

Edição XXI

Capítulo
1

Ginecologia e Obstetrícia

PUBERDADE PRECOCE: UMA REVISÃO INTEGRATIVA SOBRE ASPECTOS ETIOLÓGICOS, DIAGNÓSTICOS E TERAPÊUTICA

LUIZ GUILHERME GONÇALVES DA SILVA JUNIOR¹
TAYNARA MARIA GOMES DOS SANTOS¹
MARIANA SANTOS CARVALHO²
KAUANNA STEIN DE OLIVEIRA¹

1. Discente - Graduação em Medicina da Pontifícia Universidade Católica de Minas Gerais - Campus Poços de Caldas.
2. Discente – Graduada em Medicina, residente de pediatria na Santa Casa de Misericórdia de Poços de Caldas.

Palavras-Chaves: Puberdade Precoce; Puberdade Precoce Central; GnRH Agonist

INTRODUÇÃO

A puberdade é o processo biológico que marca a transição entre a infância e a vida adulta, caracterizando-se pela maturação das gônadas, pelo desenvolvimento das características sexuais secundárias e pela aquisição da capacidade reprodutiva. Esse fenômeno é regulado pela ativação progressiva do eixo hipotálamo-hipófise-gonadal (HPG), responsável pela secreção pulsátil de gonadotrofinas, o hormônio luteinizante (LH) e o hormônio folículo-estimulante (FSH), que estimulam as gônadas a produzir esteroides sexuais. O início e a progressão da puberdade são influenciados por múltiplos fatores genéticos, nutricionais, metabólicos e ambientais (SOCIEDADE BRASILEIRA DE PEDIATRIA, 2023).

O desenvolvimento puberal é um processo biológico complexo que envolve a interação de fatores hormonais, genéticos e ambientais. Compreender seus mecanismos é essencial para identificar e manejar situações em que a puberdade ocorre de forma antecipada. O HPG é biologicamente ativo durante o período intrauterino e apresenta uma breve reativação na infância. Nesse estágio, observa-se a produção de níveis hormonais semelhantes aos encontrados no início e meio da puberdade, embora sem efeito periférico significativo. Nos meninos, a concentração de gonadotrofinas diminui para níveis pré-púberes por volta dos seis a nove meses de idade, enquanto nas meninas, o hormônio luteinizante (LH) atinge níveis pré-púberes nesse mesmo período, embora o FSH possa permanecer elevado até o segundo ano de vida. Após a fase neonatal, ocorre uma supressão fisiológica ativa do eixo HPG até o início da puberdade, quando há reativação do sistema com secreção pulsátil de gonadotrofinas, estimulando as gônadas a produzirem hormônios sexuais (SORIANO-GUILLEN & ARGENTE *et al.*, 2019).

Os estágios do desenvolvimento puberal normal foram inicialmente caracterizados por Marshall e Tanner em 1969 e 1970, por meio das classificações de maturidade sexual, conhecidas como “estágios de Tanner”. Segundo esses estudos, o primeiro sinal da puberdade nas meninas é o desenvolvimento mamário (telarca), com idade média de 11 anos, seguido pelo surgimento de pelos pubianos (pubarca) e, posteriormente, pela menarca. Nos meninos, o primeiro indicativo da puberdade é o aumento do volume testicular, em média aos 11,5 anos, seguido pelo crescimento peniano e aparecimento dos pelos pubianos (MARSHALL & TANNER *et al.*, 1970).

A puberdade precoce (PP) é definida como o aparecimento de características sexuais secundárias antes dos 8 anos de idade em meninas e antes dos 9 anos de idade em meninos. A PP se classifica em dois grupos: puberdade precoce central (PPC) e periférica (PPP). A PPC, também chamada de puberdade precoce verdadeira ou dependente de gonadotrofina, ocorre pela ativação prematura do HPG, resultando em um desenvolvimento puberal com sequência fisiológica normal, porém iniciado de forma antecipada. As crianças acometidas apresentam crescimento acelerado, idade óssea avançada e níveis elevados de LH e FSH, sendo a causa orgânica mais comum em meninos do que em meninas. Já a PPP, ou independente de gonadotrofina, decorre da produção excessiva de hormônios sexuais por gônadas, glândulas suprarrenais, fontes exógenas ou tumores produtores de hormônios sexuais, como os de células germinativas. Essa forma pode manifestar-se de maneira compatível com o sexo biológico da criança ou apresentar sinais de virilização em meninas e feminização em meninos (MAIONE *et al.*, 2021).

