

BMJ Best Practice

Puberdade tardia

A informação clínica correta e disponível exatamente onde é necessária



Tabela de Conteúdos

Resumo	3
Fundamentos	4
Definição	4
Epidemiologia	4
Etiologia	4
Fisiopatologia	5
Classificação	6
Prevenção	7
Rastreamento	7
Prevenção secundária	7
Diagnóstico	8
Caso clínico	8
Abordagem passo a passo do diagnóstico	8
Fatores de risco	14
Anamnese e exame físico	16
Exames diagnóstico	18
Diagnóstico diferencial	21
Tratamento	24
Abordagem passo a passo do tratamento	24
Visão geral do tratamento	26
Opções de tratamento	28
Acompanhamento	35
Recomendações	35
Complicações	35
Prognóstico	36
Diretrizes	37
Diretrizes de diagnóstico	37
Diretrizes de tratamento	37
Referências	38
Imagens	41
Aviso legal	48

Resumo

- ◇ Definida como a ausência de qualquer sinal puberal até a idade de 13 anos em meninas e 14 anos em meninos. É mais comum em meninos.
- ◇ Pode ser funcional (retardo constitucional, doença crônica subjacente, desnutrição, excesso de exercícios) ou orgânica, ocasionada pela ausência de produção de gonadotropina sérica ou de sua ação (hipogonadismo hipogonadotrófico) ou insuficiência gonadal com gonadotropinas elevadas (hipogonadismo hipergonadotrófico).
- ◇ A maioria dos pacientes busca assistência médica devido ao crescimento lento, não à lentidão do desenvolvimento puberal.
- ◇ A avaliação cuidadosa da altura e da fase puberal é essencial para determinar a causa subjacente.
- ◇ Não é fácil distinguir entre deficiência orgânica de gonadotropina e retardo constitucional da puberdade e, geralmente, a questão se resolve apenas com o tempo.
- ◇ Tipicamente, são observados pacientes com retardo constitucional. O tratamento com esteroides sexuais é reservado a pacientes com problemas de adaptação psicossocial, e consiste em um ciclo breve de esteroides sexuais para induzir a puberdade.
- ◇ Pacientes com uma causa orgânica para o atraso recebem terapia com esteroides sexuais para induzir a puberdade e, provavelmente, precisarão de terapia de reposição hormonal vitalícia após a puberdade.

Definição

A puberdade é um intervalo caracterizado pela aquisição das características sexuais secundárias, crescimento linear acelerado, aumento da secreção dos hormônios sexuais, maturação das gônadas (testículos em meninos e ovários em meninas) e potencial de reprodução. Em geral, ela se completa em 2 a 5 anos. Puberdade tardia é definida como a ausência de sinais puberais até os 13 anos de idade em meninas e 14 anos em meninos.

Epidemiologia

A prevalência e a incidência exatas de crianças que apresentam atraso no desenvolvimento puberal são desconhecidas. Em sua maioria, os pacientes são meninos. A prevalência de amenorreia primária nos EUA é <0.1%,^[1] a da síndrome de Turner é de 1 em 2500 meninas nascidas vivas,^{[2] [3]} e a da síndrome de Klinefelter é de 1 em 1500 meninos nascidos vivos.

É difícil calcular a incidência e a prevalência devido a diversos fatores de confusão.^[4]

- Há evidências de que a puberdade nas meninas ocorre em uma idade cada vez mais precoce em gerações sucessivas (2 a 3 meses por década),^{[5] [6]} se definirmos puberdade como idade da menarca. Há poucas evidências sugerindo alteração na idade de início da puberdade em meninos com o decorrer do tempo,^{[7] [8]} embora isso possa ser decorrente do fato de que o início e a conclusão dessa fase em meninos não são tão bem-definidos e documentados como a menarca em meninas.
- Há uma variação na idade puberal média entre diferentes grupos étnicos. Meninas negras têm a menarca com idade média de 12.2 anos, enquanto meninas brancas a têm com 12.9 anos, em média.
- Há uma influência genética sobre o início da puberdade, que se manifesta como uma semelhança na idade de início da puberdade e, principalmente, na idade da menarca entre meninas e suas mães.
- A ocorrência de obesidade em crianças dobrou desde 1980;^[9] a obesidade moderada está associada à menarca mais cedo.^{[6] [10]}

Um estudo retrospectivo de grande porte envolvendo 232 adolescentes com atraso puberal (158 meninos; 74 meninas), determinou o retardo constitucional da puberdade como causa mais comum (53%; uma razão aproximada de 2:1 entre meninos e meninas).^[11] Outros 19% dos pacientes tiveram desenvolvimento puberal espontâneo com o tempo. Hipogonadismo hipogonadotrófico e hipogonadismo hipergonadotrófico orgânicos foram relatados em 12% e 13% dos pacientes, respectivamente.^[11]

Etiologia

A grande maioria dos pacientes que apresentam puberdade tardia tem apenas um atraso temporário em decorrência de uma inibição central do eixo hipotálamo-hipófise, que se resolve com o tempo e a observação em série (atraso funcional).

- O retardo constitucional é a causa mais comum de maturação sexual tardia temporária em meninos. Ele tende a ocorrer na mesma família, e está associado à baixa estatura em relação à idade óssea.^[12] Ocasionalmente, é difícil distingui-lo da deficiência orgânica de gonadotropina.
- Um atraso temporário ou reversível da puberdade também pode resultar de alguma doença crônica em crianças (por exemplo, fibrose cística, doença inflamatória intestinal, doença celíaca, diabetes

mellitus mal controlado), excesso de exercícios físicos, desnutrição e transtornos alimentares (anorexia nervosa) e estresse prolongado.

Distúrbios no eixo hipotálamo-hipófise ou anormalidade gonadal podem ser causas orgânicas.

- Distúrbios no eixo hipotálamo-hipófise
 - A deficiência congênita de gonadotropina pode ser isolada ou estar associada a deficiências hormonais hipofisárias combinadas. Também pode estar associada a outras características sistêmicas, como a anosmia na síndrome de Kallmann,[13] distúrbios cerebrais da linha média na displasia septo-óptica e holoprosencefalia,[14] hipoplasia adrenal,[15] ou com outras síndromes, como as síndromes de Prader-Willi, Bardet-Biedl e CHARGE.
 - Alguns genes estão associados à patogênese da deficiência congênita de gonadotropina, entre eles, KAL1, FGFR1, GPR54, Kiss-1, GnRHR, PROK2, PROKR2, NELF, DAX1, LH e subunidade beta do hormônio folículo-estimulante (FSH), leptina, receptor de leptina e pro-hormônio convertase 1 (PC1).[16]
 - As formas adquiridas de deficiência de gonadotropina estão associadas a trauma intracraniano, tumores, cirurgia ou radioterapia.[17] Histiocitose, doença falciforme e sobrecarga de ferro (associada à transfusão) podem causar deficiência permanente de gonadotropina.[18]
- Distúrbios gonadais
 - Distúrbios congênitos incluem criptorquidia/anorquia.
 - As alterações cromossômicas incluem a síndrome de Klinefelter (XXY),[19] síndrome de Turner (45XO),[20] disgenesia gonadal XY e disgenesia gonadal mista 45X/46XY.
 - As causas adquiridas incluem torção testicular, doenças autoimunes poliglandulares,[21] quimioterapia, infecções virais (como caxumba), radiação pélvica ou abdominal[22] e cirurgia testicular ou ovariana.

Fisiopatologia

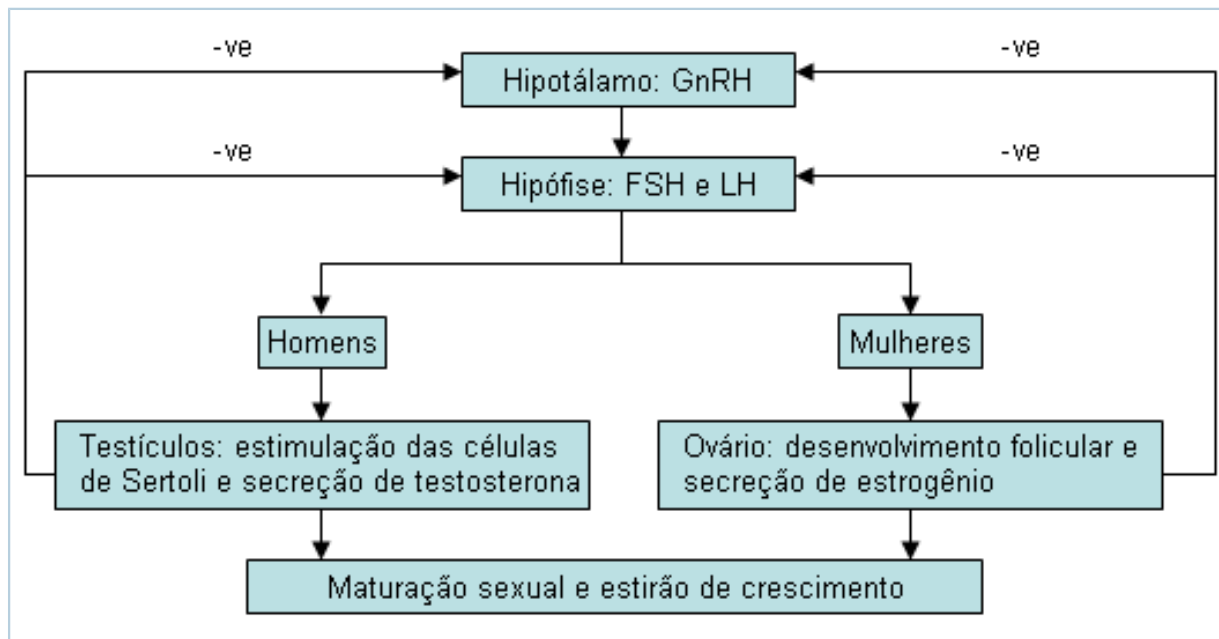
O início da puberdade é controlado por vários fatores.[4] Um aumento noturno da amplitude e pulsatilidade da secreção do hormônio liberador de gonadotropina (GnRH) do hipotálamo é a primeira alteração evidente da puberdade.[23] O GnRH hipotalâmico, por sua vez, estimula a secreção dos hormônios hipofisários: hormônio folículo-estimulante (FSH) e hormônio luteinizante (LH). Outros neurotransmissores (como acetilcolina, ácido gama-aminobutírico, peptídeos opioides, prostaglandinas e serotonina) e leptina podem modular o início da puberdade. O GPR54 é um receptor acoplado à proteína G, o qual é um ligante de kisspeptina, sendo a interação entre eles necessária para o GnRH.

O FSH estimula as células de Sertoli em meninos, produzindo espermatogonia, e as células foliculares em meninas, causando ovulação. O LH regula a produção de testosterona e estrogênio.

O desenvolvimento puberal anormal pode ser decorrente de:

- Hipogonadismo hipogonadotrófico, resultante da ausência de produção de gonadotropina sérica ou sua ação, e manifestando-se como ausência de desenvolvimento puberal espontâneo. Isso ocorre em pacientes com distúrbios no eixo hipotálamo-hipófise e indivíduos com atraso funcional (retardo constitucional, doença crônica subjacente, desnutrição, excesso de exercícios físicos).

- Hipogonadismo hipergonadotrófico, resultante de distúrbios gonadais e manifestando-se com concentrações elevadas de gonadotropina sérica na ausência de sinais puberais na idade apropriada para a puberdade.



Circuito de retroalimentação do eixo hipotálamo-hipófise-gônadas. GnRH, hormônio liberador de gonadotropina; FSH, hormônio folículo-estimulante; LH, hormônio luteinizante

Do acervo de Dra. A. Mehta

A puberdade leva, em média, de 2 a 5 anos para terminar e proporciona um potencial de crescimento de 25 cm em meninas e 30 cm em meninos. Os hormônios sexuais estimulam diretamente a placa epifisária, resultando no estirão de crescimento. Há também um aumento na secreção do hormônio do crescimento (GH).^[24] O estrogênio, seja do ovário ou aromatizado da testosterona testicular, é o fator que atua como mediador da resposta intensificada de GH durante a puberdade.^[25]

Classificação

Classificação etiológica

Hipogonadismo hipogonadotrófico

- Resulta da ausência de produção de gonadotropina sérica ou de sua ação, que se manifesta como ausência de desenvolvimento puberal espontâneo. Geralmente, deve-se a uma anormalidade no eixo hipotálamo-hipófise.
- O retardo constitucional e outras causas funcionais, como doença crônica, desnutrição, excesso de exercícios e estresse, também causam baixas concentrações de gonadotropinas. Elas causam atraso temporário ou evolução lenta da puberdade.

Hipogonadismo hipergonadotrófico

- Concentrações elevadas de gonadotropina sérica na ausência de sinais puberais na idade apropriada para a puberdade sugerem insuficiência gonadal.
- São exemplos a síndrome de Turner e a síndrome de Klinefelter.

Rastreamento

A maioria dos pacientes com puberdade tardia é detectada ou busca assistência médica devido ao crescimento lento, não à lentidão do desenvolvimento puberal. O crescimento lento resulta da secreção tardia de hormônios sexuais e apenas raramente é causado por outros fatores como deficiência de hormônio do crescimento.

Embora atualmente não haja programas de rastreamento recomendados para detectar crianças com retardo no desenvolvimento puberal, a baixa estatura e a lentidão do crescimento no início do ensino médio devem suscitar uma análise de um clínico geral. Geralmente, as intervenções atuais são direcionadas à aceleração do crescimento e do processo puberal.

Medições precisas, por meio de gráficos de crescimento correlacionando a idade e o sexo, são obrigatórias. Deve-se usar de cautela ao calcular a altura e o peso com base na idade cronológica real da criança.

O crescimento está fortemente relacionado ao potencial genético. A altura-alvo ou média dos pais é calculada da seguinte forma:

Menina = ([altura da mãe em polegadas + altura do pai em polegadas]/2) - 2.5 polegadas

Menino = ([altura da mãe em polegadas + altura do pai em polegadas]/2) + 2.5 polegadas.

A velocidade do crescimento determina a mudança da altura com o decorrer do tempo. Ela é calculada como a diferença de altura em 2 ocasiões diferentes, anualizada ao longo de 1 ano. A velocidade de crescimento depende da idade e do estado puberal. A altura, delineada com estabilidade ao longo de determinado percentil no gráfico de crescimento, reflete uma velocidade normal de crescimento. Percentis transversais em direção decrescente refletem lentidão do crescimento.

Prevenção secundária

A terapia de reposição hormonal em pacientes, especialmente em mulheres, ajuda a reduzir o risco de osteoporose prematura.

