

PUBERDADE NORMAL

AUTORES

- **Dra. Mônica Freire Stecchini**
 - Pediatra e Endocrinologista Pediátrica
 - Médica assistente do HC Criança da FMRP-USP
- **Prof. Dr. Sonir Roberto Rauber Antonini**
 - Pediatra e Endocrinologista Pediátrico
 - Professor titular do Departamento de Puericultura e Pediatria da FMRP-USP

INTRODUÇÃO

A puberdade é a fase de transição, entre a infância e a idade adulta, em que se completam o crescimento somático e o desenvolvimento sexual, com consequente aquisição da capacidade reprodutiva.

Os limites de normalidade para o início do desenvolvimento puberal normal são diferentes entre os sexos: **8 – 13 anos no sexo feminino** e **9 – 14 anos no sexo masculino**. Apesar de que evidências recentes sugerem uma tendência à redução da idade de início puberal para o sexo feminino nas duas últimas décadas, esses limites foram mantidos.

DESENVOLVIMENTO PUBERAL

No sexo feminino, embora inicialmente ocorra um discreto aumento da velocidade de crescimento, a **telarca** (surgimento do broto mamário) é o primeiro sinal de puberdade, seguido pela **pubarca** (surgimento de pelos pubianos) e, cerca de dois anos após, pela **menarca** (primeira menstruação). No sexo masculino, o aumento do volume testicular (≥ 4 cm³) marca o início dessa fase, seguido também pela pubarca e pelo crescimento peniano.

A progressão do desenvolvimento puberal (mamas no sexo feminino e genitália externa no sexo masculino, bem como pelos pubianos em ambos) é classificada segundo os critérios de Tanner (de 1 – pré-púbere – a 5 – adulto). Em média, o intervalo entre dois

estágios puberais é de um ano; quando inferior a seis meses deve ser considerado anormal. Na maioria dos casos, o processo se completa em cerca de 3 – 4 anos.

O estirão de crescimento (pico máximo da velocidade de crescimento) ocorre entre os estágios 2 e 3 de Tanner no sexo feminino e entre os estágios 3 e 4 de Tanner no sexo masculino. Esse evento é precedido por um período de velocidade de crescimento mínima (desaceleração pré-puberal) e seguido por uma fase de desaceleração progressiva até o fechamento completo das epífises. Tanto o estirão quanto o fechamento epifisário são regulados pela ação dos esteroides sexuais.

O ganho mais acentuado de peso, no sexo feminino, ocorre após a menarca e é caracterizado por aumento de massa gorda. Por outro lado, no sexo masculino, ocorre concomitantemente ao estirão de crescimento e é caracterizado por maior ganho de massa magra em relação à massa gorda.

A **Figura 1** mostra a seqüência habitual dos eventos puberais conforme a idade e o sexo.

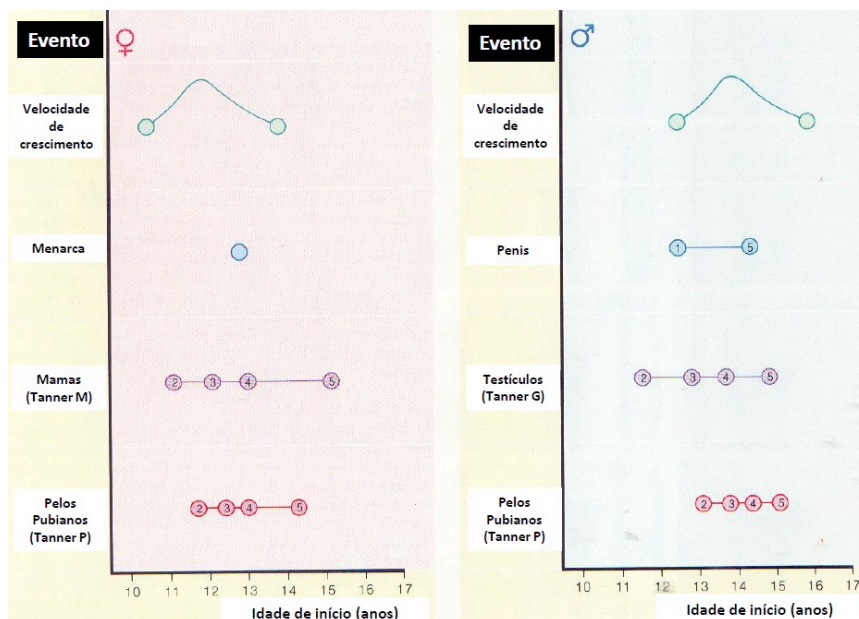


Figura 1. Faixas etárias e seqüência habitual dos eventos puberais normais no sexo feminino e masculino.

A puberdade é constituída por dois processos fisiológicos distintos e independentes: a **adrenarca** e a **gonadarca**. Apesar de que a adrenarca precede a gonadarca, as manifestações clínicas da adrenarca geralmente ocorrem após as da gonadarca.