O diagnóstico diferencial entre PPC e PPP é fundamental para o manejo clínico adequado

e baseia-se na avaliação clínica, exames laboratoriais (dosagens hormonais basais e pós-estímulo com GnRH), idade óssea e métodos de imagem, como ultrassonografia pélvica ou ressonância magnética cerebral (MAIONE *et al.*, 2021).

O reconhecimento precoce da puberdade antecipada e a compreensão de seus mecanismos fisiopatológicos permitem o estabelecimento de estratégias terapêuticas que visam não apenas preservar o potencial de crescimento, mas também minimizar os impactos psicossociais e emocionais. Além disso, compreender as etiologias emergentes e a influência de fatores ambientais, como obesidade infantil e exposição a desreguladores endócrinos, é essencial para o aprimoramento das condutas médicas e para o desenvolvimento de políticas de saúde pública (ZHOU *et al.*, 2022).

O estudo tem como objetivo sintetizar e integrar as evidências mais recentes referentes à fisiopatologia, às etiologias, aos métodos diagnósticos e às abordagens terapêuticas da PP, destacando os resultados clínicos e avanços no manejo da condição.

Para subsidiar a elaboração deste capítulo, foi realizada uma busca integrativa na literatura recente, com base nas principais bases científicas, incluindo PubMed, Scopus, SciELO e Embase, priorizando estudos publicados entre 2019 e 2025, disponíveis em inglês e português.

Realizou-se uma revisão integrativa da literatura, seguindo as recomendações dos critérios do PRISMA 2020 (*Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses*), com o objetivo de assegurar transparência, rigor e reprodutibilidade no processo de seleção e análise dos estudos. A busca foi conduzida nas bases PubMed/PMC, Scopus, SciELO e Embase, além de repositórios institucionais relevantes, como os da Sociedade Brasileira de Pediatria (SBP) e do Protocolo Clínico e Diretrizes

Terapêuticas do Ministério da Saúde (PCDT/SUS).

Os descritores utilizados foram: *precocious puberty*, *central precocious puberty*, *GnRH agonist*, *diagnosis* e *treatment*. Foram considerados elegíveis estudos originais, revisões sistemáticas, meta-análises, coortes e ensaios clínicos envolvendo população pediátrica com diagnóstico de PPC ou PPP. Excluíram-se editoriais, cartas ao editor, opiniões de especialistas e relatos de caso isolados, bem como estudos que abordassem exclusivamente populações adultas, modelos animais ou desfechos não relacionados à etiologia, diagnóstico ou tratamento da PP.

A triagem foi realizada em duas etapas independentes: leitura de títulos e resumos, para exclusão de estudos não pertinentes e leitura completa dos textos potencialmente elegíveis, a fim de confirmar sua adequação aos critérios de inclusão.

Após a triagem e a aplicação dos critérios de elegibilidade, nove artigos atenderam plenamente aos critérios de inclusão e foram selecionados para a extração e síntese dos dados. A extração dos dados foi conduzida segundo o *Matrix Method* (GARRARD, 2017), que permite sistematizar e comparar de forma estruturada as informações dos estudos incluídos. As variáveis extraídas contemplaram: autor/ano de publicação, tipo de estudo, população analisada, intervenções, principais achados fisiopatológicos, biomarcadores genéticos ou epigenéticos, estratégias diagnósticas, abordagens terapêuticas e resultados clínicos.

