

## CAPÍTULO 20

# PUBERDADE PRECOCE NAS MENINAS

**LÍVIA MARIA DE ARRUDA PINHEIRO<sup>1</sup>**

**CAMILA XIMENES FEITOSA<sup>1</sup>**

**ARTHUR CARDOSO LINHARES OLIVEIRA CORREIA<sup>1</sup>**

**LUIGI LEDA PESSOA DE ANDRADE<sup>1</sup>**

**BEATRIZ RODRIGUES NERI<sup>1</sup>**

**BEATRIZ VIEIRA CAVALCANTE<sup>1</sup>**

**NATHALIA ARAUJO DE ARAGÃO<sup>1</sup>**

**ANA CLARA MENDONÇA DE CARVALHO<sup>1</sup>**

**DELANIE BULCÃO MACEDO<sup>2</sup>**

<sup>1</sup>Discente – Medicina da Universidade de Fortaleza

<sup>2</sup>Docente – Medicina da Universidade de Fortaleza

*Palavras-chave: Puberdade precoce; Meninas; Eixo hipotalâmico-hipofisário-gonadal.*

## INTRODUÇÃO

A puberdade, uma etapa importante do desenvolvimento humano e essencial para aquisição da capacidade reprodutiva, corresponde à fase de transição entre a infância e a vida adulta, marcado pelo desenvolvimento dos caracteres sexuais secundários, aceleração do crescimento linear e produção dos esteróides sexuais (estradiol nos ovários e testosterona nos testículos). Normalmente, ocorre entre os 8 e 13 anos em meninas e entre os 9 e 14 anos em meninos, sendo a idade de início da puberdade influenciada por fatores genéticos, nutricionais, ambientais e socioeconômicos (VILAR, 2020; LATRONICO *et al.*, 2016).

Fisiologicamente, a puberdade ocorre pela reativação do eixo hipotalâmico-hipofisário-gonadal (HHG) a partir do aumento da amplitude e frequência dos pulsos do hormônio liberador de gonadotrofina (GnRH) e, subsequente, síntese e secreção das gonadotrofinas - hormônio luteinizante (LH) e hormônio folículo estimulante (FSH) - pela adenohipófise. No sexo feminino, o FSH é responsável pelo crescimento e maturação folicular, enquanto o LH regula a produção de esteroides pelos ovários e exerce papel preponderante na ovulação (VILAR, 2020).

Clinicamente, o aparecimento dos brotos mamários (telarca) em meninas marca o início da puberdade, juntamente com a aceleração do crescimento. A pubarca (aparecimento dos pelos pubianos) e a menarca (primeira menstruação) são outras manifestações clínicas desse período, esta última em geral ocorrendo 2 anos após a telarca. A puberdade precoce (PP) é descrita quando o desenvolvimento do broto mamário ocorre antes dos 8 anos ou a menarca acontece antes dos 9 anos nas meninas. O início da PP pode ser gradual ou abrupto e a taxa de progressão é variável. Em geral, a PP acomete

mais meninas do que meninos e são conhecidos dois tipos: A puberdade precoce central (PPC) e a puberdade precoce periférica (PPP) (EUGSTER, 2019; FERNANDES & POMPEO, 2016).

Algumas evidências sugerem novos limites para definição da PP, como idade inferior a 7 anos em meninas brancas e inferior a 6 anos nas afro-americanas. Vale ressaltar que uma limitação encontrada em alguns desses estudos foi a caracterização da telarca apenas pela inspeção, uma vez que crianças com lipomastia podem ter sido erroneamente classificadas como púberes. Interessantemente, apesar dessa antecipação da telarca observada por alguns autores, a idade da menarca não tem se modificado, sugerindo a participação de outros potenciais mecanismos, como desreguladores endócrinos e efeitos nutricionais (HERCOWITZ & D'SOUZA-LI, 2021; VILAR, 2020).

A importância do diagnóstico e tratamento adequados da PP pode evitar a ocorrência da menarca precoce, baixa estatura final devido à fusão epifisária precoce e alterações no comportamento psicossocial. Além disso, quando não tratada, a PP está associada a um maior risco de diabetes, obesidade, doenças cardiovasculares e câncer na vida adulta. As preocupações com a PP em meninas são extremamente comuns e são frequentemente relatadas pelos pais e outros cuidadores, sendo fundamento o correto reconhecimento, por parte dos médicos e profissionais de saúde que atendem essa população (HERCOWITZ & D'SOUZA-LI, 2021; EUGSTER, 2019).