Caso clínico

Caso clínico #1

Um menino de 15 anos está preocupado porque é muito mais baixo que seus colegas e está sofrendo bullying na escola. Ele hesita em ir nadar com os amigos porque todos são muito mais altos que ele. Sua irmã de 13 anos também é mais alta que ele. No exame, sua altura está no 2º percentil, e a altura média dos pais se encontra no 50º percentil. Ele está na fase pré-puberal, com volume testicular de 3 mL bilateralmente. A radiografia de punho revela uma idade óssea de 12.8 anos.

Caso clínico #2

Os pais de uma menina de 14 anos relatam preocupação com sua baixa estatura. No exame, sua altura está bem abaixo do 0.4º percentil e seu peso se encontra no 25º percentil. Seus registros prévios de crescimento anteriores indicam que com 2 anos sua altura estava no 75º percentil e, aos 8 anos, caiu para o 25º percentil. Os pais são medidos durante a consulta, e determina-se que sua altura média está no 91º percentil. Ela tem orelhas levemente grandes, com pescoço alado mínimo. Seu nascimento ocorreu na 39ª semana, sem intercorrências; ela pesava 3 kg e permaneceu em bom estado de saúde. Ela tem dificuldade em matemática, mas está acima da média em leitura e redação.

Abordagem passo a passo do diagnóstico

A grande maioria dos pacientes que apresentam uma evolução tardia funcional ou temporária da puberdade atinge espontaneamente um potencial de crescimento adequado. No entanto, pacientes que apresentam um problema orgânico, como os indivíduos com deficiência congênita de gonadotropina ou anormalidades gonadais, precisam de tratamento precoce para atingir a altura final ideal e as características sexuais secundárias. Na ausência de alterações puberais, a velocidade da altura cai 1 cm ao ano, de 5 cm por ano aos 12 anos de idade, para cada ano de ausência da puberdade. Os pacientes devem ser avaliados por um endocrinologista pediátrico com experiência em diagnóstico e tratamento da puberdade tardia.

História

A maioria dos pacientes que apresentam puberdade tardia é composta por meninos. A maioria dos pacientes busca assistência médica devido ao crescimento lento, não à lentidão do desenvolvimento puberal.

Inicialmente, a avaliação deve incluir uma história detalhada das causas do atraso temporário. Qualquer quadro clínico crônico pode causar puberdade tardia, com ou sem baixa estatura, e ganho de peso incipiente. Doenças comuns incluem desnutrição, doença cardíaca crônica, asma moderada a grave, fibrose cística, doença celíaca, doença inflamatória intestinal (doença de Crohn e colite ulcerativa), distúrbios inflamatórios (como artrite idiopática juvenil), insuficiência renal crônica, qualquer malignidade crônica e diabetes mellitus mal controlado. É necessário investigar uma história de padrões alimentares anormais ou perda de peso recente em meninas. Esses eventos podem, ocasionalmente, estar associados a rotinas de exercícios intensas e devem levantar suspeita de transtorno alimentar, como anorexia nervosa ou bulimia nervosa.

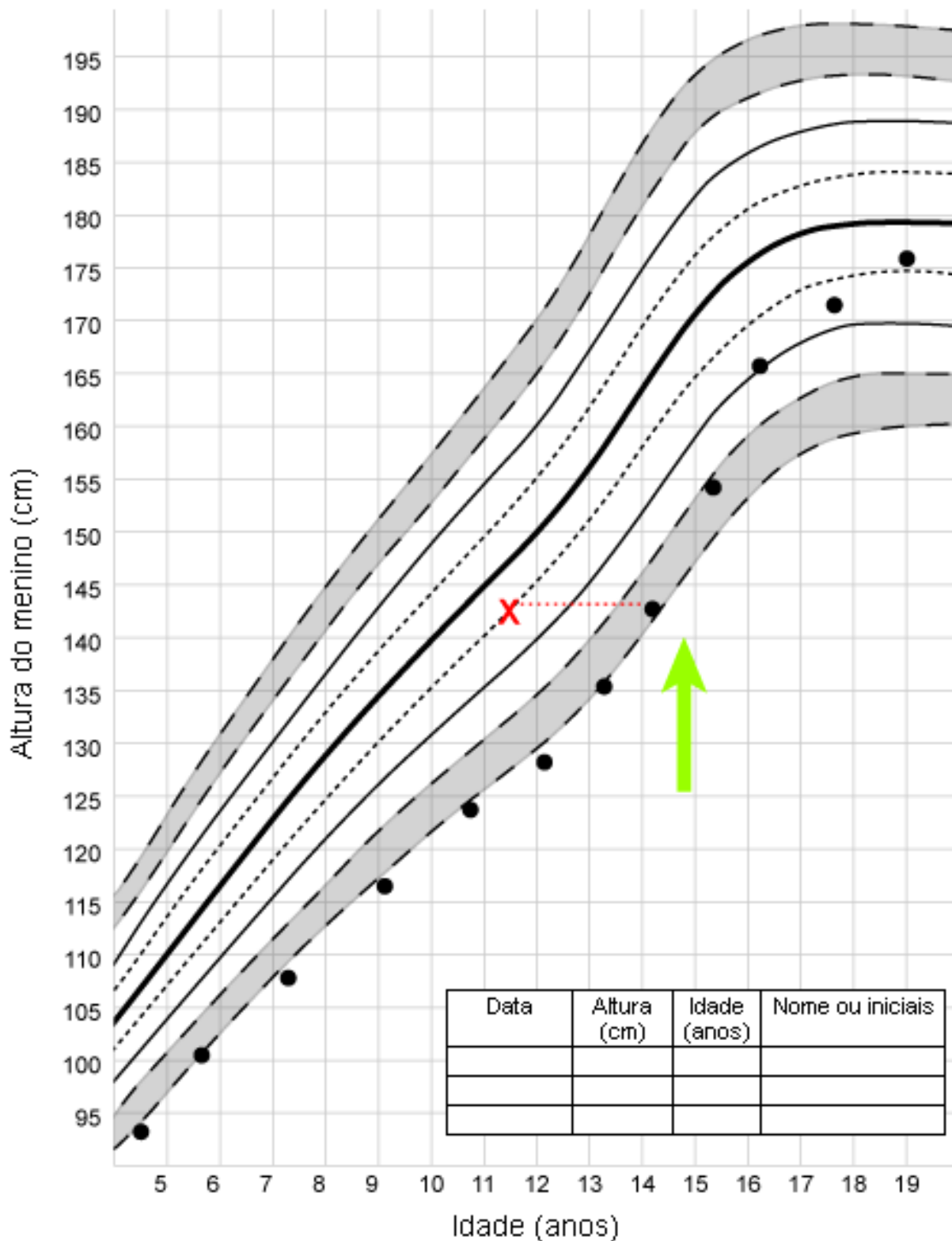
O retardo constitucional, também conhecido como retardo constitucional do crescimento e desenvolvimento puberal (RCCP), é a causa mais comum de maturação sexual tardia em meninos. Ele tende a ocorrer na mesma família e está associado à baixa estatura.

A história pode revelar cirurgia prévia ou radioterapia no cérebro (resultando em deficiência de gonadotropina), abdome ou pelve (danos gonadais) em decorrência de malignidade prévia. Alguns agentes quimioterápicos podem causar puberdade tardia. Dor testicular ou infecções virais recentes, como caxumba, podem indicar infecção ou torção testicular. Histiocitose, doença falciforme e sobrecarga de ferro (associada à transfusão) podem causar deficiência permanente de gonadotropina.

Pode haver sintomas sugestivos de outros deficits hormonais, como deficit de crescimento decorrente de deficiência de hormônio do crescimento (GH) ou sintomas de hipotireoidismo, que podem indicar uma causa central (hipotálamo-hipófise). Esses eventos podem estar associados à perda do olfato (anosmia), que sugere síndrome de Kallman.

Várias anormalidades das glândulas endócrinas, como a puberdade tardia associada ao diabetes mellitus e/ou doença de Addison, devem levantar suspeita de uma doença autoimune. A deficiência congênita genética de gonadotropina está associada à hipoplasia adrenal congênita, e a história pode indicar perda de sais ou crise adrenal. É provável que o diagnóstico já esteja estabelecido; neste caso, o paciente pode estar recebendo um tratamento com glicocorticoide e mineralocorticoide.

É necessário documentar também a altura dos pais e a idade do início do desenvolvimento puberal.



Crescimento em um paciente com retardo constitucional do crescimento e da puberdade;

X indica a idade óssea; a seta indica a idade do início do desenvolvimento puberal

Do acervo de Dra. A. Mehta

Desenvolvimento puberal normal

O desenvolvimento puberal e sua evolução são avaliados de maneira mais adequada pelos estágios de Tanner.[26] [27]

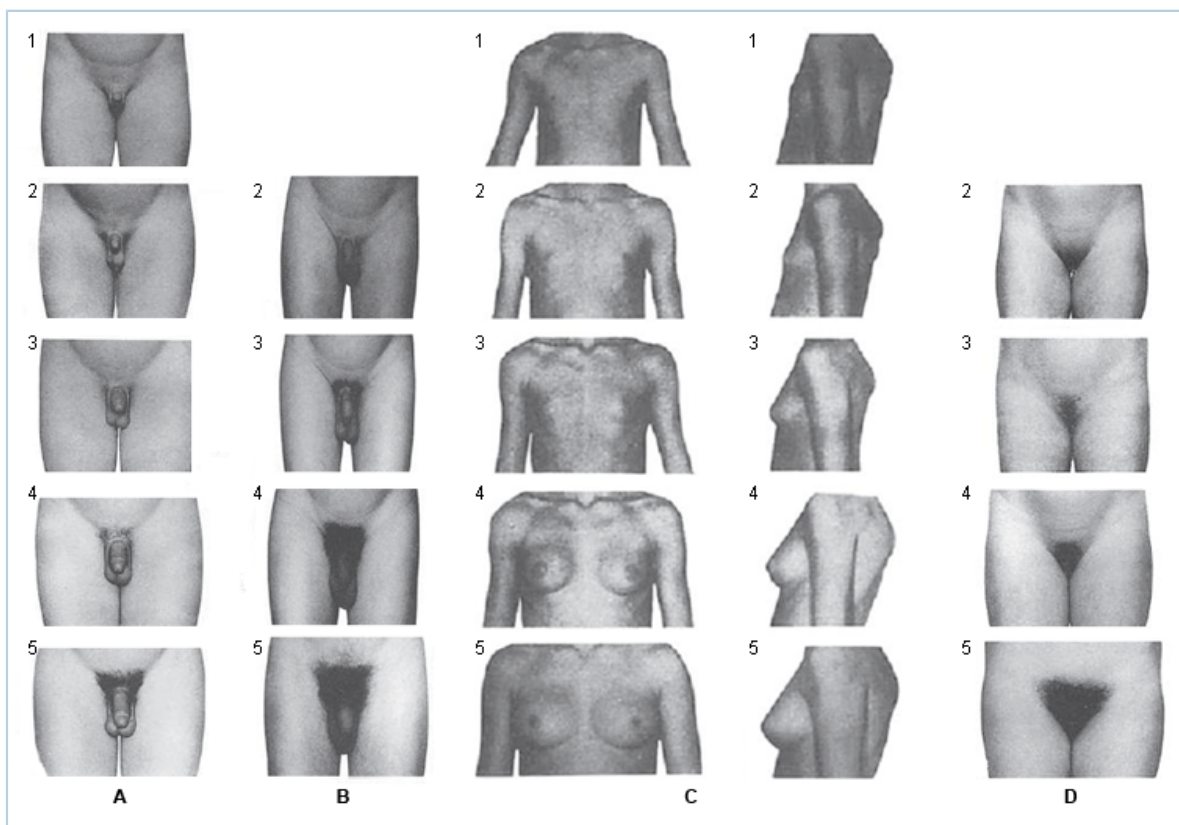
- O primeiro sinal de puberdade em meninos é o aumento do tamanho dos testículos. Esse aumento é seguido por alterações penianas e escrotais. O tamanho dos testículos é documentado como a medida do eixo mais longo ou o volume dos testículos medido pelo orquidômetro de Prader.

[Fig-3]

[Fig-4]

Um volume de 4 mL[27] ou um comprimento longitudinal de 2.5 cm define o início da puberdade. O crescimento de pelos axilares e outras mudanças, como alterações da voz e aumento da velocidade de crescimento, ocorrem entre o meio e o final da puberdade. Os pelos faciais não aparecem até a fase final da puberdade.

- O primeiro sinal visível de puberdade nas meninas é o desenvolvimento das mamas. Deve-se usar de cautela ao examinar o tecido mamário em meninas obesas, pois a gordura pode ser confundida com tecido mamário. Pelos púbicos e axilares, acne e odor corporal se desenvolvem como resultado de androgênios secretados pela glândula adrenal. O pico do estirão de crescimento ocorre no estágio 3 de desenvolvimento mamário de Tanner, e a menarca ocorre no estágio 4 de desenvolvimento mamário de Tanner.



