sup>10</sup>.

Frisch e McArthur relataram ser necessário um peso de aproximadamente 47kg para início da produção de gonadotrofinas, com um mínimo de 17% de gordura corporal para ocorrência da menarca e de 22% para o estabelecimento de ciclos ovulatórios<sup>11</sup>.

Alguns, dentre vários estudos relacionando restrição de crescimento intra-uterino (CIUR) e desenvolvimento puberal feminino, têm encontrado um início mais precoce e uma progressão mais rápida da puberdade nos casos de CIUR. Porém, o papel do CIUR no desencadeamento da puberdade é ainda indefinido<sup>12</sup>.

### **Alterações físicas na puberdade**

A sequência de eventos da puberdade usualmente segue o padrão: crescimento acelerado, telarca, pubarca e menarca, cobrindo um período em média de 4,5 anos (1,5-6 anos). Em 20% das meninas, a pubarca antecede a telarca<sup>13</sup>.

Nas meninas, o primeiro sinal visível de maturação sexual é o surgimento do broto mamário, geralmente ao redor dos 10 a 11 anos de idade. O desenvolvimento mamário completo leva de três a quatro anos, finalizando-se geralmente aos 14 anos. A adrenarca, ou o início da esteroidogênese adrenal, predominantemente de androgênios, precede a pubarca, iniciando-se bioquimicamente ao redor dos 6 anos de idade. A manifestação clínica da adrenarca, ou seja, a pubarca, entretanto, acontece cerca de 6 a 12 meses após a telarca<sup>13</sup>. Os pêlos pubianos levam cerca de três anos para completar seu desenvolvimento. A menstruação geralmente ocorre aos 12,8 anos (11-13 anos). Em 75% das meninas, a menarca acontece em M4, enquanto em 25% delas acontece em M3.

Os ciclos menstruais, inicialmente, são anovulatórios, associados a menstruações irregulares. Cerca de um a dois anos após a menarca, os ciclos menstruais tornam-se ovulatórios e regulares<sup>13</sup> (Quadro 1).

#### 1) Estirão de crescimento

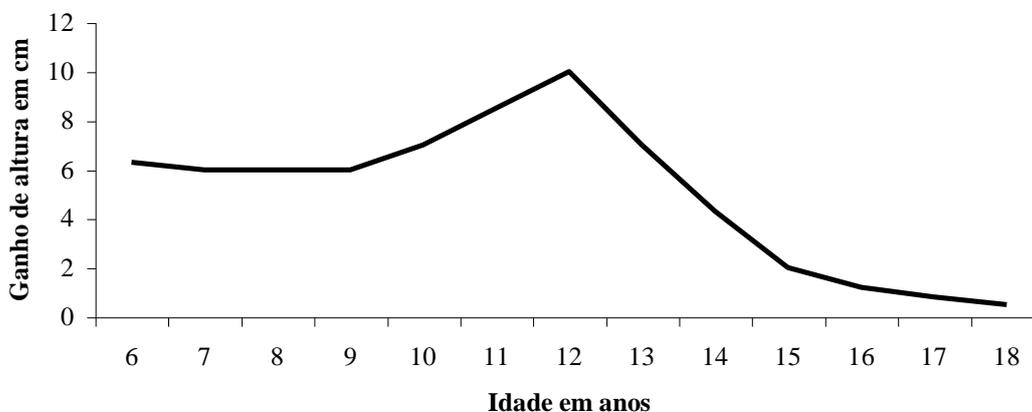
A taxa de crescimento ósseo é acelerada na puberdade, sendo que 45% da massa esquelética total do adulto é desenvolvida entre os 11 e 18 anos de idade.

A duração total da fase de crescimento puberal é o principal fator determinante da estatura final do adulto. Importante também é o tempo de início da puberdade. O início mais precoce leva a uma menor estatura final, enquanto o início mais tardio leva a uma maior estatura no adulto. Essa correlação dá-se pela fase em que ocorre o fechamento das epífises ósseas.

O estirão de crescimento puberal foi dividido em três estágios por Tanner<sup>14</sup>:

- a) estágio inicial: velocidade mínima de crescimento (peripuberal);
- b) pico da velocidade de crescimento (PVC): aceleração rápida do crescimento;
- c) estágio final: diminuição da velocidade e interrupção do crescimento, por ocasião da fusão epifisária.