## EPIDEMIOLOGIA

A frequência da PP varia de acordo com o grupo estudado. Nos EUA, a incidência estimada da maturação sexual precoce foi de 1 caso por 5.000 a 10.000 meninas, ocorrendo com

mais frequência em meninas (proporção de 15-20 meninas para cada menino). A Dinamarca, por exemplo, observou que 0,2% das meninas apresentavam alguma forma de puberdade precoce, enquanto essa prevalência era inferior a 0,05% entre os meninos. Um estudo espanhol relatou uma prevalência de 37 casos por 100.000 meninas e 0,46 por 100.000 meninos, enquanto na Coreia a prevalência foi de 55,9 casos por 100.000 meninas e 1,7 por 100.000 meninos. Além disso, observa-se que a incidência de PP se torna maior entre pacientes com distúrbio no SNC, como neurofibromatose tipo I, encefalopatia neonatal e hidrocefalia (GONZÁLEZ, 1982; HARRINGTON & PALMERT, 2020; PARTSCH & SIPPEL, 2001; SORIANO-GUILLÉN *et al.*, 2010; TEILMANN *et al.*, 2005).

## CLASSIFICAÇÃO

A puberdade precoce pode ser categorizada em: PP central (PPC), verdadeira ou puberdade precoce dependente de gonadotrofinas e PP periférica (PPP), também chamada de pseudopuberdade ou puberdade independente de gonadotrofinas. Na PPC, ocorre uma ativação prematura do eixo HHG, que mimetiza a puberdade normal, com a mesma progressão do desenvolvimento puberal, iniciando com o aumento da velocidade de crescimento e telarca, acompanhada ao avanço da idade óssea, seguido de pubarca e, finalmente menarca. Por outro lado, a PPP é resultante de secreção autônoma de esteroides sexuais produzidos pelas gônadas ou pelas suprarrenais, ou ainda, por exposição a esteroides sexuais exógenos, independentemente do eixo HHG. A PP também pode ser dividida em isossexual, concordante ao sexo da criança, ou heterossexual, discordante ao sexo, onde ocorre virilização das meninas (VILAR, 2020).

Além da puberdade precoce, existem as variantes benignas do desenvolvimento puberal precoce: A telarca precoce isolada (TPI), a pubarca precoce isolada (PPI) e o sangramento vaginal precoce isolado. Tais variações são descritas pelo aparecimento isolado e precoce dos caracteres sexuais secundários, sem a ativação prematura do eixo gonadotrófico e na ausência de outros indícios de desenvolvimento puberal. A TPI evidencia aumento unilateral ou bilateral do tecido mamário nas meninas menores de 8 anos de idade, podendo haver regressão espontânea. Já a PPI representa o aparecimento isolado dos pelos pubianos e/ou axilar antes dos 8 anos de idade no sexo feminino. Esta variação associa-se à adrenarca precoce, período pré-puberal onde há elevação de andrógenos adrenais. O sangramento vaginal precoce isolado é acíclico, sem telarca ou pubarca, e pode ser resultante de hemangiomas intravaginais, vaginites ou possíveis traumatismos (SALES *et al.*, 2018; VILAR, 2020).

## ETIOLOGIAS

Na PPC, as etiologias podem ser categorizadas em: Sem ou com anormalidades do Sistema Nervoso Central (SNC) (**Tabela 20.1 e 20.2**, respectivamente), estas últimas também chamadas de orgânicas. A principal causa de PPC em meninas é a idiopática, a qual não há um fator causal conhecido da ativação do eixo gonadotrófico. Entretanto, com o avanço das técnicas de biologia molecular, causas genéticas têm sido identificadas em casos antes considerados idiopáticos. Entre elas, destacam-se as mutações ativadoras dos genes *KISS1* ou *KISS1R* e, mais recentemente, as mutações inativadoras nos genes *MKRN3* e *DLK1*. Atualmente, mutações no *MKRN3* representam o defeito genético mais comum associado a PPC, ocorrendo com uma frequência de cerca de 33-46% em ca-

sos familiares e até 10% dos casos esporádicos (VILAR, 2020; ALVES, 2019; VALADARES *et al.*, 2019; SIMON *et al.*, 2016).

