

## Fatores relacionados ao desenvolvimento da puberdade precoce em meninas

Factors related to the development of early puberty in girls

Factores relacionados con el desarrollo de la pubertad temprana en las niñas

Júlia Alves Bandeira Neta<sup>1</sup>, Lissandra Bandeira Franklin<sup>1</sup>, Felipe Lemos Esteves do Amaral<sup>1</sup>, Geilson Xavier de Azevedo Junior<sup>1</sup>, Karla Kerolainy de Sousa<sup>1</sup>, Luiz Jardelino de Lacerda Neto<sup>1</sup>.

### RESUMO

**Objetivo:** Identificar na literatura os fatores de risco mais relevantes relacionados à patogênese da puberdade precoce (PP) em crianças do sexo feminino. **Métodos:** Trata-se de uma revisão integrativa realizada através de buscas nas bases de dados PubMed, LILACS e SciELO, por meio dos descritores “Puberdade precoce”, “Feminino” e “Maturidade sexual”, nos idiomas português, inglês e espanhol, nos últimos 5 anos. **Resultados:** Ao final do processo de seleção, foram analisados 23 artigos os quais indicaram que o sobrepeso/obesidade infantil, a exposição a disruptores endócrinos durante o período pré-natal e a infância, e mutações nos genes MKRN3, DLK1 e KISS1 são fatores que podem estar associados à PP em meninas. **Considerações finais:** O conhecimento sobre as condições associadas a PP por profissionais da área da saúde é imprescindível para o reconhecimento precoce e manejo adequado da condição, tendo em vista as complicações a longo prazo para o indivíduo acometido. As limitações da pesquisa estão no fato de restringir-se ao estudo em meninas e na pequena quantidade de artigos nacionais incluídos.

**Palavras-chave:** Puberdade precoce, Feminino, Maturidade sexual.

### ABSTRACT

**Objective:** To identify in the literature the most relevant risk factors related to the pathogenesis of precocious puberty (PP) in female children. **Methods:** This is an integrative review carried out through searches in the PubMed, LILACS and SciELO databases, using the descriptors “Precocious puberty”, “Female” and “Sexual maturity”, in Portuguese, English and Spanish, in last 5 years. **Results:** At the end of the selection process, 23 articles were analyzed, which indicated that childhood overweight/obesity, exposure to endocrine disruptors during the prenatal period and childhood, and mutations in the MKRN3, DLK1 and KISS1 genes are factors that may be associated with PP in girls. **Final considerations:** Knowledge about the conditions associated with PP by health professionals is essential for early recognition and adequate management of the condition, considering the long-term complications for the affected individual. The limitations of the research are the fact that it is restricted to studying girls and the small number of national articles included.

**Keywords:** Puberty Precocious, Female, Sexual Maturation.

<sup>1</sup> Universidade Federal de Campina Grande (UFCG), Cajazeiras - PB.

## RESUMEN

**Objetivo:** Identificar en la literatura los factores de riesgo más relevantes relacionados con la patogénesis de la pubertad precoz (PP) en niñas. **Métodos:** Se trata de una revisión integradora realizada mediante búsquedas en las bases de datos PubMed, LILACS y SciELO, utilizando los descriptores “pubertad precoz”, “femenino” y “madurez sexual”, en portugués, inglés y español, en los últimos 5 años. **Resultados:** Al final del proceso de selección se analizaron 23 artículos, los cuales indicaron que el sobrepeso/obesidad infantil, la exposición a disruptores endocrinos durante el período prenatal y en la infancia y las mutaciones en los genes MKRN3, DLK1 y KISS1 son factores que pueden estar asociados con PP en niñas. **Consideraciones finales:** El conocimiento de las condiciones asociadas a la PP por parte de los profesionales de la salud es fundamental para el reconocimiento temprano y el manejo adecuado de la enfermedad, considerando las complicaciones a largo plazo para el individuo afectado. Las limitaciones de la investigación son el hecho de que se limita al estudio de niñas y el pequeño número de artículos nacionales incluidos.

**Palabras clave:** Pubertad Precoz, Femenino, Maduración Sexual.

## INTRODUÇÃO

A Puberdade Precoce (PP) pode ser compreendida como a transição da infância para fase adulta de forma prematura, sendo considerada um problema de saúde pública por carregar consigo riscos à saúde física e psíquica da criança em desenvolvimento. Esse distúrbio atinge principalmente crianças do sexo feminino com uma estimativa de 29 em cada 100.000 mulheres afetadas por ano (ALMACHE ON, 2015).

De maneira geral, a puberdade sofre interferência direta de fatores genéticos, ambientais e nutricionais, de modo que, sua deflagração culmina na maturação do sistema reprodutor e estabelece a função reprodutiva. O início dessa fase é sinalizado pelo surgimento dos caracteres sexuais secundários, que segue uma ordem cronológica: desenvolvimento de mamas e aumento de volume testicular, seguido pelo surgimento de pelos pubianos, e, por fim, a primeira menstruação nas meninas (CORREA MER, et al., 2021).

