

A ASSOCIAÇÃO DA OBESIDADE INFANTIL COM O DESENVOLVIMENTO DA PUBERDADE PRECOCE: REVISÃO INTEGRATIVA

THE ASSOCIATION OF CHILDHOOD OBESITY WITH THE DEVELOPMENT OF PRECOCIOUS PUBERTY: INTEGRATIVE REVIEW

Isabella Santos Rezende Rios

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8247-1911>

Graduanda em Medicina

Universidade do Estado de Mato Grosso- Unemat, Cáceres-MT, Brasil

E-mail: isabella.rios@unemat.br

Sandra Coenga de Souza

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1151-8249>

Doutora em Ciências de Saúde

Universidade do Estado de Mato Grosso- Unemat, Cáceres-MT, Brasil

E-mail: sandracoenga@gmail.com

Luiz Fabio Falcão

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8575-5389>

Médico

Universidade Federal de Goiás- UFG, Goiânia-GO, Brasil

E-mail: luizfabiosxe83@gmail.com

RESUMO

Introdução- A obesidade é uma condição crônica multifatorial caracterizada pelo acúmulo excessivo de gordura corporal. Atualmente, é notável uma alta prevalência entre crianças e adolescentes. Sabe-se que quanto mais precoce seu surgimento, maior o impacto na saúde, visto que há uma importante ativação do eixo hipotálamo-hipófise-gônadas e um aumento de hormônios sexuais. **Objetivo-** O presente estudo tem por objetivo principal identificar a relação da obesidade infantil com o desenvolvimento da puberdade precoce. **Metodologia-** Trata-se de um estudo bibliográfico, tipo revisão integrativa. Foram utilizadas as bases de dados PubMed, American Academy of Pediatrics, Science Direct e Biblioteca Virtual em Saúde (BVS), gerando um total de 239 artigos, tendo como descritores “Obesidade Infantil”, “Sobrepeso”, “Puberdade Precoce”, nos idiomas: português, inglês e espanhol. Dos 239 artigos, 15 artigos preencheram os critérios de inclusão do estudo. **Resultados-** Os estudos selecionados evidenciaram o impacto do sobrepeso/obesidade na maturação sexual em crianças e adolescentes. **Conclusão-** A obesidade se mostrou como um fator de risco para o desenvolvimento da puberdade precoce, com evidências de marcos puberais prematuros. Diante disso, é urgente a promoção de ações de vigilância alimentar e nutricional para a prevenção e o tratamento de forma precoce e oportuna dos casos de obesidade infantil.

Palavras-chave: Obesidade. Criança. Adolescente. Avaliação Nutricional. Puberdade Precoce.

ABSTRACT

Introduction- Obesity is a multifactorial chronic condition characterized by excessive accumulation of body fat. Currently, its high prevalence among children and adolescents is remarkable. It is known that the earlier its appearance, the greater the impact on health, since there is an important activation of the hypothalamic-pituitary-gonadal axis and an increase in sex hormones. **Objective-** The main purpose of the present study is to identify the relationship of childhood obesity with the development of precocious puberty. **Methods-** This is a bibliographic study, integrative review type. The PubMed, American Academy of Pediatrics, Science Direct and Virtual Health Library (VHL) databases were used, generating a total of 239 articles, with the descriptors "Childhood Obesity", "Overweight", "Early Puberty", in Portuguese, English and Spanish. Of the 239 articles, 15 articles met the inclusion criteria of the study. **Results-** The selected studies showed the impact of overweight/obesity on sexual maturation in children and adolescents. **Conclusion-** Obesity was shown to be a risk factor for the development of precocious puberty, with evidence of premature pubertal. Given this, it is urgent to promote food and nutrition surveillance actions for the prevention and treatment of childhood obesity cases in an early and timely manner.

Keywords: Obesity. Child. Adolescent. Nutritional Assessment. Early Puberty.

INTRODUÇÃO

A obesidade é definida como uma condição crônica multifatorial caracterizada pelo acúmulo excessivo de gordura corporal, acarretando prejuízos à saúde¹. Nos últimos anos, a prevalência de obesidade tem atingido grandes índices entre crianças e adolescentes, representando assim um grande problema de saúde pública no mundo. Segundo a Organização Mundial de Saúde (OMS), em 2020, no mundo, cerca de 40 milhões de crianças e adolescentes entre 5 e 19 anos foram diagnosticados com sobrepeso ou obesidade. Dentro dessa faixa etária, menos de 1% dos indivíduos eram obesos em 1975; já em 2016, mais de 124 milhões de crianças e adolescentes (6% das meninas e 8% dos meninos) se tornaram obesos¹.