Outras causas de PPC são: A exposição crônica a esteróides sexuais ocorrendo em virtude do tratamento tardio de PPP (por exemplo, hiperplasia adrenal congênita, testotoxicose, síndrome de McCune Albright) e os desreguladores endócrinos, como fitoestrógenos e pesticidas (diclorodifeniltricloreto) (**Tabela 20.1**). As alterações no SNC podem ser divididas entre congênitas ou adquiridas. Dentre as congênitas, o hamartoma hipotalâmico é a causa orgânica mais comum em ambos os sexos e caracteriza-se como uma malformação não neoplásica constituída de tecido hipotalâmico ectópico localizado na base do crânio. Outras causas de PPP incluem: Malformações congênitas (cistos aracnóides, hidrocefalia, neuro-hipófise ectópica), processos infecciosos, inflamatórios e traumáticos, além de neoplasias do SNC (gliomas, astrocitomas, germinomas) (**Tabela 20.2**) (VILAR, 2020).

**Tabela 20.1** Etiologias sem anormalidades no SNC

<b>Idiopática</b>	
<b>Secundária</b>	Exposição a esteroides sexuais Exposição a desreguladores endócrinos
<b>Causas genéticas</b>	Mutações inativadoras nos genes MKRN3; DLK1 Mutações ativadoras nos genes KISS1R e KISS1 Síndromes genéticas (síndrome de Temple, síndrome de Williams-Beuren, síndrome de Silver-Russel)

Fonte: Adaptado de Vilar, 2020.

**Tabela 20.2** Etiologias com anormalidades no SNC

<b>Congênitas</b>	Hamartoma hipotalâmico, cistos aracnóides, hidrocefalia, neurofibromatose tipo 1 ou glioma, toxoplasmose, rubéola
<b>Adquiridas</b>	Tumores hipotalâmicos, doenças granulomatosas ou infecciosas, processos inflamatórios, pós-insultos (radioterapia, traumatismo craniano, quimioterapia)

Fonte: Adaptado de Vilar, 2020.

A PPP é representada pela produção de hormônios sexuais resultante de fatores genéticos (Hiperplasia adrenal congênita, síndrome de McCune-Albright, mutação do gene DAX1, síndrome do excesso de aromatase), ou de fatores adquiridos (cistos ovarianos, tumores adrenais ou gonadais, hipotireoidismo primário e uso exógeno de esteróides sexuais). Também é possível classificá-la como iso ou heterossexual (**Tabela 20.3**), diferentemente da PPC, que é definitivamente isossexual (VILAR, 2020).

**Tabela 20.3** Causas de PPP isossexual e heterossexual no sexo feminino

<b>Isossexual</b>	Cistos ovarianos autônomos, tumor ovariano ou adrenal feminizante, iatrogênica, síndrome de McCune-Albright, síndrome do excesso de aromatase, hipotireoidismo primário
<b>Heterossexual</b>	Hiperplasia adrenal congênita, tumor ovariano ou adrenal virilizante, iatrogênica

Fonte: Adaptado de Vilar, 2020.



Dentre as causas genéticas de PPP, a hiperplasia adrenal congênita demonstra, em 90% dos casos, a deficiência da enzima 21-hidroxilase devido a mutações no gene CYP21A2, com sinais de virilização em meninas pré-púberes. Outra causa importante é a síndrome de McCune-Albright, causada pela mutação ativadora do gene GNAS e caracterizada por uma tríade clínica clássica: PPP isossexual, manchas café com leite e displasia óssea fibrosa poliossotótica. Na síndrome do excesso de aromatase, devido a mutações ativadoras do gene CYP19, ocorre uma alta conversão de andrógenos em estrógenos (VILAR, 2020; ALVES, 2019).

Em meninas há macromastia, aumento de fluxo menstrual, endometriose, aumento de velocidade de crescimento e avanço de idade óssea. Os tumores ovarianos e adrenais são causas raras de PPP nas meninas. Entre estes, o mais comum são os tumores de células da granulosa, que podem se associar ao sangramento vaginal em 70% dos casos. Raramente, os tumores adrenais ocorrem na fase da infância e as meninas pré-púberes podem apresentar clitoromegalia e pelos pubianos. A depender do hormônio secretado, as meninas podem apresentar PP isossexual, por aumento dos estrógenos, ou heterossexual, pela elevação dos andrógenos (EUGSTER, 2019; SALES *et al.*, 2018).