Estágios de Tanner: A, padrões de classificação genital em meninos; B, padrões de classificação de pelos púbicos em meninos; C, padrões de classificação mamária em meninas; D, padrões de classificação de pelos púbicos em meninas

Adaptado de Marshall WA, Tanner JM. Arch Dis Child. 1970;45:13-23;

Marshall WA, Tanner JM. Arch Dis Child. 1969;44:291-303

Exame

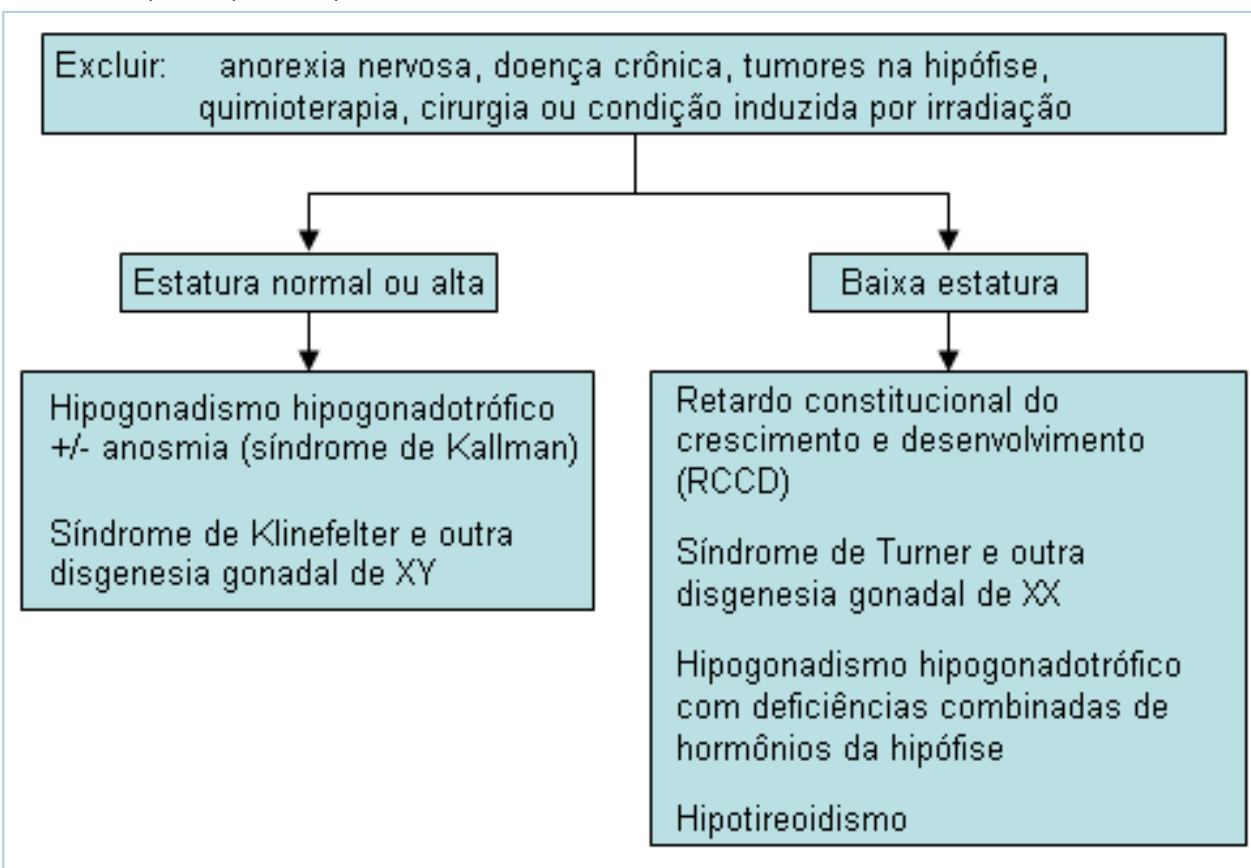
É necessário registrar, com precisão, as medidas atuais e prévias de altura e peso. A maioria dos pacientes com puberdade tardia é formada por meninos com retardo constitucional que apresentam um exame normal, com exceção da baixa estatura e da velocidade de crescimento um pouco abaixo da média para a idade e o sexo. Os pacientes com atraso temporário, como os que apresentam doenças crônicas, podem ter as anormalidades típicas desse distúrbio. É importante avaliar o paciente para determinar sintomas de desnutrição.

Os pacientes devem ser avaliados quanto à desproporção corporal. Meninos com síndrome de Klinefelter apresentam estatura alta, com maior crescimento dos membros inferiores. Além disso, eles têm testículos disgenéticos e atraso no desenvolvimento, e podem apresentar ginecomastia.[19]

Meninas com síndrome de Turner têm baixa estatura com algumas características dismórficas que incluem linha do cabelo posterior baixa, pescoço alado e orelhas proeminentes, com rotação posterior. Em muitos casos, a presença de sintomas pode ser mais sutil, e é necessário realizar investigações para descartar a síndrome de Turner em qualquer menina que apresente puberdade tardia.[28]

Pode haver outros sintomas que sugiram um diagnóstico de síndrome (por exemplo, Prader-Willi, Bardet-Biedl, CHARGE [caracterizada por coloboma, atresia das cóanas e canais semicirculares anormais] ou displasia septo-ótica).

É necessário realizar um exame detalhado do sistema nervoso central (SNC) para procurar quaisquer déficits focais que sugiram tumor intracraniano. O olfato deve ser avaliado; anosmia sugere síndrome de Kallman, que é uma associação de hipogonadismo hipogonadotrófico orgânico e nervos olfatórios hipoplásicos.[13] Alguns pacientes com síndrome de Kallman apresentam uma falha genética em genes como KAL1, FGF8, FGFR1, PROK2 ou PROKR2.



Investigações iniciais

As investigações iniciais devem incluir uma radiografia do punho não dominante (em geral, esquerdo) para calcular a idade óssea. A idade óssea ajuda a prever a faixa estimada de altura do adulto e sua relação com a altura média dos pais. A aparência radiográfica de centros epifisários representativos é comparada com os padrões apropriados para a idade e o sexo já estabelecidos. O método mais usado é o de Greulich e Pyle.[29]

O exame laboratorial das concentrações séricas de FSH e LH ajudará a diferenciar pacientes com hipogonadismo hipogonadotrófico (níveis baixos) e hipogonadismo hipergonadotrófico (níveis elevados). As medições devem ser realizadas em uma amostra de sangue extraída pela manhã, usando um ensaio pediátrico ultrassensível. Como o eixo hipotálamo-hipófise-gônadas permanece quiescente até cerca de 10 a 12 anos de idade, os níveis desses hormônios em crianças <12 anos devem ser interpretados com cuidado. Pode ser difícil distinguir entre retardo constitucional e deficiência orgânica de gonadotropina, pois as concentrações basais de gonadotropina podem ser baixas nos dois grupos.

Investigações e manejo adicionais dependem da história, da gravidade do atraso, da altura e dos resultados da medição de gonadotropina basal.

Exames posteriores

Exame de hormônio liberador de gonadotropina (GnRH)

- Deve ser considerado em todos os pacientes com baixas concentrações basais de gonadotropinas. Meninas com síndrome de Turner e outros pacientes com anormalidades gonadais, em geral, apresentam elevações pronunciadas nas concentrações séricas de FSH e LH (na síndrome de Turner, de 8 a 9 anos de idade), e o exame de GnRH geralmente não é indicado nestes pacientes.[30]
- O hormônio liberador de LH (LHRH) é usado para estimular gonadotropinas. Esse hormônio foi amplamente estudado em pacientes com baixas concentrações de gonadotropinas, mas nem sempre ajuda a diferenciar entre o retardo constitucional e a deficiência orgânica de gonadotropina, uma vez que as concentrações séricas de FSH e LH estimuladas após LHRH podem ser baixas nos dois grupos.[31] Deste modo, não fica claro se um indivíduo evoluirá espontaneamente para a puberdade ou terá um problema permanente. Alguns pacientes com atraso temporário podem precisar de tratamento com esteroides sexuais para induzir a puberdade; porém, quando testados novamente após o fim do crescimento e puberdade, poderão revelar concentrações séricas de FSH e LH normais. Consequentemente, é indicada a realização de um novo exame ao final do crescimento e puberdade para verificar a necessidade de reposição hormonal de longo prazo em pacientes com resultados pré-puberais ambíguos.[32]

Teste de estímulo com gonadotrofina coriônica humana (hCG)

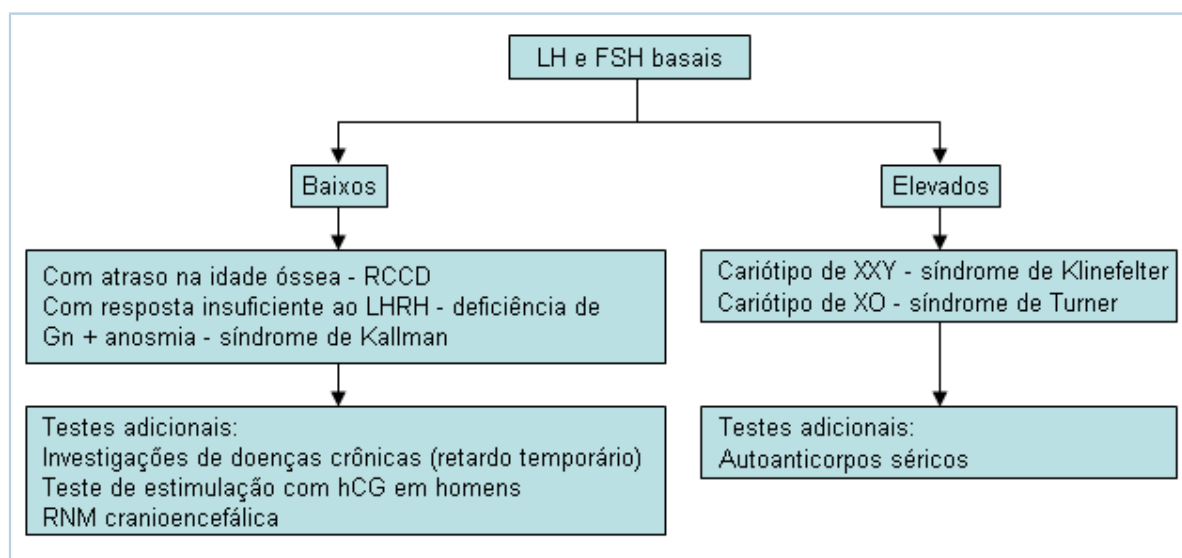
- O exame de hCG é usado para estimular a produção testicular de testosterona, e há indícios de que seja útil em alguns pacientes quando combinado ao exame de LHRH para ajudar a distinguir o retardo constitucional do hipogonadismo hipogonadotrófico.[31]
- Observa-se um aumento da concentração sérica de testosterona no retardo constitucional e uma redução da resposta à testosterona no hipogonadismo hipogonadotrófico.

Amostras de gonadotropinas minutadas de repouso (overnight)

- Pode demonstrar pulsatilidade, mas sua função no prognóstico de longo prazo do retardo não está clara. É realizado principalmente no âmbito da pesquisa.

Outros testes

- Esteroides sexuais: a medição dos esteroides sexuais é útil apenas no contexto dos exames de estimulação por hCG. Em geral, a medição basal dos esteroides sexuais séricos, testosterona e estradiol não é útil.
- Análise cromossômica: pode revelar síndrome de Klinefelter (47 XXY) em meninos, ou síndrome de Turner (45 XO) em meninas. É necessário considerar o diagnóstico de síndrome de Turner (45 XO) em todas as meninas com baixa estatura.[33] Dependendo do mosaicismo, a disgenesia gonadal mista de 45 XO/46 XY pode se apresentar com genitália ambígua no nascimento ou com puberdade tardia na adolescência.[28]
- Exames de imagem: é necessário considerar o exame de ultrassonografia da pelve em meninas com síndrome de Turner ou outras formas de disgenesia gonadal. Ele pode revelar gônadas disgenéticas. A ultrassonografia abdominal pode revelar anormalidades renais, como agenesia ou rim em ferradura. A ecocardiografia em meninas com síndrome de Turner pode evidenciar problemas cardíacos, inclusive coarctação da aorta e valva aórtica bicúspide. A neuroimagem do cérebro ajuda a identificar anormalidades estruturais do eixo hipotálamo-hipófise, problemas na linha média cerebral, hipoplasia olfatória e tumores na hipófise.[34]
- Em pacientes com hipogonadismo hipogonadotrófico confirmado, é necessário considerar outros testes de hormônio da hipófise para descartar deficiências combinadas da glândula.
- Medição de anticorpos ovarianos séricos para identificar um processo autoimune.
- Testes de função tireoidiana e concentrações séricas de prolactina são úteis para identificar pacientes com hipotireoidismo ou hiperprolactinemia; os grupos podem apresentar puberdade tardia.



Investigações em pacientes com puberdade tardia. Gn, gonadotropina

Do acervo de Dra. A. Mehta

Fatores de risco

Fortes

história familiar de puberdade tardia

- O retardo constitucional na puberdade, que constitui a causa mais comum da maturação sexual tardia em homens, ocorre na mesma família[12]
- Há uma semelhança na idade de início da puberdade entre meninas e suas mães, principalmente na idade da menarca.

anormalidades estruturais congênitas da hipófise

- Pode decorrer de mutações genéticas ou anormalidades estruturais do eixo hipotálamo-hipófise associadas a defeitos na linha média do prosencéfalo (por exemplo, displasia septo-ótica e holoprosencefalia).[14] A deficiência de gonadotropina resultante pode ser isolada ou combinada com deficiências de outros hormônios da hipófise.

mutações genéticas

- Alguns genes estão associados à patogênese do hipogonadismo hipogonadotrófico, como KAL1, FGFR1, GPR54, Kiss-1, GnRHR, PROK2, PROKR2, NELF, DAX1, LH e subunidade beta de hormônio folículo-estimulante (FSH), leptina, receptor de leptina e pró-hormônio convertase 1 (PC1).[16]

alterações cromossômicas

- Síndrome de Klinefelter (XXY), síndrome de Turner (45 XO), disgenesia gonadal de XY e disgenesia gonadal mista de 45 X/46 XY estão associadas a gônadas disgenéticas e hipogonadismo hipergonadotrófico.

diagnóstico de síndrome

- As síndromes Prader-Willi, Bardet-Biedl e CHARGE (caracterizada por coloboma, atresia das cóanas e canais semicirculares anormais) estão associadas a hipogonadismo hipogonadotrófico.

transtornos alimentares

- A anorexia nervosa e padrões alimentares anormais resultam em hipogonadismo hipogonadotrófico.

doença sistêmica crônica

- Doenças comuns, inclusive doença cardíaca crônica, asma moderada a grave, fibrose cística, doença celíaca, doença inflamatória intestinal (doença de Crohn e colite ulcerativa), distúrbios inflamatórios (como artrite idiopática juvenil), insuficiência renal crônica, qualquer malignidade crônica e diabetes mellitus mal controlado podem causar hipogonadismo hipogonadotrófico.

desnutrição

- Pode resultar em hipogonadismo hipogonadotrófico.

exercícios físicos intensos

- A prática intensa de exercícios físicos causa menarca tardia e interrupção do desenvolvimento puberal.

anormalidades testiculares congênitas

- Criptorquidia e anorquia podem causar hipogonadismo hipergonadotrófico.

anormalidades gonadais adquiridas

- O hipogonadismo hipergonadotrófico pode decorrer de cirurgia testicular após uma torção ou tumor.
- A endocrinopatia autoimune causa dano gonadal e hipogonadismo hipergonadotrófico.[21]

cirurgia na hipófise

- Pode resultar em hipogonadismo hipogonadotrófico (por exemplo, após remoção de um craniofaringioma ou adenoma).[17]

hipoplasia adrenal

- Mutações do DAX-1 causam hipogonadismo hipogonadotrófico e hipoplasia adrenal congênita, que pode levar a crise adrenal neonatal grave. A condição é herdada como um distúrbio ligado ao cromossomo X.[15]

Fracos**quimioterapia**

- Pode causar hipogonadismo hipergonadotrófico ou hipogonadotrófico, dependendo do agente quimioterápico usado.

radioterapia

- Pode resultar em hipogonadismo hipogonadotrófico com irradiação no cérebro/hipófise ou hipogonadismo hipergonadotrófico após irradiação na pelve.[22]

histiocitose

- Pode resultar em hipogonadismo hipogonadotrófico permanente.

doença falciforme

- Pode resultar em hipogonadismo hipogonadotrófico permanente.

sobrecarga de ferro (associada a transfusão)

- Pode resultar em hipogonadismo hipogonadotrófico permanente.[18]

Anamnese e exame físico**Principais fatores de diagnóstico****presença de fatores de risco (comum)**

- Fatores de risco significativos incluem uma história familiar de atraso, anormalidades congênitas da hipófise, mutações genéticas, alterações cromossômicas, um diagnóstico de síndrome, anosmia, transtornos alimentares, doenças sistêmicas crônicas, desnutrição, exercícios intensos e anormalidades gonadais congênitas e adquiridas.

meninos: testículos <3 mL (comum)

- O tamanho dos testículos é documentado como a medida do eixo mais longo ou o volume dos testículos medido pelo orquímetro de Prader.