No Brasil, o excesso de peso tem aumentado nas últimas quatro décadas, com uma taxa média de 9,4% ao ano². Segundo o Ministério da Saúde, 10% das crianças de até 5 anos estão com excesso de peso, são 7% com sobrepeso e 3% já com obesidade. Em 2021, estimou-se que 6,4 milhões de crianças tinham excesso de peso no Brasil e 3,1 milhões evoluíram para obesidade³.

A etiologia da obesidade é multifatorial, com a participação de fatores genéticos, comportamentais e ambientais que atuam nos contextos familiar, escolar, comunitário, social e político, levando a um desequilíbrio entre ganho e perda de energia, com balanço energético positivo⁴. As principais razões que favoreceram o aumento de peso entre crianças

e adolescentes, nas últimas décadas, são: o sedentarismo, a disponibilidade de alimentos ultraprocessados, a interrupção precoce do período de amamentação exclusiva, a mudança dos hábitos alimentares familiares, sono inadequado e o excesso de telas³.

A obesidade em crianças e adolescentes é um problema grave, que ocasiona repercussões deletérias importantes à vida. Quanto mais precoce seu surgimento, maior o impacto, devido a susceptibilidade ao desenvolvimento de doenças associadas, como diabetes mellitus, problemas respiratórios, hipertensão arterial sistêmica e dislipidemia, as quais aumentam o risco de problemas cardiovasculares, além de problemas biomecânicos e distúrbios psicológicos acarretando assim impacto na qualidade de vida do indivíduo^{5,6}.

A fisiopatologia é complexa e envolve muito mais do que o aumento do peso. É o acúmulo de tecido adiposo que acarreta tanto o aumento do volume corporal como uma exacerbação das funções do tecido com inúmeras repercussões endócrinas⁷. O aumento da adiposidade central leva a um estado hiperinsulinêmico compensatório, como consequência acarreta a resistência insulínica, que atua nas adrenais e nos ovários aumentando os níveis de androgênios, no fígado diminuindo a proteína ligadora de esteroides sexuais, além de aumentar a atividade da aromatase nas células adiposas e aumentar a produção de leptina. Diante disso, em crianças com excesso de peso, há uma maior ativação do eixo hipotálamo-hipófise-gônadas e um aumento da quantidade de estrógenos^{8,9}.

É notável que fatores nutricionais aliados aos disruptores endócrinos, que são substâncias químicas capazes de interferir na ação hormonal, tenham importância nos processos constituintes da puberdade: adrenarca e gonadarca. A puberdade é um processo fisiológico caracterizado pela fase de transição da infância para a vida adulta, na qual tem início o desenvolvimento dos caracteres sexuais secundários e a maturação sexual¹⁰.

O início do desenvolvimento puberal é determinado por fatores: genéticos, nutricionais, ambientais, étnicos e socioeconômicos. Geralmente se inicia entre 8 e 13 anos nas meninas, com o desenvolvimento da telarca, seguido da pubarca, e após cerca de 2 anos, ocorre a menarca; e, 9 e 14 anos nos meninos, com o aumento do volume testicular, seguido pela pubarca e aumento peniano¹¹. Nas duas últimas décadas, tem-se identificado uma tendência na antecipação da puberdade, principalmente em países ainda em desenvolvimento¹². Contudo, esse fato gera inúmeras consequências, como transtornos psicológicos, maior risco de abuso sexual, baixa estatura, maior risco de obesidade, doenças cardiovasculares, além de certos tipos de câncer⁷.

Nesse sentido, foi proposta esta revisão integrativa com o objetivo de identificar, na literatura científica, o impacto da obesidade infantil no desenvolvimento da puberdade precoce, buscando ampliar o conhecimento e o embasamento científico para a prática da assistência às crianças com sobrepeso e obesidade.

METODOLOGIA

O presente trabalho trata-se de um estudo bibliográfico, tipo revisão integrativa. Método que inclui a análise de pesquisas relevantes de forma ampla e sistematizada, a fim de dar suporte para a tomada de decisão, ao incorporar definições, conceitos, teorias e análises sobre determinado tema, garantindo assim melhoria da prática clínica, possibilitando a síntese do conhecimento¹³.

