

PUBERDADE PRECOCE: UMA REVISÃO DE LITERATURA

Data de submissão: 10/07/2024

Data de aceite: 01/08/2024

Carolina Meller Jost

Universidade de Passo Fundo
Passo Fundo - Rio Grande do Sul
<http://lattes.cnpq.br/9254340460014189>

Arthur Bueno Chiodelli

Universidade de Passo Fundo
Passo Fundo - Rio Grande do Sul
<https://lattes.cnpq.br/4567114377257061>

Eduardo Stein Sigognini

Universidade de Passo Fundo
Passo Fundo - Rio Grande do Sul
<http://lattes.cnpq.br/7566688453598642>

Giancarlo Canello Guerra

Universidade de Passo Fundo
Passo Fundo - Rio Grande do Sul
<http://lattes.cnpq.br/5431921104494001>

Izadora Luiza Kunzler

Universidade de Passo Fundo
Passo Fundo - Rio Grande do Sul
<http://lattes.cnpq.br/6408521499933346>

Luan Vinicius Martinelli

Universidade de Passo Fundo
Passo Fundo - Rio Grande do Sul
<http://lattes.cnpq.br/2081580142345133>

Luize Siqueira Godoy

Universidade de Passo Fundo
Passo Fundo - Rio Grande do Sul
<http://lattes.cnpq.br/8771118744620365>

Mariana Garcez Castellano

Universidade de Passo Fundo
Passo Fundo - Rio Grande do Sul
<http://lattes.cnpq.br/5411179098810741>

Mariana Gatti Altafini

Universidade de Passo Fundo
Passo Fundo - Rio Grande do Sul
<https://lattes.cnpq.br/7660908133211193>

Pâmela Toso Meira

Universidade de Passo Fundo
Passo Fundo - Rio Grande do Sul
<http://lattes.cnpq.br/0161777571074258>

Patrícia Isabel Petrazzini

Universidade de Passo Fundo
Passo Fundo - Rio Grande do Sul
<http://lattes.cnpq.br/5551027811927450>

Raul Hanel Dias

Universidade de Passo Fundo
Passo Fundo - Rio Grande do Sul
<http://lattes.cnpq.br/1156132993857356>

RESUMO: A puberdade precoce pode ser definida como o desenvolvimento de caracteres sexuais secundários antes dos 8 anos em meninas e antes dos 9 anos em meninos, a qual pode ser causada por distúrbios hormonais, alterações genéticas

ou exposição a substâncias químicas. O objetivo do trabalho foi analisar as principais etiologias, diagnóstico, epidemiologia e evolução clínica e tratamento da puberdade precoce, visando melhorar a compreensão clínica da patologia. Trata-se de uma pesquisa do tipo revisão bibliográfica, a qual incluiu artigos em português e inglês publicados entre 2014 e 2024 nas bases UpToDate, SciELO e BVS. Artigos fora do período, não disponíveis online ou repetidos foram excluídos. A revisão realizada revela que existem diversas etiologias para puberdade precoce, as quais são classificadas em causas centrais (ativação precoce do próprio eixo hormonal) ou periféricas (produção autônoma externa de esteróides sexuais). Conforme o tipo de etiologia, faz-se a escolha do método diagnóstico, o qual consiste em fatores clínicos, dosagens hormonais e de imagem, como radiografia de punho para avaliação de idade óssea. Ademais, a evolução clínica da doença cursa com apresentações iniciais como desenvolvimento mamário em meninas e aumento do volume testicular nos meninos, aumento da velocidade do crescimento e maturação esquelética, além do surgimento de outros caracteres sexuais. Quanto ao tratamento, objetiva-se suprimir a produção de gonadotrofinas (LH e FSH) mediante o uso de agonistas de GnRH de ação prolongada, em pacientes com indicação clínica.

PALAVRAS-CHAVE: puberdade precoce, caracteres secundários, puberdade precoce central, puberdade precoce periférica.

