

## Puberdade precoce e tardia: revisão de literatura

### Early and late puberty: literature review

## Pubertad precoz y tardía: revisión de la literatura

DOI:10.34119/bjhrv7n3-325

Submitted: May 07<sup>th</sup>, 2024

Approved: May 28<sup>th</sup>, 2024

#### **Daniele Bianca Reis Gomes**

Graduanda em Medicina

Instituição: Universidade Federal de Roraima

Endereço: Boa Vista, Roraima, Brasil

E-mail: danielbiankrgms123@gmail.com

#### **Luna Barreiro Nunes**

Graduanda em Medicina

Instituição: Universidade Federal de Roraima

Endereço: Boa Vista, Roraima, Brasil

E-mail: lunanunes.med@gmail.com

#### **Arthur Pereira Bárcena Veras**

Graduando em Medicina

Instituição: Universidade Federal de Roraima

Endereço: Boa Vista, Roraima, Brasil

E-mail: arthurbarcenaveras@gmail.com

#### **Larissa Costa Frazão**

Graduanda em Medicina

Instituição: Universidade Federal de Roraima

Endereço: Boa Vista, Roraima, Brasil

E-mail: larissacostafraza@gmail.com

#### **Josvaldo da Silva Viana Júnior**

Graduando em Medicina

Instituição: Universidade Federal de Roraima

Endereço: Boa Vista, Roraima, Brasil

E-mail: josvaldodasilva@outlook.com

#### **Laura Caria Martins Santos**

Graduanda em Medicina

Instituição: Universidade Nilton Lins

Endereço: Manaus, Amazonas, Brasil

E-mail: lauracaria20044@gmail.com

**Valdinei Lucas Wottrich**

Graduando em Medicina  
Instituição: Universidade Federal de Roraima  
Endereço: Boa Vista, Roraima, Brasil  
E-mail: valdineiwothrich.vw@gmail.com

**Amanda Maria de Albuquerque Cunha**

Graduanda em Medicina  
Instituição: Universidade Federal de Roraima  
Endereço: Boa Vista, Roraima, Brasil  
E-mail: amandamaria.med@gmail.com

**Deoclecio Diogo de Araújo Neto**

Graduando em Medicina  
Instituição: Universidade Federal de Roraima  
Endereço: Boa Vista, Roraima, Brasil  
E-mail: zanunciiod@gmail.com

**Marco Tulio Soares Menezes**

Graduando em Medicina  
Instituição: Universidade Federal de Roraima  
Endereço: Boa Vista, Roraima, Brasil  
E-mail: mtsoares\_@hotmail.com

**Larissa Vitória Bizerril Sá da Silva**

Graduanda em Medicina  
Instituição: Universidade Federal de Roraima  
Endereço: Boa Vista, Roraima, Brasil  
E-mail: larissabizerril18@gmail.com

**Fabiana Nakashima**

Doutora em Ciências da Saúde  
Instituição: Universidade Federal de Roraima  
Endereço: Boa Vista, Roraima, Brasil  
E-mail: fabiana.nakashima@ufr.br

**Gabrielle Mendes Lima**

Doutora em Ciências da Saúde  
Instituição: Universidade Federal de Roraima  
Endereço: Boa Vista, Roraima, Brasil  
E-mail: gabrielle.lima@ufr.br

**RESUMO**

Introdução: A puberdade é o processo de maturação que ocorre na adolescência, marcado por transformações físicas, cognitivas e psicológicas, que podem se manifestar de forma precoce ou tardia, mediante fatores de risco, sendo necessário o acompanhamento e tratamento adequados. Objetivos: Realizar uma revisão da literatura sobre puberdade precoce e tardia, com enfoque nas etiologias, fatores de risco, diagnósticos e tratamentos. Métodos: Este é um estudo observacional retrospectivo da literatura a partir de artigos publicados no Pubmed. Resultados: Foram analisados 18.947 artigos, sendo 13.241 sobre puberdade precoce e 5.706 sobre

puberdade tardia. Com os critérios de exclusão, restaram 22 artigos acerca de puberdade precoce e 12 sobre puberdade tardia. A seleção de títulos excluiu 8 artigos de puberdade precoce e 2 de puberdade tardia. Após leitura e análise, 2 artigos foram excluídos e restaram 15 que compuseram a revisão, a partir da qual foi feita a síntese de dados. Conclusão: O estudo mostrou que ainda é necessário estudar melhor as diversas causas de alterações do tempo da puberdade, assim como buscar novos métodos de diagnóstico e tratamento para melhorar a qualidade de vida desses pacientes.