A revisão integrativa foi elaborada em seis etapas: a) a primeira, constitui-se pela identificação do tema e questão de pesquisa; b) a segunda, compreendeu a seleção dos descritores e bases de dados; c) a terceira, foi realizada por meio da definição dos critérios de inclusão, exclusão e da identificação dos estudos pré-selecionados por meio da leitura dos resumos, palavras-chaves e títulos das publicações, além da organização dos estudos; d) a quarta, abrangeu a categorização dos estudos selecionados; e) a quinta, envolveu a análise e a interpretação dos resultados; f) a sexta, correspondeu à apresentação da revisão e síntese do conhecimento.

A questão de pesquisa foi elaborada de forma clara e objetiva, no intuito de delimitar os conceitos, as intervenções e os resultados esperados com a proposta, sendo formulada de acordo com a estratégia PICo – População, Interesse, Comparação. A seguinte estrutura foi considerada: P – crianças e adolescentes; I – obesidade; Co – puberdade precoce. Dessa forma, elaborou-se a seguinte questão: “Quais as evidências científicas atuais corroboram que a obesidade contribui para o desenvolvimento da puberdade precoce em crianças e adolescentes?”.

Para realizar a busca, utilizou-se os seguintes Descritores em Ciências da Saúde (DeCS) “Obesidade Infantil”, “Sobrepeso”, “Puberdade Precoce”, “Avaliação Nutricional” na língua portuguesa e seus correspondentes no inglês “Pediatric Obesity”, “Overweight”, “Early Puberty”, “Nutritional Assessment” e no espanhol “Obesidad Pediátrica”, “Sobrepeso”, “Pubertad Precoz”, “Evaluación Nutricional”. Optou-se em empregá-los separados ou

combinados – fazendo o uso dos operadores Booleano AND e OR – para serem sensíveis à captura de abordagens qualitativas.

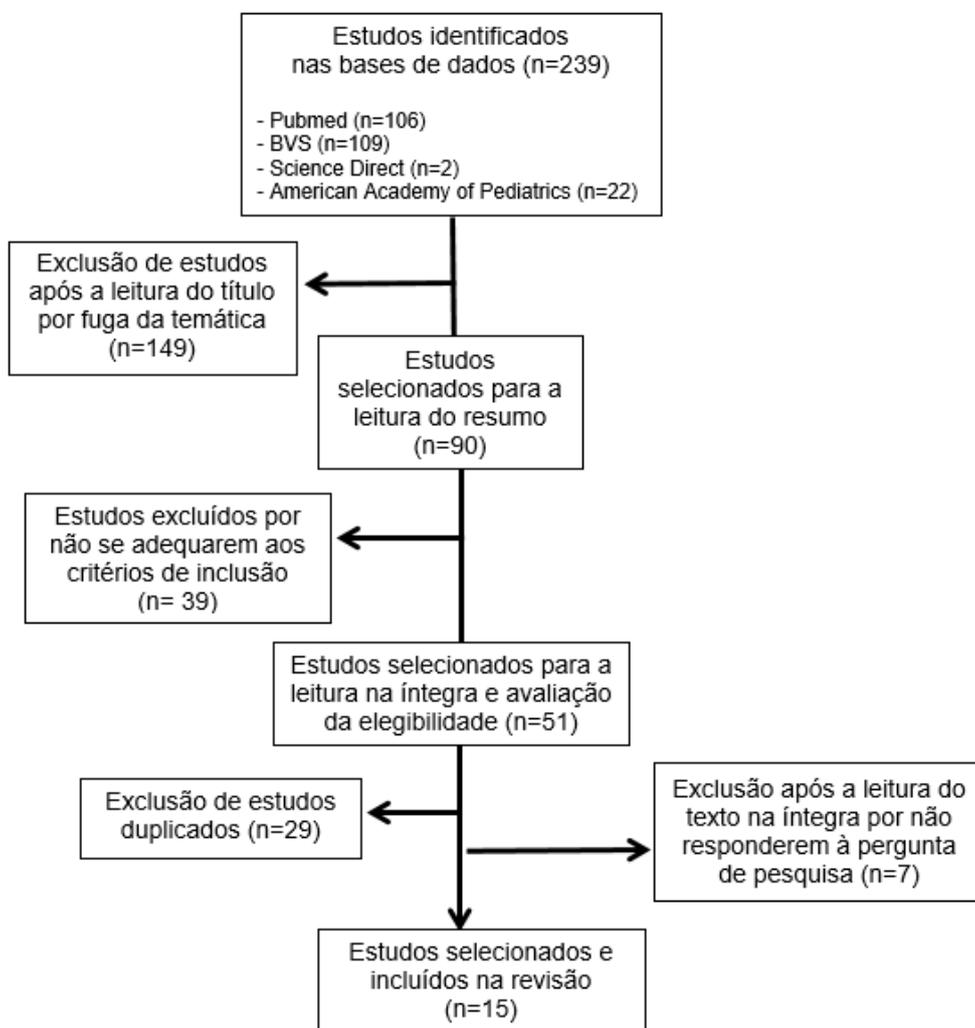
No processo de busca e seleção, foram consultadas as bases de dados: US National Library of Medicine (PubMed), Science Direct, American Academy of Pediatrics e Biblioteca Virtual em Saúde (BVS). A busca dos estudos foi realizada no período de agosto a setembro de 2022, e abrangeu artigos publicados nos últimos dez anos (2012-2022). Após a seleção dos artigos nas bases de dados descritas, estes foram organizados em uma tabela no Microsoft Excel 2010, de forma descritiva analítica, sendo tabulados em ordem cronológica, iniciando pelos mais atuais. Nessa tabela, foram especificados: Ano de publicação; Primeiro autor e Título; País da pesquisa e resultados obtidos.