[Fig-3]

[Fig-4]

Um volume de 4 mL ou um comprimento longitudinal de 2.5 cm define o início da puberdade.[27]

meninas: desenvolvimento das mamas ausente (comum)

- O primeiro sinal visível de puberdade nas meninas é o desenvolvimento das mamas.[26]

ausência de pelos púbicos/axilares (comum)

- Pelos púbicos e axilares, acne e odor corporal se desenvolvem como resultado de androgênios secretados pela glândula adrenal. O surgimento dos pelos axilares ocorre no meio da puberdade.

ausência de menarca (comum)

- A menarca serve como evidência bem definida e documentada de puberdade em meninas.
- Na maioria das meninas, ocorre no estágio 4 de desenvolvimento mamário de Tanner.

ausência de estirão de crescimento (comum)

- Os hormônios sexuais estimulam diretamente a placa epifisária, resultando no estirão de crescimento. Há também um aumento na secreção de hormônio do crescimento (GH).[24] O estrogênio, seja do ovário ou aromatizado da testosterona testicular, é o fator que atua como mediador da resposta intensificada de GH durante a puberdade.[25]
- O estirão de crescimento ocorre entre o meio e o fim da puberdade em meninos e no estágio 3 de desenvolvimento mamário em meninas.
- Ele contribui, em média, com 25 cm de altura em mulheres e 30 cm em homens.

anosmia (comum)

- A síndrome de Kallman está associada ao hipogonadismo hipogonadotrófico orgânico e a nervos olfatórios hipoplásicos, resultando em anosmia.[13]

Outros fatores de diagnóstico

baixa estatura (comum)

- O retardo constitucional e a síndrome de Turner estão associados à baixa estatura.

características dismórficas (incomum)

- Meninas com síndrome de Turner têm baixa estatura com algumas características dismórficas que incluem linha do cabelo posterior baixa, pescoço alado e orelhas proeminentes, com rotação posterior. A presença de sintomas pode ser mais sutil, e é necessário realizar investigações para descartar a síndrome de Turner em qualquer menina que apresente puberdade tardia.[28]
- Os pacientes devem ser avaliados quanto à desproporção corporal. Meninos com síndrome de Klinefelter apresentam estatura alta, com maior crescimento dos membros inferiores. Além disso, eles têm testículos disgenéticos e atraso no desenvolvimento, e podem apresentar ginecomastia.[19]
- Pode haver outros sintomas que sugiram um diagnóstico de síndrome (por exemplo, Prader-Willi, Bardet-Biedl, CHARGE [caracterizada por coloboma, atresia das cóanas e canais semicirculares anormais] ou displasia septo-ótica).

Exames diagnóstico

Primeiros exames a serem solicitados

Exame	Resultado
radiografia do punho não dominante <ul style="list-style-type: none"> A radiografia do punho não dominante (geralmente, o esquerdo) ajuda a calcular a idade óssea. A idade óssea ajuda a prever a faixa estimada de altura do adulto e sua relação com a altura média dos pais. A aparência radiográfica de centros epifisários representativos é comparada com os padrões apropriados para a idade e o sexo já estabelecidos. O método mais usado é o de Greulich e Pyle.[29] 	idade óssea atrasada
hormônio folículo-estimulante (FSH) e hormônio luteinizante (LH) basais <ul style="list-style-type: none"> O exame laboratorial das concentrações séricas de FSH e LH ajudará a diferenciar pacientes com hipogonadismo hipogonadotrófico (níveis baixos) e hipogonadismo hipergonadotrófico (níveis elevados). As medições devem ser realizadas em uma amostra de sangue extraída pela manhã, usando um ensaio pediátrico ultrasensível. Como o eixo hipotálamo-hipófise-gônadas permanece quiescente até cerca de 10 a 12 anos de idade, os níveis desses hormônios em crianças <12 anos devem ser interpretados com cuidado. Pode ser difícil distinguir entre retardo constitucional e deficiência orgânica de gonadotropina, pois as concentrações basais de gonadotropina podem ser baixas nos dois grupos. O hipogonadismo hipogonadotrófico é decorrente da ausência de produção ou ação de gonadotropina sérica, geralmente causada por uma anormalidade no eixo hipotálamo-hipófise. O hipogonadismo hipergonadotrófico resulta de insuficiência gonadal e manifesta-se com concentrações séricas elevadas de gonadotropina na ausência de sinais puberais na idade apropriada para a puberdade. São exemplos a síndrome de Turner e a síndrome de Klinefelter. 	níveis baixos no hipogonadismo hipogonadotrófico; níveis elevados no hipogonadismo hipergonadotrófico

Exames a serem considerados

Exame	Resultado
exame de estimulação por hormônio liberador de LH (LHRH) <ul style="list-style-type: none"> O teste de GnRH deve ser considerado em todos os pacientes com baixas concentrações basais de gonadotropinas. Os pacientes com concentrações basais elevadas de gonadotropina, como aqueles com síndromes de Turner e Klinefelter, não precisam do exame de GnRH.[30] O hormônio liberador de LH (LHRH) é usado para estimular gonadotropinas. São medidos o LH e o FSH basais. O exame nem sempre é útil para diferenciar o retardo constitucional da deficiência orgânica de gonadotropina, pois as concentrações séricas de FSH e LH estimuladas após LHRH podem ser baixas nos dois grupos.[31] Deste modo, não fica claro se um indivíduo evoluirá espontaneamente para a puberdade ou terá um problema permanente. Consequentemente, é indicada a realização de um novo exame ao final do crescimento e puberdade para verificar a necessidade de reposição hormonal de longo prazo em pacientes com resultados pré-puberis ambíguos.[32] 	baixos níveis de FSH e LH após estimulação no hipogonadismo hipogonadotrófico
teste de estimulação por gonadotrofina coriônica humana (hCG) <ul style="list-style-type: none"> Utiliza-se a estimulação de três dias e/ou 3 semanas. A hCG é usada para estimular a produção testicular de testosterona, e há indícios de que seja útil em alguns pacientes quando combinada com o exame de LHRH para ajudar a distinguir o retardo constitucional do hipogonadismo hipogonadotrófico.[31] Observa-se um aumento da concentração sérica de testosterona no retardo constitucional e uma redução da resposta à testosterona no hipogonadismo hipogonadotrófico. 	resposta insuficiente de testosterona no hipogonadismo hipogonadotrófico
ressonância nuclear magnética (RNM) cranioencefálica <ul style="list-style-type: none"> Deve ser considerada em caso de baixos níveis basais de gonadotropina. A neuroimagem do cérebro ajuda a identificar anormalidades estruturais do eixo hipotálamo-hipófise, problemas na linha média cerebral,[34] hipoplasia olfatória e tumores hipofisários 	normal ou tumor na hipófise, problemas no prosencéfalo, hipoplasia olfatória
cariótipo <ul style="list-style-type: none"> Deve-se considerar a realização de um exame de cariótipo em todas as meninas com baixa estatura, em meninos altos com desproporção corporal ou em todos os pacientes com hipogonadismo confirmado. Em meninos, ele pode revelar síndrome de Klinefelter (47 XXY) e, em meninas, síndrome de Turner (45 XO). Deve-se considerar a síndrome de Turner (45 XO) em todas as meninas com baixa estatura, mesmo na presença de sinais puberais.[33] Dependendo do mosaicism, a disgenesia gonadal mista de 45 XO/46 XY pode se apresentar com genitália ambígua no nascimento ou com puberdade tardia na adolescência.[28] 	anormal nas síndromes de Turner e Klinefelter e em outros distúrbios da diferenciação sexual
ultrassonografia da pelve e do abdome <ul style="list-style-type: none"> É necessário considerar o exame de ultrassonografia da pelve em meninas com síndrome de Turner ou outras formas de disgenesia gonadal. A ultrassonografia abdominal pode revelar anormalidades renais, como agenesia ou rim em ferradura. 	gônadas disgenéticas na síndrome de Turner e outras formas de disgenesia gonadal

Exame	Resultado
ecocardiograma <ul style="list-style-type: none"> Os defeitos são visualizados claramente. 	coarctação da aorta ou valva aórtica bicúspide na síndrome de Turner
autoanticorpos ovarianos séricos <ul style="list-style-type: none"> A medição dos anticorpos ovarianos pode ajudar a identificar um processo autoimune. Considere esse exame se as gonadotropinas séricas iniciais estiverem elevadas. Também pode haver doenças autoimunes em outros órgãos do sistema endócrino (por exemplo, adrenalite e tireoidite autoimunes). 	positivo na endocrinopatia autoimune
avaliação da olfação <ul style="list-style-type: none"> A síndrome de Kallman está associada ao hipogonadismo hipogonadotrófico orgânico e a nervos olfatórios hipoplásicos, resultando em anosmia. Talvez seja necessário um exame formal de otorrinolaringologia. 	anosmia
testes da função tireoidiana (TFTs) <ul style="list-style-type: none"> O hipotireoidismo pode causar hipogonadismo hipogonadotrófico. 	níveis elevados de hormônio estimulante da tireoide (TSH) e baixos de T4 livre no hipotireoidismo
prolactina sérica <ul style="list-style-type: none"> Pode se apresentar como puberdade tardia. 	níveis elevados na hiperprolactinemia
investigações de outros hormônios da hipófise <ul style="list-style-type: none"> Considere se o diagnóstico de hipogonadismo hipogonadotrófico for confirmado. A deficiência congênita de gonadotropina pode ser isolada ou estar associada a deficiências hormonais hipofisárias combinadas, com ou sem distúrbios na linha média cerebral, na displasia septo-ótica e na holoprosencefalia.[14] [34] Também pode estar associada à hipoplasia adrenal (mutações do DAX1).[15] 	pode revelar pan-hipopituitarismo

Novos exames

Exame	Resultado
perfil de gonadotrofinas minutadas de repouso (overnight) <ul style="list-style-type: none"> Pode demonstrar pulsatilidade, mas sua função no prognóstico de longo prazo do retardo não está clara. É realizado principalmente no âmbito da pesquisa. 	baixos níveis no hipogonadismo hipogonadotrófico

Diagnóstico diferencial

Doença	Sinais/sintomas de diferenciação	Exames de diferenciação
Insuficiência ovariana prematura	<ul style="list-style-type: none"> Mulheres podem ter apresentado desenvolvimento puberal normal ou ausência de puberdade. Apresentam-se com amenorreia primária ou secundária. 	<ul style="list-style-type: none"> O resultado pode ser positivo para anticorpos ovarianos.
Insuficiência testicular prematura	<ul style="list-style-type: none"> Homens podem ter apresentado desenvolvimento puberal normal ou ausência de puberdade. Apresentam diminuição da libido, sintomas de deficiência de testosterona e/ou infertilidade. 	<ul style="list-style-type: none"> Não há exames de diferenciação.
Hipotireoidismo	<ul style="list-style-type: none"> Fisiopatologia da puberdade tardia desconhecida. Até metade dos pacientes não apresenta sintomas, ou estes são inespecíficos. Sintomas comuns incluem fraqueza, letargia, lentidão da fala, sensação de frio, esquecimento, constipação e ganho de peso. No exame físico, os pacientes apresentam pele áspera e seca e bradicardia. A menos que os sintomas estejam presentes há muito tempo, os pacientes geralmente têm algum desenvolvimento puberal; as mulheres relatam irregularidades menstruais. 	<ul style="list-style-type: none"> Os níveis de hormônio estimulante da tireoide (TSH) são elevados no hipotireoidismo primário; há diminuição dos níveis de T4 livre.

Doença	Sinais/sintomas de diferenciação	Exames de diferenciação
Síndrome do ovário policístico	<ul style="list-style-type: none"> As mulheres apresentam obesidade, hirsutismo, acne, pele oleosa e ganho de peso. Podem ter desenvolvimento puberal normal, mas ciclos anovulatórios podem causar ausência de menarca. No exame físico, pode haver acantose nigricans, obesidade e aumento da proporção cintura-quadril. 	<ul style="list-style-type: none"> A ultrassonografia da pelve revela ovários policísticos com espessura variável do endométrio. A medição dos níveis séricos de androgênios revela elevação de sulfato de prasterona (DHEA-S) e testosterona. Insulina e glicemia de jejum apresentam-se elevadas em decorrência da resistência insulínica.
Obstrução do trato de saída, incluindo hímen não perfurado ou septo vaginal transversal	<ul style="list-style-type: none"> Desenvolvimento puberal normal, mas dor cíclica na pelve e ausência de menarca. No exame físico, as meninas apresentam massa perirretal ou hímen protuberante com hematocolpos. 	<ul style="list-style-type: none"> A ultrassonografia da pelve revela anormalidades variáveis, como hímen não perfurado, sangue no interior da vagina ou tecido espessado na vagina. O útero e os ovários apresentam aparência normal.
Síndrome de Mayer-Rokitansky-Kuster-Hauser	<ul style="list-style-type: none"> Síndrome da agenesia mülleriana. Desenvolvimento puberal inicial normal, exceto menarca. Genitália externa fenotipicamente feminina com bolsa vaginal cega. 	<ul style="list-style-type: none"> A ultrassonografia da pelve revela ausência variável de estruturas müllerianas.
Insensibilidade completa ao androgênio	<ul style="list-style-type: none"> Mulher fenotípica com momento normal de desenvolvimento mamário, crescimento mínimo a ausente de pelos púbicos e ausência de menarca. No exame físico, as mulheres apresentam ausência de bolsa vaginal ou bolsa vaginal cega e massa inguinal palpável (testículos). 	<ul style="list-style-type: none"> A análise cromossômica revela um homem 46 XY em uma mulher fenotípica. A ultrassonografia pélvica revela a presença de testículos e a ausência de ovários e útero.
Deficiência de 5-alfa-redutase	<ul style="list-style-type: none"> Meninos apresentam virilização insuficiente na puberdade, embora a grande maioria apresente ambiguidade genital no exame. 	<ul style="list-style-type: none"> Testosterona: a proporção de di-hidrotestosterona é acentuadamente elevada.

Doença	Sinais/sintomas de diferenciação	Exames de diferenciação
Síndrome de Cushing	<ul style="list-style-type: none"> • Pode se apresentar com oligomenorreia em mulheres; o desenvolvimento puberal normal. • Além disso, pacientes têm obesidade central com membros finos, bloco de gordura na nuca, fácies de lua cheia, estrias púrpuras, hematomas e hirsutismo nas mulheres. 	<ul style="list-style-type: none"> • Os níveis de cortisol livre urinário de 24 horas e o cortisol sérico pela manhã (8h) são elevados.