**Palavras-chave:** puberdade precoce, puberdade tardia, fatores de risco.

### ABSTRACT

**Introduction:** Puberty is the maturation process that occurs in adolescence, marked by physical, cognitive and psychological transformations, which may manifest early or late, due to risk factors, requiring adequate monitoring. **Objective:** Conduct a literature review on precocious and delayed puberty, focusing on etiologies, risk factors, diagnoses and treatments. **Methods:** This is a retrospective observational study of the literature based on articles published in Pubmed. **Results:** A total of 18,947 articles were analyzed, 13,241 on precocious puberty and 5,706 on delayed puberty. With the exclusion criteria, 22 articles about precocious puberty and 12 about late puberty remained. Title selection excluded 8 articles on precocious puberty and 2 on delayed puberty. After reading and analysis, 2 articles were excluded, leaving 15 that made up the review, from which the synthesis of data was made. **Conclusion:** The study showed that it is still necessary to better study the different causes of alterations in the timing of puberty, as well as to seek new diagnostic and treatment methods to improve the quality of life of these patients.

**Keywords:** precocious puberty, delayed puberty, risk fator.

### RESUMEN

**Introducción:** La pubertad es el proceso de maduración que ocurre en la adolescencia, marcado por transformaciones físicas, cognitivas y psicológicas, que pueden manifestarse de manera temprana o tardía, debido a factores de riesgo, requiriendo un monitoreo adecuado. **Objetivo:** Realizar una revisión de la literatura sobre la pubertad precoz y tardía, enfocándose en etiologías, factores de riesgo, diagnósticos y tratamientos. **Métodos:** Se trata de un estudio observacional retrospectivo de la literatura basado en artículos publicados en Pubmed. **Resultados:** Se analizaron un total de 18,947 artículos, 13,241 sobre pubertad precoz y 5,706 sobre pubertad tardía. Con los criterios de exclusión, quedaron 22 artículos sobre pubertad precoz y 12 sobre pubertad tardía. La selección de títulos excluyó 8 artículos sobre pubertad precoz y 2 sobre pubertad tardía. Después de la lectura y el análisis, se excluyeron 2 artículos, quedando 15 que conformaron la revisión, de la cual se realizó la síntesis de datos. **Conclusión:** El estudio mostró que aún es necesario estudiar mejor las diferentes causas de las alteraciones en el momento de la pubertad, así como buscar nuevos métodos de diagnóstico y tratamiento para mejorar la calidad de vida de estos pacientes.

**Palabras clave:** pubertad precoz, pubertad tardía, factor de riesgo.

## 1 INTRODUÇÃO

A puberdade é o processo de maturação que ocorre durante a adolescência e inclui a aquisição de características sexuais secundárias, rápida maturação óssea e aceleração do crescimento. A puberdade precoce é comumente definida como a puberdade que começa antes dos 8 anos em meninas e 9 em meninos. A maioria dos casos de puberdade precoce em meninas é idiopática e os benefícios da identificação e tratamento precoces estão sujeitos a muitos debates. A puberdade precoce em meninos é menos comum, mas proporcionalmente muito mais propensa a ter uma causa séria, já em meninas é um processo que ocorre de modo muito mais recorrente. Por outro lado, o início da puberdade pode ser tardio - na última parte do intervalo normal previsto ou realmente atrasado - além desse intervalo. A idade mais tardia para começar é geralmente considerada como 13 anos em meninas e 14 anos em meninos. Também pode haver um atraso na conclusão da puberdade, 16 anos em meninas e 17 anos em meninos. Assim, o presente estudo buscou identificar, por meio de uma revisão bibliográfica, os principais fatores que influenciam e contribuem com o aparecimento da puberdade precoce ou tardia entre crianças e adolescentes.

## 2 MATERIAIS E MÉTODOS

Foram incluídos estudos de revisão sistemática que denotavam sobre os tempos da puberdade, mais especificamente a puberdade tardia e precoce, suas causas, consequências, meios de diagnóstico e tratamento. Não foram feitas restrições quanto ao local do estudo ou população analisada. Excluídos os estudos que não eram relevantes ou que não apresentavam o foco da temática relatada nos títulos ou nos resumos, assim como aqueles que não disponibilizavam o texto completo do artigo. Realizada busca na base de dados do Pubmed para artigos de revisão sistemática publicados nos últimos 5 anos. Os termos de busca utilizados foram relacionados com o tempo e com a puberdade (e.g., timing of, puberty, early, precocious, delayed). Então foram analisados os títulos e resumos, depois houve a leitura dos artigos para a decisão da inclusão.