Os critérios de inclusão adotados foram: artigos primários realizados com crianças e adolescentes; disponíveis na íntegra; nos idiomas português, inglês e espanhol. Já os critérios de exclusão foram: relatos de casos; casos clínicos; dissertações; teses; os já selecionados na busca em outra base de dados, os que não responderam à questão da pesquisa, artigos anteriores ao ano de 2012, tendo em vista a busca por conceitos e teorias mais atuais acerca do assunto.

RESULTADOS

Após as buscas, foram encontrados 239 artigos, sendo 90 selecionados pelo título para leitura do resumo. Posteriormente à leitura do resumo, 51 foram escolhidos para leitura na íntegra. Após a leitura completa, foram excluídos os que estavam duplicados e os que não condiziam com a pergunta da pesquisa. Desse modo, foram incluídos 15 artigos que atenderam aos critérios de inclusão previamente estabelecidos.

Figura 1. Fluxograma de identificação do processo de seleção dos estudos incluídos na revisão integrativa



Diante da análise dos 15 artigos selecionados nesta revisão, pode-se inferir que o excesso de peso está intrinsecamente relacionado ao desenvolvimento precoce dos marcos puberais em crianças e adolescentes.

Abaixo, a **Tabela 1** apresenta os principais pontos apresentados pelos artigos e seus resultados, considerando as situações analisadas e os contextos nos quais foram realizados.

Tabela 1: Resultados obtidos dos artigos selecionados para a revisão integrativa. (Fonte: Autoria Própria).

Ano	Primeiro autor(a) e título	País	Considerações
2022	XU, et al. ¹⁴ Relationship between body mass index and sexual development in Chinese children	China	<p>Foram avaliadas 208.179 crianças saudáveis, sendo 96.471 meninas e 111.708 meninos. Constatou-se que o risco de puberdade precoce foi 2,67 vezes maior em meninas com sobrepeso, 3,63 vezes maior em meninas obesas, e 1,22 vezes maior em meninos com sobrepeso, 1,35 vezes maior em meninos obesos (todos $P < 0,01$).</p> <p>Na faixa etária de 6 a 10 anos, meninas com sobrepeso tiveram risco 5,45 vezes maior e meninas obesas tiveram risco 12,54 vezes maior de estágio M3 (crescimento da mama e aréola sem separação dos contornos) em comparação com meninas com IMC normal.</p> <p>Conclui-se que o IMC está positivamente correlacionado com o desenvolvimento sexual precoce, tanto em meninos quanto em meninas chinesas, e a correlação é mais forte nas meninas.</p>
2021	FERRARI, et al. ¹⁵ Analysis of the Timing of Puberty in a Recent Cohort of Italian Girls: Evidence for Earlier Onset Compared to Previous Studies	Itália	<p>Utilizou-se uma amostra total de 1.458 meninas no estudo. Foi observado que as idades médias de aparecimento de telarca (B2) e menarca foram $10,15 \pm 1,00$ anos e $12,05 \pm 0,97$ anos, respectivamente, para as meninas com IMC normal. E as meninas com IMC alto tiveram B2 aos $9,78 \pm 0,92$ anos e atingiram a menarca aos $11,39 \pm 0,87$ anos ($P < 0,0001$).</p> <p>Concluiu-se que o IMC está diretamente correlacionado com o aparecimento precoce da telarca e menarca, conseqüentemente com o desenvolvimento mais rápido e progressivo da puberdade.</p>
2021	LIU, et al. ¹⁶ Obesity is a risk factor for central precocious puberty: a case-control study	China	<p>Analisou-se 4.058 indivíduos (1.861 meninas, 2.179 meninos), de 6 a 11 anos. Observou-se que o sobrepeso e a obesidade, entre as meninas, estão relacionados com o aumento das chances de puberdade precoce central.</p> <p>Além disso, o efeito da duração do sobrepeso e da obesidade é um fator importante, visto que entre as meninas com sobrepeso e obesidade de 1 a 2 anos,</p>