EARLY PUBERTY: A LITERATURE REVIEW

ABSTRACT: Early puberty can be defined as the development of secondary sexual characteristics before 8 years of age in girls and before 9 years of age in boys, which can be caused by hormonal disorders, genetic alterations, or exposure to chemicals. The objective of this study was to analyze the main etiologies, diagnosis, epidemiology, clinical evolution, and treatment of early puberty, aiming to improve clinical understanding of the pathology. This was a literature review that included articles in Portuguese and English published between 2014 and 2024 from UpToDate, SciELO, and BVS databases. Articles outside this period, not available online, or duplicates were excluded. The review reveals that there are several etiologies for early puberty, classified into central causes (early activation of the hypothalamic-pituitary-gonadal axis) or peripheral causes (autonomous production of sex steroids). Depending on the etiology, diagnostic methods are chosen, which include clinical factors, hormonal assays, and imaging studies such as wrist radiography to assess bone age. Furthermore, the clinical progression of the disease presents initially with breast development in girls, increased testicular volume in boys, accelerated growth velocity, skeletal maturation, and the appearance of other secondary sexual characteristics. Regarding treatment, the aim is to suppress gonadotropin (LH and FSH) production using long-acting GnRH agonists in clinically indicated patients.

KEYWORDS: early puberty, secondary sexual characteristics, central precocious puberty, peripheral precocious puberty.

INTRODUÇÃO

A puberdade é o processo de maturação biológica que compreende o período de transição entre a infância e a fase adulta. É marcado pelas modificações hormonais, as quais culminam no aparecimento de caracteres sexuais secundários, na aceleração da velocidade de crescimento e maturação gonadal, além da aquisição de capacidade reprodutiva e modificações psicológicas. É resultado do aumento da secreção do hormônio liberador das gonadotrofinas (GnRH), o qual estimula a secreção dos hormônios luteinizante (LH) e folículo-estimulante (FSH), que por sua vez irão estimular a secreção dos esteróides sexuais e promoverão a gametogênese¹.

Desse modo, considera-se precoce quando há o aparecimento de caracteres sexuais secundários antes dos 8 anos de idade no sexo feminino e antes dos 9 anos no sexo masculino. Em 80% dos casos, a precocidade sexual é dependente de gonadotrofinas, também chamada de puberdade precoce central (PPC) ou puberdade verdadeira, a qual decorre da ativação prematura do eixo gonadotrófico. A manifestação inicial em meninas é o surgimento do botão mamário e em meninos o aumento do volume testicular maior ou igual a 4 mL. Para ambos os sexos pode haver fusão precoce das epífises ósseas, o que antecipa o final do crescimento, podendo comprometer a estatura final. É vista como uma condição rara, sendo 10 a 23 vezes mais frequente em meninas do que em meninos.

Já em um número menor de casos, não havendo dados epidemiológicos de incidência e prevalência, classifica-se como puberdade precoce periférica (PPP) - também conhecida como pseudopuberdade precoce ou puberdade precoce independente de gonadotrofinas -, decorrente de produção autônoma dos esteróides sexuais, ou seja, consequência de tumores ou cistos ovarianos, tumores testiculares, hiperplasia adrenal congênita, tumores adrenais, Síndrome de McCune Albright, hipotireoidismo grave, entre outras doenças.

O diagnóstico é baseado em uma história clínica detalhada, a qual é capaz de inferir dados de extrema relevância para a investigação da etiologia, acompanhada do exame físico, de exames laboratoriais e de imagem. O tratamento varia conforme etiologia, sendo o bloqueio puberal utilizando agonistas de GnRH um dos métodos mais utilizados para PPC e para o manejo da PPP, é necessário tratar a causa adjacente.

METODOLOGIA

Trata-se de uma revisão de literatura, desenvolvida com base em artigos publicados no período de 2014 a 2024 nas bases eletrônicas: UpToDate, Scientific Electronic Library Online - SciELO e Biblioteca Virtual em Saúde - BVS, empregando os descritores: puberdade precoce, puberdade precoce central, puberdade precoce periférica, puberdade e seus respectivos sinônimos, nos idiomas português e inglês. Foram incluídos apenas artigos publicados que tratassem do tema e estivessem disponíveis na forma online. Foram excluídos artigos fora do período proposto, que não tratassem sobre o tema, não disponíveis de forma online e artigos repetidos encontrados em diferentes bases de dados.