Outra causa incomum corresponde aos cistos ovarianos autônomos secretores de estrógenos, principalmente o estradiol, os quais podem causar telarca, sangramento vaginal e dor abdominal. Se houver rompimento destes, podem evoluir para abdome agudo cirúrgico. Ademais, vale destacar a relação do hipotireoidismo primário e a puberdade precoce, conhecida como síndrome de Van Wyk-Grumbach. Esta síndrome é causada pela elevação de TSH, a qual

estimula os receptores de FSH e manifesta (além da sintomatologia do hipotireoidismo primário) telarca precoce, galactorreia e hemorragia vaginal frequente (ALVES, 2019; SALES *et al.*, 2018).

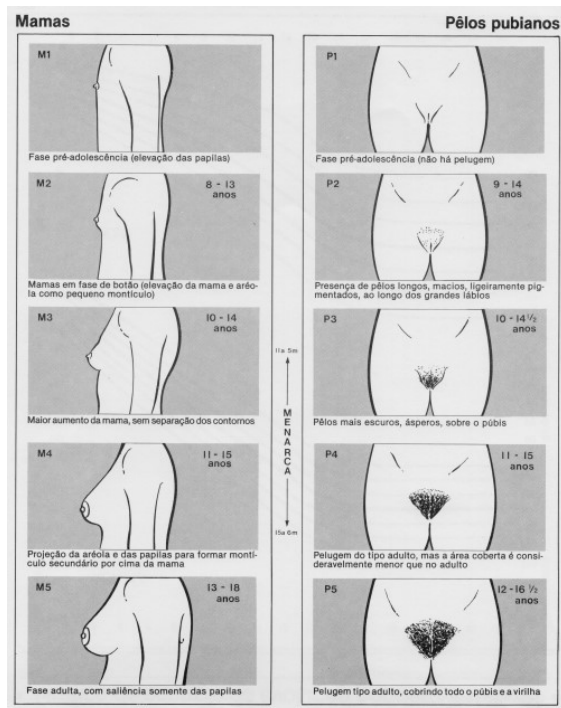
A exposição exógena aos esteroides sexuais tem grande potencial de causar efeitos nas funções do sistema endócrino, reforçando a importância de uma avaliação clínica detalhada incluindo história familiar e pessoal da criança. Dentre os principais exemplos de desreguladores endócrinos estão: DDT (diclorodifeniltricloroetano), ftalatos, medicamentos à base de estrógenos e cosméticos de uso diário (EUGSTER, 2019; ALVES, 2019).

## ABORDAGEM DIAGNÓSTICA

No contexto da avaliação clínica, é fundamental a obtenção da história pessoal e familiar detalhada, destacando-se informações como: Idade do surgimento e ritmo de avanço dos caracteres puberais, episódios de sangramento vaginal, exposição à esteróides sexuais, evidências de disfunção no SNC, velocidade de crescimento e história familiar de puberdade precoce (VILAR, 2020).

O exame físico inclui a análise dos caracteres sexuais secundários, de acordo com o estadiamento de Marshall e Tanner (representando a **Figura 20.1**), como inspeção e palpação dos brotos mamários e aparecimento de pelos pubianos. Outros achados devem ser registrados, como acne, oleosidade excessiva da pele e do cabelo, pelos axilares e odor corporal. Também são fundamentais as informações de peso, altura, avaliação da idade estatural, por meio de tabelas adequadas para o cálculo do desvio padrão (DP) da altura e do índice de massa corporal (IMC) (VILAR, 2020).

