

## PUBERDADE PRECOCE

Waldemar Diniz Pereira de CARVALHO \*  
Fábio Garcia Brant de CARVALHO \*\*

CARVALHO, W.D.P. & CARVALHO, F.G.B. Puberdade precoce. Arq. med. ABC, 2(2): 59 - 62, 1979.

**RESUMO:** Os AA. depois de conceituar a puberdade, enfocando o surgimento dos caracteres sexuais secundários, e o despertar da sexualidade da menina, tecem comentários sobre o início dos ciclos menstruais. Referem-se ao controle endócrino necessário para o aparecimento da puberdade normal e às alterações que devem ocorrer para se caracterizar uma puberdade precoce. Identificam a puberdade precoce como o aparecimento dos caracteres sexuais secundários antes dos 7 anos de idade e da menarca antes dos 9 anos. Separam a puberdade precoce, de acordo com o quadro clínico, em verdadeira e falsa ou pseudo, podendo ser iso ou heterossexual. Na puberdade precoce isossexual verdadeira há o aumento das mamas, crescimento de pelos no pubis, idade somática e maturação óssea adiantadas, menstruações e ovulação. Afirmam os AA. ser necessária e imprescindível a ocorrência da ovulação para se caracterizar a puberdade precoce isossexual verdadeira. A seguir estabelecem as principais diferenças entre as formas iso e heterossexuais da puberdade precoce. Descrevem a elaboração hormonal do eixo-hipotálamo-hipofisário, o seu controle e a sua interferência na ação dos esteróides ovarianos. A seguir expõem as causas determinantes do início antecipado da puberdade. Descrevem a variedade constitucional idiopática ou criptogenética como a mais frequente, com índice de incidência de 90%. Referem-se às alterações ovarianas incluindo os mesenquimomas feminizantes do ovário como agentes causais de puberdade precoce em 8% dos casos. Descrevem o tumor das células da granulosa como o mais comum causador do aparecimento da precocidade sexual, a ele seguindo-se certos teratomas, o corioepitelioma e outros tumores funcionantes do ovário, com cifras bem menores. Incluem, ainda, as formações não neoplásticas do ovário, as doenças de córtex supra-renal, os distúrbios intra-cranianos, e o iatrogenismo como agentes etiológicos. A seguir descrevem os princípios para o diagnóstico e para o tratamento da doença em apreço. Salientam, com a finalidade precípua de se evitar os problemas psicosexuais das crianças com puberdade precoce, a necessidade de explicar-lhe o seu estado clínico e, também, esclarecer aos pais que eles não podem esquecer da pouca idade da filha, apesar do aspecto que ela apresenta. Para terminar, os AA. citam os casos de gravidez em meninas com puberdade precoce.

**UNITERMOS:** Precocidade sexual; Puberdade precoce; Precocidade genital.

Com o término da segunda infância, entra a menina no período da puberdade. Puberdade quer dizer "cobrir-se de pelos" e é período que precede a maturidade. Nessa época há o despertar da sexualidade, e psicologicamente a menina toma consciência da sua condição feminina. Surgem os caracteres sexuais secundários e se inicia a função menstrual, completando as diferenças somáticas e psíquicas do período que imediatamente antecede o início das menstruações e que é chamado pré-puberal. Nesse período pré-puberal, no ovário, a teca interna se hiperplasia e passa a elaborar estrogênio. Porém, o aparelho folicular ainda não se desenvolve totalmente, pois não se forma o corpo amarelo.

A hipófise, sob estímulo hipotalâmico, elaboradora gonadotrofina (GNT) que estimulam o ovário no sentido de maior produção de estrogênio, à custa do desenvolvimento das células tecais. Entretanto, a elaboração estrogênica, se bem que deficiente para estimular uma função gonadotrófica normal, é capaz de bloquear a elaboração das GNT. Com isso, ciclicamente, a taxa de estrogênio circulante diminui, o que acarreta no endométrio a supressão do estímulo hormonal, até então estrogênico. O endométrio, que foi escorvado pelo estrogênio, descama e sangra, ocorrendo a primeira menstruação ou menarca, que é o fenômeno de maior relevo da puberdade. Os primeiros ciclos menstruais são frequentemente anovulatórios, podendo igualmente ocorrer uma alternância de ciclos ovulatórios e anovulatórios. Ao lado da maior elaboração de estrogênio nesse período, a hipófise passa a elaborar, ciclicamente, o hormônio luteinizante (LH), em sequência ao folículo-estimulante (FSH). Com isso, o folículo transforma-se em corpo amarelo, o qual passa a secretar também a progesterona.