### 3 RESULTADOS

#### 3.1 SELEÇÃO DO ESTUDO

A estratégia de pesquisa identificou no PubMed, 13.241 artigos potencialmente relevantes sobre puberdade precoce e 5.706 sobre puberdade tardia, totalizando 18.947 artigos. Após a aplicação dos critérios de exclusão, para puberdade precoce restaram 22 artigos e para tardia, 12 artigos. A seleção através dos títulos excluiu-se 8 artigos de puberdade precoce e 2 foram eliminados pelo resumo; na puberdade tardia, 7 foram eliminados pelo título e nenhum pelo resumo. Dessa forma, 17 artigos foram lidos e analisados na íntegra, com exclusão de 2 artigos por não contemplarem o foco do trabalho.

#### 3.2 CARACTERÍSTICAS DOS ESTUDOS INCLUÍDOS

Todos os estudos incluídos foram publicados entre 2018 e 2022. Entre esses 15 estudos, 4 foram conduzidos no Brasil, 4 na China, e 3 na Inglaterra, 2 em Taiwan, e 1 na Dinamarca, 1 na Espanha e 1 na Índia. Todos os artigos eram de revisão sistemática, sendo 12 também de meta-análise.

#### 3.3 SÍNTESE DE DADOS

##### 3.3.1 Fatores de Risco

###### 3.3.1.1 *Tabaco*

Não há fortes evidências sobre uma exposição pré-natal ou durante a infância pode influenciar na puberdade, contudo alguns estudos sugerem que isso altera a produção de hormônios sexuais e gonadotrofinas (Chen; 2018).

###### 3.3.1.2 *Nutrição*

Alto percentual de gordura influencia na puberdade, pois o tecido adiposo é uma fonte de estrogênio extragonadal; assim, como a ingestão de ácidos graxos poliinsaturados. Além disso, a proteína animal estimula liberação de fator de crescimento semelhante à insulina, que

resulta em síntese de hormônio liberador de gonadotropina. Então, este estudo relata que a nutrição impacta diretamente no risco de puberdade precoce (Nguyen *et al*; 2020). Por conseguinte, mostrou-se associação entre sobrepeso/obesidade e puberdade precoce nas meninas, e meninos são necessários estudos para afirmarem essa relação (Zhou *et al*; 2022). Além disso, um alto índice de massa corporal pode induzir mais rápido desenvolvimento mamária, que também é fator de risco para puberdade precoce (Eckert-Lind *et al*; 2020). Em outro estudo, sugeriu-se que a dieta rica em soja possa influenciar na puberdade, já que as substâncias presentes nesse alimento, como isoflavonas podem atuar nos receptores de estrogênios, contudo os resultados foram insuficientes e limitados (Oliveira *et al*; 2021).

### 3.3.1.3 Doenças

A Diabetes Mellitus Gestacional (DMG) é um fator de risco para puberdade precoce. No sexo feminino, a DMG pode estar relacionada com menarca precoce, mas as evidências são insuficientes. No sexo masculino, o aparecimento de pelos pubianos precocemente teve aumento de 74% (Subramanian *et al*; 2021). Em estudo, observou-se que a idade precoce da menarca significa um maior risco de desenvolvimento de diabetes tipo 2, isso se acentuando em indivíduos brancos; para homens, essa associação é a partir da idade da muda vocal; contudo, o estudo foi limitado e precisam de maiores evidências para fortalecer essa ligação de fatores (Cheng *et al*; 2020).

### 3.3.1.4 Nascimento precoce

Sem fortes associações (James *et al*; 2018).

### 3.3.1.5 Genética e hormônios

Mutações no gene MKRN3 podem aumentar a prevalência de puberdade precoce (Valadares *et al*; 2019). Além disso, os níveis altos de kisspeptina (KP) foram identificados em meninas com puberdade precoce (Cintra *et al*; 2020).