Nesse contexto, foi convencionado, a partir de análises e estudos, que a faixa etária considerada adequada para o desencadeamento da puberdade seria de 8 a 13 anos em meninas e de 9 a 14 anos nos meninos. No entanto, diversos fatores podem desregular o curso fisiológico desse desenvolvimento e alterar a idade de início da puberdade. Quando esta alteração adianta o começo da puberdade para antes de 8 anos em meninas e de 9 anos para meninos tem-se definida a presença de PP (SOSA LE e SÁEZ JG, 2021).

Com isso, os indivíduos com PP têm risco aumentado para doenças que possuem componente relacionado à exposição exacerbada aos hormônios sexuais tais como câncer de mama, câncer de endométrio, obesidade, diabetes mellitus 2 e doenças cardiovasculares (DAY FR, et al., 2015).

Além disso, tal condição reflete em alterações psicossociais importantes, dada a transição inesperada para a fase adulta, com repercussões na formação da identidade e subjetividade do indivíduo, de maneira que, os impactos são evidenciados através do desenvolvimento de distúrbios comportamentais, imaturidade emocional e retardo mental (LÓPEZ-MIRALLES M, et al., 2022).

Nesse sentido, tendo em vista que algumas das condições as quais aumentam a chance de desenvolvimento de PP ainda não estão bem estabelecidas, o estudo dessa temática se torna imprescindível para que a identificação de grupos de risco se torne possível, almejando minimizar os fatores de risco modificáveis dessa doença.

Assim, são notórios os prejuízos gerados às crianças com puberdade precoce, de forma a tornar relevante a problemática no panorama da saúde pública. Diante desse cenário, esse estudo teve como objetivo identificar os fatores de risco mais relevantes relacionados à patogênese da puberdade precoce em crianças do sexo feminino, visando fornecer às equipes multidisciplinares, pesquisadores e acadêmicos da área de saúde ferramentas auxiliares no diagnóstico do distúrbio para que ocorra o manejo adequado e promoção de qualidade de vida das crianças afetadas.

## MÉTODOS

O estudo trata-se de uma revisão integrativa de literatura retrospectiva de cunho descritivo-exploratório, onde buscou-se a captação, apreciação e síntese dos materiais científicos existentes. Tal método é costumeiramente utilizado na Prática Baseada em Evidência permitindo a incorporação dos achados na prática clínica, bem como sua análise crítica, uma vez seguido o padrão de excelência do rigor metodológico (SOUSA LMM, et al., 2017).

A produção desta revisão seguiu os passos apontados como primordiais na realização de uma revisão integrativa, a saber: 1) elaboração da pergunta da revisão; 2) busca e seleção dos estudos primários; 3) extração de dados dos estudos; 4) avaliação crítica dos estudos primários incluídos na revisão; 5) síntese dos resultados da revisão e 6) apresentação da revisão (MENDES KDS, et al., 2019).

A pergunta norteadora foi delineada a partir de uma das ferramentas metodológicas utilizadas na produção científica, a estratégia PVO, sigla referente aos seguintes componentes: P (população ou problema); V (variáveis); O (desfecho, resultado esperado) (BIRUEL EP e PINTO R, 2011). Dessa forma, a questão norteadora foi: Quais os principais fatores relacionados ao desenvolvimento da puberdade precoce em crianças do sexo feminino?

Objetivando responder ao questionamento, foi realizada uma pesquisa nas seguintes bases de dados: Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde (LILACS), Scientific Electronic Library Online (SciELO) e National Library of Medicine (PubMed), no mês de agosto de 2023, utilizando sempre o operador booleano AND para o cruzamento em pares dos seguintes Descritores em Ciências da Saúde (DeCS): “Puberdade precoce”, “Feminino” e “Maturidade sexual”, para o LILACS. Nas bases SciELO e PubMed, foram escolhidos os descritores controlados do vocabulário MeSH - Medical Subject Headings, na língua inglesa: “Puberty, Precocious”, “Female”, “Sexual Maturation”, os quais foram utilizados em pares com o operador booleano “AND”.