Essa elaboração hormonal mais completa permite a aceleração do desenvolvimento dos caracteres sexuais secundários. Também a produção do hormônio adreno-

corticotrófico (ACTH) e da tireotrofina (TSH) é mais regular. A supra-renal e a tireóide, por conseguinte, passam a apresentar função normal, o que contribui de maneira decisiva para o desenvolvimento sexual. Deve-se notar que, nessa época da puberdade, há a involução do timo e da epífise. A persistência da ação dessas glândulas parece também, opor-se ao início das menstruações.

O aparecimento dos caracteres sexuais secundários antes dos 7 anos de idade e da menarca antes dos 9 anos identifica a puberdade precoce (14, 16).

De acordo com o quadro clínico, a puberdade precoce separa-se em verdadeira e falsa ou pseudo, podendo ser iso ou heterossexual.

Na puberdade precoce isossexual verdadeira há o aumento das mamas, crescimento de pelos no pubis, idade somática e maturação óssea adiantadas, menstruações e ovulação.

A verdadeira puberdade precoce para ser caracterizada exige, necessariamente, a presença de ovulação; quando ela não ocorre, mas os caracteres sexuais secundários aparecem antecipadamente, identifica-se a falsa ou pseudo puberdade precoce isossexual.

A simples antecipação da menarca, desde que desacompanhada de desenvolvimento sexual, não deve ser confundida com puberdade precoce. De igual maneira, o aparecimento de caracteres sexuais secundários antes dos nove anos, sem perdas menstruais cíclicas e sem ovulação, deve ser considerado como desenvolvimento isossexual precoce e não como puberdade ou pseudopuberdade precoce. (9)

Na puberdade precoce isossexual há predomínio de ação estrogênica e hábito social de sexo feminino; na heterossexual prevalece a ação androgênica com hábito social masculino, não ocorrendo ovulação.

Explica-se o estímulo dos esteróides ovarianos pela ação extemporânea, precoce, das gonadotrofinas.

\* Livre-Docente; Professor Adjunto; Chefe do Departamento de Tocoginecologia da Escola Paulista de Medicina.

\*\* Voluntário do Setor de Reprodução Humana.

Quando a hipófise antecipadamente aumenta a secreção das gonadotrofinas, as glândulas-alvo elaboram esteróides, os quais, por seu turno, promovem o desenvolvimento sexual precoce.

A hipófise produz seus hormônios à custa de fatores hipotalâmicos, descritos por Harris<sup>(8)</sup> e identificados, isolados e sintetizados por Mc Cann e cols.<sup>(11)</sup> e por Shally e cols.<sup>(17)</sup>. Denominadas hipofisotrofinas<sup>(9)</sup>, essas substâncias são hormônios protéicos decapeptídios que, produzidas no hipotálamo, atingem a adenohipófise pelo sistema porta-hipofisário.

Ainda não são bem conhecidos na espécie humana os locais hipotalâmicos exatos onde são elaboradas as hipofisotrofinas. Dos 18 grupos neuronais descritos no hipotálamo, somente 4 ou 5 foram identificados no homem como a sede de produção dos hormônios hipotalâmicos. As pesquisas de Markee e cols.<sup>(10)</sup> e de Szentagothal e cols.<sup>(18)</sup> em roedores, indicam o tuber cinéreo e a eminência mediana como relacionados com a liberação das gonadotrofinas. Admite-se que a produção das gonadotrofinas. Admite-se que a produção das gonadotrofinas seja controlada por duas áreas hipotalâmicas denominadas tônica e cíclica. A área tônica, na parte ventro-medial do núcleo arqueado agiria predominantemente na produção de FSH e de LH e a área cíclica, localizada no núcleo supraquiasmático, teria a ação de elevar o nível de LH na época da ovulação. Estas duas áreas seriam controladas pelos esteróides ovarianos; permanecendo, entretanto, a maneira pela qual esse controle se realiza, ainda no terreno das investigações.

O mecanismo pelo qual se inicia a puberdade precoce é em tudo semelhante ao que ocorre, em condições normais, na época pubertária; ele, porém, é antecipado.

As causas determinantes de início antecipado da puberdade são várias. A variedade mais frequente, porém, com incidência estimada em torno de 90% dos casos, é assim chamada puberdade precoce constitucional, idiopática ou criptogênica, na qual não se consegue identificar com segurança o agente causal.