			o risco foi de 1,65; já com 2 a 3 anos, risco de 2,01; e maiores de 3 anos apresentaram risco elevado de 2,48 vezes em relação a crianças com peso normal para a idade. Para os meninos, os efeitos do sobrepeso e da obesidade só foram significativos quando em curso por mais de 3 anos 2,10 ($p = 0,01$).
2021	LOHIYA, et al. ¹⁷ Sexual Maturity assessment in indian children	Índia	Avaliou-se 358 meninas (321 da escola e 37 do ambiente hospitalar) e 567 meninos (512 da escola e 55 do ambiente hospitalar) entre 6 e 18 anos. Entre as meninas, com diagnóstico de sobrepeso ou obesidade (12,8% do total): a idade mediana da telarca foi de 9,4 anos (8,5-10,3), pubarca foi de 10,18 anos (IC 95%: 9,87–10,49) e a menarca foi 12,5 anos (IC 95%: 11,7–13,4). Os meninos, 25,2% estavam acima do peso ou obesos, e a idade média de início da puberdade em foi de 10,41 anos (IC 95%: 9,9–11,7), pubarca foi de 11,6 anos (IC 95%: 11,1–12,1). Observou-se que crianças com sobrepeso/obesidade atingem os marcos da puberdade mais cedo em comparação com crianças de peso normal, mas não foi estatisticamente significativo.
2021	PEREIRA, et al. ¹⁸ Total and Central Adiposity Are Associated With Age at Gonadarche and Incidence of Precocious Gonadarche in Boys	Chile	Foram analisados 494 meninos. Desses, 9% entraram na puberdade antes dos 9 anos. Os meninos com diagnóstico de gonadarca precoce apresentaram maior percentual de gordura e de obesidade central desde os 4 anos. Observou-se que a idade de aumento testicular nos meninos que tinham um IMC normal foi de $11,17 \pm 0,09$ anos, já os acima do peso foi de $10,87 \pm 0,12$ anos, e os que eram obesos de $10,72 \pm 0,18$ anos. Conclui-se que houve uma diferença significativa no tempo entre normal versus sobrepeso ($P = 0,04$) e normal versus obeso ($P = 0,02$).
2020	LIU, et al. ¹⁹ Prevalence of precocious puberty among Chinese	China	Participou da amostra 4.058 indivíduos (1.861 meninas, 2.179 meninos), de 6 a 11 anos. Nas meninas, a prevalência de puberdade precoce foi maior tanto no grupo com sobrepeso (27,94%) quanto no grupo com obesas (48,00%) em comparação com o grupo eutrófico (8,73%) ($p < 0,05$).