Abordagem passo a passo do tratamento

Os principais objetivos do tratamento são garantir o desenvolvimento das características sexuais secundárias e a indução do estirão de crescimento puberal.

A maioria dos pacientes tem retardo temporário da puberdade, especialmente meninos com retardo constitucional, e a melhor forma de observá-los é o monitoramento em série. Caso se identifique um distúrbio subjacente que cause o retardo puberal, como uma doença crônica, estresse, desnutrição ou excesso de exercícios, o mesmo deve ser tratado. Pacientes com um tumor na hipófise precisam de avaliação urgente e revisão neurocirúrgica. Indica-se cirurgia na maioria dos casos.

A terapia hormonal é reservada para pacientes com deficiência de gonadotropina confirmada (hipogonadismo hipogonadotrófico), anormalidade gonadal (por exemplo, síndromes de Turner e Klinefelter) e retardo constitucional com desajuste psicossocial. Em geral, pacientes com retardo constitucional precisam apenas de um ciclo breve para ativar a puberdade. Pacientes com retardo orgânico precisam de diagnóstico e tratamento precoces para atingir o desenvolvimento normal e a altura ideal, e evitar problemas de ajuste psicossocial com colegas. Os pacientes devem ser tratados por um endocrinologista pediátrico com experiência no manejo da puberdade tardia.

Geralmente é difícil, após investigações no momento do retardo, distinguir entre retardo constitucional e deficiência orgânica de gonadotropina, pois as concentrações basais de gonadotropina podem ser baixas nos dois grupos. Deste modo, não fica claro se um indivíduo evoluirá espontaneamente para a puberdade ou terá um problema permanente. No caso de alguns pacientes com retardo, presume-se que tenham deficiência orgânica de gonadotropina e eles são tratados com esteroides sexuais por toda a puberdade, mas são testados novamente após o fim do crescimento e puberdade. Pacientes com retardo constitucional revelarão concentrações normais de gonadotropina no novo exame, mas os que apresentam deficiência orgânica de gonadotropina continuarão a ter concentrações séricas baixas de gonadotropina. Consequentemente, é indicada a realização de um novo exame ao final do crescimento e puberdade para verificar a necessidade de reposição hormonal de longo prazo em pacientes com resultados pré-puberais ambíguos.

Retardo temporário

Retardo constitucional

- Pacientes devem ser monitorados para avaliar os sinais puberais e o estirão de crescimento e, geralmente, não precisam de tratamento. O retardo constitucional em meninas é menos comum que em meninos.
- Alguns meninos apresentam anormalidades de ajuste psicossocial e podem se beneficiar do tratamento. Em muitos casos, a principal causa de preocupação psicossocial é a baixa estatura, não o retardo da puberdade. Nesses pacientes, o tratamento com oxandrolona, um androgênio fraco, pode aumentar a velocidade de crescimento e ser suficiente. Em pacientes cujo retardo puberal é mais preocupante, é possível considerar um ciclo curto com uma formulação de depósito de testosterona para induzir a puberdade. Uma vez ativada, a puberdade evolui espontaneamente, apesar da supressão do tratamento.
- Meninas também não precisam de tratamento, além do monitoramento em série. No entanto, se necessário, é possível oferecer um ciclo curto de terapia com estradiol a meninas com

preocupações psicossociais. Em seguida, elas podem evoluir espontaneamente após a suspensão do tratamento.

Doenças crônicas, desnutrição, transtornos alimentares, excesso de exercícios, estresse

- O tratamento da causa subjacente pode resolver o retardo da puberdade, com evolução puberal espontânea posterior. Em pacientes com retardo grave, é possível instituir tratamento com um ciclo curto de esteroides sexuais até a recuperação do desenvolvimento puberal espontâneo.

Retardo orgânico (permanente)

A indução puberal deve ser realizada da forma mais fisiológica possível, para permitir o desenvolvimento normal e o alcance do potencial de crescimento ideal. Pacientes que apresentam uma causa orgânica (permanente) precisam de reposição vitalícia de esteroides sexuais. A necessidade de indução puberal e de reposição hormonal vitalícia é quase certa em pacientes com deficiência congênita de gonadotropina e em homens com anorquia.

Pacientes com deficiência adquirida de gonadotropina (após irradiação, cirurgia da hipófise, trauma ou sobrecarga de ferro); anormalidades gonadais congênitas, como criptorquidia (homens), síndrome de Klinefelter (homens), síndrome de Turner (mulheres) e outras formas de disgenesia gonadal (por exemplo, disgenesia gonadal de XY, disgenesia gonadal mista de 45 XO/46 XY) e anormalidades gonadais adquiridas, como dano testicular após torção ou cirurgia, doenças autoimunes, quimioterapia ou infecções virais (por exemplo, caxumba em homens) também precisam de indução da puberdade e terapia de reposição hormonal vitalícia, dependendo da gravidade da doença. A realização de um novo exame ao final do crescimento e puberdade para verificar a necessidade de reposição hormonal de longo prazo pode ser indicada em alguns pacientes que apresentaram resultados pré-puberais ambíguos.

Indução puberal

Homens

- A indução puberal é realizada gradualmente, com doses crescentes de terapia de testosterona intramuscular até alcançar de níveis adultos. Em geral, as doses são aumentadas gradualmente por cerca de 2 anos, em intervalos de 6 meses.
- Os níveis séricos de testosterona atingidos por via intramuscular não são fisiológicos. Alguns meninos relatam sintomas como irritabilidade, agressividade e hipersexualidade nos dias seguintes à injeção.
- Os níveis séricos totais de testosterona devem ser verificados 1 semana após a terapia, para avaliar se as doses são terapêuticas.

Mulheres

- Mulheres requerem doses gradualmente crescentes de tratamento estrogênico, com terapia de progesterona cíclica introduzida na ocorrência da estrogenização adequada ou no início do sangramento uterino. A puberdade não deve ser induzida com pílulas nem adesivos contraceptivos, pois as doses de estrogênio são muito altas, e os progestogênios androgênicos prejudicam o desenvolvimento ideal das mamas.
- As preparações preferenciais são estradiol transdérmico ou oral na menor dose disponível. No entanto, estrogênio oral sintético também pode ser usado como alternativa. A administração transdérmica evita os efeitos de primeira passagem no fígado.[35]

- Existem várias marcas de preparações transdérmicas e orais. A dose é aumentada gradualmente por cerca de 2 anos, a intervalos de 6 meses, até a dose adulta completa e/ou o desenvolvimento satisfatório das mamas.
- A terapia de progesterona cíclica é introduzida na ocorrência da estrogenização adequada ou no início do sangramento uterino para induzir a menstruação.
- Meninas com síndrome de Turner também podem precisar de tratamento com hormônio do crescimento (GH) e/ou oxandrolona para atingir altura definitiva adequada. É necessário iniciar o tratamento com GH no momento em que elas saem da curva normal de crescimento até 12 a 14 anos. Se o diagnóstico for tardio, também é possível adicionar oxandrolona para promover o crescimento linear.

Tratamento contínuo

Homens

- Os pacientes com hipogonadismo pós-puberdade confirmado precisam de suplementação de testosterona vitalícia. As opções incluem testosterona tópica ou transdérmica. Irritação cutânea local é o principal efeito adverso e é mais frequente com adesivos, em comparação à preparação em gel. Não se deve tomar banho nem nadar por 4 horas após a aplicação. É possível considerar testosterona bucal ou intramuscular para alguns pacientes que não toleram essas preparações e têm irritação cutânea local grave.
- Também é necessário orientar os pacientes sobre a prótese testicular, principalmente no caso de homens com anorquia. Ela não restaura a fertilidade e é elaborada para fins estéticos e/ou preocupações psicológicas. O procedimento é realizado nos estágios finais da puberdade, quando o crescimento escrotal é o ideal, para que não seja necessária uma revisão.

Mulheres

- Tratamento estrogênico inadequado ou ausência deste tratamento está associado a um risco elevado de complicações em longo prazo, como osteoporose. Assim, todas as mulheres com hipogonadismo pós-puberdade confirmado precisam de terapia de reposição hormonal (TRH) vitalícia após a indução da puberdade. A TRH deve continuar até cerca de 50 anos de idade. O agente de escolha é o estradiol transdérmico com progesterona micronizada nos últimos 10 dias do ciclo menstrual. É possível administrar estradiol oral como alternativa.
- Meninas que não atingem desenvolvimento mamário adequado com tratamento estrogênico podem precisar de implantes mamários. O procedimento é oferecido por razões estéticas e psicológicas, e é realizado no final ou nos últimos estágios da puberdade.

Visão geral do tratamento

Consulte um banco de dados local de produtos farmacêuticos para informações detalhadas sobre contra-indicações, interações medicamentosas e posologia. (ver [Aviso legal](#))

Agudo

(resumo)

retardo constitucional



■ meninos

1a

observação e monitoramento

Agudo (resumo)		
■ meninas	2a	ciclo curto de oxandrolona ou testosterona
	1a	observação e monitoramento
	2a	ciclo curto de estrogênio
causa orgânica (permanente): meninos		
	1a	indução puberal com testosterona
causa orgânica (permanente): meninas		
■ Síndrome de Turner	1a	indução puberal com estrogênio
	mais	progesterona cíclica após sangramento ou estrogenização adequada
	adjunto	hormônio do crescimento ± oxandrolona
doença crônica ou desnutrição		
■ meninos	1a	tratamento da anormalidade subjacente
	2a	ciclo curto de oxandrolona ou testosterona
■ meninas	1a	tratamento da anormalidade subjacente
	2a	ciclo curto de estrogênio

Em curso (resumo)		
hipogonadismo persistente pós-puberdade		
■ meninos	1a	suplementação de testosterona
	adjunto	implantes testiculares
■ meninas	1a	suplementação de hormônio ovariano
	adjunto	implantes mamários

Opções de tratamento

Agudo

retardo constitucional

meninos

1a observação e monitoramento

» Pacientes devem ser monitorados para avaliar os sinais puberais e o estirão de crescimento e, geralmente, não precisam de tratamento.

» O tratamento é reservado para pacientes com anormalidades de ajuste psicossocial.

2a ciclo curto de oxandrolona ou testosterona

Opções primárias

» **oxandrolona**: 0.1 mg/kg/dia por via oral uma vez ao dia, máximo de 2.5 mg/dia

OU

» **cipionato de testosterona**: 25-50 mg por via intramuscular a cada 6 semanas

» Alguns meninos apresentam anormalidades de ajuste psicossocial. Em muitos casos, a principal causa de preocupação psicossocial é a baixa estatura, não o retardo da puberdade. Nesses pacientes, o tratamento com oxandrolona, um androgênio fraco, pode aumentar a velocidade de crescimento e ser suficiente.

» Alguns pacientes podem se beneficiar de um ciclo curto (3 a 6 meses) com formulação de depósito de testosterona. O objetivo da testosterona de baixa dose é ativar a puberdade. Uma vez ativada, a puberdade evolui espontaneamente, apesar da supressão do tratamento.

» Ciclo de tratamento: 3 a 6 meses.

meninas

1a observação e monitoramento

» O retardo constitucional em meninas é extremamente raro.

» Pacientes devem ser monitorados para avaliar os sinais puberais e o estirão de crescimento e, geralmente, não precisam de tratamento.

» O tratamento é reservado para pacientes com anormalidades de ajuste psicossocial.

2a ciclo curto de estrogênio

Agudo

Opções primárias

» **estradiol**: 0.5 a 2 mg por via oral uma vez ao dia

» Algumas meninas apresentam anormalidades de ajuste psicossocial e podem se beneficiar de um ciclo curto de terapia com estradiol.

» Ciclo de tratamento: 3 a 6 meses.

**causa orgânica (permanente):
meninos**

1a indução puberal com testosterona

Opções primárias

» **cipionato de testosterona**: 50 mg por via intramuscular a cada 6 semanas por 6 meses inicialmente, a dose é aumentada e o intervalo de dosagem é reduzido de forma incremental a cada 6 meses até atingir a dose adulta

» A indução puberal é realizada gradualmente, com doses crescentes de terapia de testosterona até alcançar níveis adultos. Isso pode ser feito com preparações intramusculares de testosterona administradas a cada 4 a 6 semanas. A dose é aumentada gradualmente a cada 6 meses, com um intervalo decrescente entre injeções até atingir a dose adulta.

» Os níveis séricos de testosterona atingidos por via intramuscular não são fisiológicos. Alguns meninos relatam sintomas como irritabilidade, agressividade e hipersexualidade nos dias seguintes à injeção. Os níveis séricos totais de testosterona devem ser verificados 1 semana após a terapia, para avaliar se as doses são terapêuticas.

**causa orgânica (permanente):
meninas**

1a indução puberal com estrogênio

Opções primárias

» **estradiol transdérmico**: adesivo de 0.0125 a 0.025 mg/24 horas uma ou duas vezes por semana (dependendo da marca), a dose é aumentada de forma incremental a cada 6 meses até atingir a dose adulta

OU

Agudo

» **estradiol**: 0.5 a 2 mg por via oral uma vez ao dia por 6 meses, a dose é aumentada de forma incremental a cada 6 meses até atingir a dose adulta

» As pacientes requerem doses gradualmente crescentes de tratamento estrogênico, com terapia de progesterona cíclica introduzida na ocorrência de estrogenização adequada ou no sangramento uterino. A puberdade não deve ser induzida com pílulas nem adesivos contraceptivos, pois as doses de estrogênio são muito altas, e os progestogênios androgênicos prejudicam o desenvolvimento ideal das mamas.

» As preparações preferenciais são estradiol transdérmico ou oral na menor dose disponível. A administração transdérmica evita os efeitos de primeira passagem no fígado.[35]

mais **progesterona cíclica após sangramento ou estrogenização adequada**

Opções primárias

» **progesterona micronizada**: 100-200 mg por via oral uma vez ao dia nos últimos 10 dias do ciclo menstrual

» Após sangramento ou estrogenização adequada, a progesterona é adicionada à terapia com estrogênio para promover a descamação do endométrio.

■ **Síndrome de Turner**

adjunto **hormônio do crescimento ± oxandrolona**

Opções primárias

» **somatotrofina (recombinante)**: 0.025 a 0.05 mg/kg/dia por via subcutânea

OU

» **somatotrofina (recombinante)**: 0.025 a 0.05 mg/kg/dia por via subcutânea

-e-

» **oxandrolona**: 0.05 mg/kg por via oral uma vez ao dia

» Meninas com síndrome de Turner também podem precisar de tratamento com hormônio do crescimento (GH) (somatropina) e/ou oxandrolona para atingir a altura definitiva adequada.

» É necessário iniciar o tratamento com GH no momento em que elas saem da curva normal de crescimento até 12 a 14 anos.