De incidência bem menor, calculada em 8% dos casos, aproximadamente, estão as alterações ovarianas, representadas por formações neoplásticas, entre as quais se situam os mesenquimomas funcionantes. Assim, em cerca de 10% dos casos figuram os tumores de granulosa como desencadeadores de puberdade precoce. De incidência calculada entre 1 e 3% de todas as neoplasias do ovário e em 10% dos tumores sólidos do mesmo órgão, os tumores da granulosa podem aparecer em qualquer faixa etária. Segundo Dockerty<sup>(3)</sup>, 5 a 10% incidem na puberdade, 45% na menacme e os restantes na pós-menopausa.

Os tumores da granulosa apresentam-se em geral livres, bem capsulados, ovóides, lisos ou discretamente lobulados, de cor variável entre a cinzeo-azulada e a amarela, de consistência sólida ou elástica. As suas dimensões variam de alguns milímetros a 30 ou mais centímetros. A maioria, entretanto, mede 5 a 10 cm de diâmetro. O aspecto da superfície de corte varia consoante as proporções maiores ou menores dos componentes epitelial e conjuntivo do tumor. Habitualmente trabeculada, de cor amarela, pode revelar áreas císticas, hemorrágicas e necróticas. O quadro microscópico é também variável, reconhecendo-se três variedades histológicas: a foliculóide, a trabecular e a difusa ou sarco-

metoide. Tais variedades podem coexistir no mesmo tumor. As células tumorais assemelham-se às da granulosa do folículo ovariano: são pequenas, arredondas ou poligonais, com reduzido citoplasma e núcleo ovóide, relativamente grande. O citoplasma contém lipídios, principalmente o colesterol. Associam-se a esses elementos, células que se identificam com as do tecomato, às quais parece estar confiada a principal função incretora do tumor. Achado comum no tumor da granulosa são as imagens parecidas com os corpúsculos de Call-Exner. As células se dispõem radialmente em torno de pequenos cistos, à moda de rosetas.

O tumor é passível de luteinização. As variedades mais extensamente luteinizadas são por alguns rotuladas de luteomas, designação imprópria por dar margem a confusão com outros tipos de tumores, igualmente ricos em gordura, mas classificados na categoria masculinizante.

A sua ocorrência em crianças condiciona a pseudo-puberdade isossexual, de que são exemplos, na casuística nacional, os casos de Andrade e Carvalho (2 anos e 10 meses)<sup>(1)</sup>, Delaseio (11 anos)<sup>(2)</sup>, Queiroz (6 anos)<sup>(15)</sup> e Gastim e cols. (4 anos e 6 meses)<sup>(16)</sup> aos quais juntamos três outros, que incidiram em meninas de quatro e meio, cinco e três anos de idade, respectivamente. Semelhantes casos foram diagnosticados e tratados na Clínica Ginecológica (Prof. Octaviano Alves de Lima F<sup>9</sup>) e no Departamento de Pediatria (Prof. Azarias A. de Carvalho) da Escola Paulista de Medicina.

Os caracteres sexuais secundários precoces nas portadoras de tumor de células da granulosa, são a consequência do estímulo extemporâneo do estrogênio incretado pelo tumor. Entretanto, as dosagens do estrogênio urinário nem sempre dão valores altos. Para Niswander e cols.<sup>(13)</sup>, a excreção de menos de 10 ug/24 h de estrogênio urinário é normal em meninas pré-pubertárias.

Aos mesenquimomas de ovário, seguem-se, como agentes causais da puberdade precoce, certos teratomas ovarianos, o corioepitelioma, e outros tumores funcionantes do ovário com cifras de incidência bem menores.

Não se pode excluir as afecções não neoplásticas do ovário como causa de puberdade precoce. Nesses casos não se conhece, precisamente, o mecanismo pelo qual incrementam a produção estrogênica. Admite-se, por exemplo, que os cistos foliculares determinam no estroma circujacente uma hiperplasia, eles propiciariam uma elaboração maior de estrogênio, que seria responsável pelo início antecipado do desenvolvimento sexual.