Fisiopatologia e etiologia

A PP é caracterizada pelo início prematuro da maturação sexual, com manifestações clínicas antes dos 8 anos em meninas e antes dos 9 anos em meninos. A etiologia da PP pode ser dividida em duas categorias principais:

A PPC resulta da ativação prematura do HPG, levando à secreção aumentada de gonadotrofinas (LH e FSH) e hormônios sexuais. A maioria dos casos em meninas é idiopática (aproximadamente 80–90%), enquanto em meninos há maior probabilidade de etiologia orgânica, como lesões hipotalâmicas ou hipofisárias. Variantes genéticas, como mutações nos genes MKRN3 e KISS1/KISS1R, têm sido associadas a formas familiares de PPC. PPP se caracteriza-se pela produção autônoma de esteroides sexuais por tumores gonadais ou adrenal, hiperplasia adrenal congênita ou exposição exógena a hormônios ou disruptores endócrinos. A identificação da causa subjacente é essencial para o manejo adequado (KHOMSAK SRILANCHAKON *et al.*, 2025).

Diagnóstico

O diagnóstico da PP requer uma abordagem clínica abrangente, que combina avaliação física detalhada, exames laboratoriais e de imagem. Inicialmente, realiza-se o estadiamento puberal utilizando os estágios de Tanner, que permite identificar o grau de desenvolvimento das características sexuais secundárias. O monitoramento da curva de crescimento também é fundamental, permitindo detectar aceleração do crescimento estatural. A determinação da idade óssea, geralmente por meio de radiografia do punho, auxilia na avaliação do avanço esquelético em relação à idade cronológica. Complementarmente, são solicitadas dosagens hormonais, incluindo LH, FSH e estradiol ou testosterona, para investigar a ativação do HPG (KIM *et al.*, 2023).

A dosagem basal e estimulada de LH, FSH, estradiol (em meninas) e testosterona (em meninos) é essencial para distinguir formas centrais de periféricas. O teste de estímulo com o hormônio liberador de gonadotrofina (GnRH)

permanece o padrão diagnóstico, embora estudos recentes avaliem a utilidade de ensaios ultrasensíveis de LH basal para reduzir sua necessidade (KIM *et al.*, 2023).

Em casos selecionados, como em meninos, início muito precoce ou presença de sinais neurológicos, pode ser indicado o teste de estímulo com GnRH e a realização de ressonância magnética de encéfalo, a fim de identificar causas orgânicas subjacentes. Diretrizes nacionais e internacionais fornecem recomendações específicas sobre quais pacientes devem ser submetidos à neuroimagem, garantindo uma avaliação diagnóstica precisa e individualizada (JIN *et al.*, 2025).

A ressonância magnética de encéfalo é indicada em todos os meninos e em meninas com início puberal muito precoce (<6 anos), progressão rápida ou sinais neurológicos, conforme recomendações da Sociedade Brasileira de Pediatria (SOCIEDADE BRASILEIRA DE PEDIATRIA, 2024) e do Protocolo Clínico e Diretriz Terapêutica do SUS (BRASIL, 2024).

Tratamento e desfechos

O tratamento da PPC visa retardar a progressão puberal e preservar o potencial de crescimento. Os análogos de GnRH (GnRHa) são considerados o padrão-ouro para PPC progressiva. Meta-análises recentes demonstram benefício na desaceleração da maturação óssea e preservação da estatura final, embora a magnitude do ganho varie conforme a idade de início e o avanço ósseo pré-tratamento. Estudos recentes avaliam diferentes dosagens (baixas vs altas) e formulações (mensal vs trimestral), mostrando eficácia e perfil de segurança favoráveis. No entanto, persistem dúvidas sobre os efeitos metabólicos de longo prazo e o impacto psicológico do tratamento (ONG *et al.*, 2025).

O manejo multidisciplinar, envolvendo pediatras, endocrinologistas, nutricionistas e psi-

cólogos, é enfatizado em todas as diretrizes recentes (SOCIEDADE BRASILEIRA DE PEDIATRIA, 20224; KIM *et al.*, 2023), garantindo acompanhamento global do desenvolvimento físico e emocional.

Avanços recentes

Evidências emergentes indicam que genes reguladores, como MKRN3, e alterações epigenéticas, como modificações no metiloma, desempenham papéis significativos na etiologia idiopática da PPC. Essas descobertas oferecem novas perspectivas para triagem genética em casos familiares e podem contribuir para a compreensão dos mecanismos subjacentes à doença (KYTHREOTIS *et al.*, 2025).