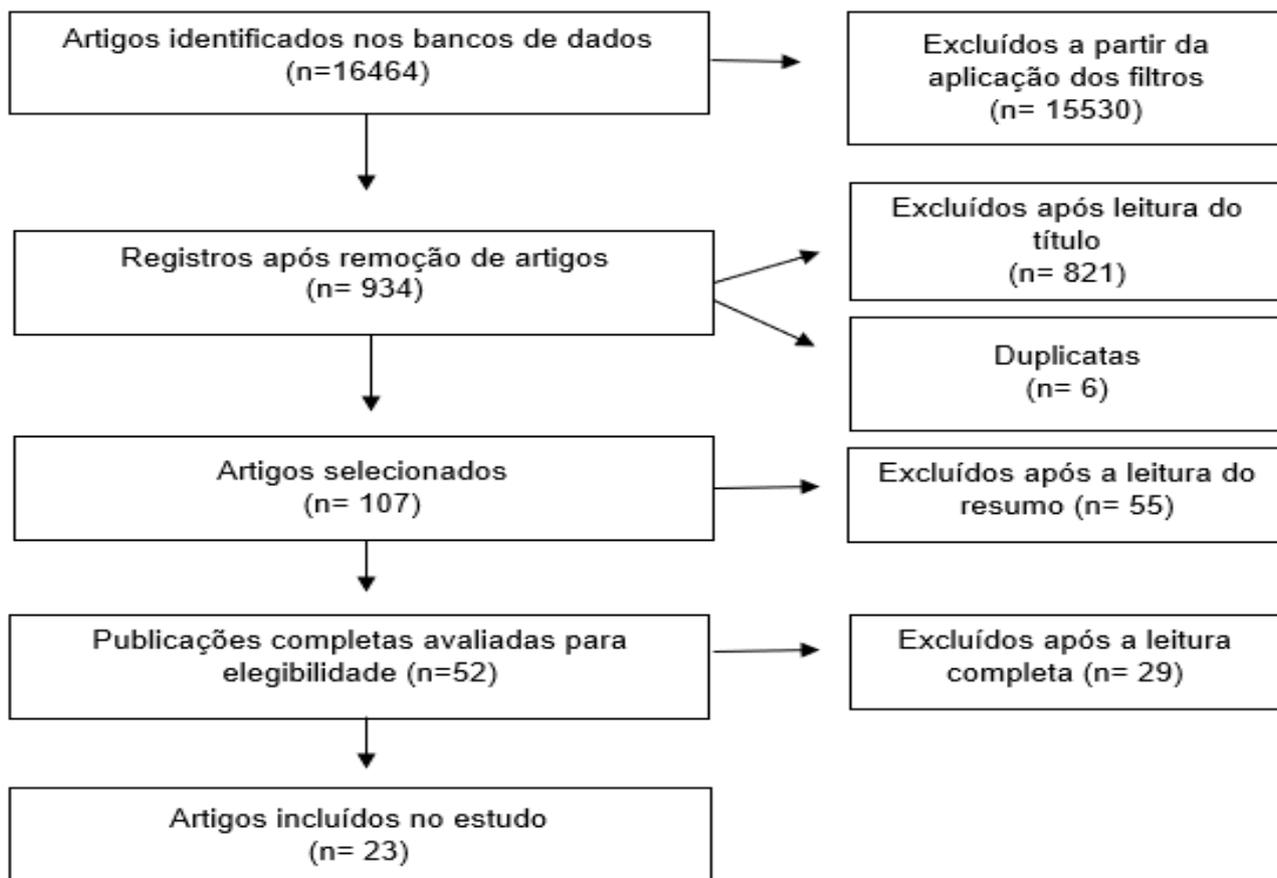
Os critérios de inclusão dos artigos englobaram os artigos disponíveis na íntegra e de forma gratuita, nos idiomas português, inglês ou espanhol, publicados no período de 2018 a 2023. Por outro lado, os critérios de exclusão foram: artigos que fugissem da temática pesquisada ou que não respondessem ao questionamento norteador, bem como estudos em formato de editorial e publicações repetidas em mais de uma base de dados.

Dentre os artigos selecionados estão presentes os seguintes tipos de estudo: revisões sistemáticas com meta-análise, estudos caso-controle, estudos de coorte e estudos transversais. A análise dos artigos foi realizada por dois revisores de forma cega e independente, e as discordâncias resolvidas por um terceiro revisor. A seleção foi executada de acordo com as etapas de identificação, triagem, elegibilidade e inclusão, componentes do fluxograma PRISMA 2020 (PAGE MJ, et al., 2023).

## RESULTADOS E DISCUSSÃO

Com a busca em bases de dados foram identificados 16.464 estudos e, ao final, após execução do método, selecionados 23 artigos, das seguintes bases de dados: 1 LILACS, 0 SciELO, 22 PubMed. A **figura 1** apresenta o fluxograma referente ao processo de seleção dos artigos que fizeram parte da amostra final desta seleção.

**Figura 1** - Fluxograma representativo do processo de seleção dos artigos.



Fonte: Bandeira Neta JA, et al., 2023.

Os artigos selecionados serão discutidos de acordo com o núcleo temático, no que diz respeito aos conjuntos de fatores e a relação que guardam com o desenvolvimento da PP, sendo eles: fatores ambientais, fatores nutricionais e fatores genéticos. O **quadro 1** sintetiza as informações disponibilizadas pelos artigos que foram incluídos na revisão de literatura.