As hiperplasias e neoplasias de córtex supra-renal, aumentando a produção de estrogênio, podem ser incriminados em 1% dos casos como causa de puberdade precoce. Traduzindo-se por manifestações heterossexuais, tais exemplos integram a síndrome adrenogenital. Na primeira infância determinam precocidade sexual sem menstruações e sem ovulação, porém, com acentuada virilização (falsa ou pseudopuberdade precoce). O quadro clínico se traduz por obesidade, hirsutismo, aumento do clitoris, enfim, por sinais de arrenoidia. Às vezes como consequência da acentuação dos sinais clínicos virilizantes, a doença se manifesta sob a forma de "pseu-hermafroditismo masculino".

Também com a taxa de incidência orçada em 1% incluem-se nas causas etiológicas os distúrbios intracranianos. Dentre eles estão as neoplasias (pinealomas e

granulomas); a esclerose tubercul múltipla, os hematomas, as encefalites e a meningite.

Como representantes das causas inflamatórias, estão os distúrbios funcionais decorrentes de traumatismos cranianos e as anomalias encefálicas congênitas, que podem deflagrar o quadro de puberdade precoce.

Além dos agentes etiológicos já referidos, citam-se ainda o iatrogenismo devido à administração de estrogênio e de outras drogas como, por exemplo, o ácido paramino-salicílico (PAS) associado à estreptomina, usados na terapêutica da tuberculose pulmonar; o hipotireoidismo e a osteíte fibrosa disseminada (síndrome de Mc CUNE - ALBRIGHT).

Para o diagnóstico da puberdade precoce são imprescindíveis o exame das dentições, que devem ser normais para a idade, a avaliação da idade mental e a comprovação de estatura menor do que a requerida para tal período etário.

A questão da estatura deve ser considerada, pois o estrogênio, nesses casos, determina um estirão de crescimento inicial para, a seguir, interrompê-lo pela soldadura precoce das epífises ósseas, o que resultará em indivíduos de estatura mais baixa do que a normal.

O exame dos órgãos genitais mostrará desenvolvimento compatível como o de idade mais avançada.

Indispensáveis para a confirmação diagnóstica são os exames radiológicos dos ossos longos, para determinação da idade óssea; e do crânio, para se excluir eventuais alterações da sela túrcica. Lugar de realce ocupa a citologia vaginal seriada, pois indicará a atividade estrogênica e diagnosticará a presença ou não de ovulação. As determinações hormonais devem focar os níveis de gonadotrofinas, dos 17 KS, dos 17 OHCTS, do estrogênio e do prégnandiol.

Tão logo o diagnóstico tenha sido estabelecido, urge instituir-se a terapêutica que, obviamente, dependerá da variedade e da etiologia da puberdade precoce em causa. De maneira geral, o tratamento fundamenta-se em:

- 1º) Sustar a soldadura das epífises;
- 2º) Proteger a paciente contra atitudes depravadas que possam culminar em gestação;
- 3º) Amparar a paciente contra problemas psico-sexuais.

Tarefa difícil é o primeiro item, pois os métodos propostos nem sempre atingem o efeito desejado. Indica-se para sustar a soldadura precoce das epífises, impeditiva do desenvolvimento estatural, drogas de efeito anti-estrogênico e que não sejam virilizantes, entre as quais cita-se o citrato de clomifene.

A regularização da produção gonadotrófica, causadora do aumento antecipado da atividade ovariana, pode ser conseguida através da imunologia, com a obtenção de substâncias antigonadotróficas endógenas. Para isso, injetam-se, na paciente, de 30 a 50 UI de gonadotrofinas séricas de origem animal, com reconhecida capacidade de formar anticorpos antigonadotróficos (Maturon, APL). Para a manutenção do título de aglutininas, a injeção deve ser repetida a cada 3 ou 4 meses.

Para se determinar a época em que se deve suspender a terapêutica, é necessário testar a atividade gonadotrófica da paciente. Assim, injetam-se, em ratas, gotas de uma solução de soro da paciente com 10 ou 12 UI de gonadotrofinas séricas de origem animal, e verifica-se a hiperemia do ovário após 72 horas. A variação

da intensidade de hiperemia ovarica identificará, como é óbvio, o teor de atividade gonadotrófica existente no soro da paciente. Caso o aludido teor de gonadotrofinas circulantes no soro da paciente não tenha capacidade para intensificar a hiperemia do ovário da rata, se pode interromper a terapêutica.