O estirão de crescimento constitui a primeira manifestação da puberdade na maioria das meninas, apesar do aparecimento do broto mamário ser o primeiro sinal notado. Contribui para isso o fato da fase inicial do estirão ser de crescimento lento. O PVC, fase clinicamente mais visível, ocorre entre os estádios M2 e M3, cerca de 1,3 anos antes da menarca, o que limita o potencial de crescimento após esse evento. Após a menarca, a maioria das meninas cresce apenas 2,5cm de altura (1 a 7 cm)<sup>15</sup>. Tanner observou uma média de crescimento de 25 cm nas meninas entre o início e o final do estirão de crescimento (Figura 1).



**Figura 1.** Ganho de altura durante a puberdade – dados de Tanner<sup>14</sup>

## 2) Caracteres sexuais secundários

O desenvolvimento dos caracteres sexuais secundários se constitui em dois diferentes fenômenos: o desenvolvimento das mamas (telarca) e o crescimento dos pêlos pubianos (pubarca), que foram cuidadosamente estudados e classificados por Tanner e Marshal<sup>16</sup> (Anexo 1).

A classificação de Tanner para a mama inicia-se no estágio 1, no qual observa-se apenas uma elevação da papila (fase pré-puberal). No estágio 2 ocorre uma elevação da mama e da papila como um pequeno montículo chamado de broto mamário, além de um aumento do diâmetro areolar. No estágio 3 há um aumento adicional da mama e da aréola, sem separação dos contornos. O estágio 4 caracteriza-se por uma elevação secundária da aréola e da papila acima do nível da mama, enquanto no estágio 5 observa-se uma projeção apenas da papila e uma recessão da aréola ao contorno geral da mama.

O estágio 1 de Tanner para os pêlos pubianos corresponde à ausência de pêlos (fase pré-puberal). No estágio 2 aparecem pêlos pigmentados, longos, escassos,

principalmente ao longo dos grandes lábios. No estágio 3 os pêlos tornam-se escuros, grosseiros, encaracolados e esparsamente espalhados sobre o monte pubiano. Pêlos do tipo adulto, abundantes, mas limitados ao monte pubiano aparecem no estágio 4, enquanto no estágio 5 eles adotam uma distribuição característica sobre as coxas.

### 3) Caracteres sexuais primários

A mucosa vaginal torna-se progressivamente espessa e enrugada e uma secreção clara aparece, aumentando de volume nos meses que antecedem a menarca. O pH vaginal diminui devido ao aumento da produção de ácido lático pelo lactobacilos. Ocorre depósito de gordura subcutânea no monte pubiano e grandes lábios, espessamento do epitélio vulvar e os pequenos lábios e clitóris tornam-se mais proeminentes<sup>17</sup>.

O útero e os ovários apresentam um aumento progressivo de volume. O útero apresenta um aumento maior do corpo em relação ao colo e tem a sua forma tubular modificada para a forma característica de pêra<sup>18</sup>.

### 4) Menarca

A menarca, definida como a primeira menstruação, constitui um evento marcante no desenvolvimento puberal e sinaliza a obtenção da capacidade reprodutiva. Os ciclos menstruais são irregulares nos dois primeiros anos após a menarca devido à alta prevalência de anovulação, cerca de 55%<sup>19</sup>.

### Quadro 1. Desenvolvimento puberal

<p>Crescimento acelerado</p> <p>↓</p> <p>Telarca (10-11 anos)</p> <p>↓ 6-12m após</p> <p>Pubarca</p> <p>↓</p> <p>Menarca (11-13 anos)</p> <p>Esse processo leva 4,5 anos (1,5-6 anos)</p>	<p>M2 a M5: 3 a 4 anos</p> <p>P2 a P5: 3 anos</p> <p>M2 até a menarca: média de 2,6 anos</p> <p>M2-3: pico da velocidade de crescimento (1,3 anos antes da menarca)</p> <p>M4: Menarca (em 75% dos casos)</p> <p>Menarca: 12,8 anos (média)</p> <p>Menarca: idade óssea de 12-13anos</p> <p>Crescimento após a menarca: 2,5cm (1-7cm)</p>
---	---

### Regulação hormonal

#### 1) Regulação hormonal do crescimento

O estirão de crescimento ocorre pela ação de três principais fatores hormonais: estrogênio, hormônio de crescimento (GH) e fator de crescimento insulina-símile 1 (IGF-1).

O estrogênio atua no processo do crescimento através de dois efeitos: aumenta a secreção de GH e, conseqüentemente, a produção de IGF-1; e têm um efeito direto na cartilagem e no osso estimulando a produção de fatores locais como o próprio IGF-1. Além dos efeitos promotores do crescimento, o estrogênio também leva à maturação dos condrócitos e osteoblastos, sendo essa ação responsável pela fusão das epífises ósseas e conseqüente parada do crescimento linear.