**Quadro 1.** Síntese dos artigos incluídos.

N	Autor(es)/Ano	Tipo de Estudo	Principais achados
1	Liu G, et al. (2021)	Estudo caso-controlado	Na análise, os autores sugerem que a obesidade aumenta o risco de desenvolvimento de puberdade precoce central, ressaltando, ainda, que quanto maior o tempo de obesidade, maior o risco. Os dados relatam aumento de 2,48 vezes na chance de PP em meninas com mais de 3 anos de exposição à obesidade.
2	Wang G, et al. (2021)	Estudo coorte prospectivo	O mercúrio atua como disruptor endócrino e a exposição a esse metal durante o período pré-natal foi relacionado ao aumento do risco de puberdade precoce, através de ação disfuncional no hipotálamo que leva a excesso de secreção de GnRH, especialmente se a genitora apresentar doenças metabólicas associadas.
3	Bessa DS, et al. (2018)	Estudo transversal	A investigação comparativa entre o sequenciamento genético de meninas antes e após a puberdade em grupos com puberdade normal e precoce demonstrou um padrão

N	Autor(es)/Ano	Tipo de Estudo	Principais achados
			de hipermetilação do DNA, sugerindo que a maturação sexual está relacionada com o controle epigenético.
4	Neocleous V, et al. (2021)	Estudo coorte	A pesquisa destaca que variações no gene MKRN3 são a causa mais frequente de puberdade precoce central idiopática, além de trazer a associação entre os genes KISS1 e DLK1 e a puberdade precoce.
5	Khabibullina DA, et al. (2023)	Estudo transversal	Os autores demonstraram que, entre as meninas incluídas no estudo, a história familiar foi positiva em todos os casos, reforçando o padrão de herança genética, e que em 77% deles foi detectado defeito no gene MKRN3.
6	Lee MS, et al. (2021)	Estudo comparativo	A pesquisa pontuou, através de comparação entre meninas expostas e não expostas a produtos químicos presentes em brinquedo comum entre crianças coreanas, que tais produtos podem aumentar em 5,5 vezes as chances de puberdade precoce.
7	Felicio JS, et al. (2021)	Estudo caso-controle	O estudo constatou que pacientes do grupo com diagnóstico de puberdade precoce apresentaram maior consumo de soja. Em contrapartida, o aleitamento materno exclusivo mostrou-se como fator de proteção, diminuindo a chance de desenvolvimento de puberdade precoce.
8	Dos santos NR, et al. (2022)	Estudo transversal	A análise da concentração de magnésio e chumbo em crianças expostas a esses metais pela proximidade de suas casas à uma fábrica de ligas de ferro-manganês evidenciou que a exposição ao manganês não se relacionou à precocidade da puberdade, mas a exposição ao chumbo, por outro lado, foi relacionada à pubarca precoce.
9	Bigambo FM, et al. (2023)	Estudo caso-controle	A pesquisa revela que a via de parto cirúrgica, IMC elevado e a exposição ao tabagismo passivo foram fatores ambientais associados ao aumento do risco de puberdade precoce em meninas chinesas.
10	Dayal D, et al. (2020)	Estudo retrospectivo documental	Foi observado, a partir da análise de prontuários de pacientes diagnosticados com puberdade precoce que a prevalência foi maior em meninas (65%) e que, destas, a maior parte apresentava puberdade precoce central idiopática (33%). Houve também registros de cistos ovarianos, tumor adrenal hiperplasia adrenal congênita e síndrome de McCune-Albright como causa de PP nessas meninas.
11	Gea M, et al. (2022)	Estudo transversal	A pesquisa evidenciou que níveis plasmáticos de estrogênio foram maiores em meninas que vivem em ambientes urbanos, sugerindo que essas estão mais expostas à disruptores endócrinos por meio da proximidade a indústrias, do maior contato com alimentos em conserva e do uso de produtos que possuem embalagens plásticas.
12	Liu M, et al. (2022)	Estudo transversal	Foi observado que meninas com PP possuíam IMC elevado, sendo a prevalência de obesidade de 11,01% maior neste grupo em comparação às meninas sem PP. Além disso, evidencia que a obesidade central é ainda mais relevante para a PP do que a obesidade periférica.
13	Aghaee S, et al. (2019)	Estudo coorte	Apresenta a associação entre a amamentação e puberdade precoce, através do achado de menor idade de início de desenvolvimento sexual em meninas que não foram amamentadas, reforçando esse fator como protetor.
14	Mutlu GY, et al. (2022)	Estudo transversal	Observou-se menor idade de início da puberdade nas meninas do grupo pós-pandemia de Covid-19, associando esse fato a mudanças no padrão alimentar e ao sedentarismo