## 3.3.2 Diagnóstico

Na puberdade precoce, comparou-se a ultrassonografia pélvica com o teste de

estimulação do GnRH para confirmar o diagnóstico, e diversas alterações que podem ser identificadas no ultrassom foram analisadas como indicadoras de puberdade precoce, contudo é um estudo limitado (Nguyen *et al*; 2021). Na puberdade tardia, o diagnóstico inclui amostragem noturna de hormônio luteinizante (LH), resposta da testosterona à gonadotrofina coriônica humana, a estimulação por hormônio liberador de gonadotrofina, medição das gonadotrofinas urinárias e excreção urinária de FSH. Além disso, o nível sérico de inibina B evita injeções repetidas e o método de dosagem é simples (Gao *et al*; 2021).

### 3.3.3 Repercussão de distúrbios da puberdade

Alterações físicas e emocionais, adolescentes com puberdade precoce apresentam níveis mais elevados de ansiedade, problemas de regulação emocional, problemas de autoestima e tendência ao isolamento social (López-Miralles *et al*; 2022).

### 3.3.4 Tratamento

O medicamento análogo do hormônio liberador de gonadotrofina (GnRH) usado para tratar puberdade precoce central, durante acompanhamento de 3 anos, não levou a fortes efeitos colaterais. A idade da menarca foi 1 mais tarde nas meninas que realizaram esse tratamento e a fertilidade foi mantida (Luo *et al*; 2021). Na puberdade tardia, injeções de baixa dose de testosterona/oxandrolona e adesivos de etinilestradiol/estradiol têm sido testados, mas o Letrozol mostrou-se com potencial de induzir maturação do eixo hipotálamo-hipófise-gônada. Esse medicamento é comparável à testosterona e superior ao placebo na questão de melhorar a altura desses pacientes; e quanto à melhora do volume testicular e melhor impacto nos marcadores hormonais puberais (LH, FSH e inibina-B) (Dutta *et al*; 2022).

## 4 DISCUSSÃO

A puberdade marca um período de transformações físicas, cognitivas e psicológicas fundamentais na dinâmica do desenvolvimento infantil. Decorre como consequência da maturação do eixo hipotálamo-hipófise-gonadal com a produção de hormônios sexuais que induzem as alterações físicas, os quais no sexo feminino são a telarca (desenvolvimento das mamas), pubarca (surgimento dos pelos pubianos) e menarca (primeira menstruação), sendo essa o evento final da série de etapas da puberdade, e ocorre aproximadamente dois anos após

o início do desenvolvimento da mama. No sexo masculino, por sua vez, ocorre aumento testicular, pubarca, semarca (desenvolvimento do esperma) e pico de crescimento (Subramanian *et al*; 2021).

#### 4.1 ETIOLOGIAS

Nas últimas 4 décadas, por conta da associação entre fatores genéticos, endócrinos e ambientais, a puberdade nas meninas tem ocorrido mais cedo. Isso está relacionado a certos componentes na dieta e no ambiente que afetam o sistema endócrino, fazendo com que meninos e meninas desenvolvam mais cedo as características sexuais secundárias. Uma dieta rica em soja (que é uma importante fonte de isoflavonas) talvez possa afetar o início da puberdade, já que as isoflavonas podem funcionar como agonistas, antagonistas e moduladores seletivos de receptor de estrogênios (Oliveira *et al*; 2021).

Por outro lado, a puberdade tardia (PD) também pode acontecer, sendo definida como o início da puberdade ocorrendo aos 2 anos ou 2,5 desvios padrão depois da média da população. As causas podem ser classificadas em cinco categorias: atraso constitucional do crescimento e puberdade (CDGP) (53%), hipogonadismo hipogonadotrófico funcional (19%), hipogonadismo hipogonadotrófico (HH) (12%), hipogonadismo hipergonadotrófico (13%), e não classificados (3%). CDGP é a razão mais comum para a puberdade atrasada, e é uma variante fisiológica da puberdade normal caracterizada por uma desaceleração do crescimento e atraso no desenvolvimento puberal (Gao *et al*; 2021).

O atraso constitucional no crescimento e na puberdade (CDGP) é talvez a causa mais comum de baixa estatura em ambos os sexos. As crianças com CDGP têm um surto de crescimento puberal atrasado e geralmente recuperam o crescimento com o início tardio da puberdade, por volta dos 18 anos (Dutta *et al*; 2021).

Além disso, o hipogonadismo hipogonadotrófico congênito (CHH) é uma forma de HH que ocorre em aproximadamente 1 em 4.000 nascimentos, caracterizado por ser um distúrbio heterogêneo relativamente raro causado por produção, secreção ou ação deficiente do hormônio liberador de gonadotropina (GnRH).