A secreção de GH é estimulada principalmente pelo hormônio liberador de GH (GHRH) produzido no hipotálamo. Com o início da puberdade, ocorre um aumento

gradual da secreção de GH, que exerce a sua ação através do IGF-1. O GH pode também estimular diretamente o crescimento da cartilagem epifiseal. O GH estimula a produção de IGF-1 não só na cartilagem, mas também em outros tecidos, especialmente no fígado, que é a principal fonte de IGF-1 circulante<sup>20</sup>.

Os hormônios tireoidianos e os glicocorticóides também participam da regulação do crescimento, tendo um papel secundário nesse processo.

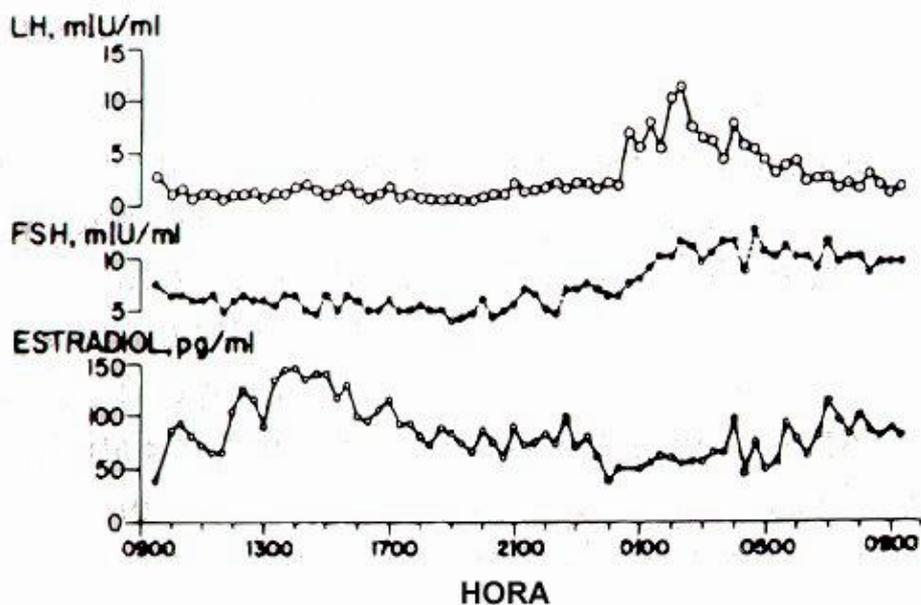
## 2) Regulação hormonal dos caracteres sexuais secundários

O desenvolvimento dos caracteres sexuais secundários resulta do aumento da secreção de esteróides sexuais pelo ovário (gonadarca) e pela adrenal (adrenarca). Apesar da adrenarca e da gonadarca serem processos temporalmente relacionados, eles parecem ser independentemente regulados, sendo que um pode ocorrer na ausência do outro.

2.1) Gonadarca - Os fatores que induzem a gonadarca no período pré-puberal final incluem a reativação do pulso gerador de GnRH a nível hipotalâmico, a progressiva responsividade da hipófise anterior ao GnRH e a reatividade folicular ao FSH e LH. Como resultado final, temos a produção dos esteróides sexuais ovarianos.

A capacidade hipotálamo-hipofisária de induzir ativação gonadal desenvolve-se na vida fetal. Durante a fase de lactância, o eixo HHG permanece ativado, entrando em quiescência após esse período, até que se inicie a puberdade (“pausa pré-puberal”).

Com o desencadear da puberdade ocorre um aumento constante na amplitude dos pulsos de gonadotrofinas, inicialmente à noite, levando a um aumento dos níveis diurnos de estradiol. Esse aumento da secreção pulsátil de gonadotrofinas à noite é o principal marcador neuroendócrino do início da puberdade<sup>15</sup> (Figura 2).



**Figura 2.** Fase puberal inicial – Aumento dos níveis noturnos de gonadotrofinas levando a aumento dos níveis diurnos de estradiol<sup>21</sup>

Como consequência final da ativação do eixo HHG, os níveis de estradiol sofrem um aumento constante durante a puberdade. Na fase puberal tardia, quando produzido em quantidade suficiente, o estradiol irá exercer o seu efeito de *feedback* positivo a nível hipofisário, induzindo o pico de LH do meio do ciclo e, conseqüentemente, a ovulação.

2.2) Adrenarca - Os fatores que induzem a adrenarca permanecem desconhecidos. Entretanto, tem sido sugerido que a adrenarca não representa um evento específico e sim um processo gradual de maturação da glândula adrenal que se inicia na infância<sup>22</sup>. O controle posterior da secreção androgênica adrenal ocorre sob a regulação do hormônio adrenocorticotrófico (ACTH) produzido na hipófise.