Agudo

» Se o diagnóstico for tardio, também é possível adicionar oxandrolona para promover o crescimento linear.

doença crônica ou desnutrição

meninos

1a tratamento da anormalidade subjacente

» Desnutrição, transtornos alimentares, doença cardíaca crônica, asma moderada a grave, fibrose cística, doença celíaca, doença inflamatória intestinal (doença de Crohn e colite ulcerativa), distúrbios inflamatórios (como artrite idiopática juvenil), insuficiência renal crônica, qualquer malignidade crônica e diabetes mellitus mal controlado podem causar retardo temporário da puberdade.

» O tratamento da causa subjacente pode resolver o retardo da puberdade, com evolução puberal espontânea posterior.

2a ciclo curto de oxandrolona ou testosterona

Opções primárias

» **oxandrolona**: 0.1 mg/kg/dia por via oral uma vez ao dia, máximo de 2.5 mg/dia

OU

» **cipionato de testosterona**: 25-50 mg por via intramuscular a cada 6 semanas

» Alguns meninos apresentam anormalidades de ajuste psicossocial e podem se beneficiar de um ciclo curto (3 a 6 meses) com formulação de depósito de testosterona. O objetivo da testosterona de baixa dose é ativar a puberdade. Uma vez ativada, a puberdade evolui espontaneamente, apesar da supressão do tratamento.

» Em muitos casos, a principal causa de preocupação psicossocial é a baixa estatura, não o retardo da puberdade. Nesses pacientes, o tratamento com oxandrolona, um androgênio fraco, pode aumentar a velocidade de crescimento e ser suficiente.

» Ciclo de tratamento: 3 a 6 meses.

meninas

1a tratamento da anormalidade subjacente

» Desnutrição, transtornos alimentares, doença cardíaca crônica, asma moderada a grave, fibrose cística, doença celíaca, doença inflamatória intestinal (doença de Crohn e colite ulcerativa), distúrbios inflamatórios (como artrite

Agudo

idiopática juvenil), insuficiência renal crônica, qualquer malignidade crônica e diabetes mellitus mal controlado podem causar retardo temporário da puberdade.

» O tratamento da causa subjacente pode resolver o retardo da puberdade, com evolução puberal espontânea posterior.

2a ciclo curto de estrogênio

Opções primárias

» **estradiol**: 0.5 a 2 mg por via oral uma vez ao dia

» Algumas meninas apresentam anormalidades de ajuste psicossocial e podem se beneficiar de um ciclo curto de terapia com etinilestradiol.

» Ciclo de tratamento: 3 a 6 meses.

Em curso

hipogonadismo persistente pós-puberdade

■ meninos

1a suplementação de testosterona

Opções primárias

» **testosterona por via transdérmica**: (gel a 1%) aplicar 5 g uma vez ao dia inicialmente; aumentar de acordo com o nível de testosterona sérica, máximo de 10 g/dia

OU

» **testosterona por via transdérmica**: adesivo de 2.5 a 7.5 mg/dia uma vez ao dia à noite

Opções secundárias

» **testosterona bucal**: 30 mg duas vezes ao dia

OU

» **cipionato de testosterona**: 200 mg por via intramuscular a cada 2 semanas

» Os pacientes com hipogonadismo pós-puberdade confirmado precisam de suplementação de testosterona vitalícia. As opções incluem testosterona tópica ou transdérmica. A irritação cutânea local é o principal efeito adverso das preparações

Em curso

■ meninas

adjunto

transdérmicas e é mais frequente com adesivos que com preparação em gel. Não se deve tomar banho nem nadar por 4 horas após a aplicação do gel.

» É possível considerar testosterona bucal ou intramuscular para alguns pacientes que não toleram essas preparações e têm irritação cutânea local grave.

implantes testiculares

» Os pacientes devem ser orientados sobre próteses testiculares, principalmente no caso de homens com anorquia. Ela não restaura a fertilidade e é elaborada para fins estéticos e/ou preocupações psicológicas. O procedimento é realizado nos estágios finais da puberdade, quando o crescimento escrotal é o ideal, para que não seja necessária uma revisão.

1a

suplementação de hormônio ovariano**Opções primárias**

» **estradiol transdérmico**: adesivo de 0.025 a 0.1 mg/24 horas ou duas vezes por semana (dependendo da marca)

-e-

» **progesterona micronizada**: 100-200 mg por via oral uma vez ao dia nos últimos 10 dias do ciclo menstrual

OU

» **estradiol**: 1-2 mg por via oral uma vez ao dia

-e-

» **progesterona micronizada**: 100-200 mg por via oral uma vez ao dia nos últimos 10 dias do ciclo menstrual

» Todas as mulheres com hipogonadismo pós-puberdade confirmado precisam de terapia de reposição hormonal (TRH) vitalícia após a indução puberal. A TRH deve continuar até cerca de 50 anos de idade. Isso pode ser feito com estradiol transdérmico juntamente com progesterona micronizada. Outra opção é substituir o estrogênio transdérmico por estradiol oral.

» Tratamento estrogênico inadequado ou sua ausência está associado a um risco elevado de complicações em longo prazo, como osteoporose.

adjunto

implantes mamários

Em curso

» Meninas que não atingem desenvolvimento mamário adequado com tratamento estrogênico podem precisar de implantes mamários. O procedimento é oferecido por razões estéticas e psicológicas, e é realizado no final ou nos últimos estágios da puberdade.

Recomendações

Monitoramento

É necessário monitorar todos os pacientes até o final do processo puberal. A puberdade é acompanhada pelo estirão de crescimento e geralmente termina em 2 a 5 anos. O crescimento deve ser monitorado com base nos gráficos de crescimento adequados à idade e sexo, para garantir que o potencial total de crescimento seja alcançado. A puberdade contribui, em média, com 25 cm de altura em mulheres e 30 cm em homens.

A melhor forma de avaliação puberal forma contínua é por meio dos estágios de Tanner.^{[26] [27]} Estágio 5 significa idade adulta para ambos os sexos, e indica o fim do processo. O tamanho dos testículos é documentado como a medida do eixo mais longo ou como o volume dos testículos usando o orquímetro de Prader.

[Fig-3]

[Fig-4]

Nem sempre é possível determinar, no exame inicial antes da indução puberal, se um paciente tem um problema permanente, pois a interpretação do exame de estimulação do hormônio liberador de hormônio luteinizante (LHRH) não é objetiva.^[31] Se houver dúvida quanto ao diagnóstico de um problema permanente, será necessário repetir os exames endócrinos após o fim do crescimento e puberdade para determinar a necessidade de reposição hormonal de longo prazo.^[32]

O monitoramento adicional dos pacientes com uma etiologia subjacente de síndromes cromossômicas, tumores e doenças autoimunes dependerá do quadro clínico individual.

Instruções ao paciente

Meninas devem ser orientadas a relatar o início da menarca. Meninos devem ser informados que o surgimento de pelos axilares, as mudanças na voz e o estirão de crescimento ocorrem entre o meio e o fim da puberdade. O desenvolvimento de pelos faciais ocorre na fase final da puberdade. Homens que usam preparações transdérmicas de testosterona não devem usar roupas sobre o adesivo por 10 minutos após a aplicação. Não se deve tomar banho nem nadar por 4 horas após a aplicação do gel. Para obter uma melhor absorção, o gel deve ser aplicado no ombro, na parte superior do braço ou no abdome.

Complicações

Complicações	Período de execução	Probabilidade
osteoporose	longo prazo	baixa
A ausência de esteroides sexuais causa mineralização óssea inadequada, que, por sua vez, pode causar fraturas e osteoporose posteriormente na vida adulta. Todos os pacientes com hipogonadismo permanente precisam de reposição de esteroides sexuais por todo o período reprodutivo.		
problemas psicológicos	variável	baixa

Complicações	Período de execução	Probabilidade
O retardo puberal e a baixa estatura decorrente da ausência do estirão de crescimento podem resultar em bullying. Um atraso no tratamento pode causar dificuldades nos relacionamentos interpessoais; assim, deve-se iniciar o tratamento precocemente. É necessário orientar pacientes com anorquia sobre a adoção de uma prótese testicular. Pacientes com hipogonadismo permanente devem receber orientação sobre infertilidade.		
irritação cutânea causada por géis e adesivos	variável	baixa
Ocorre em até um terço dos pacientes que usam adesivos.		
policitemia	variável	baixa
Este é um problema específico das preparações intramusculares de testosterona. Pode ser necessário reduzir a dose de testosterona.		

Prognóstico

A perspectiva geral está relacionada com a causa subjacente da puberdade tardia, não com o retardo propriamente dito.

Pacientes com retardo temporário, como aqueles que apresentam retardo constitucional na puberdade, têm excelente prognóstico e atingem a função gonadal normal sem terapia de reposição de testosterona (ou estrogênio).

Similarmente, pacientes com doença crônica, desnutrição ou que praticam exercícios intensos geralmente recuperam a função gonadal normal após a solução da doença ou do exercício.

Pacientes que apresentam uma causa permanente, como deficiência orgânica de gonadotropina, síndrome de Turner, síndrome de Klinefelter ou cirurgia prévia da hipófise devido a um craniofaringioma, precisam de terapia hormonal vitalícia.

Diretrizes de diagnóstico

América do Norte

ACR-ACOG-AIUM-SPR-SRU practice parameter for the performance of ultrasound of the female pelvis

Publicado por: American College of Radiology

Última publicação em:
2014

Care of girls and women with Turner syndrome: a guideline of the Turner Syndrome Study Group

Publicado por: The Turner Syndrome Consensus Study Group

Última publicação em:
2007

Diretrizes de tratamento

Europa

Human growth hormone (somatropin) for the treatment of growth failure in children

Publicado por: National Institute for Health and Care Excellence

Última publicação em:
2010

América do Norte

Care of girls and women with Turner syndrome: a guideline of the Turner Syndrome Study Group

Publicado por: The Turner Syndrome Consensus Study Group

Última publicação em:
2007

Artigos principais

- Rugarli EI, Ballabio A. Kallmann syndrome: from genetics to neurobiology. JAMA. 1993 Dec 8;270(22):2713-6.
- Marshall WA, Tanner JM. Variations in pattern of pubertal changes in girls. Arch Dis Child. 1969 Jun;44(235):291-303. [Texto completo](#)
- Marshall WA, Tanner JM. Variations in the pattern of pubertal changes in boys. Arch Dis Child. 1970 Feb;45(239):13-23. [Texto completo](#)
- Bondy CA; Turner Syndrome Consensus Study Group. Care of girls and women with Turner syndrome: a guideline of the Turner Syndrome Study Group. J Clin Endocrinol Metab. 2007 Jan;92(1):10-25. [Texto completo](#)

Referências

1. Timmreck LS, Reindollar RH. Contemporary issues in primary amenorrhea. Obstet Gynecol Clin North Am. 2003;30:287-302.
2. Nielsen J, Wohler M. Chromosome abnormalities found among 34,910 newborn children: results from a 13-year incidence study in Arhus, Denmark. Hum Genet. 1991;87:81-83.
3. Jacobs PA, Melville M, Ratcliffe S, et al. A cytogenetic survey of 11,680 newborn infants. Ann Hum Genet. 1974;37:359-376.
4. Delemarre-van de Waal HA. Secular trend of timing of puberty. Endocr Dev. 2005;8:1-14.
5. Tanner JM. Trend towards earlier menarche in London, Oslo, Copenhagen, the Netherlands and Hungary. Nature. 1973;243:95-96.
6. Biro FM, Khoury P, Morrison JA. Influence of obesity on timing of puberty. Int J Androl. 2006;29:272-277.
7. de la Puente ML, Canela J, Alvarez J, et al. Cross-sectional growth study of the child and adolescent population of Catalonia (Spain). Ann Hum Biol. 1997;24:435-452.
8. Mul D, Fredriks AM, van Buuren S, et al. Pubertal development in The Netherlands 1965-1997. Pediatr Res. 2001;50:479-486.
9. Ogden CL, Carroll MD, Flegal KM. High body mass index for age among US children and adolescents, 2003-2006. JAMA. 2008 May 28;299(20):2401-5. [Texto completo](#)
10. Osler DC, Crawford JD. Examination of the hypothesis of a critical weight at menarche in ambulatory and bedridden mentally retarded girls. Pediatrics. 1973;51:675-679.

11. Sedlmeyer IL, Palmert MR. Delayed puberty: analysis of a large case series from an academic center. *J Clin Endocrinol Metab.* 2002;87:1613-1620. [Texto completo](#)
12. Wehkalampi K, Widén E, Laine T, et al. Patterns of inheritance of constitutional delay of growth and puberty in families of adolescent girls and boys referred to specialist pediatric care. *J Clin Endocrinol Metab.* 2008 Mar;93(3):723-8. [Texto completo](#)
13. Rugarli EI, Ballabio A. Kallmann syndrome: from genetics to neurobiology. *JAMA.* 1993 Dec 8;270(22):2713-6.
14. Dattani MT, Robinson IC. The molecular basis for developmental disorders of the pituitary gland in man. *Clin Genet.* 2000 May;57(5):337-46.
15. Reutens AT, Achermann JC, Ito M, et al. Clinical and functional effects of mutations in the DAX-1 gene in patients with adrenal hypoplasia congenita. *J Clin Endocrinol Metab.* 1999 Feb;84(2):504-11. [Texto completo](#)
16. Mehta A, Dattani M. Congenital disorders of the hypothalamic-pituitary axis. In: Brook CG, Clayton PE, Brown RS, eds. *Clinical pediatric endocrinology.* 5th ed. Hoboken, NJ: Wiley-Blackwell; 2005:67-89.
17. Scarzello G, Buzzaccarini MS, Perilongo G, et al. Acute and late morbidity after limited resection and focal radiation therapy in craniopharyngiomas. *J Pediatr Endocrinol Metab.* 2006 Apr;19 Suppl 1:399-405.
18. Oerter KE, Kamp GA, Munson PJ, et al. Multiple hormone deficiencies in children with hemochromatosis. *J Clin Endocrinol Metab.* 1993 Feb;76(2):357-61.
19. Smyth CM, Bremner WJ. Klinefelter syndrome. *Arch Intern Med.* 1998 Jun 22;158(12):1309-14. [Texto completo](#)
20. Toniolo D. X-linked premature ovarian failure: a complex disease. *Curr Opin Genet Dev.* 2006 Jun;16(3):293-300.
21. Hoek A, Schoemaker J, Drexhage HA. Premature ovarian failure and ovarian autoimmunity. *Endocr Rev.* 1997 Feb;18(1):107-34. [Texto completo](#)
22. Bakker B, Massa GG, Oostdijk W, et al. Pubertal development and growth after total-body irradiation and bone marrow transplantation for haematological malignancies. *Eur J Pediatr.* 2000 Jan-Feb;159(1-2):31-7.
23. Ojeda SR, Lomniczi A, Mastronardi C, et al. Minireview: the neuroendocrine regulation of puberty: is the time ripe for a systems biology approach? *Endocrinology.* 2006;147:1166-1174. [Texto completo](#)
24. Martha PM Jr, Rogol AD, Veldhuis JD, et al. Alterations in the pulsatile properties of circulating growth hormone concentrations during puberty in boys. *J Clin Endocrinol Metab.* 1989;69:563-570.
25. Veldhuis JD, Metzger DL, Martha PM Jr, et al. Estrogen and testosterone, but not a nonaromatizable androgen, direct network integration of the hypothalamo-somatotrope (growth hormone)-insulin-like

growth factor I axis in the human: evidence from pubertal pathophysiology and sex-steroid hormone replacement. *J Clin Endocrinol Metab.* 1997;82:3414-3420. [Texto completo](#)