	children a school		<p>Nos meninos, a prevalência de puberdade precoce no grupo com excesso de peso (1,10%), no grupo com obesos (6,78%), apresentou valores maiores do que no peso normal (2,86%) ($p < 0,05$).</p> <p>Concluiu-se que o sobrepeso e a obesidade foram relacionados à puberdade precoce, mas essa correlação teve diferenças de gênero e pode ser afetada por outros fatores ambientais.</p>
2019	<p>BUSCH, et al.²⁰</p> <p>Obesity is associated with earlier pubertal onset in boys</p>	Dinamarca	<p>Avaliou-se 218 meninos obesos com idade mediana de 10,8 anos. Nas crianças obesas, os marcos puberais iniciais volume testicular > 4mL, estágio genital G2 e pubarca ocorreram em 11,3 anos (11,0-11,6), 11,6 anos (11,3-11,9) e 11,9 (11,5-12,3), respectivamente.</p> <p>Além disso, comparando o grupo controle com os grupos excesso de peso e obesos não se observou uma diferença significativa no tempo de aumento testicular ($p = 0,54$), estágio genital G2 ($p = 0,62$), nem pubarca ($p = 0,78$). No entanto, a pubarca ocorreu significativamente mais cedo em meninos muito obesos (IMC >+3DP) em relação aos meninos obesos (IMC > +2DP) ($p = 0,002$).</p> <p>Pode-se concluir que marcos puberais em meninos obesos não tiveram um atraso significativo em comparação com o grupo controle.</p>
2019	<p>CAO, et al.²¹</p> <p>A cross-sectional survey of adrenal steroid hormones among overweight/obese boys according to puberty stage</p>	China	<p>Participaram do estudo 1.148 meninos chineses de 6 a 14 anos. Dentre eles, foram diagnosticados com sobrepeso/obesidade 25% dos meninos na fase da pré-puberdade, 46,3% na fase inicial da puberdade, 33,96% no meio da puberdade, 30,34% no final da puberdade e 29,51% na pós-puberdade. As taxas de sobrepeso/obesidade foram mais altas no estágio inicial e no meio da puberdade.</p> <p>O estudo concluiu que os andrógenos adrenais DHEA e androstenediona estão aumentados em obesos pré-puberes, o que aumenta o risco de uma adrenarca prematura.</p>
2019	FAN, et al. ²²	Taiwan	<p>A população do estudo de coorte foi composta por 3.457 crianças. A prevalência de maturação puberal precoce em meninos e meninas foi de 11,6% e 9,8%.</p>

	Body mass index growth trajectories, early pubertal maturation, and short stature		<p>As crianças da classe 3 (sobrepeso/obesidade crônica) e da classe 4 (sobrepeso/obesidade transitória precoce) apresentaram maior risco de maturação puberal precoce. Observou-se maior risco de alteração precoce da voz em meninos e maior risco de menarca precoce em meninas.</p> <p>Portanto, um estado crônico de sobrepeso/obesidade pode acarretar com uma maturação puberal precoce.</p> <p>No entanto, quando meninas e meninos foram examinados separadamente, a forte relação entre massa gorda e estágios de desenvolvimento puberal foi observada apenas nas meninas.</p>
2019	LIAN, et al. ²³ Puberty timing associated with obesity and central obesity in Chinese Han girls	China	<p>Um total de 2.996 meninas com idades entre 8 e 19 anos participaram.</p> <p>A idade mediana foi de 10,03 anos em Tanner M2 (aparecimento do broto mamário), 11,38 anos em M3 (crescimento da mama e da aréola sem a separação dos contornos), 13,39 anos em M4 (crescimento e projeção da aréola formando uma elevação em cima do corpo da mama) e 15,79 anos na M5 (mama adulta). Descobrimos que a idade média de meninas marcadas como obesidade central por relação cintura/altura e circunferência da cintura foram mais precoces em todos os estágios de desenvolvimento mamário. A idade mediana da menarca foi de 12,36 anos no geral. Peso normal 12.51 p< 0,001a; excesso de peso 11.75 p< 0,001b; obeso 11.44 p<0,175. Já a idade média relacionada aos pelos pubianos foi: peso normal 11,76; excesso de peso 11.31; obeso 10.57.</p> <p>Concluiu-se que a obesidade infantil, incluindo sobrepeso/obesidade e obesidade central, está associada ao início precoce da puberdade em quase todos os estágios puberais da mama, pelos pubianos e menarca entre as alunas chinesas Han.</p>
2018	BANCALARI, et al. ²⁴ El adelanto en la telarquia y	Chile	<p>Foram analisados 867 alunos (535 meninos <9 anos e 332 meninas < 8 anos). A prevalência de sobrepeso e obesidade na população total foi 24% e 27%, respectivamente.</p>