Além disso, estudos recentes sugerem que a pandemia de COVID-19 foi associada a um aumento nos relatos de casos e encaminhamentos por PP, possivelmente devido a alterações comportamentais, ganho de peso e estresse. Essa observação destaca a necessidade de investigação prospectiva para compreender melhor os fatores que influenciam o início precoce da puberdade (ITANI *et al.*, 2022).

A revisão integrativa confirma que a PPC e a PPP possuem mecanismos patogênicos distintos e exigem abordagens diagnósticas diferenciadas. Em PPC idiopática, a identificação de mutações em MKRN3 reforça o papel genético e justifica investigação genética em casos familiares ou recorrentes; contudo, a testagem genética não é rotineira para todos os casos e deve ser ponderada por custo/benefício (VALADARES *et al.*, 2019).

O tratamento com GnRHa é sólido quanto ao controle da progressão puberal e preservação da estatura em muitos cenários, porém a heterogeneidade das populações estudadas (idade ao início, avanço ósseo, índices de obesidade) faz com que o efeito sobre a altura adulta seja vari-

ável — estudos recentes sugerem maiores ganhos quando o tratamento é instituído mais precocemente e antes de maturação óssea avançada. Há também debate contínuo sobre efeitos no IMC: meta-análises apontam para aumento transitório do IMC-SDS durante terapia em alguns subgrupos, mas sem evidência consistente de efeito prolongado na vida adulta (JIN *et al.*, 2025).

A questão das doses (baixas ou altas) e das formulações (mensal ou trimestral) vem sendo esclarecida: evidências emergentes indicam que regimes com doses menores podem reduzir efeitos adversos e custos sem perda de eficácia, mas decisões devem ser individualizadas. Além disso, lacunas persistem em relação a: desfechos psicológicos a longo prazo; fertilidade e função gonadal adulta; impacto em meninos (sub-representados nos estudos); e interação entre fatores ambientais (obesidade, disruptores) e predisposição genética. A observação de aumento de casos/encaminhamentos após a pandemia sugere influência de fatores ambientais comportamentais, necessitando estudos prospectivos (PROSPERI & CHIARELLI, 2023).

Perspectivas e desafios no manejo da puberdade precoce

A PP representa uma condição multifatorial que reflete a interação entre predisposição genética, fatores ambientais e alterações neuroendócrinas complexas. Os avanços recentes na genética molecular, especialmente as descobertas de mutações em genes como MKRN3 e KISS1/KISS1R, ampliaram significativamente a compreensão da etiologia da PPC, destacando o papel de mecanismos epigenéticos e da herança familiar na ativação prematura do HPG (MUSAYEVA *et al.*, 2025).

As evidências atuais reforçam que a avaliação diagnóstica deve ser multidimensional, combinando história clínica, exame físico, ida-

de óssea e dosagens hormonais, com uso criterioso de exames de imagem, especialmente a ressonância magnética para descartar causas orgânicas (KIM *et al.*, 2023; SOCIEDADE BRASILEIRA DE PEDIATRIA, 2024).

O tratamento com análogos de GnRH (GnRHa) permanece o padrão-ouro, demonstrando eficácia na desaceleração da maturação óssea e na preservação da estatura final, embora o impacto absoluto varie conforme o momento da intervenção e as características do paciente (JIN *et al.*, 2025; LUO *et al.*, 2025). Novas formulações e regimes de dose têm se mostrado eficazes e seguras, representando avanços na individualização terapêutica. Ainda assim, persistem lacunas sobre os efeitos metabólicos e psicossociais de longo prazo, além de possíveis influências na fertilidade futura (ONG *et al.*, 2025).

Além disso, estudos recentes levantam a hipótese de que mudanças comportamentais e ambientais durante a pandemia de COVID-19

possam ter contribuído para o aumento na incidência e encaminhamentos por puberdade precoce, possivelmente mediadas por fatores como ganho de peso, sedentarismo e estresse psicossocial (ITANI *et al.*, 2022). Essa observação ressalta a necessidade de pesquisas longitudinais que relacionam determinantes ambientais, exposição a perturbadores endócrinos e predisposição genética.