26. Marshall WA, Tanner JM. Variations in pattern of pubertal changes in girls. *Arch Dis Child.* 1969 Jun;44(235):291-303. [Texto completo](#)
27. Marshall WA, Tanner JM. Variations in the pattern of pubertal changes in boys. *Arch Dis Child.* 1970 Feb;45(239):13-23. [Texto completo](#)
28. Simpson JL, Rajkovic A. Ovarian differentiation and gonadal failure. *Am J Med Genet.* 1999 Dec 29;89(4):186-200.
29. Bayley N, Pinneau SR. Tables for predicting adult height from skeletal age: revised for use with the Greulich-Pyle hand standards. *J Pediatr.* 1952 Apr;40(4):423-41.
30. Nathwani NC, Hindmarsh PC, Massarano AA, et al. Gonadotrophin pulsatility in girls with the Turner syndrome: modulation by exogenous sex steroids. *Clin Endocrinol (Oxf).* 1998 Jul;49(1):107-13.
31. Segal TY, Mehta A, Anazodo A, et al. Role of gonadotropin-releasing hormone and human chorionic gonadotropin stimulation tests in differentiating patients with hypogonadotropic hypogonadism from those with constitutional delay of growth and puberty. *J Clin Endocrinol Metab.* 2009 Mar;94(3):780-5. [Texto completo](#)
32. Raivio T, Falardeau J, Dwyer A, et al. Reversal of idiopathic hypogonadotropic hypogonadism. *N Engl J Med.* 2007 Aug 30;357(9):863-73. [Texto completo](#)
33. Bondy CA; Turner Syndrome Consensus Study Group. Care of girls and women with Turner syndrome: a guideline of the Turner Syndrome Study Group. *J Clin Endocrinol Metab.* 2007 Jan;92(1):10-25. [Texto completo](#)
34. Mehta A, Hindmarsh PC, Mehta H, et al. Congenital hypopituitarism: clinical, molecular and neuroradiological correlates. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2009 Sep;71(3):376-82.
35. Ankarberg-Lindgren C, Elfving M, Wikland KA, et al. Nocturnal application of transdermal estradiol patches produces levels of estradiol that mimic those seen at the onset of spontaneous puberty in girls. *J Clin Endocrinol Metab.* 2001;86:3039-3044. [Texto completo](#)

Imagens

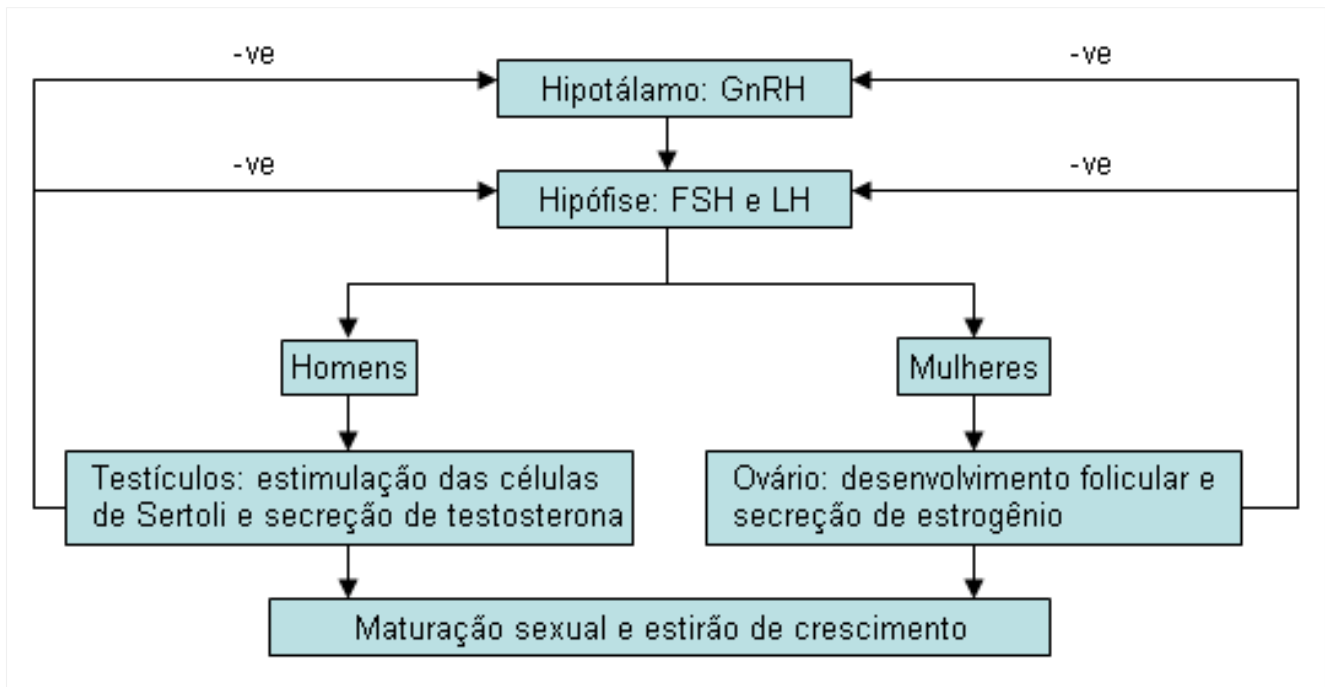


Figura 1: Circuito de retroalimentação do eixo hipotálamo-hipófise-gônadas. GnRH, hormônio liberador de gonadotrofina; FSH, hormônio folículo-estimulante; LH, hormônio luteinizante

Do acervo de Dra. A. Mehta

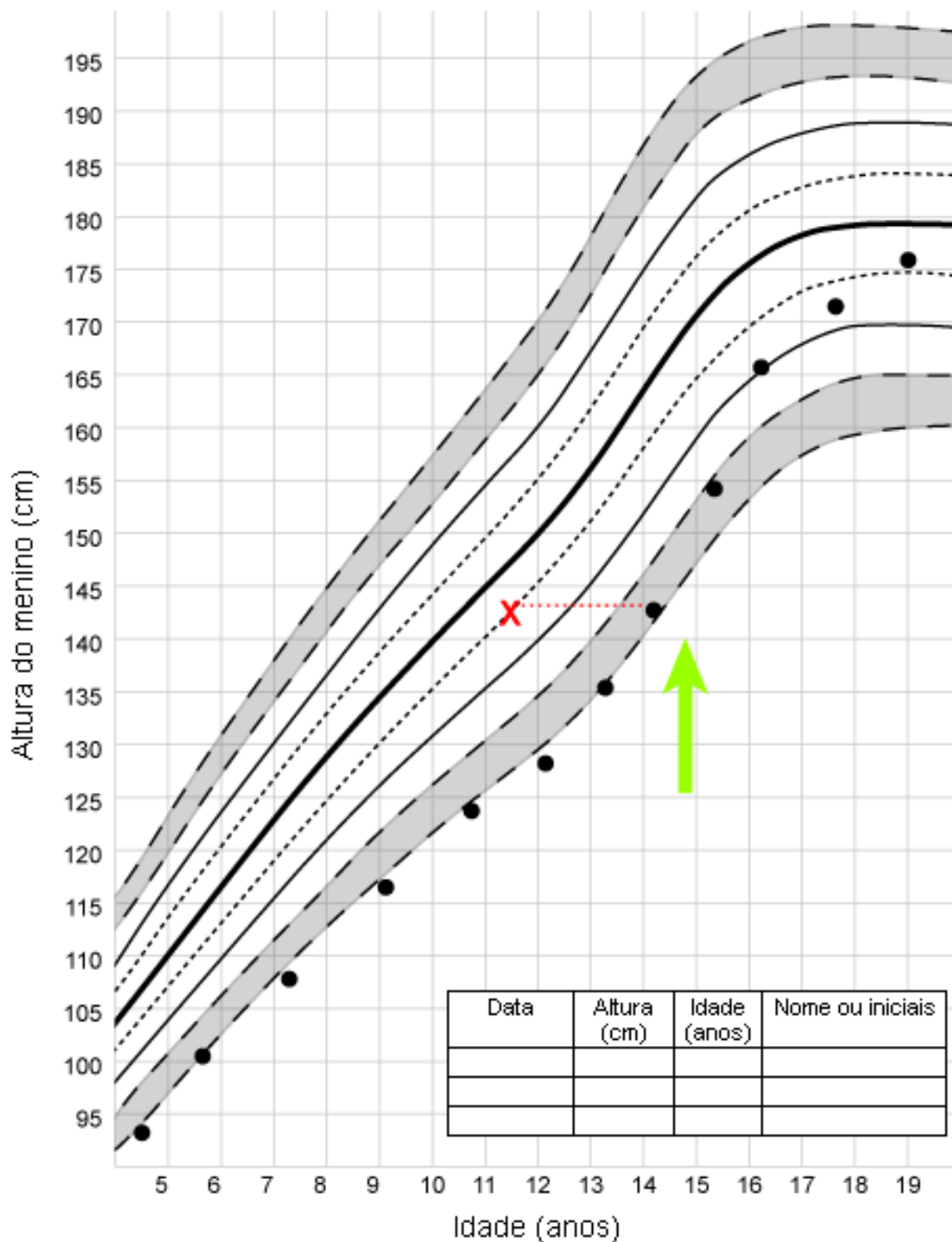


Figura 2: Crescimento em um paciente com retardo constitucional do crescimento e da puberdade; X indica a idade óssea; a seta indica a idade do início do desenvolvimento puberal

Do acervo de Dra. A. Mehta

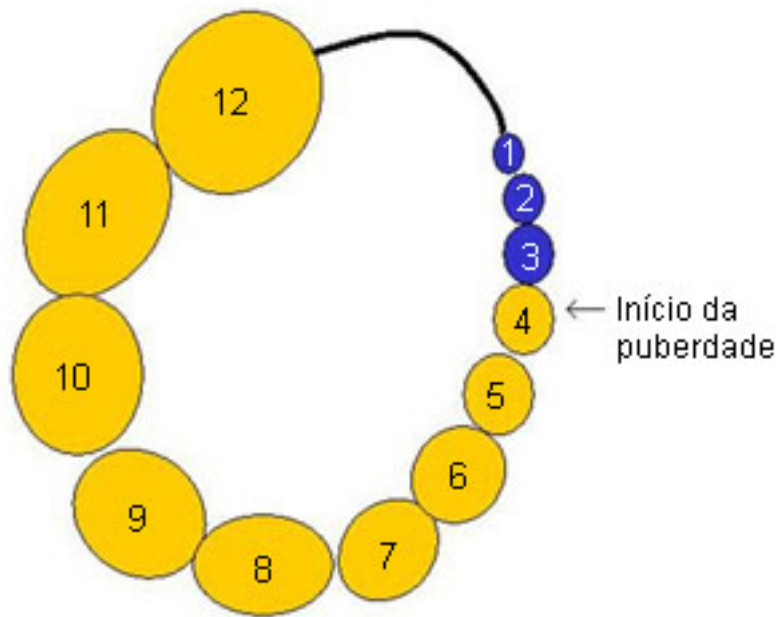


Figura 3: Orquidômetro de Prader

Do acervo de Dra. A. Mehta

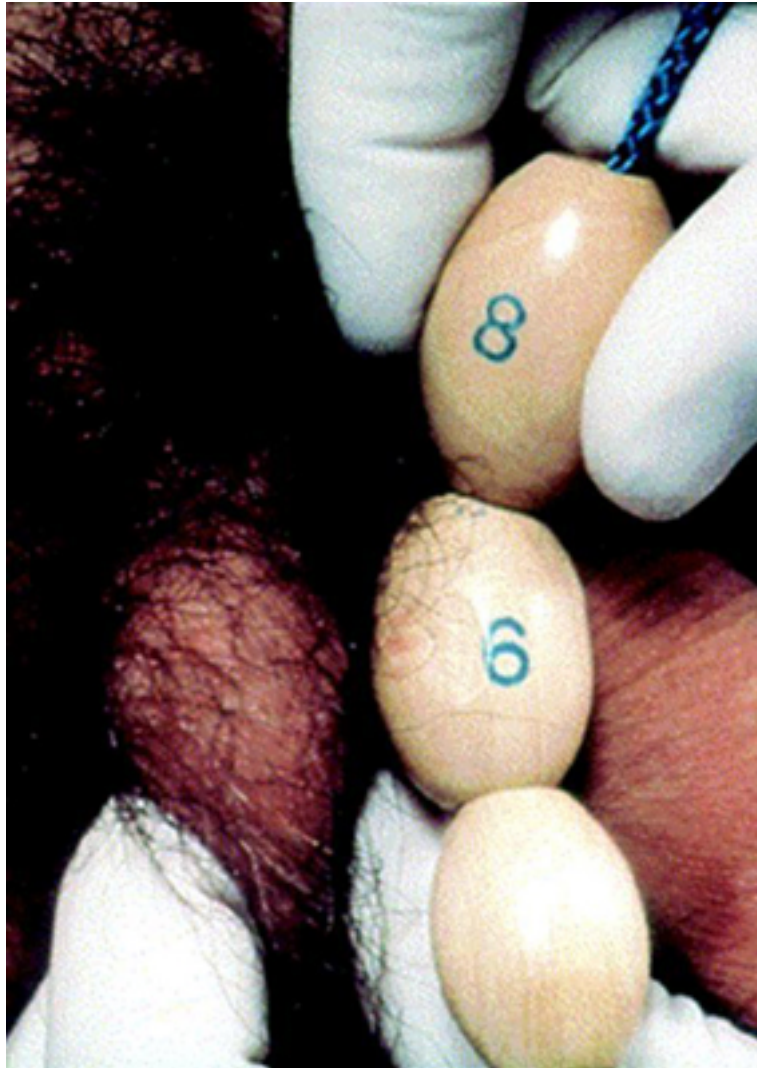


Figura 4: Método de comparação do tamanho testicular usando o orquidômetro de Prader