Para além das alterações físicas, é possível observar também implicações psicossociais nos indivíduos que vivenciam a puberdade precoce. Uma revisão sistemática de López-Miralles (2022) mostrou que os pré-adolescentes e adolescentes com puberdade precoce, quando comparados a seus pares do grupo controle (sem esse distúrbio), apresentam níveis mais altos de ansiedade, dificuldade em regular suas emoções, problemas relacionados à imagem corporal

e tendência ao isolamento social.

#### 4.2 FATORES DE RISCO

Nos séculos XIX e XXI, foi reconhecida uma redução nas idades de início dos acontecimentos que caracterizam a puberdade, manifestando a puberdade precoce. Para isso, alguns fatores de risco estão associados, sendo esses considerados multifatoriais e que podem ser vistos como o efeito de fatores que influenciam a maturação dos pulsos de GnRH hipotalâmico, incluindo fatores genéticos, ambiente intrauterino e obesidade infantil (Subramanian *et al*; 2021).

Dentre esses fatores de risco, genéticos e ambientais, a nutrição desempenha um importante papel na determinação da puberdade. O consumo excessivo de calorias pode levar à menarca precoce devido às suas contribuições para acúmulo de gordura corporal, que eleva os níveis de leptina, um sinal para o cérebro que induz a puberdade precoce. A composição corporal pré-púbere tem um efeito crítico no início da puberdade, porque a conversão de androgênio em estrogênio ocorre no tecido adiposo, que é uma fonte significativa de estrogênio extragonadal.

Além disso, a proteína animal estimula a secreção do fator de crescimento semelhante à insulina 1 (IGF-1), que causa a expressão de hormônio liberador de gonadotropina (GnRH), necessário para o início da puberdade. A ingestão de ácidos graxos poliinsaturados durante a primeira infância influencia no início da puberdade. Por conseguinte, a dieta ocidental típica, rica em ácidos graxos saturados, está amplamente relacionada ao aumento da prevalência de obesidade, um fator crítico que pode levar à puberdade precoce, além de acelerar o desenvolvimento da mama (NGUYEN *et al*; 2020). Dessa forma, a maturação sexual é sensível à regulação nutricional, a qual requer ingestão alimentar adequada para o crescimento puberal saudável.

Em outra perspectiva, a exposição ao tabaco durante o período pré-natal, foi associada negativamente com a idade da menarca em meninas, já que havia sido sugerido que mães que fumam durante a gravidez poderiam acelerar esse fenômeno. Ainda assim, não há forte evidência de que a exposição ao tabaco no pré-natal ou durante a infância esteja associada ao número de meninas com menarca precoce. Além disso, meninos expostos ao tabaco durante a gestação tiveram puberdade mais cedo, contudo, medidas de resultado precisam ser conduzidas em meninos para confirmar a associação. O mecanismo pelo qual a exposição ao fumo influencia o momento da puberdade ainda não está claro. Estudos em animais e humanos

sugeriram que essa exposição pré-natal altera a produção de hormônios sexuais e gonadotrofinas, que são cruciais para o início da puberdade (Chen *et al*; 2018).

O sobrepeso/obesidade infantil é amplamente considerado como um fator de risco para comorbidades na infância ou mais tarde na vida, como diabetes tipo dois, hipertensão, dislipidemia, doença coronariana, problemas hepáticos, ortopédicos e comorbidades psicossociais. Além disso, estudos mostram que o sobrepeso/obesidade infantil também pode ter efeito adverso no processo de puberdade.

Especificamente, o sobrepeso e a obesidade infantil em meninas podem aumentar o risco de puberdade precoce em 4,67 vezes e 2,22 vezes, respectivamente. Um risco aumentado de puberdade precoce relacionado ao sobrepeso/obesidade infantil também foi encontrado em meninos, embora a estimativa não tenha sido estatisticamente significativa.

Embora a menarca seja um marcador comumente estudado da puberdade feminina, é um fenômeno da puberdade tardia e frequentemente registrado por auto-retrato de mulheres adultas, o que pode introduzir viés de memória. Em contraste, o marco clínico inicial mais importante do início da puberdade é a telarca, que é o desenvolvimento do tecido mamário glandular clinicamente classificado de acordo com os estágios da escala de Tanner. O estágio 1 (B1) representa o estado pré-púbere sem tecido mamário glandular e os estágios 2 a 5 (B2-B5) representam os estágios puberais com tecido mamário glandular. A elevação inicial da mama e da papila combinada com o aumento do diâmetro da aréola tradicionalmente define o estágio 2 da mama de Tanner (B2). Originalmente, a escala de Tanner baseava-se apenas na inspeção visual. Hoje, a avaliação clínica, incluindo inspeção e palpação da mama, é considerada o critério padrão pelo qual meninas pré-púberes e púberes podem ser distinguidas com segurança.