O tratamento medicamentoso é problemático e baseia-se na administração de drogas anti-estrogênicas, entre as quais está o MER-25 (Clortrianisene), usado na dose de 250 mg de 2 a 4 vezes ao dia. Semelhante prática é, em decorrência de alta dose utilizada, causadora de acentuadas manifestações de toxidez, sendo por isso pouco empregada. Também os progestagênios de síntese, do tipo Medroxiprogesterona, têm sido usados na dose de 100 a 150 mg a cada 7 ou 14 dias. Prefere-se esse progestagênio por ser mais eficaz do que os 19 nos-esteróides.

As pubertades precoces de causa tumoral, intra-craniana, ovariana e supra-renal, serão tratadas cirurgicamente, de acordo com o caso. Aquelas de fundo neurológico deverão, logicamente, ser orientadas pelo neurologista e a indicação cirúrgica obedecerá às limitações peculiares a cada caso.

A cirurgia em meninas portadoras de mesenquimomas ovarianos deve ser norma, pois semelhantes neoplasmas são malignos; entretanto, visando à preservação da fertilidade futura, e considerando a baixa malignidade dos tumores unilaterais, capsulados e não propagados, deve ser ela conservadora, restrita à anexectomia unilateral.

Nas de causa iatrogênica, a supressão da droga estimuladora é suficiente para a remissão dos sintomas. Porém, aquelas dependentes de hiperplasias córtico-supra-renais deverão ser corrigidas com fármacos corticosteroides inibidores da hiperfunção glandular extemporânea. Indica-se a Dexametazona, em doses variáveis de 0,5 a 1,5 gr por dia. A duração da terapêutica dependerá, obviamente, da remissão dos sintomas, o que, usualmente, não ocorre antes de 6 meses de terapêutica.

Com a finalidade precípua de evitar os problemas psico-sexuais das crianças com puberdade precoce, é dever explicar-lhes o seu quadro clínico, salientando a normalidade das alterações somáticas de precoce aparecimento. Nesse mister é imprescindível a cooperação dos pais; a eles cabe importante papel na orientação e na adequada educação sexual da menina. Devemos esclarecer-lhes que o desenvolvimento psico-sexual na filha acompanha a sua idade cronológica independentemente do grau de precocidade do aspecto sexual que ela exhibe. Não podem os pais esquecer-se da pouca idade da filha, a despeito do aspecto que ela apresenta.

Registra a literatura uma vintena de casos de gravidez em meninas com puberdade precoce. O primeiro deles parece ter sido o descrito por Mandeslo segundo a referência de Gould & Pyle (7). A ele seguiram-se outros, muito embora os mais antigos careçam de autenticidade. Os mais recentes, porém, não deixam dúvidas quanto à sua veracidade.

Na América Latina merecem citação os casos referidos por Escomel (4), e por Furtado (5). Escomel descreveu o caso da peruana Lina Medina, que teve a puberdade com a menarca no primeiro ano de vida, engravidou pouco antes dos 5 anos e deu à luz aos 5 1/2 anos, pós cesariana, um menino de 2.700 gramas. Furtado

refere o caso da brasileira Ignacia da Silva, de 1884, que, menstruando desde o primeiro ano de vida, deu à luz gêmeos natimortos, quando contava 7 anos de idade apenas.

Para evitar essas ocorrências, devem os pais ser alertados de que a sua filha é ainda uma criança, não mulher adulta, e que a gestação nesse período etário é, obviamente, prejudicial tanto à mãe quanto ao filho.

CARVALHO, W.D.P. & CARVALHO, F.G.B. Precocious puberty. *Arq. med. ABC*, 2 (2): 59 - 62, 1979.

**SUMMARY:** The authors, after having defined puberty giving special attention to the appearance of secondary sexual characteristics and the sexual awakening in the girl, comment on the beginning of menstrual cycles. They refer to the endocrine control necessary for normal puberty to occur and abnormalities which should be present in order to characterize a precocious puberty.