Com a adrenarca ocorre um aumento progressivo nos níveis plasmáticos dos androgênios adrenais que se inicia antes dos 8 anos de idade, continua durante a puberdade, atinge um pico entre os 20-30 anos de idade e então diminui gradualmente.

Os principais androgênios secretados pelo córtex adrenal são androstenediona, deidroepiandrosterona (DHEA) e sua porção sulfatada (SDHEA), sendo o último o melhor marcador bioquímico da adrenarca<sup>15</sup>.

### **Mecanismos postulados no desencadeamento da puberdade**

A reativação do eixo HHG consiste no principal evento neuroendócrino associado ao desencadeamento da puberdade, porém os mecanismos que levam a essa reativação permanecem desconhecidos. Algumas hipóteses têm sido propostas para explicar esse processo:

#### 1) Hipótese do gonadostato humoral (*feedback* negativo dos esteróides sexuais)

Essa teoria baseia-se na observação de que o eixo HHG apresenta uma alta sensibilidade ao *feedback* negativo dos esteróides ovarianos na fase pré-puberal. Sendo assim, esses esteróides, mesmo em níveis mínimos, são capazes de manter o eixo bloqueado no período compreendido entre o final da lactância e os 8 anos de idade aproximadamente. Com a proximidade da puberdade, ocorre uma diminuição dessa sensibilidade, de forma que os baixos níveis dos esteróides sexuais não são mais capazes de inibir a secreção de GnRH, havendo então o desencadeamento da puberdade.

Todavia, estudos em crianças agonádicas e macacos rhesus castrados questionam a validade dessa teoria, pois nesses casos não há produção alguma de esteróides ovarianos e mesmo assim os níveis de gonadotrofinas encontrados são baixos na pré-puberdade. Conclui-se então que a sensibilidade do eixo HHG ao *feedback* negativo dos esteróides sexuais não seria o único mecanismo responsável pelo desencadeamento da puberdade.

#### 2) Hipótese da inibição neural (mecanismo inibitório intrínseco do SNC)

Segundo essa teoria, a secreção de GnRH é suprimida durante o período da infância devido a atividade de fatores inibidores de origem central, que quando têm a sua atividade diminuída levam ao desencadeamento da puberdade. Essa teoria poderia explicar a ocorrência de puberdade precoce em crianças com lesão cerebral ou hidrocefalia. Nesses casos, haveria um comprometimento da via neural inibitória com conseqüente desinibição e reativação do pulso gerador de GnRH<sup>23</sup>.

Vários estudos têm tentado identificar esse fator inibidor, mas até o momento nada de definitivo foi estabelecido. O ácido gama-aminobutírico (GABA) é o mais importante neurotransmissor inibitório conhecido no cérebro primata. Estudos em macacos observaram que a infusão de um bloqueador do receptor GABA na eminência média levou à liberação de GnRH na pré puberdade, mas não na puberdade. Ao contrário, a infusão do próprio GABA suprimiu a liberação de GnRH na puberdade, mas não na pré-puberdade, provavelmente devido aos altos níveis locais de origem endógena<sup>24</sup>. Além disso, a liberação do GABA endógeno é maior e a do GnRH é menor nos macacos pré-puberis em comparação aos puberais. Esses estudos sugerem que no primata o GABA é um potente inibidor hipotalâmico na pré-puberdade, provavelmente por um efeito direto no neurônio gerador do pulso de GnRH<sup>15</sup>.

O neuropeptídeo Y (NPY) é outro neurotransmissor inibitório que tem uma possível participação no desencadeamento da puberdade<sup>25</sup>.

- Interação entre os mecanismos 1 e 2: Dentre os mecanismos inibidores do pulso gerador de GnRH, o feedback negativo exerce um papel primordial no início da infância, enquanto o fator inibidor central torna-se funcionalmente dominante do meio da infância até o início da puberdade. Com a aproximação da puberdade, o mecanismo inibitório central tem a sua função gradualmente diminuída e o eixo HHG torna-se menos sensível

ao *feedback* negativo dos esteróides sexuais. No decorrer da puberdade, o mecanismo de *feedback* negativo dos esteróides amadurece, atingindo o padrão adulto e volta a ser o fator principal no controle da secreção gonadotrófica, juntamente com a inibina<sup>15</sup>.