→ ADRENARCA

A adrenarca é um processo geralmente silencioso, caracterizado pela ativação da zona reticular das glândulas adrenais, com consequente síntese e secreção de androgênios, principalmente a dehidroepiandrosterona – DHEA – e sua forma sulfatada – o S-DHEA. Esse processo precede a gonadarca, com controle independente e diferente.

As concentrações de DHEA e de S-DHEA se elevam aos **6 – 7 anos no sexo feminino** e aos **7 – 8 anos no sexo masculino**. No entanto, as manifestações clínicas da adrenarca – pelos pubianos, odor axilar, pelos axilares – ocorrem após as manifestações clínicas da gonadarca – telarca ou aumento do volume testicular.

No sexo masculino, os testículos são a principal fonte de androgênios (testosterona de origem testicular); no sexo feminino, as adrenais são a principal fonte de androgênios, (principalmente o DHEA-S).

→ GONADARCA

O início da puberdade é determinado pelo aumento, em amplitude e frequência, da secreção pulsátil do hormônio hipotalâmico liberador de gonadotrofinas (cuja sigla se baseia no termo em inglês – *gonadotropin releasing hormone* – GnRH), após o período de quiescência da infância. Por meio da ligação ao seu receptor específico nos gonadotrofos da hipófise anterior, o GnRH promove a síntese e secreção de gonadotrofinas – hormônio luteinizante (LH) e hormônio folículo estimulante (FSH) –, com consequente reativação da função gonadal (produção de estradiol, pelos ovários, e testosterona, pelos testículos). Esse processo (gonadarca) ocorre entre **8 – 13 anos no sexo feminino** e entre **9 – 14 anos no sexo masculino**.

O padrão de atividade desse eixo é variável durante as diferentes fases da vida. Na segunda metade do período gestacional, as concentrações fetais de LH e FSH atingem níveis semelhantes aos de adultos, porém caem devido à retroalimentação negativa exercida pelos

hormônios esteroides da unidade feto-placentária. No período neonatal, as concentrações de LH e FSH voltam a aumentar, devido à perda dessa inibição e à imaturidade dos mecanismos regulatórios hipotalâmicos. Dessa forma, nos seis primeiros meses de vida dos meninos e nos dois primeiros anos de vida das meninas, ocorre o fenômeno chamado de “**minipuberdade**”, durante o qual podem surgir sinais discretos de puberdade, que regredem espontaneamente. O período subsequente, de quiescência (fase pré-puberal), é determinado não somente pela retroalimentação negativa exercida inicialmente pelos esteroides sexuais sobre as gonadotrofinas, mas também por outros fatores menos conhecidos.

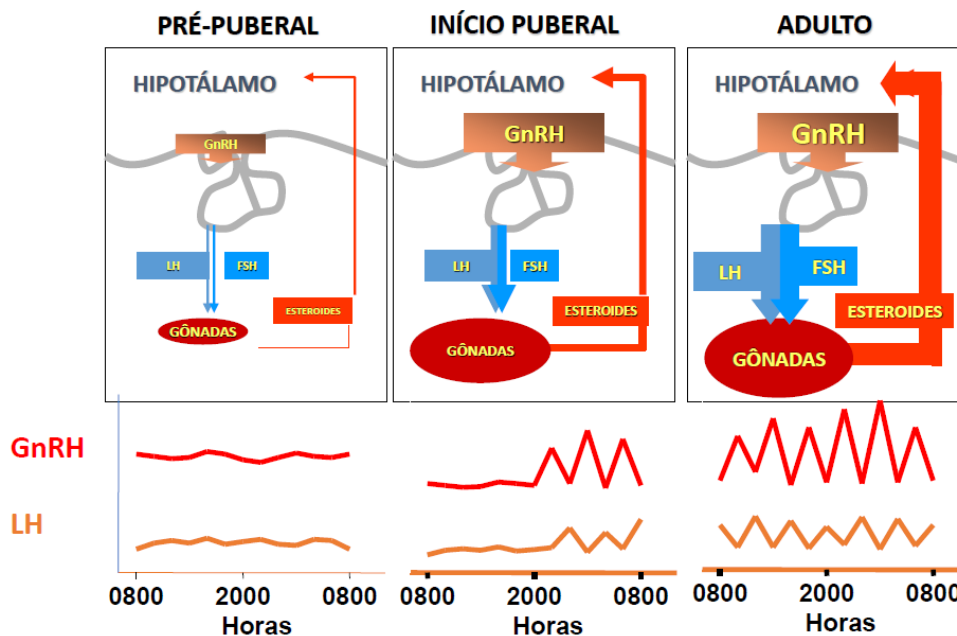


Figura 2. Representação esquemática das mudanças no padrão de secreção de GnRH, gonadotrofinas (LH e FSH) e esteroides gonadais durante o desenvolvimento puberal.