N	Autor(es)/Ano	Tipo de Estudo	Principais achados
			que culminaram com aumento da obesidade, fator de risco estabelecido para PP.
15	Verzani M, et al. (2021)	Estudo transversal	A pesquisa evidenciou um aumento significativo de consultas por PP após o início da pandemia de Covid-19, atribuindo esse fato às mudanças de hábitos provocadas pelo bloqueio mundial. Os autores ressaltam o aumento da prevalência de obesidade durante essa fase como fator importante para o desenvolvimento de PP.
16	Zhang L, et al. (2019)	Meta-análise	Os autores estudaram o efeito dos eventos experienciados na infância na aceleração da maturação sexual, observando que passado de abuso sexual, ausência de figura paterna e ambiente familiar conturbado contribuem para o início precoce da puberdade em meninas, enfatizando a ausência do pai como fator mais relevante.
17	Hockett C, et al. (2019)	Estudo coorte	Comparando crianças expostas ao diabetes mellitus gestacional (DMG) intraútero a crianças não expostas, verificou-se maior prevalência de PP em crianças expostas ao DMG, justificando esse dado através do aumento do peso ao nascer provocado por essa condição.
18	Harley KG, et al. (2019)	Estudo coorte	Evidenciou que a exposição pré e pós-natal a ftalatos, parabenos e fenóis, considerados disruptores endócrinos, foi fator causal para a diminuição da idade de início da puberdade em meninas. Ressalta, ainda, que essas substâncias são comuns ao cotidiano, sendo encontradas em produtos de higiene e consumo.
19	Magalhaes ACL, et al. (2021)	Estudo transversal	O estudo apontou que as meninas com obesidade incluídas no estudo apresentavam menor idade de menarca e níveis inadequados de leptina sérica
20	Ernst A, et al. (2019)	Estudo coorte	Os autores avaliaram a associação entre a exposição do feto a contraceptivos orais no início da gestação e o desenvolvimento puberal, tendo como resultado que tal associação promoveu antecipação da menarca e pubarca em meninas de maneira sutil, em cerca de 1,9 meses.
21	Aghaee S, et al. (2019)	Estudo coorte	O estudo sugere que o ganho de peso materno durante a gestação influencia significativamente a precocidade da telarca e da pubarca em filhas. Além disso, relata que tal influência é ainda mais forte quando a genitoras já apresentavam obesidade antes do início da gestação.
22	Brix N, et al. (2019)	Estudo coorte	O tabagismo materno durante a gestação aumenta o risco de puberdade precoce em meninas, visto que as substâncias presentes na fumaça do cigarro funcionam tanto como disruptores endócrinos, bem como por sua ação na metilação do DNA fetal, alterando a expressão genética de genes relacionados à PP.
23	Bancalari DR, et al. (2018)	Estudo transversal	Foi encontrada uma prevalência de PP em meninas de 8,13%, bem como foi demonstrada a relação entre PP e o estado nutricional da criança a partir do achado de 21,1% maior risco em meninas obesas em comparação com meninas eutróficas.

Fonte: Bandeira Neta JA, et al., 2023.

### Fatores nutricionais

Está bem delimitado que os aspectos metabólicos e nutricionais são considerados agentes atuantes nos mecanismos epigenéticos que influenciam na fisiologia da puberdade (VASQUEZ MJ, et al., 2018). Nesse sentido, a obesidade emerge como um dos principais gatilhos citados, no que tange à puberdade precoce em

meninas. Liu M, et al. (2022) demonstram tal relação ao expor, através de sua pesquisa, a prevalência de 11,01% de PP em grupo de meninas com obesidade, em detrimento a um grupo de meninas eutróficas em que a prevalência chegou a 4,49%. Além disso, os autores observaram que a obesidade central apresenta maior relevância no adiantamento da maturação sexual quando comparada à obesidade periférica.

Em consonância com esses achados, Bancalari RD, et al. (2018) avaliaram a prevalência de PP de acordo com estado nutricional, evidenciando diferenças significativas entre meninas com índice de massa corporal (IMC) adequado e meninas com IMC na faixa de obesidade, onde a prevalência foi de quase 20% maior no segundo grupo. Nesse sentido pode-se destacar, que o tempo de exposição à obesidade é diretamente proporcional ao risco de desenvolvimento de PP. Usando como parâmetro o IMC, Liu G, et al. (2021) observaram que crianças do sexo feminino que apresentaram obesidade prolongada (duração maior do que 3 anos) tiveram 2,48 vezes mais chance de evoluir com a disfunção.

A variável sobrepeso também apresentou relevância quando presente no período pós-natal imediato, como explanado por um estudo americano que analisou a influência da exposição fetal ao diabetes mellitus gestacional (DMG) no desenvolvimento da PP.

Os autores confirmam a relação entre DMG e PP ao apresentar que meninas expostas ao diabetes intraútero tiveram velocidade de crescimento puberal cerca de 10,5% maior do que meninas não expostas e justificam esse achado pelo ganho de peso excessivo em fetos de mulheres diabéticas, os quais apresentam maior peso ao nascer e maior risco de obesidade na infância, fatores associados à aceleração do desenvolvimento sexual (HOCKETT CW, et al., 2019).