**Figura 20.1** Estágios de 1 a 5 dos critérios de estadia-  
mento de Marshall e Tanner nas meninas



Fonte: Sociedade Brasileira de Pediatria

Em relação ao diagnóstico bioquímico, inicialmente, são solicitadas dosagens basais de LH, FSH e estradiol que podem estar normais (pré-púbere) ou elevados (púbere) e têm valor variável no diagnóstico. O padrão-ouro é a dosagem de basal ou após estímulo com análogo GnRH das gonadotrofinas, em especial o LH, a qual que se encontra em níveis puberais na PPC e suprimida na PPP. Classicamente, o teste de estímulo é feito com a administração de 100 µg de GnRH de curta ação por via intravenosa e são coletadas amostras do LH e FSH nos tempos 0, 15, 30, 45 e 60 minutos ou a versão simplificada com dosagens 30 a 120 minutos após aplicação do análogo de GnRH. A dosagem basal de FSH apenas é relevante em casos onde ela se encontra suprimida indicando PPP. No sexo feminino, concentrações pré-púberes de estradiol não afastam o diagnóstico de PP, já concentrações elevadas de estradiol associadas a valores baixos de gonadotrofinas (FSH, LH)

sugerem PPP (HERCOWITZ & D'SOUZA-LI, 2021; VILAR, 2020).

Quanto à imaginologia, a radiografia de mãos e punhos torna possível a avaliação da idade óssea em ambos os sexos. Nas meninas, a ultrassonografia pélvica possibilita a visualização dimensional de útero e ovários, além de possibilitar a análise de cistos e processos neoplásicos no diagnóstico diferencial de puberdade precoce, sendo um volume ovariano > 1,5 cm<sup>3</sup> e/ou um comprimento uterino > 3,4 cm sugestivos de estímulo gonadotrófico (VILAR, 2020).

A avaliação anatômica do SNC, após a confirmação laboratorial de PPC, deve ser realizada preferencialmente pela RM da região hipotálamo- hipofisária para afastar causas orgânicas, principalmente os hamartomas hipotalâmicos. A RM torna-se essencial em todos os meninos com idade inferior a 9 anos e em meninas menores que 6 anos, em função da elevada possibilidade de lesões de SNC (VILAR, 2020).

## TRATAMENTO

O tratamento de escolha da PPC são os análogos do GnRH, que atuam na hipófise anterior reprimindo a progressão puberal de maneira competitiva, com o GnRH endógeno, promovendo regressão ou estabilização no desenvolvimento dos caracteres sexuais secundários e evitando o fechamento precoce das epífises ósseas (VILAR, 2020).

As indicações para realização do bloqueio puberal baseiam-se em parâmetros antropométricos e psicológicos, incluindo um potencial prejudicado de estatura final e alterações psicossociais, como distúrbios do comportamento, imaturidade emocional e retardo mental (VILAR, 2020).

Dentre os análogos do GnRH disponíveis, o acetato de leuprorrelina e a triptorrelina são os mais utilizados e geralmente bem tolerados, administrados por via intramuscular (IM) ou sub-

cutânea (SC), sendo a subcutânea preferida. As formas mais comuns de análogos de GnRH estão sumarizadas na **Tabela 20.4** (VILAR, 2020).

**Tabela 20.4** Características dos análogos de GnRH de ação prolongada

Características	Mensal	Trimestral	Implantes subdérmicos
Posologia	A cada 28 dias	A cada 90 dias	Anual/ bianual
Pico de concentração sérica	10-45 min	1 mês	1 mês
Início de ação	4 semanas	1 mês	1 mês
Vantagens	Eficácia e segurança comprovadas em estudos clínicos	Menor número de injeções e melhor adesão	Não há necessidade de injeções
Desvantagens	Dor local/ aderência subótima	Dor local	Requer procedimento cirúrgico para inserção e remoção

Fonte: Adaptado de Vilar, 2020.

Os efeitos colaterais são similares independentemente da forma de apresentação, entres eles, destacam-se: Reações alérgicas locais, dor no local de aplicação, cefaleia, sangramento vaginal após a 1ª dose, náuseas e sintomas vasomotores. A reação alérgica local constitui um efeito de particular importância, podendo ser acompanhada de reações que levam a prejuízo na absorção e falha na supressão hormonal. A conduta frente a esse efeito adverso pode incluir desde o uso de anti-histamínicos, dessensibilização ao análogo (doses baixas e crescentes), até substituição do análogo por uma terapia alternativa, como acetato de ciproterona ou medroxiprogesterona (VILAR, 2020).

O monitoramento do tratamento com os análogos de GnRH baseia-se na avaliação clínica trimestral, constituída de exame físico e verificação do estadiamento puberal, avaliação antropométrica, cálculo da velocidade de crescimento (VC) e exame do local de aplicação da medicação. No exame físico, são parâmetros de bom controle a estabilização ou regressão das características sexuais

secundárias, a diminuição da VC e a melhora da previsão de estatura final. A idade óssea deve ser solicitada anualmente nos casos com bom controle clínico e hormonal ou, semestralmente, nos casos que sugerirem controle inadequado (VILAR, 2020).