REVISÃO DE LITERATURA

A puberdade precoce é tradicionalmente definida como o início de características sexuais secundárias antes dos oito anos de idade em mulheres e nove anos em homens, puberdade < 8 anos em meninas, e < 9 anos em meninos. Esse fenômeno pode ser causado por uma variedade de fatores, incluindo distúrbios hormonais, alterações genéticas e exposição a substâncias químicas que interferem no sistema endócrino⁴. Aproximadamente metade dos pacientes tiveram puberdade precoce central (PPC). Causas genéticas distinguidas foram identificadas em 12,6% de pacientes com PPC aparentemente idiopática, o que mostra um impacto genético relevante para ambos os sexos. Apesar disso, a prevalência no sexo feminino ainda é maior⁴. A história familiar e os distúrbios do neurodesenvolvimento foram sugeridos como preditores da PPC genética. Originalmente, foi proposto um algoritmo para investigar a etiologia da PPC, incluindo estudos genéticos, ainda em andamento³.

Outro estudo dos Estados Unidos demonstrou uma idade mediana de desenvolvimento mamário de 8,8 anos em meninas negras, 9,3 anos em meninas hispânicas e 9,7 anos em meninas asiáticas e brancas não hispânicas. O índice de massa corporal foi responsável por uma proporção maior dessa variação (14 por cento) em comparação com raça/etnia (4 por cento). Embora algumas orientações tenham sugerido que a raça/etnia devem ser incorporadas às decisões sobre os limites para a avaliação da puberdade precoce, deve-se considerar criticamente a validade e a base dessa abordagem. Associações entre a ascendência genética e o momento da puberdade foram relatadas, mas a correlação é relativamente fraca, não é observada em todos os grupos populacionais e diminui com a diversificação populacional. Além disso, raça/grupos étnicos representam construções sociais que muitas vezes são pobres substitutos para a ascendência genética. Por essas razões, ainda não está claro em que grau raça/etnia é um modificador independente em oposição a um marcador para outros fatores que afetam o tempo puberal, como índice de massa corporal, exposição a produtos químicos que interrompem o metabolismo endócrino e/ou outros determinantes sociais da saúde. É importante incorporar todas as informações clínicas disponíveis na decisão sobre a avaliação de uma criança com puberdade precoce, tais como história familiar, índice de massa corporal, ou pesquisar causas idiopáticas, como uso de produtos químicos que modificam o metabolismo.

O diagnóstico da puberdade precoce perpassa inicialmente em diferenciar puberdade precoce central de puberdade precoce periférica. A primeira, normalmente imita a puberdade fisiológica só que em uma idade precoce, já a periférica tem um aparecimento desordenado das fases puberais com uma progressão rápida.

Tanto para diferenciar os tipos de puberdade precoce quanto para excluir outros diagnósticos deverão ser realizados: avaliação clínica do paciente, avaliação hormonal e exames de imagem (VILAR, 2020).

Na avaliação clínica diversos dados podem ser relevantes para um diagnóstico preciso de puberdade precoce, como: idade do aparecimento de caracteres sexuais secundários e a sua evolução desde então, se o paciente já fez ou faz uso de medicamentos que contenham esteróides, histórico de traumas, infecções do SNC e doenças crônicas, quais foram as condições da gestação e do parto e se há histórico familiar de precocidade puberal.

Já no exame físico é necessário medir o IMC da paciente, realizar análise da altura e peso conforme idade cronológica e descrição dos caracteres sexuais secundário, além de classificá-los de acordo com os estágios de Marshall e Tanner (VILAR, 2020).