### 3) Hipótese da estimulação neural

Por essa hipótese, a pausa pré-puberal de secreção de gonadotrofinas é causada pela ausência de um fator estimulatório do neurônio GnRH. Nesse modelo, a atividade do neurônio GnRH no período da infância é suficiente para manter o potencial biosintético e pequenas quantidades de liberação de GnRH, mas falta um estímulo necessário para uma maior secreção. Esse estímulo aparece no início da puberdade para aumentar ou sincronizar a produção existente, assim como para desencadear uma atividade neuronal coordenada, com conseqüente produção e secreção de grandes quantidades de GnRH.

Aminoácidos excitatórios, como o glutamato, foram sugeridos como sendo importantes para o início da puberdade devido ao seu efeito estimulatório sobre a secreção de GnRH em macacos juvenis, e porque o bloqueio de seu receptor, N-metil-D-aspartato (NMDA), em ratos juvenis pode retardar a primeira ovulação e prevenir o pico pré-ovulatório de gonadotrofinas causado pelo estradiol<sup>26</sup>. Todavia, o retardo na primeira ovulação é apenas temporário, sugerindo que existem outros mecanismos excitatórios durante o bloqueio do receptor NMDA que permitem o início da secreção de GnRH. Uma observação interessante é que receptores NMDA em tecido hipotalâmico contendo neurônio GnRH apresentam-se transitoriamente ativados ao tempo esperado do desencadeamento da puberdade no rato<sup>27</sup>.

A kisspeptina emergiu recentemente como um importante fator excitatório no desencadeamento da puberdade. A kisspeptina é um peptídeo codificado pelo gen KiSS-1 e que se liga a um receptor acoplado à proteína G, o GPR54<sup>28</sup>. Os estudos iniciais

mostraram que o KiSS-1 é um gene supressor de metástases que produz uma série de peptídeos denominados kisspeptinas (kisspeptina -54, 14, 13, 10), que inibem a progressão tumoral. Por esse motivo, a kisspeptina-54 foi também chamada de metastina<sup>29</sup>.

Em 2003 estudos em camundongos e humanos identificaram mutações do receptor GPR54 em casos de hipogonadismo hipogonadotrófico, sugerindo que o sistema kisspeptina-GPR54 tem um papel fundamental na regulação do desenvolvimento puberal<sup>30,31,32</sup>. Os camundongos machos GPR54 <sup>-/-</sup> apresentavam falha na espermatogênese e as fêmeas não apresentavam o ciclo estral, alterações atribuídas aos níveis séricos reduzidos de FSH e LH. Entretanto, foi observado que o retardo puberal podia ser corrigido com a administração exógena de GnRH. Foi então sugerido que o GPR54 tem um papel sinalizador no hipotálamo, regulando o processamento ou a secreção de GnRH<sup>31</sup>. Estudos subseqüentes demonstraram que a kisspeptina é um potente estimulador de gonadotrofinas quando administrada periféricamente ou centralmente a roedores, carneiros e macacos e esse efeito é provavelmente mediado via liberação de GnRH<sup>33</sup>.

Em humanos, uma série de mutações inativadoras do gene GPR54 foi identificada em casos de hipogonadismo hipogonadotrófico idiopático (HHI)<sup>30,31,34,35,36</sup>. A administração exógena de gonadotrofinas ou GnRH, nesses casos, levou à maturidade sexual, sugerindo que, assim como nos camundongos, a inativação do GPR54 em humanos leva a secreção deficiente de GnRH, provavelmente pela falta de um fator regulador num nível acima do neurônio GnRH<sup>31</sup>.

Assim como as mutações inativadoras do gene GPR54 causam HHI, foi proposto que as mutações ativadoras desse gene poderiam causar puberdade precoce. Essa

proposição foi confirmada pelo achado de mutações que levavam a sinalização aumentada do GPR54 em crianças com puberdade precoce verdadeira<sup>37</sup>.

Em resumo, o sistema kisspeptina-GPR54 parece ter um papel fundamental na regulação do eixo HHG em humanos, particularmente no desencadeamento da puberdade.

- Interação entre os mecanismos 2 e 3: Com o início da puberdade, ocorre a reativação do pulso gerador de GnRH; como resultado de uma queda na neurotransmissão inibitória e um concomitante aumento dos neurotransmissores excitatórios. Atualmente, essa é a teoria mais aceita para explicar o desencadeamento da puberdade.

#### 4) Hipótese somatométrica

Segundo essa hipótese, o início da puberdade seria determinado por um mecanismo sinalizador do crescimento ou somatometro, que seria o sinal necessário para a ativação do sistema neuronal GnRH.