The authors identify precocious puberty as the appearance of the secondary sexual characteristics before 7 years of age and of menarche before 9 years of age. They divide precocious puberty according to the clinical picture into true and false or pseudo, iso and heterosexual. In true isosexual precocious puberty there is an increase of the breasts pubic hair growth, advanced somatic age and bone maturation, menstruation and ovulation. The authors affirm that it is necessary and indispensable that ovulation occur in order to be considered true isosexual precocious puberty. They then establish the main differences between the iso and heterosexual forms of precocious puberty. They describe the elaboration of hormones by the hypothalamus-hypophysis axis, its control and its interference with the effect of ovarian steroids, and then explain the determinant causes of the hypothalamus-hypophysis axis, its control and its interference with the effect of ovarian steroids, and then explain the determinant causes of the premature beginning of puberty. They describe the constitutional, idiopathic or cryptogenetic variety as being the most frequent, with an incidence of 90%. They refer to the ovarian alterations including the feminizing tumors of mesenchymal origin of the ovaries as the causal agent of precocious puberty in 8% of the cases. The granulosa cell tumor is described as being the most frequent cause for the appearance of sexual precocity, being in second place certain teratomas, the chorioepithelioma and other functional tumors of the ovaries. This also includes non-neoplastic formations of the ovaries diseases of the suprarenal cortex, intracranial disturbances and iatrogenism as causal agents. They then proceed to describe the principles of the diagnosis and treatment of the illness. Special attention is given to the importance of avoiding psycho-social problems in children with precocious puberty and the tremendous need to explain to them their clinical situation and also to make clear to the parents that their child is still a child in spite of his (her) outward appearance.

The authors then present cases of pregnancy in girls with precocious puberty.

**KEY WORDS:** Sexual precocity; Premature puberty; Genital precocity.

#### REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. ANDRADE, C.G. & CARVALHO, C.M. Macrogenitossomia precoce. Síndrome de puberdade precoce primitiva ovariana. *O Hospital (RJ)*, 12:987, 1937.
2. DELASCIO, D. *Neoplasmas da granulosa do ovário*. São Paulo, 1938. Tese-Faculdade de Medicina-Universidade de São Paulo.
3. DOCKERTY, M.B. Functioning ovarian neoplasms. In: WEIGS, J.V. & STURGIS, S.H. *Progress in gynecology*. New York, Grune & Stratton, 1950, p.38.
4. ESCOMEL, E. L'aplasie jeune mère da monde. *Presse méd.* 47:875, 1939.
5. FURTADO, A.H. Gravidez precoce. *Rev. Ginec. e Obstet. (RJ)*, 1:439, 1947.
6. GASTIM, A.; PINUS, J.; JORGE, N.; NOBREGA, F.M.; CARVALHO, A.A. & ALMEIDA, A.M.C. Tumor de células da granulosa. *Pediatria prática* 37:351, 1966.
7. GOULD, G.M. & PYLE, W.L. *Anomalies and curiosities of medicine*. Philadelphia, W.B. Saunders, 1897.
8. HARRIS, G.W. *Neural control of pituitary gland. Monographs of physiology*. London, Edward Arnold, 1955.
9. HUFFMAN, J.W. *The gynecology of childhood and adolescence*. London, W.B. Saunders, 1968.
10. MARKEE, J.E.; SAWYER, C.H. & HOLLISHEAD, W.H. Activation of the anterior hypophysis by electrical stimulation. *Endocrinology*, 38:346, 1948.
11. McCANN, S.M.; TALENSNIK, S. & FRIEDMAN, H.M. LH-releasing activity in hypothalamic extracts. *Proc. Soc. exp. biol. (NY)*, 104:432, 1960.
12. MEDINA, J.B. *Fisiopatologia menstrual*. São Paulo, Manole, 1972.
13. NISWANDER, K.R.; COUREY, N.G. & WOODWARD, A.T. Precocious puberty caused by ovarian tumors. *Obstet. and Gynec.* 26:381, 1965.
14. NOVAK, E. The constitutional type of female precocious puberty. With report of 9 cases. *Am. J. Obstet. Gynec.* 47:20, 1944.
15. QUEIROZ, A.P. Tumor de células da granulosa do ovário, com puberdade precoce, em paciente de 6 anos. *Am. Brasil. Ginec.* 43:2, 1957.
16. SECKEL, H.P.G. Precocious sexual development in children. *Med. Clin. N. Amer.* 30:183, 1946.
17. SHALLY, A.V.; KASTIN, A.J. & ARIMURA, A. Hypothalamic follicle stimulating-hormone (FSH) and luteinizing hormone (LH) regulation-hormone. Structure, physiology and clinical studies. *Fertil. and Steril.* 22 (11):703, 1971.
18. SZENTAGOTAI, J.; FLERKO, B.; MESS, B. & HALASZ, B. *Hypothalamic control of the anterior pituitary*. Budapest, House Hung. Ac. Sci., 1962.

Recebido para publicação em 21-6-1979.

Aprovado para publicação em 10-7-1979.

Endereço para correspondência:  
Waldemar Diniz Pereira de Carvalho  
Rua Dr. Diogo de Faria, 776  
04037 - São Paulo - SP.