Após a avaliação clínica e uma suspeição concreta de puberdade precoce é necessário realizar uma avaliação hormonal do paciente. Assim, o principal exame é dosagem das gonadotrofinas em condição basal e após estímulo com GnRH, o valor de corte varia dependendo do método laboratorial utilizado. Valores de FSH não são úteis, a menos que estejam suprimidos, indicando assim uma puberdade precoce periférica. Em meninos, o valor de testosterona é útil para o diagnóstico, já em meninas concentrações pré-puberes de estradiol não afetam o diagnóstico.

Dosagens de hCG, TSH, T4 livre e precursores de andrógenos adrenais são importantes para diagnóstico diferencial (VILAR, 2020).

Outro passo importante para o diagnóstico são os exames de imagem, radiografia de punho e mão não dominante para a avaliação da idade óssea é necessário em ambos os sexos.

Esse é o principal preditor de puberdade precoce central quando teste de estimulação com GnRH positivo (XU, 2018).

Em meninas é recomendado US de abdome principalmente para avaliação do útero e ovário.

Caso haja diagnóstico confirmado de puberdade precoce central é realizada avaliação do SNC, normalmente através de RM, sendo sempre recomendada em meninas com menos de 6 anos e em meninos com menos de 8 anos, acima disso não há benefício definido devido ao grande número de casos idiopáticos nessa faixa (VILAR, 2020).

Clinicamente, a puberdade precoce se caracteriza pelo surgimento dos caracteres sexuais antes dos 8 anos em meninas e dos 9 anos em meninos, em associação com aceleração do crescimento linear e avanço de idade óssea⁶. Pode ocorrer em virtude da ativação prematura do eixo hipotálamo-hipófise-gonadal (PPC) ou, mais raramente, como resultado da secreção de esteróides sexuais, independentemente da ativação do eixo gonadotrófico (puberdade precoce periférica, PPP). Na PPC, os caracteres sexuais secundários são concordantes com o sexo do paciente (isossexual). Ao passo que, a puberdade precoce periférica pode levar ao padrão isossexual ou heterossexual, que se caracteriza pela discordância entre os caracteres puberais e o sexo do paciente⁵.

A puberdade precoce central, ao mimetizar a puberdade fisiológica, geralmente possui a mesma ordem de aparecimento dos caracteres sexuais, definida como telarca, pubarca e, posteriormente, menarca. O intervalo de evolução de um estágio puberal é, em média, de 6 meses. Diferentemente, as formas periféricas de puberdade precoce podem ser caracterizadas por rápida evolução e aparecimento desordenado dos sinais puberais⁶, podendo a menarca ser a primeira manifestação⁵.

A apresentação inicial se caracteriza pelo desenvolvimento mamário no sexo feminino e pelo aumento do volume testicular ≥ 4 ml ou do comprimento testicular $> 2,5$ cm no sexo masculino, avaliados a partir dos critérios de Tanner e Marshall⁶. Na apresentação periférica, o volume testicular é geralmente reduzido, salvo casos de testotoxicose, tumores testiculares secretores de testosterona, presença de restos adrenais e tumores produtores de hCG. O surgimento de pelos pubianos de forma prematura também se configura como manifestação da puberdade precoce⁵.

Ambas as formas caracterizam-se por acelerada velocidade de crescimento e maturação esquelética, resultando em fusão prematura das epífises ósseas e comprometimento da estatura final. Nos meninos há o aparecimento de pelos faciais e aumento peniano. Ademais, alguns sinais físicos como surgimento de acne, oleosidade excessiva da pele e cabelo, pelos axilares, odor corporal e desenvolvimento muscular se fazem geralmente presentes na puberdade precoce⁶.

O tratamento para PCC visa suprimir temporariamente a produção de gonadotrofinas, controlando assim a produção de hormônios sexuais e tratar a causa subjacente, quando identificável. A terapia de escolha são os análogos agonistas de GnRH de ação prolongada (a-GnRH), desenvolvidos para suprimir a atividade do eixo gonadotrófico. Esses compostos, como o acetato de leuprolide e a triptorrelina, agem competitivamente nos receptores de GnRH na hipófise, levando à down-regulation e diminuição dos receptores, e consequentemente na supressão da secreção de LH e FSH⁵.