Somando-se a isso, alguns autores pontuaram a mudança repentina de rotina ocasionada pela pandemia de Covid-19 como uma questão pertinente à produção de elementos que tangenciam o desenvolvimento da PP. Mutlu GY, et al. (2022) observaram que a idade de início da puberdade foi significativamente menor em meninas agrupadas no grupo pós-pandêmico. Tal fato é corroborado por Verzani M, et al. (2021) que evidenciaram aumento de 108% no registro de consultas por PP em um hospital na Itália após início da pandemia. Ambas as pesquisas convergem ao relacionar a mudança na rotina durante o *Lock Down* à aceleração da maturação sexual, sugerindo que alterações de hábitos relacionados à dieta e ao sono, bem como o aumento do sedentarismo e do tempo de tela, contribuem, através do aumento da obesidade infantil, para o desencadeamento de PP.

Ademais, é levantado em alguns estudos a amamentação como elemento protetor à maturação sexual precoce, como defendido por Aghaee S, et al. (2019), que evidenciaram em seu estudo que meninas as quais não foram amamentadas apresentaram menor idade de início da pubarca e da telarca quando comparadas às meninas amamentadas por período maior ou igual a 6 meses, com estimativa de 2,5 meses a menos. Felício JS, et al. (2021) concordam com esse achado em seu estudo que verificou a minimização do risco de PP em meninas submetidas à amamentação por tempo maior do que os 6 primeiros meses de vida.

### Fatores ambientais

Em segundo plano, a exposição a elementos exógenos como estímulo à puberdade precoce ganha força nos estudos considerados na revisão. São mencionados os disruptores endócrinos, substâncias capazes de causar modificações no sistema endócrino através da ação em receptores hormonais, nas vias de sinalização ou na síntese de hormônios. Tais agentes podem influenciar no desenvolvimento puberal por efeito nos hormônios sexuais (SPAZIANI M, et al., 2021).

Tal constatação é reforçada por Harley KG, et al. (2019) que encontraram evidências de que a exposição a ftalatos, parabenos e fenóis presentes em produtos de higiene e outros produtos de uso corriqueiro está relacionada à precocidade da maturação sexual.

Em concordância com essa linha de argumentação, um estudo dinamarquês que comparou meninas não expostas ao cigarro durante o período pré-natal com filhas de mulheres que fizeram uso de cigarro durante a gestação relatou desenvolvimento sexual adiantado como resultado da exposição ao tabaco, sendo essa precocidade proporcional à quantidade de cigarros fumados, trazendo uma média de 1 a 4,5 meses a cada

10 cigarros diários. Nesse contexto, tal associação pode ser explicada pela toxicidade dos componentes da fumaça inalada, que atuam como disruptores, bem como por sua ação na metilação do DNA, alterando a expressão dos genes relacionados à essa condição (BRIX N, et al., 2019).

Seguindo na discussão sobre a exposição a disruptores durante o período pré-natal, Ernst A, et al. (2019) conduziram uma pesquisa que avaliou o efeito do uso de contraceptivos orais durante o início da gestação de maneira não intencional na idade de início da puberdade.

Os autores chegaram à conclusão de que a exposição do feto a hormônios sintéticos provenientes de pílulas contraceptivas pode afetar ligeiramente o tempo de desenvolvimento puberal a partir do achado de adiantamento da idade da menarca e da pubarca em aproximadamente dois meses em comparação às meninas não expostas.

Ainda nesse tocante, é relevante mencionar a ação dos metais pesados como gatilhos, Wang G, et al. (2021) dissertaram sobre a exposição ao mercúrio (Hg), metal bioacumulativo que comumente é encontrado em peixes e frutos do mar, e sua afinidade pelo sistema endócrino e reprodutor, culminando na sua acumulação nos órgãos que fazem parte do eixo hipotálamo-hipófise-gonadal e, conseqüentemente, a interferência em seu desenvolvimento adequado.

Tal estudo demonstra que quanto maior a concentração plasmática materna de Hg, maior o risco de PP, visto a capacidade que esse metal possui de atravessar a barreira placentária, especialmente se a genitora apresentar alguma doença metabólica como fator combinado. Na mesma vertente um estudo brasileiro demonstrou que meninas expostas ao chumbo (Pb) por viverem em locais próximos à fábrica de liga ferro-manganês apresentaram idade precoce de desenvolvimento sexual, além de expressarem maior concentração de LH, fato explicado pela ação desse disruptor no hipotálamo, aumentando a secreção de GnRH (DOS SANTOS NR, et al., 2022).

Outro ponto levantado na discussão trata-se da influência de situações vivenciadas durante a infância no desenvolvimento puberal. Zhang L, et al. (2019) observaram que história de abuso sexual, ausência de figura paterna durante o crescimento e exposição à um ambiente familiar disfuncional são fatores significativos no adiantamento da idade de início da puberdade.

Os autores relatam que essa relação é fundamentada na teoria de que a maturação sexual precoce nos indivíduos em situação de vulnerabilidade social funciona como um mecanismo de adaptação, com intuito de acelerar a evolução das relações sociais e a independência pessoal. Outra vertente para explicar tal fato é a de que eventos os quais geram estresse levam à hiperestimulação da glândula adrenal, gerando, como consequência aumento da produção de andrógenos (RUTTLE PL, et al., 2015). Diante desse cenário, é essencial considerar causas de caráter psicossocial na classificação idiopática da PP.