	edad de la menarquia se relación com la malnutrición por exceso en niñas chilenas pero no en varones. Estudio de base poblacional		<p>Nas meninas, a prevalência de telarca antes dos 8 anos foi de 8,13% e de pelos pubianos 0,9%. A telarca precoce correlacionou-se com o sobrepeso, estando presente 12,66% em meninas com sobrepeso e 21,05% nas obesas. A idade média da menarca foi de $11,40 \pm 0,96$ anos nas meninas com sobrepeso e obesas. Portanto, têm maior risco de apresentar telarca precoce meninas com sobrepeso (25,5x) e obesas (46,93x).</p> <p>No sexo masculino, o sobrepeso não gerou maior risco de apresentar crescimento genital ou pelos pubianos antes dos 9 anos.</p>
2016	LEE, et al. ²⁵ Timing of Puberty in Overweight	EUA	<p>Participaram da pesquisa 3872 meninos entre 6 e 16 anos. Houve evidência de uma tendência de puberdade precoce correlacionada ao excesso de peso em comparação com meninos de peso normal em G2 (9,3 anos [sobrepeso] vs 10,0 anos [peso normal]; P = 0,008) e G5 (14,5 anos [sobrepeso] vs 15,2 anos [peso normal]; P = 0,001). Também houve correlação com o volume testicular > 4 ml e o sobrepeso (10,3 anos [sobrepeso] vs 11,3 anos [peso normal]).</p>
2015	TOMOVA, et al. ²⁶ Influence of the body weight on the onset and progression of puberty in boys	Bulgária	<p>Avaliou-se 6.200 meninos caucasianos entre 0 e 19 anos. Os meninos atingiram volume testicular de 3 ml com idade média de $11,23 \pm 1,27$ anos. Os pelos pubianos Tanner 2 apareceram com idade média de $11,40 \pm 1,37$ anos. No início da puberdade, aos 11 anos, o volume testicular de 3 ml foi encontrado em 69,6% dos meninos com sobrepeso e obesidade, em 51,5% dos meninos com peso normal e apenas em 29,7% naqueles que foram baixo peso (p < 0,001).</p> <p>Observou-se aumento mais precoce do volume testicular e desenvolvimento avançado de pelos pubianos em meninos com sobrepeso e obesidade. Portanto, há relação significativamente positiva entre o peso corporal e o desenvolvimento puberal, visto que nos meninos com excesso de peso a puberdade começa e progride mais cedo.</p>
2014	CAVALCANTE et al. ²⁷ Puberdade precoce:	Brasil	<p>Utilizou 342 prontuários de crianças de 1 a 11 anos que tiveram início da puberdade antes dos 8 anos de idade para o sexo feminino, e antes de 9 anos para o sexo masculino. Observou-se que 97,4% crianças com puberdade precoce central eram do sexo feminino e apenas 2,6% eram do sexo masculino.</p>

	condições associadas		Dessas, 27,1% apresentavam sobrepeso e 25,1%, obesidade, portanto, 52,2% das crianças com puberdade precoce apresentaram algum nível de excesso de peso.
2014	OLIVEIRA, et al. ²⁸ Associação entre maturação sexual, sobrepeso e adiposidade central em crianças e adolescentes de duas escolas em São Paulo	Brasil	Foram avaliados 617 crianças e adolescentes de 8 a 18 anos de idade. A pesquisa concluiu que a maturação sexual acelerada se associou com o excesso de peso e maior incremento no IMC em ambos os sexos evidenciando a importância da identificação do estágio de maturação sexual na avaliação nutricional de crianças e adolescentes. Observou-se associação positiva entre maturação sexual relativamente acelerada e excesso de peso nos adolescentes, mais evidente no sexo feminino.

DISCUSSÃO

Os estudos selecionados apontaram a obesidade como um fator de risco para o desenvolvimento precoce da puberdade, uma vez que os participantes dos estudos com excesso de peso, em geral, tiveram marcos puberais em idades menores ao serem comparados com crianças dentro da faixa de peso adequada para idade.

Embora os estudos selecionados abordem populações distintas, em polos geográficos com parâmetros diferenciados de classificação de sobrepeso e obesidade, além de fatores ambientais com realidades diferentes, é importante ressaltar que os estudos, em sua maioria, mostraram intrínseca relação do excesso de peso com o desenvolvimento de uma puberdade prematura.

Para facilitar a leitura, os resultados encontrados serão discutidos em tópicos a saber:

4.1 Maior incidência de casos de obesidade infantil

Diversos fatores têm contribuído para o aumento de casos de obesidade infantil nas últimas décadas. O Estado Nacional de Alimentação e Nutrição Infantil (ENANI-2019), mostrou que a alimentação das crianças está distante das recomendações alimentares da Organização Mundial de Saúde (OMS), no geral, com excesso de alimentos ultraprocessados, como biscoitos, farinhas, refrigerantes e bebidas açucaradas. A prática é comum inclusive em lactantes menores de 2 anos. Esses alimentos podem trazer consequências nocivas à saúde ao longo de toda a vida, como a obesidade, diabetes e problemas cardiovasculares. Além disso, fatores como o excesso de tempo de telas e a redução das práticas de atividades físicas por crianças e adolescentes também são fatores contribuintes do aumento da incidência de casos de excesso de peso.