Do acervo de Dra. A. Mehta

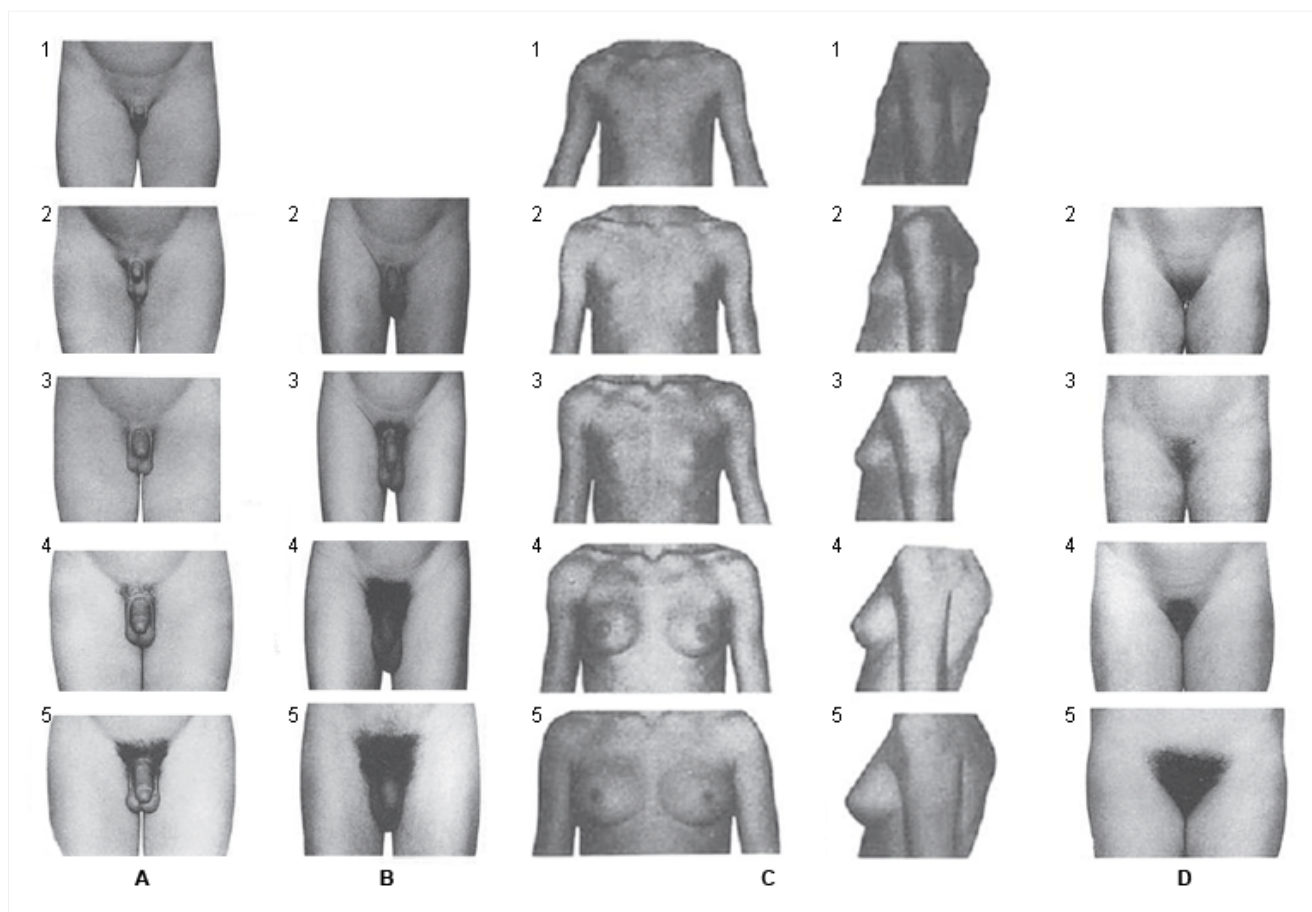


Figura 5: Estágios de Tanner: A, padrões de classificação genital em meninos; B, padrões de classificação de pelos púbicos em meninos; C, padrões de classificação mamária em meninas; D, padrões de classificação de pelos púbicos em meninas

Adaptado de Marshall WA, Tanner JM. Arch Dis Child. 1970;45:13-23; Marshall WA, Tanner JM. Arch Dis Child. 1969;44:291-303

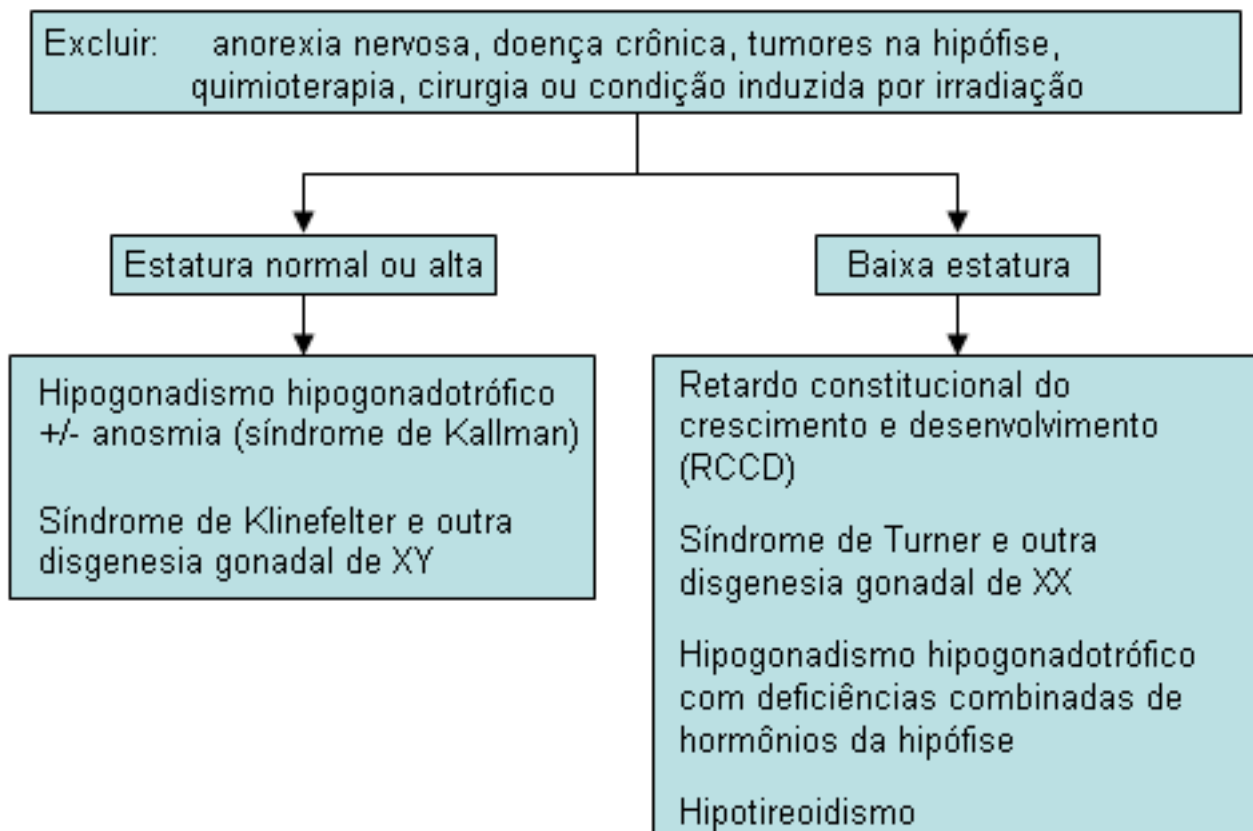


Figura 6: Abordagem diagnóstica clínica para um paciente com puberdade tardia

Do acervo de Dra. A. Mehta

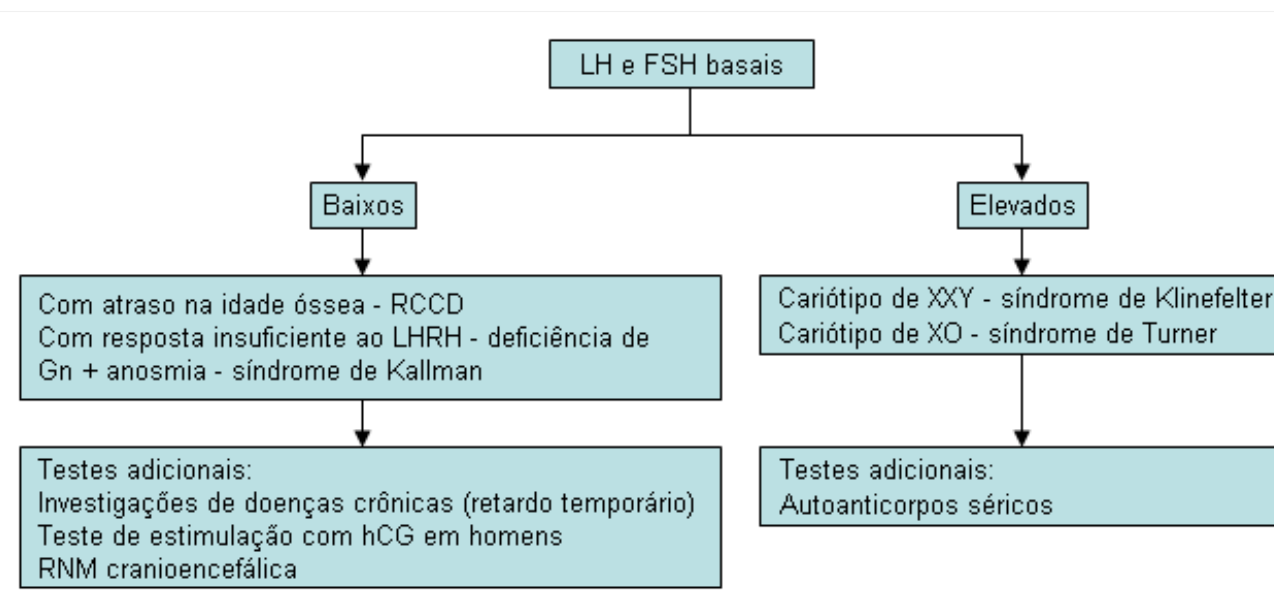


Figura 7: Investigações em pacientes com puberdade tardia. Gn, gonadotropina

Do acervo de Dra. A. Mehta

Aviso legal

Este conteúdo destinase a médicos que não estão nos Estados Unidos e no Canadá. O BMJ Publishing Group Ltd. ("BMJ Group") procura certificarse de que as informações fornecidas sejam precisas e estejam atualizadas; no entanto, não fornece garantias nesse sentido, tampouco seus licenciantes, que fornecem determinadas informações vinculadas ao seu conteúdo ou acessíveis de outra forma. O BMJ Group não defende nem endossa o uso de qualquer tratamento ou medicamento aqui mencionado, nem realiza o diagnóstico de pacientes. Os médicos devem utilizar seu próprio julgamento profissional ao utilizar as informações aqui contidas, não devendo considerálas substitutas, ao abordar seus pacientes.

As informações aqui contidas não contemplam todos os métodos de diagnóstico, tratamento, acompanhamento e medicação, nem possíveis contraindicações ou efeitos colaterais. Além disso, com o surgimento de novos dados, tais padrões e práticas da medicina sofrem alterações; portanto, é necessário consultar diferentes fontes. É altamente recomendável que os usuários confirmem, por conta própria, o diagnóstico, os tratamentos e o acompanhamento especificado e verifiquem se são adequados para o paciente na respectiva região. Além disso, é necessário examinar a bula que acompanha cada medicamento prescrito, a fim de verificar as condições de uso e identificar alterações na posologia ou contraindicações, em especial se o agente a ser administrado for novo, raramente utilizado ou tiver alcance terapêutico limitado. Devese verificar se, na sua região, os medicamentos mencionados são licenciados para o uso especificado e nas doses determinadas. Essas informações são fornecidas "no estado em que se encontram" e, na forma da lei, o BMJ Group e seus licenciantes não assumem qualquer responsabilidade por nenhum aspecto da assistência médica administrada com o auxílio dessas informações, tampouco por qualquer outro uso destas. Estas informações foram traduzidas e adaptadas com base no conteúdo original produzido pelo BMJ no idioma inglês. O conteúdo traduzido é fornecido tal como se encontra na versão original em inglês. A precisão ou confiabilidade da tradução não é garantida nem está implícita. O BMJ não se responsabiliza por erros e omissões provenientes da tradução e da adaptação, ou de qualquer outra forma, e na máxima extensão permitida por lei, o BMJ não deve incorrer em nenhuma responsabilidade, incluindo, mas sem limitação, a responsabilidade por danos provenientes do conteúdo traduzido.

NOTA DE INTERPRETAÇÃO: Os numerais no conteúdo traduzido são exibidos de acordo com a configuração padrão para separadores numéricos no idioma inglês original: por exemplo, os números de 4 dígitos não incluem vírgula nem ponto decimal; números de 5 ou mais dígitos incluem vírgulas; e números menores que a unidade são representados com pontos decimais. Consulte a tabela explicativa na Tab 1. O BMJ não aceita ser responsabilizado pela interpretação incorreta de números em conformidade com esse padrão especificado para separadores numéricos. Esta abordagem está em conformidade com a orientação do Serviço Internacional de Pesos e Medidas (International Bureau of Weights and Measures) (resolução de 2003)

<http://www1.bipm.org/jsp/en/ViewCGPMResolution.jsp>

Estilo do BMJ Best Practice	
Numerais de 5 dígitos	10,000
Numerais de 4 dígitos	1000
Numerais < 1	0.25

Tabela 1 Estilo do BMJ Best Practice no que diz respeito a numerais

O BMJ pode atualizar o conteúdo traduzido de tempos em tempos de maneira a refletir as atualizações feitas nas versões originais no idioma inglês em que o conteúdo traduzido se baseia. É natural que a versão em português apresente eventuais atrasos em relação à versão em inglês enquanto o conteúdo traduzido não for atualizado. A duração desses atrasos pode variar.

Veja os [termos e condições do website](#).

Contacte-nos

+ 44 (0) 207 111 1105

support@bmj.com

BMJ

BMA House

Tavistock Square

London

WC1H 9JR

UK

BMJ Best Practice

Colaboradores:

// Autores:

Ameeta Mehta, MBBS, DCH, DNBE, MSc, MRCP, MD

Paediatric Endocrinologist
London, UK

DIVULGAÇÕES: AM is an author of several articles cited in this monograph.

Peter Hindmarsh, BSc, MD, FRCP, FRCPCH

Professor of Paediatric Endocrinology
University College London, London, UK

DIVULGAÇÕES: PH is an author of several articles cited within this monograph.

// Colegas revisores:

Dianne Deplewski, MD

Assistant Professor of Pediatrics
University of Chicago, Chicago, IL

DIVULGAÇÕES: DD declares that she has no competing interests.

Nicola Bridges, DM MRCP FRCPCH

Consultant Paediatric Endocrinologist
Chelsea and Westminster Hospital, Honorary Senior Lecturer, Imperial College School of Medicine, London, UK

DIVULGAÇÕES: NB declares that she has no competing interests.