### **Fatores genéticos**

A influência de fatores genéticos como um dos pilares do desenvolvimento puberal está bem estabelecida. O peso da herança gênica é sustentado pela correlação entre as idades de início da puberdade de pais e filhos (ROBERTS AS e KAISER UB, 2020). Nessa perspectiva, Gea M, et al. (2022) documentaram que a grande maioria das meninas com PP incluídas em seu estudo, cerca de 75%, possuíam ao menos um irmão diagnosticado com o mesmo quadro.

Além disso, Bessa DS, et al. (2018) demonstraram, a partir de comparação entre o sequenciamento genético de meninas em fase pré-púbere e púbere, um padrão de hipermetilação do DNA associado tanto à puberdade normal quanto à precoce, sugerindo que um mecanismo epigenético envolvendo uma mudança química na estrutura do DNA contribui para regular o tempo puberal em humanos.

Nesse contexto, os genes MKRN3, DLK1 e KISS1 são citados como os mais afetados por mutações capazes de alterar o controle da maturação sexual, culminando em aceleração do desenvolvimento da puberdade. Entre esses, o problema relacionado ao funcionamento do gene MKRN3 é considerado a causa

mais prevalente de puberdade precoce central idiopática, comportando-se como um padrão de herança genética (NEOCLEOUS V, et al., 2021; KHABIBULLINA DA, et al., 2023).

### CONSIDERAÇÕES FINAIS

Com base na análise dos estudos usados para esta revisão foi possível identificar que o sobrepeso/obesidade infantil, a exposição a disruptores endócrinos durante o período pré-natal e a infância, bem como mutações nos genes MKRN3, DLK1 e KISS1 são fatores associados ao aumento do risco de aceleração da maturação sexual, podendo culminar com o estabelecimento de puberdade precoce em crianças do sexo feminino. Ademais, foi observado que a amamentação também está relacionada ao desenvolvimento sexual, caminhando em sentido oposto, ou seja, atuando como fator protetor, minimizando o risco de desenvolvimento de PP em meninas. O presente estudo tem como principal limitação o fato de se restringir a meninas, portanto, os dados encontrados não podem ser estendidos a crianças do sexo masculino. Além disso, uma pequena parte dos estudos que compõe esta revisão foram desenvolvidos no Brasil, logo, os resultados encontrados em outros países podem não se aplicar a crianças brasileiras, em decorrência das diferenças sociais, raciais e culturais entre os países. Diante do exposto, concluímos que o conhecimento acerca das condições associadas a essa patologia por profissionais de todas as áreas da saúde é imprescindível para o reconhecimento precoce e manejo adequado da condição, visto que a puberdade precoce está vinculada à diversas complicações a longo prazo para o indivíduo acometido.

### REFERÊNCIAS

1. AGHAE S, et al. Associations of Maternal Gestational Weight Gain and Obesity With the Timing of Pubertal Onset in Daughters. *American journal of epidemiology*, 2019; 188(7): 1262-1269.
2. AGHAE S, et al. Breastfeeding and timing of pubertal onset in girls: a multiethnic population-based prospective cohort study. *BMC pediatrics*, 2019; 19(1): 277.
3. ALMACHE ON. Pubertad precoz: no solo una cuestión de edad. *An. Fac. med.*, 2015; 76(3): 277-283.
4. BANCALARI RD, et al. El adelanto en la telarquia y edad de la menarquia se relaciona con la malnutrición por exceso en niñas chilenas pero no en varones: estudio de base poblacional. *Revista chilena de endocrinología y diabetes*, 2018; 11(4): 134-140.
5. BESSA DS, et al. Methylome profiling of healthy and central precocious puberty girls. *Clinical epigenetics*, 2018; 10(1): 146.
6. BIGAMBO FM, et al. The effect of environmental factors on precocious puberty in children: a case-control study. *BMC pediatrics*, 2023; 23(1): 207.
7. BIRUEL EP, PINTO R. Bibliotecário um profissional a serviço da pesquisa. In: XXIV Congresso Brasileiro de Biblioteconomia, Documentação e Ciência da Informação. Maceió. Anais. 2011.
8. BRIX N, et al. Maternal Smoking During Pregnancy and Timing of Puberty in Sons and Daughters: A Population-Based Cohort Study. *American journal of epidemiology*, 2019; 188(1): 47-56.
9. CORREA MER, et al. Puberdade precoce: fatores que influenciam sua ocorrência. *Revista Eletrônica Acervo Científico*, 2021; 36: 8754.
10. DAY FR, et al. Puberty timing associated with diabetes, cardiovascular disease and also diverse health outcomes in men and women: the UK Biobank study. *Sci Rep*, 2015; 5.
11. DAYAL D, et al. Etiological Spectrum of Precocious Puberty: Data from Northwest India. *Indian Pediatr.*, 2020; 57(1): 63-64.
12. DOS SANTOS NR, et al. Manganese and Lead Exposure and Early Puberty Onset in Children Living near a Ferromanganese Alloy Plant. *International journal of environmental research and public health*, 2022; 19(12): 7158.
13. ERNST A, et al. Pubertal development after unintended intrauterine exposure to oral contraceptives: a nationwide cohort study. *Fertility and sterility*, 2019; 112(3): 552-561.
14. FELÍCIO JS, et al. Association of Soy and Exclusive Breastfeeding With Central Precocious Puberty: A Case-Control Study. *Frontiers in endocrinology*, 2021; 12.