Além disso, as mudanças na idade no início da puberdade podem servir como um indicador sensível das influências ambientais na saúde humana. Diferentes estudos já indicaram possíveis mecanismos envolvidos no início da puberdade precoce. Sabe-se que a idade da menarca está associada ao IMC; um IMC mais alto se correlaciona com o início mais precoce da menarca. O IMC mais alto também se correlaciona com o desenvolvimento precoce da glândula mamária. A atual epidemia global de obesidade poderia explicar parcialmente a mudança observada na idade de início da puberdade avaliada como idade na telarca. Outro fator potencial pode ser a exposição a quantidades crescentes de produtos químicos desreguladores endócrinos que mimetizam e/ou antagonizam a ação, síntese ou degradação de esteróides sexuais endógenos. Um estudo publicado recentemente observou uma associação entre a concentração de metilparabeno na pré-puberdade e o início mais precoce do desenvolvimento

da glândula mamária.

Ademais, foi observado ao longo de estudos que a incidência de Diabetes Mellitus Gestacional (DMG) impulsionada pela obesidade materna é um fator contribuinte para o surgimento da puberdade precoce. No sexo feminino, a DMG parece estar associada com idade mais precoce de menarca, porém as evidências ainda são inconsistentes. Entretanto, notou-se que meninas nascidas de mães com hiperglicemia na gravidez tiveram maiores riscos de menarca precoce. No sexo masculino, os estudos relataram que a associação de DMG com o desenvolvimento de pelos pubianos apresenta um aumento de 74% de chances de acontecer precocemente. Outrossim, a velocidade de crescimento puberal com o pico de velocidade de altura apresentou aumento de 4% nos meninos nascidos com DMG (Subramanian *et al*; 2021).

Mutações no gene MKRN3, que codifica uma proteína relacionada à inibição da puberdade, podem aumentar significativamente a prevalência de puberdade precoce nos seus portadores. Em uma análise qualitativa envolvendo 857 pacientes com puberdade precoce, 9% dos pacientes avaliados apresentaram mutações do gene MKRN3 (Valadares *et al*; 2019).

A hipersecreção da proteína kisspeptina (KP), codificada pelo gene *KISS1*, pode contribuir para o desenvolvimento da puberdade precoce. Esse polipeptídeo atua na regulação da secreção do hormônio liberador de gonadotrofina (GnRH), que por sua vez aumenta a liberação de gonadotrofina durante a puberdade para estabilizar a função reprodutiva e regular o eixo hipotalâmico-pituitário-gonadal. Uma diferença consistente nos níveis de KP foi identificada entre garotas com puberdade precoce e aquelas do grupo controle (Cintra *et al*; 2021).

#### 4.3 DIAGNÓSTICO

Uma puberdade precoce não tratada pode resultar em diversas consequências adversas. Então é necessário identificar e tratar rapidamente essa condição. O tratamento consiste no uso de análogos do hormônio liberador de gonadotrofinas (GnRH), que pode limitar as consequências negativas dessa condição.

É difícil diferenciar uma puberdade precoce e outros subtipos de puberdade, como uma telarca prematura. Um dos principais meios de diferenciação usado é o teste hormonal para detectar a ativação do eixo hipotalâmico-hipofisário-gonadal, um bom indicador da puberdade. No entanto, é um teste caro, invasivo e demorado, que apesar de ser muito específico, tem baixa sensibilidade.

A diferenciação entre a puberdade precoce e telarca prematura é muito importante, já

que a primeira precisa ser tratada e a segunda é uma condição benigna que não precisa de tratamento.

A ultrassonografia pélvica é um bom método de diagnóstico para diferenciar a puberdade precoce da telarca prematura. Foi observado que um aumento precoce do tamanho do útero e do ovário estão relacionados com os efeitos da ativação do eixo hipotalâmico-hipofisário-gonadal que indica puberdade precoce.