A existência de um sinal metabólico que levaria ao desencadeamento dos eventos puberais é uma hipótese postulada há alguns anos. A leptina é um hormônio secretado pelos adipócitos<sup>38</sup> que provê informação para o SNC acerca do estado nutricional e da massa gordurosa corpórea<sup>39</sup>. Sendo um bom indicador do desenvolvimento somático, a leptina emergiu no final da década de 90 como uma forte candidata para ser o tão buscado fator desencadeador da puberdade.

O papel da leptina na puberdade humana começou a ser elucidado a partir da realização de estudos clínicos e da identificação de alterações do gene da leptina (gene *ob*) em humanos. Em 1997, realizou-se o primeiro estudo longitudinal da leptina plasmática em meninos e foi sugerido que existia um leve aumento da leptina circulante

que precedia a evidência hormonal de início da puberdade<sup>40</sup>. Posteriormente, dois grandes estudos transversais<sup>41,42</sup> e um estudo longitudinal<sup>41</sup> dos níveis séricos de leptina em meninos e meninas mostraram que a leptina aumenta gradualmente durante os anos pré-puberis nos dois sexos<sup>43</sup>, e continua a aumentar nas meninas durante toda a puberdade, enquanto nos meninos aumenta inicialmente<sup>41,42</sup>, mas diminui com o decorrer da puberdade<sup>44,45</sup>.

Alguns estudos, no entanto, lançaram questionamentos sobre o papel da leptina na função reprodutiva humana. Foi observada a ocorrência de desenvolvimento puberal normal em casos de hipoleptinemia relativa<sup>46</sup> e até de hipoleptinemia severa, como em duas mulheres portadoras de diabetes lipoatrófico<sup>47</sup>.

Apesar de não serem claros os precisos mecanismos pelos quais a leptina exerce seus efeitos no desencadeamento da puberdade, uma hipótese plausível é que esses efeitos sejam mediados por neurotransmissores como o GABA, NPY, glutamato e kisspeptina, que têm sido propostos como potenciais reguladores da atividade do neurônio GnRH durante a puberdade. Entretanto, as evidências sugerem que a leptina tem um papel permissivo e não desencadeador da puberdade humana.

- Interação leptina-kisspeptina

Como os neurônios GnRH não expressam receptores de leptina, postula-se a ação de sinais intermediários entre a leptina e esses neurônios. Evidências experimentais sugerem que o mecanismo pelo qual a leptina modula o desencadeamento da puberdade é pela regulação da expressão do gene *KiSS-1* no hipotálamo<sup>48,49,50</sup>. Entretanto, não se sabe se a leptina é o único fator agindo no *KiSS-1* para o controle central do GnRH, ou se existem outros fatores periféricos que interferem na expressão desse gene.

Em conclusão, a reativação do eixo HHG consiste no principal evento neuroendócrino associado ao desencadeamento da puberdade, porém os mecanismos que levam a essa reativação permanecem desconhecidos. A teoria melhor aceita atualmente para explicar esse processo inclui a diminuição da atividade de neurotransmissores inibidores do neurônio GnRH, como o GABA e o aumento da atividade de neurotransmissores estimuladores do neurônio GnRH, como o glutamato e a kisspeptina.

## **REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS**

1. Grumbach MM. Onset of puberty. In Berenberg SR (ed). *Puberty, Biologic and Social Components*. Leiden, HE Stenfert Kroese, 1975, p. 1-21.
2. Largo RH, Prader A. Pubertal development in Swiss girls. *Helv Paediatr Acta*. 1983; 38:229-43.
3. Herman-Giddens ME, Slora EJ, Wasserman RC, Bourdony CJ, Bhapkar MV, Koch GG, et al. 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.
4. Midyett LK, Moore WV, Jacobson JD. Are pubertal changes in girls before age 8 benign? *Pediatrics*. 2003;111(1):47-51.
5. Kac G, Coel ASC, Velasquez-Melendez G. Secular trend in age at menarche for women born between 1920 and 1979 in Rio de Janeiro, Brazil. *Ann Hum Biol*. 2000;27:423-8.
6. 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;29:247-55.
7. 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*. 2006;65:1-8.
8. Wu T, Mendola P, Buck GM. Ethnic differences in the presence of secondary sex characteristics and menarche among US girls: the Third National Health and Nutrition Examination Survey, 1988-1994. *Pediatrics*. 2002;110(4):752-7.
9. Adair LS, Gordon-Larsen P. Maturation timing and over-weight prevalence in US adolescent girls. *Am J Public Health*. 2001;91:642-4.
10. Fonseca VM, Sichieri R, Veiga GV. Fatores associados à obesidade em adolescentes. *Rev Saúde Pública*. 1998;32:541-9.