15. GEA M, et al. Oestrogenic Activity in Girls with Signs of Precocious Puberty as Exposure Biomarker to Endocrine Disrupting Chemicals: A Pilot Study. *International journal of environmental research and public health*, 2022; 20(1): 14.
16. HARLEY KG, et al. Association of phthalates, parabens and phenols found in personal care products with pubertal timing in girls and boys. *Human reproduction*, 2019; 34(1): 109-117.
17. HOCKETT CW, et al. Exposure to Diabetes in Utero Is Associated with Earlier Pubertal Timing and Faster Pubertal Growth in the Offspring: The EPOCH Study. *The Journal of pediatrics*, 2019; 206: 105-112.
18. KHABIBULLINA DA, et al. Gonadotropin-dependent precocious puberty: genetic and clinical characteristics. *Problemy endokrinologii*, 2023; 69(2):58-66.
19. LEE MS, et al. Precocious puberty in Korean girls with and without exposure to endocrine-disrupting chemicals in toy slime: a comparative analysis. *BMC endocrine disorders*, 2021; 21(1): 190.
20. LIU G, et al. Obesity is a risk factor for central precocious puberty: a case-control study. *BMC pediatrics*, 2021; 21(1): 509.
21. LIU M, et al. The critical BMI hypothesis for puberty initiation and the gender prevalence difference: Evidence from an epidemiological survey in Beijing, China. *Frontiers in endocrinology*. 2022; 13.
22. LÓPEZ-MIRALLES M, et al. Psychological aspects of pre-adolescents or adolescents with precocious puberty: A systematic review. *J Pediatr Nurs.*, 2022; 64: 61-68.
23. MADEIRA IR. Puberdade Precoce. *Revista HUPE*, 2016; 15: 155-162.
24. MAGALHAES ACL, et al. Relación de la edad de la menarquia y la leptina sérica con el fenotipo metabólicamente no saludable en adolescentes. *Nutricion hospitalaria*, 2021; 38(1): 29-35.
25. MENDES KDS, et al. Use of the bibliographic reference manager in the selection of primary studies in integrative reviews. Disponível em: <https://doi.org/10.1590/1980-265X-TCE-2017-0204>. Acesso em 01 agosto 2023.
26. MUTLU GY, et al. The effects of the covid-19 pandemic on puberty: a cross-sectional, multicenter study from Turkey. *Italian journal of pediatrics*, 2022; 48(1): 144.
27. NEOCLEOUS V, et al. Pathogenic and Low-Frequency Variants in Children With Central Precocious Puberty. *Frontiers in endocrinology*, 2021; 12.
28. PAGE MJ, et al. A declaração PRISMA 2020: diretriz atualizada para relatar revisões sistemáticas. *Revista Panamericana de Salud Pública*, 2023; 46: 11.
29. ROBERTS AS, KAISER UB. Genetics in Endocrinology: Genetic etiologies of central precocious puberty and the role of imprinted genes. *Eur J Endocrinol.*, 2020; 183(4): 107-117.
30. RUTTLE PL, et al. Acoplamento neuroendócrino ao longo da adolescência e a influência longitudinal do estresse no início da vida. *Dev. Psicobiol.*, 2015; 57: 688–704.
31. SOSA LE, SAEZ JG. Variantes de la pubertad precoz en las niñas. *Rev Cubana Invest Bioméd*, 2021; 40(2): 627.
32. SOUSA LMM, et al. A metodologia de revisão integrativa da literatura em enfermagem. *Revista investigação em enfermagem*, 2017; 21(2): 17-26.
33. SPAZIANI M, et al. Eixo hipotálamo-hipófise e puberdade. *Endocrinologia molecular e celular*, 2021; 520: 111094.
34. VAZQUEZ MJ, et al. "SIRT1 mediates obesity- and nutrient-dependent perturbation of pubertal timing by epigenetically controlling Kiss1 expression." *Nature communications*, 2018; 9(1):4194.
35. VERZANI M, et al. Impact of COVID-19 pandemic lockdown on early onset of puberty: experience of an Italian tertiary center. *Italian journal of pediatrics*, 2021; 47(1) 52.
36. WANG G, et al. Prenatal exposure to mercury and precocious puberty: a prospective birth cohort study. *Human reproduction*, 2021; 36(3).
37. ZHANG L, et al. Adverse Childhood Experiences and Early Pubertal Timing Among Girls: A Meta-Analysis. *International journal of environmental research and public health*, 2019; 16(16): 2887.