Um dos principais fatores a serem analisados é o comprimento do útero maior que 3,2 cm o qual é um bom indicador diagnóstico dessa condição, sendo que uma menina em idade para ter uma puberdade precoce com o comprimento do útero maior que 3,2 cm têm um risco 17x maior de ter essa condição do que uma com o comprimento menor ou igual a 3,2cm. Outras condições podem ser analisadas na ultrassonografia como a relação entre as regiões cervical e fundo do útero, além do volume ovariano, no entanto, são bem menos precisas como indicadores de puberdade precoce que o comprimento do útero.

Por outro lado, o diagnóstico diferencial da puberdade tardia também se faz importante. A presença de desenvolvimento puberal progressivo aos 18 anos é o “padrão ouro” para diferenciar CDGP de CHH. No entanto, um diagnóstico precoce de CHH ou CDGP é importante porque um diagnóstico tardio pode ser prejudicial ao bem-estar psicológico e à qualidade de vida e devido ao impacto na mineralização óssea e na fertilidade (Gao *et al*; 2021).

Uma variedade de métodos para diferenciar os dois distúrbios foi proposta, incluindo amostragem noturna de hormônio luteinizante (LH), resposta de testosterona à gonadotrofina coriônica humana (HCG), resposta de LH estimulada por GnRH, medição de gonadotrofinas urinárias e excreção diária de urina de folículo-hormônio estimulante (FSH) e LH. O nível sérico de inibina B (INHB) é usado para distinguir CHH de CDGP.

O uso do nível de INHB evita a necessidade de injeções repetidas e seu método de dosagem é relativamente simples. O INHB é produzido nas células de Sertoli do testículo em homens e nas células da granulosa do ovário em mulheres. Uma combinação de vários parâmetros, como características clínicas, dados laboratoriais e sequenciamento genético, pode fornecer alta precisão diagnóstica e determinação do prognóstico.

#### 4.4 TRATAMENTOS

Ao analisar vias de tratamento, no caso da puberdade precoce central este pode ser feito com o análogo do hormônio liberador de gonadotrofina (GnRH), que atua na hipófise anterior, em que a liberação sustentada suprime a síntese do hormônio folículo-estimulante (FSH) e

luteinizante (LH), que por sua vez suprimem a produção de hormônios sexuais. Assim, quando comparados grupos em tratamento com GnRH e em nenhum tratamento, mostrou-se que no primeiro grupo a altura final das meninas aumentou em 2.32 centímetros; além disso, após o tratamento essas meninas estavam próximas de sua altura ideal ou já haviam superado ela.

O impacto desse tratamento em meninas com diferentes idades de PPC permanecem obscuras devido às evidências insuficientes, contudo, quando feito o acompanhamento durante 3 anos, revelou que o tratamento com GnRH pode não levar a fortes efeitos colaterais, como risco de sobrepeso/obesidade e de síndrome dos ovários policísticos, outras neoplasias e síndromes metabólicas.

Ademais, o IMC, mesmo tendo um leve aumento no início do tratamento, os níveis mantiveram-se mais baixos do que aqueles que não fizeram o tratamento. A idade da menarca foi 1 ano mais velha em meninas que fizeram o tratamento, já que o GnRH pode reduzir o risco de menstruação precoce. Outro ponto é a fertilidade, evidenciou-se que mulheres em tratamento tiveram mais gravidez espontânea, além disso, esse medicamento não aumenta o risco de aborto precoce, e nem de doenças metabólicas (Luo *et al*; 2020).

Em relação ao tratamento da puberdade tardia, tradicionalmente, injeções de baixa dose de testosterona/oxandrolona e adesivos de etinilestradiol/estradiol têm sido tentados para acelerar a puberdade em meninos e meninas, respectivamente, por muitas décadas (Dutta *et al*; 2021).

O letrozol, por sua vez, pode ter um papel na ativação do eixo hipotálamo-hipófise-gônada (HPG) e crescimento testicular mais rápido, resultando em crescimento acelerado da altura e progressão puberal na CDGP. A molécula atrasaria a maturação óssea ao inibir a conversão da testosterona em estradiol e, assim, diminuir as concentrações de estradiol no sangue. Vale salientar que também tem o potencial de induzir a maturação do eixo HPG, diminuindo o ciclo de feedback negativo do estradiol para o hipotálamo.