O tratamento da puberdade inclui detectar e interromper a maturação sexual até a idade normal para o desenvolvimento puberal, promover a estabilização dos caracteres sexuais secundários, retardar maturação óssea, reduzir o risco de abuso sexual e o início precoce da atividade sexual e reduzir risco de desproporções corporais².

As indicações para iniciar o tratamento com bloqueio puberal baseiam-se em parâmetros antropométricos e psicológicos, sendo eles o desenvolvimento puberal acelerado, potencial de altura final inadequada, alterações psicossociais como distúrbios comportamentais, imaturidade emocional e retardo mental⁶.

O monitoramento do tratamento da PPC com os análogos de GnRH baseia-se na avaliação clínica trimestral, constituída de exame físico e verificação do estadiamento puberal, avaliação antropométrica e cálculo da velocidade de crescimento. O objetivo do tratamento é a redução dos valores de gonadotrofinas e esteróides sexuais (testosterona < 12 pg/dl para meninos e estradiol < 15 pg/ml para meninas)⁶.

A suspensão do tratamento deve se basear em vários critérios, como idade cronológica e adequação psicossocial do paciente. A idade óssea em torno de 12,5 anos em meninas e 13,5 em meninos indica o melhor momento de suspensão com o objetivo de alcançar uma estatura final normal, dentro do potencial genético⁶.

CONSIDERAÇÕES FINAIS

A puberdade precoce, definida como antes dos 8 anos em meninas e antes dos 9 anos em meninos, pode ser causada por inúmeros fatores, incluindo distúrbios hormonais, alterações genéticas e exposição a substâncias químicas. O diagnóstico começa a partir da diferenciação em puberdade precoce central de puberdade precoce periférica. A primeira, normalmente imita a puberdade fisiológica só que em uma idade precoce, já a periférica tem um aparecimento desordenado das fases puberais com uma progressão rápida. Aproximadamente metade dos casos são de puberdade precoce central, em sua maioria pacientes do sexo feminino. O tratamento se dá conforme a etiologia, e a evolução clínica perpassa a idade do diagnóstico, o tratamento e a adesão.

Nesse sentido, é de suma importância estudos científicos sobre o tema, pois pode comprometer a saúde e bem-estar quando adultos, bem como baixa estatura e distúrbios psicossociais caso não ocorra o diagnóstico e tratamento adequados.

REFERÊNCIAS

BIRO, F. **Puberdade normal**. Disponível em <<https://www.uptodate.com/contents/normal-puberty>>. Última atualização em junho de 2024.

BRITO, V. N. *et al.* **Update on the etiology, diagnosis and therapeutic management of sexual precocity**. Arquivos Brasileiros De Endocrinologia & Metabologia. 52(1), 18–31. Disponível em <<https://doi.org/10.1590/S0004-27302008000100005>>. 2008.

CANTON, A. P. M. **The genetic etiology is a relevant cause of central precocious puberty**. Eur J Endocrinol; 190(6): 479-488. Disponível em: <<https://pesquisa.bvsalud.org/porta1/resource/pt/mdl-38857188>>. Junho de 2024.

HARRINGTON, J. e PALMERT M. **Definição, etiologia e evolução da puberdade precoce**. Disponível em <<https://www.uptodate.com/contents/definition-etiology-and-evaluation-of-precocious-puberty>>. Última atualização em junho de 2024.

MACEDO, D. B. *et al.* **Avanços na etiologia, no diagnóstico e no tratamento da puberdade precoce central**. Arquivos Brasileiros De Endocrinologia & Metabologia, 58(2), 108–117. Disponível em <<https://doi.org/10.1590/0004-2730000002931>>. 2014.

VILAR, Lucio. **Endocrinologia Clínica**. Grupo GEN, 2020. *E-book*. ISBN: 9788527737180.

XU, Y. Q. *et al.* **Advanced bone age as an indicator facilitates the diagnosis of precocious puberty**. Jornal de Pediatria. Rio de Janeiro, Brasil. 94(1), 69–75. Disponível em: <<https://doi.org/10.1016/j.jped.2017.03.010>>. Março de 2017.