REGULAÇÃO DA PUBERDADE

A secreção de GnRH é coordenada por uma rede neuronal sensível a múltiplos fatores estimulatórios (kisspetina, neuroquinina B, glutamato, glicina, norepinefrina, dopamina, serotonina, fatores de crescimento gliais e leptina) e inibitórios (opióides endógenos – como a dinorfina A –, ácido gama-aminobutírico, neuropeptídeo Y, peptídeo intestinal vasoativo,

hormônio corticotrófico, melatonina). Nesse contexto, a reativação do eixo hipotálamo-hipófise-gonadal (HHG), responsável pelo início da puberdade, é influenciada por uma interação complexa entre fatores genéticos, nutricionais, ambientais e até socioeconômicos, que reduzem o tônus inibitório e aumentam o tônus estimulatório sobre a secreção pulsátil do GnRH. No entanto, apesar dos avanços nas pesquisas, o conhecimento sobre os fatores desencadeantes desse processo ainda é limitado.

Fatores genéticos

A influência dos fatores genéticos é sugerida por estudos populacionais e reforçada pela concordância da idade do início da puberdade e da menarca entre mães e filhas, indivíduos da mesma etnia e gêmeos monozigóticos.

Entre os fatores que regulam os neurônios produtores de GnRH, a proteína kisspeptina é considerada essencial no controle do início da puberdade e da função reprodutiva. A kisspeptina faz parte de uma família de peptídeos codificados pelo gene *KISS1* (localizado no cromossomo 1), que age por meio de um receptor acoplado a proteína G – Kiss1R ou Gpr54 –, codificado pelo gene *KISS1R* e expresso nesses neurônios. Evidências sugerem que o aumento da produção de kisspeptina pelos neurônios hipotalâmicos é a primeira manifestação neuroendócrina identificada na puberdade e, por si só, é capaz de ativar o eixo H-H-G, apesar de ser acompanhada por outras modificações locais que potencializam sua ação.

Recentemente, a proteína *makorin ring finger protein 3* (MKRN3) foi considerada importante elemento no controle da puberdade. O gene que a codifica, *MKRN3*, não contém íntrons e está localizado no braço longo do cromossomo 15q11.2, numa região de *imprinting* (apenas seu alelo paterno é expresso) associada à síndrome de Prader-Willi. Estudos recentes identificaram mutações com perda de função desse gene em indivíduos com puberdade precoce dependente de GNRH, herdadas do pai – típico da segregação de gene que sofre *imprinting*. As características clínicas e laboratoriais observadas nesses casos foram típicas da ativação precoce do eixo reprodutivo e a idade média de desenvolvimento da puberdade foi de 6 anos em ambos os sexos. Isso sugere que a supressão do eixo após a miniberdade ocorre na idade esperada, entretanto, a reativação do mesmo está adiantada. Concluiu-se que deficiência de MKRN3 causa puberdade precoce dependente de

GnRH, e, que, possivelmente, a MKRN3 atua como um fator inibitório da ativação do eixo HHG.

Fatores nutricionais

O estoque energético e o status metabólico do organismo são considerados reguladores-chave do início da puberdade e da fertilidade. A leptina – produzida no tecido adiposo e diretamente relacionada à quantidade de gordura corporal – atua como um fator permissivo, ou seja, permite que a puberdade prossiga, caso reservas suficientes de energia tenham sido atingidas.

Evidências iniciais sugerem que as ações da leptina ocorram de forma direta ou indireta sobre os neurônios produtores de kisspeptina, os quais são sensíveis a diferentes formas de estresse metabólico.

Por outro lado, dados recentes concluíram que a obesidade está associada a maior avanço da idade óssea e a maior frequência de desenvolvimento de pelos pubianos ou axilares, sem secreção de LH, sugerindo que a obesidade acelera a adrenerca, mas não a maturação do eixo H-H-G.

Nesse contexto, a incidência cada vez mais elevada de distúrbios de peso em pacientes jovens pode estar associada às alterações do padrão de início da puberdade observadas atualmente. Os dados atuais disponíveis apontam para a influência da obesidade sobre o desenvolvimento tanto da adrenerca quanto da gonadarca precoce.

Fatores ambientais / socioeconômicos

Fatores ambientais podem ter influência sobre o início da puberdade e contribuir para a antecipação contínua e secular da mesma. A melhora das condições gerais de vida foi considerada o fator responsável pelo declínio da idade da menarca de 17 para 13 anos, ao longo de 200 anos, até 1940.

Existem algumas evidências e muitas especulações sobre a relação entre desenvolvimento puberal e os contaminantes ambientais. Estas substâncias são produtos da degradação de poluentes e/ou substâncias da dieta (derivados estrogênicos naturais ou agrotóxicos de atividade semelhante à dos hormônios sexuais) que podem atuar como desreguladores endócrinos e alterar a época de início da puberdade.

REFERÊNCIAS

1. Livadas S, Chrousos GP. Control of the onset of puberty. *Curr Opin Pediatr.* 2016 Aug;28(4):551–8.
2. Marshall W, Tanner J. Variations in Pattern of Pubertal Changes in Girls. *Arch Dis Child.* 1969;44:291–303.
3. Marshall W, Tanner J. Variations in the Pattern of Pubertal Changes in Boys. *Arch Dis Child.* 1970;45:13–23.
4. Abreu AP, Macedo DB, Brito VN, Kaiser UB, Latronico AC. A new pathway in the control of the initiation of puberty: The MKRN3 gene. *J Mol Endocrinol.* 2015;54(3):R131–9.