Nesse viés, o letrozol é comparável à testosterona e superior ao placebo no que diz respeito a melhorar os resultados de altura em CDGP. O letrozol também é superior à testosterona e ao placebo no que diz respeito à melhora do volume testicular (um importante marcador de progressão puberal em meninos) e um melhor impacto a curto prazo nos marcadores hormonais da progressão puberal (LH, FSH, testosterona e inibina-B).

## 5 CONCLUSÃO

Com essa revisão é possível observar que o tempo da puberdade pode ser influenciado

por diversos fatores como: um alto percentual de gordura, ocorrência de diabetes mellitus na gravidez e mutações. Portanto, essas causas devem ser mais evidenciadas, já que tanto a puberdade precoce quanto a tardia podem trazer problemas, tais como alterações físicas e emocionais e até mesmo um maior risco de diabetes tipo 2.

Nesse contexto, encontrar novos meios de diagnóstico precoce e mais acessível dessas condições é essencial, como é o caso da ultrassonografia pélvica e os métodos que levam em conta os níveis séricos de inibina B.

Tudo isso deve ser associado a tratamentos para melhorar a qualidade de vida dos pacientes afetados. No caso da puberdade precoce é possível utilizar análogos do hormônio liberador de gonadotrofina (GnRH), já no caso da puberdade tardia ficou evidenciado que pode-se usar baixas doses injetáveis de testosterona/oxandrolona e adesivos de etinilestradiol/estradiol ou o letrozol, que em alguns quesitos é até melhor que as outras substâncias.

## REFERÊNCIAS

CHEN, Yiwen *et al.* Association of prenatal and childhood environment smoking exposure with puberty timing: a systematic review and meta-analysis. *Environ Health Prev Med*, v. 18, n. 1, p. 33, 2018.

CHENG, Tuck *et al.* Association of puberty timing with type 2 diabetes: A systematic review and meta-analysis. *PLoS Med*, v. 17, n. 1, 2020.

CINTRA, Rafael *et al.* Kisspeptin Levels in Girls with Precocious Puberty: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Horm Res Paediatr*, v. 93, n. 11, p. 589-598, 2020.

DUTTA, Deep *et al.* Efficacy and Safety of Letrozole in the Management of Constitutional Delay in Growth and Puberty: A Systematic Review and Meta- analysis. *J Clin Res Pediatr Endocrinol*, v. 14, n. 2, p. 131-144, 2022.

ECKERT-LIND, Camilla *et al.* Worldwide Secular Trends in Age at Pubertal Onset Assessed by Breast Development Among Girls: A Systematic Review and Meta- analysis. *JAMA Pediatr*, v. 174, n. 4, 2020.

GAO, Yuting *et al.* Serum inhibin B for differentiating between congenital hypogonadotropic hypogonadism and constitutional delay of growth and puberty: a systematic review and meta-analysis. *Endocrine*, v. 72, n. 3, p. 633-643, 2021.

JAMES, Evlyn *et al.* Preterm birth and the timing of puberty: a systematic review. *BMC Pediatr*, v. 18, n. 1, 2018.

LÓPEZ-MIRALLES, Marina *et al.* Psychological aspects of pre-adolescents or adolescents with precocious puberty: A systematic review. *J Pediatr Nurs*, v. 64, 2022.

LUO, Xiaoping *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. *Clin Endocrinol*, v. 94, n. 5, p. 786-796, 2021.

NGUYEN, Nam *et al.* Diagnostic Accuracy of Female Pelvic Ultrasonography in Differentiating Precocious Puberty From Premature Thelarche: A Systematic Review and Meta-analysis. *Front Endocrinol*, 2021.

NGUYEN, Ngan *et al.* Nutrient Intake through Childhood and Early Menarche Onset in Girls: Systematic Review and Meta-Analysis. *Nutrients*, v. 12, n. 9, p. 2544, 2020.

OLIVEIRA, Flávia *et al.* Association between a soy-based infant diet and the onset of puberty: A systematic review and meta-analysis. *PLoS One*, v. 16, n. 5, 2021.

SUBRAMANIAN, Anuradhaa *et al.* Pubertal timing in boys and girls born to mothers with gestational diabetes mellitus: a systematic review. *Eur J Endocrinol*, v. 184, n. 1, p. 51-64, 2021.

VALARES, Luciana *et al.* *MKRN3* Mutations in Central Precocious Puberty: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Endocr Soc*, v. 3, n. 5, p 979-995, 2019.

ZHOU, Xuan *et al.* Overweight/Obesity in Childhood and the Risk of Early Puberty: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Front Pediatr*, v. 10, 2022.