Do ponto de vista laboratorial, o melhor parâmetro para avaliação do bloqueio puberal é a obtenção da dosagem de LH após estímulo com GnRH de ação curta ou aGnRH. Um pico de LH < 5,0 U/l, medido por químio ou eletroquimio-luminescência, indica um bom controle hormonal (VILAR, 2020).

A suspensão do tratamento se baseia em critérios como: Idade cronológica e adequação psicossocial do paciente. A idade óssea entre 12 e 12,5 anos nas meninas e entre 13 e 13,5 anos nos meninos indica um melhor momento de suspensão com o objetivo de alcançar uma estatura final normal, dentro do potencial genético (VILAR, 2020).

Nos casos de PPP, o tratamento clínico é composto pela administração de bloqueadores

da síntese ou ação dos esteróides sexuais. As opções terapêuticas disponíveis são: Antiandrogênicos (espironolactona e acetato de ciproterona), agentes progestacionais, derivados imidazólicos (cetoconazol), moduladores seletivos

do receptor de estrogênio (tamoxifeno) e inibidores da aromatase (anastrozol e letrozol). A escolha da terapia utilizada dependerá da etiologia da PPP (VILAR, 2020).



## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- ALVES, C.A.D. Endocrinologia pediátrica. Barueri: Manole, 2019. E-book. ISBN 9788520458020.
- EUGSTER, E.A. Update on precocious puberty in girls. *Journal of Pediatric and Adolescent Gynecology*, p. 455-459. 2019.
- FERNANDES, C.E. & POMPEI, L.M. Endocrinologia Feminina. Barueri, SP: Manole, 2016.
- GONZÁLEZ, E.R. Para a puberdade que chega cedo demais, um novo tratamento altamente eficaz. *JAMA*, v. 248, n. 10, p. 1149-51, 1982.
- HARRINGTON, J. & PALMERT, M.R. Definition, etiology, and evaluation of precocious puberty. Up To Date, Section Editors: Peter J. Snyder, MD, 2020.
- HERCOWITZ, A. & D'SOUZA-LI, L. Importância da detecção e acompanhamento pelo pediatra. In: FALCÃO, M.C. Boletim da Sociedade de Pediatria de São Paulo. v. 6, n. 4, p., 2021.
- LATRONICO, A.C. *et al.* Causes, diagnosis, and treatment of central precocious puberty. *The Lancet Diabetes & Endocrinology*, v. 4, n. 3, p. 265-274, 2016.
- PARTSCH, C.J. & SIPPEL, W.G. Patogênese e epidemiologia da puberdade precoce. Efeitos dos estrogênios exógenos. *Human Reproduction Update*, v. 7, p. 292–302, 2001.
- SALES, P. *et al.* O essencial em endocrinologia. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2018. ISBN 978-85-277-2951-2.
- SBP. Sociedade Brasileira de Pediatria. Desenvolvimento Puberal de Tanner. Disponível em: <https://www.sbp.com.br/departamentos/endocrinologia/desenvolvimento-puberal-de-tanner/>. Acesso em: 28 nov. 2022.
- SIMON, D. *et al.* Mutations in the maternally imprinted gene MKRN3 are common in familial central precocious puberty. *European Journal of Endocrinology*, v. 174, n. 1, p. 1-8, 2016.
- SORIANO-GUILLÉN, L. *et al.* Puberdade precoce central em crianças residentes na Espanha: Incidência, prevalência e influência da adoção e imigração. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, v. 95, n. 9, p. 4305-13, 2010.
- TEILMANN, G. *et al.* Prevalência e incidência de desenvolvimento puberal precoce na Dinamarca: Um estudo epidemiológico baseado em registros nacionais. *Pediatria*, v. 116, n. 6, p. 1323-8, 2005.
- VALADARES, L.P. *et al.* MKRN3 mutations in central precocious puberty: A systematic review and meta-Analysis. *Journal of the Endocrine Society*, v. 3, n. 5, p. 979-995, 2019.
- VILAR, L. Endocrinologia Clínica. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2020. E-book. ISBN 9788527737180.