11. Frisch RE, McArthur JW. Menstrual cycles: fatness as a determinant of minimum weight for height necessary for the maintenance or onset. *Science*. 1974;185(4155):949-51.
12. Voordouw JJ, van Weissenbruch MM, Delemarre-Van De Waal HA. Intrauterine growth retardation and puberty in girls. *Twin Res*. 2001;4(5):299-306.
13. Pinyerd B, Zipf WB. Puberty – Timing is Everything! *Journal of Pediatric Nursing*. 2005;20(2):75-82.
14. Tanner JM. *Growth at adolescence*. 2<sup>nd</sup> ed. Oxford:Blackwell Scientific publications; 1962.
15. Grumbach MM, Styne DM. Puberty: ontogeny, neuroendocrinology, physiology, and disorders. In: Wilson JD, Foster DW, editors. *Williams Textbook of Endocrinology*. 9<sup>th</sup> ed. Philadelphia: Saunders; 2003. p.1115-286.
16. Marshall WA, Tanner JM. Variations in pattern of pubertal changes in girls. *Arch Dis Child* 1969;44:291-303.
17. Farage M, Maibach H. Lifetime changes in the vulva and vagina. *Arch Gynecol Obstet* 2006;273:195-202.
18. Holm K, Laursen EM, Brocks V, Muller J. Pubertal maturation of the internal genitalia: an ultrasound evaluation of 166 healthy girls. *Ultrasound Obstet Gynecol* 1995;6:175-81.
19. Metcalf MG, MacKenzie JA. Incidence of ovulation in young women. *J Biosoc Sci* 1980;12:345-52.
20. Speroff L, Fritz MA. Abnormal puberty and growth problems. In: Weinberg RW, Murphy J, Pancotti R, editors. *Clinical Gynecologic Endocrinology and Infertility*. 7<sup>th</sup> ed. Lippincott Williams & Wilkins; 2005 p.361-99.
21. Boyar RM, Wu RH, Roffwarg H, Kapen S, Weitzman ED, Hellman L, et al. Human puberty: 24-hour estradiol in pubertal girls. *J Clin Endocrinol Metab* 1976;43:1418-21.
22. Palmert MR, Hayden DL, Mansfield MJ, Crigler JF Jr, Crowley WF Jr, Chandler DW, et al. The longitudinal study of adrenal maturation during gonadal suppression: evidence that adrenarche is a gradual process. *J Clin Endocrinol Metab* 2001;86:4536-42.
23. Grumbach MM, Kaplan SL. The neuroendocrinology of human puberty: an ontogenetic perspective. In: Grumbach MM, Sizonenko PC, Aubert ML, editors. *Control of the Onset of Puberty*. Baltimore: Williams & Wilkins, 1990.p.1-68.
24. Mitsushima D, Hei DL, Terasawa E. Gamma-aminobutyric acid is an inhibitory neurotransmitter restricting the release of luteinizing hormone-releasing hormone before the onset of puberty. *Proc Natl Acad Sci USA* 1994;91:395-9.
25. El Majdoubi M, Sahu A, Ramaswamy S, Plant TM. Neuropeptide Y: a hypothalamic brake restraining the onset of puberty in primates. *Proc Natl Acad Sci USA* 2000;97:6179-84.
26. Urbanski HF, Ojeda SR. A role for N-methyl-D-aspartate (NMDA) receptors in the control of LH secretion and initiation of female puberty. *Endocrinology* 1990;126:414-20.
27. Bourguignon JP, Gerard A, Mathieu J, Simons J, Franchimont P. Maturation of the hypothalamic control of pulsatile gonadotropin-releasing hormone secretion at onset of puberty: 1. Increased activation of N-methyl-D-aspartate receptors. *Endocrinology* 1990;127:873-81.