Diante disso, a revisão integrativa evidencia que a PP demanda uma abordagem clínica e científica integrada, que combine os avanços genéticos, endocrinológicos e psicossociais. Investimentos em rastreamento genético direcionado, na padronização de protocolos diagnósticos e no acompanhamento longitudinal multidisciplinar são fundamentais para aprimorar o manejo clínico e minimizar as repercussões físicas, emocionais e sociais dessa condição. Assim, é essencial que a criança e seus familiares recebam orientações e intervenções adequadas, prevenindo, ao máximo, prejuízos ao desenvolvimento infantil.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

BRASIL. Ministério da Saúde. Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas: Puberdade Precoce. Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e Complexo da Saúde. Brasília, DF: Ministério da Saúde, 2024.

ITANI, A. *et al.* Increased incidence of precocious puberty in girls during COVID-19 pandemic: early indicator of the upcoming childhood metabolic syndrome pandemic? *Global Pediatric Health*, v. 9, jan. 2022.

JIN, P. *et al.* Efficacy and safety of different doses of gonadotropin-releasing hormone analogues in the treatment of precocious puberty in children: a systematic review and meta-analysis. *Translational Pediatrics*, v. 14, n. 1, p. 92–103, jan. 2025.

KHOMSAK, S. *et al.* Precocious puberty: a comprehensive review of diagnosis and clinical presentation, etiology, and treatment. *Asian Biomedicine*, v. 19, n. 2, p. 69–77, abr. 2025.

KYTHREOTIS, A.K. *et al.* The interplay between body weight and the onset of puberty. *Children*, v. 12, n. 6, p. 679, maio 2025.

LUO, X. *et al.* Long-term efficacy and safety of gonadotropin-releasing hormone analog treatment in children with idiopathic central precocious puberty: a systematic review and meta-analysis. *Clinical Endocrinology (Oxford)*, v. 94, n. 5, p. 786–796, maio 2021.

MAIONE, L.S. *et al.* Puberty: epigenetic and transcriptional regulation of hypothalamic gonadotropin-releasing hormone neurons. *Frontiers in Neuroendocrinology*, v. 62, p. 100915, mar. 2021.

MARSHALL, W.A. & TANNER, J.M. Variations in the pattern of pubertal changes in boys. *Archives of Disease in Childhood*, v. 45, n. 239, p. 13–23, fev. 1970.

MUSAYEVA, A.K. & AMIROVA, M.F. Genetic, neuropeptidergic, and cardiometabolic interplay in female central precocious puberty. *Cardiovascular Endocrinology & Metabolism*, v. 14, n. 3, e00343, ago. 2025.

ONG, N.Y. *et al.* Systematic review on the increase in body mass index percentiles in girls with central precocious puberty receiving gonadotropin-releasing hormone analogues. *Acta Paediatrica*, v. 114, n. 9, p. 2160–2181, 23 maio 2025.

PROSPERI, C. & CHIARELLI, F. Central precocious puberty and environment: exploring the triggers of early puberty. *Frontiers in Pediatrics*, v. 11, p. 1175143, 2023.

SOCIEDADE BRASILEIRA DE PEDIATRIA. Puberdade Precoce: Diagnóstico e Tratamento. Departamento Científico de Endocrinologia. São Paulo, 2023.

SOCIEDADE BRASILEIRA DE PEDIATRIA. Recomendações para abordagem da puberdade precoce. Departamento Científico de Endocrinologia. São Paulo, 2024.

SORIANO-GUILLÉN, L. & ARGENTE, J. Central precocious puberty, functional and tumor-related. *Best Practice & Research Clinical Endocrinology & Metabolism*, v. 33, n. 3, p. 101262, jun. 2019.

SU JIN, K. *et al.* 2022 clinical practice guidelines for central precocious puberty of Korean children and adolescents. *Annals of Pediatric Endocrinology & Metabolism*, v. 28, n. 3, p. 168–177, set. 2023.

VALADARES, L.P. *et al.* MKRN3 mutations in central precocious puberty: a systematic review and meta-analysis. *Journal of Endocrinology Investigation*, v. 42, n. 11, p. 1277–1289, 2019.

ZHOU, X. *et al.* Overweight/obesity in childhood and the risk of early puberty: a systematic review and meta-analysis. *Frontiers in Endocrinology*, v. 10, p. 795596, 3 jun. 2022.