28. Kotani M, Dethoux M, Vanderbogaerde A, Communi D, Vanderwinden JM, Le PE, et al. The metastasis suppressor gene KiSS-1 encodes kisspeptins, the natural ligands of the orphan G protein-coupled receptor GPR54. *J Biol Chem* 2001;276:34631-6.
29. Lee JH, Miele ME, Hicks DJ, Phillips KK, Trent JM, Weissman BE, et al. KiSS-1, a novel human malignant melanoma metastasis-suppressor gene. *J Natl Cancer Inst* 1996;88:1731-7.
30. de Roux N, Genin E, Carel JC, Matsuda F, Chaussain JL, Milgrom E. Hypogonadotropic hypogonadism due to loss of function of the KiSS-1-derived peptide receptor GPR54. *Proc Natl Acad Sci USA* 2003;100:10972-6.
31. Seminara SB, Messenger S, Chatzidaki EE, Thresher RR, Acierno JS Jr, Shagoury JK, et al. The GPR54 gene as a regulator of puberty. *N Engl J Med* 2003;349:1614-27.
32. Funes S, Hedrick JA, Vassileva G, Markowitz L, Abbondanzo S, Golovko A, et al. The KiSS-1 receptor GPR54 is essential for the development of the murine reproductive system. *Biochem Biophys Res Commun* 2003;312:1357-63.
33. Smith JT, Clifton DK, Steiner RA. Regulation of the neuroendocrine reproductive axis by kisspeptin-GPR54 signaling. *Reproduction* 2006;131:623-30.
34. Pallais JC, Bo-Abbas Y, Pitteloud N, Crowley WF Jr, Seminara SB. Neuroendocrine, gonadal, placental, and obstetric phenotypes in patients with IHH and mutations in the G-protein coupled receptor, GPR54. *Mol Cell Endocrinol* 2006;254-255:70-7.
35. Semple RK, Achermann JC, Ellery J, Farooqi IS, Karet FE, Stanhope RG, et al. Two novel missense mutations in G protein-coupled receptor 54 in a patient with hypogonadotropic hypogonadism. *J Clin Endocrinol Metab* 2005;90:1849-55.
36. Lanfranco F, Gromoll J, von ES, Herding EM, Nieschlag E, Simoni M. Role of sequence variations of the GnRH receptor and G protein-coupled receptor 54 gene in male idiopathic hypogonadotropic hypogonadism. *Eur J Endocrinol* 2005;153:845-52.
37. Teles M, Bianco Sz, Brito VN, Trarbach E, Seminara SB, Arnhold IJ, et al. An activating mutation in GPR54 gene causes gonadotrophin-dependent precocious puberty. *American Endocrine Society Meeting, Boston, USA, 2006. OR34-4.*
38. Zhang Y, Proenca R, Maffei M, Barone M, Leopold L, Friedman JM. Positional cloning of the mouse obese gene and its human homologue. *Nature* 1994;372:425-32.
39. Elmquist JK. Anatomic basis of leptin action in the hypothalamus. *Front Horm Res* 2000;26:21-41.
40. Mantzoros CS, Flier JS, Rogol AD. A longitudinal assessment of hormonal and physical alterations during normal puberty in boys: V. Rising leptin levels may signal the onset of puberty. *J Clin Endocrinol Metab* 1997;82:1066-70.
41. Clayton PE, Gill MS, Hall CM, Tillmann V, Whatmore AJ, Price DA. Serum leptin through childhood and adolescence. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1997;46:727-33.
42. Blum WF, Englaro P, Hanitsch S, Juul A, Hertel NT, Muller J, et al. Plasma leptin levels in healthy children and adolescents: dependence on body mass index, body fat mass, gender, pubertal stage, and testosterone. *J Clin Endocrinol Metab* 1997;82:2904-10.

43. Ahmed ML, Ong KK, Morrell DJ, Cox L, Drayer N, Perry L, et al. Longitudinal study of leptin concentrations during puberty: sex differences and relationship to changes in body composition. *J Clin Endocrinol Metab* 1999;84:899-905.
44. Palmert MR, Radovick S, Boepple PA. The impact of reversible gonadal sex steroid suppression on serum leptin concentrations in children with central precocious puberty. *J Clin Endocrinol Metab* 1998;83:1091-6.
45. Clayton PE, Trueman JA. Leptin and puberty. *Arch Dis Child* 2000;83:1-4.
46. Farooqi IS. Leptin and the onset of puberty: insights from rodent and human genetics. *Sem in Reprod Med* 2002;20(2):139-44.
47. Andrelli F, Hanaire-Broutin H, Laville M, Tauber JP, Riou JP, Thivolet C. Normal reproductive function in leptin-deficient patients with lipoatropic diabetes. *J Clin Endocrinol Metab* 2000;85:715-9.
48. Castellano JM, Navarro VM, Fernandez-Fernandez R, Nogueiras R, Tovar S, Roa J, et al. Changes in hypothalamic KiSS-1 system and restoration of pubertal activation of the reproductive axis by kisspeptin in undernutrition. *Endocrinology* 2005;146:3917-25.
49. Navarro VM, Fernandez-Fernandez R, Castellano JM, Roa J, Mayen A, Barreiro ML, et al. Advanced vaginal opening and precocious activation of the reproductive axis by KiSS-1 peptide, the endogenous ligand of GPR54. *J Physiol* 2004;561:379-86.
50. Smith JT, Acohido BV, Clifton DK, Steiner RA. KiSS-1 neurons are direct targets for leptin in ob/ob mouse. *J Neuroendocrinol* 2006;18:298-303.