A obesidade é uma doença crônica que, se iniciada na infância, pode gerar inúmeras consequências para a vida adulta, tais como: transtornos psicológicos e de comportamento; maior risco de abuso sexual; baixa estatura quando adulto; maior risco de obesidade na vida adulta; hipertensão; diabetes tipo 2; doenças cardiovasculares; acidente vascular cerebral e certos tipos de câncer.

4.2 Fisiopatologia da obesidade

Os mecanismos exatos que associam a obesidade ao desenvolvimento de uma maturação puberal precoce não estão totalmente definidos. Sabe-se que, a obesidade é caracterizada por um processo de adipogênese, e este influencia diretamente na secreção de gonadotrofinas. Os adipócitos secretam leptina em proporção direta a massa de tecido adiposo, e esta possui efeito estimulador na secreção do hormônio liberador de gonadotrofinas (GnRh). Acredita-se que a regulação do hormônio da leptina possui importante papel no início e/ou progressão da puberdade.²⁹

O excesso de tecido adiposo propicia o aumento dos níveis de estrogênio, haja vista o papel essencial dos esteroides na maturação sexual. Lee et al. (2016)³⁰ descreveu o aumento da produção total de testosterona e redução na concentração de proteínas ligadoras dos hormônios sexuais (SHBG), em meninas com obesidade. Esses fatores podem resultar no aumento da biodisponibilidade dos esteroides sexuais. Além disso, a adipogênese ocasiona uma conversão acelerada de andrógenos em estrogênios por meio do aumento da atividade da aromatase, enzima produzida pelo tecido adiposo. Desse modo,

crianças pré-púberes, com sobrepeso e obesidade são expostas a uma maior carga de estrogênio na infância.

Outro fator potencializador que influencia o efeito do IMC na puberdade é a resistência insulínica ou hiperinsulinemia associada à obesidade. Conforme 2ªed. Endocrinologia Pediátrica (2018), o aumento de células de gordura leva ao aumento da resistência à insulina, o que afeta a homeostase hormonal, estimulando a produção de andrógenos nas glândulas suprarrenais, fígado e gônadas potencializando, assim, um desenvolvimento puberal antecipado.⁷

4.2 Antecipação dos marcos puberais

Na Itália, um estudo observacional Ferrari et al. (2021)¹⁵, realizado com 1.458 meninas, encontrou em meninas de IMC normal, uma média de $10,15 \pm 1,00$ anos no aparecimento da telarca, e $12,05 \pm 0,97$ anos com relação à menarca. Comparativamente, classificou-se como excesso de peso valores de IMC > percentil 85 e esse grupo obteve como idade média da telarca $9,78 \pm 0,92$ anos e da menarca $11,39 \pm 0,87$ anos ($p < 0,0001$).

Um estudo transversal, Lian et al. (2019)²³ realizado em 6 províncias da China, com 2.996 meninas, identificou que 423 (14,12%) eram obesas. Diante dos dados, calculou-se a idade média dos marcos puberais. A idade média da telarca M2 foi de 10,25 peso normal ($p < 0,001$) contra 8,64 excesso de peso ($p = 0,002$) e 8,6 obesa ($p = 0,975$). A menarca apresentou como idade média valores de 12,51 peso normal ($p < 0,001$) contra 11,75 excesso de peso ($p < 0,001$) e obesa 11,44 ($p = 0,175$). Já a pubarca teve como resultados de idade média para o estágio P2 11,76 peso normal ($p = 0,021$) contra 11,31 excesso de peso ($p < 0,001$) e 10,27 obesa ($p = 0,021$). Essa amostra concluiu que meninas com sobrepeso/obesidade foram mais precoces em todos os estágios do desenvolvimento puberal.

No Oeste da Índia, um estudo Lohiya et al. (2019)¹⁷ analisou 358 meninas e 567 meninos. Do montante, 46 (12,8%) meninas e 144 (25,2%) meninos apresentavam sobrepeso ou obesidade. Ao comparar a idade média dos marcadores puberais do grupo com peso normal e do grupo com sobrepeso/obesidade obteve-se os seguintes resultados para as meninas: a) telarca $9,8 \pm 0,9$ peso normal x $9,2 \pm 0,8$ sobrepeso/obesidade ($p = 0,214$); b) pubarca $10,6 \pm 0,7$ peso normal x $8,6 \pm 1,0$ sobrepeso/obesidade ($p = 0,614$); e c) menarca $12,3 \pm 0,8$ peso normal x $12,7 \pm 0,9$ ($p = 0,715$). Já nos meninos, pubarca $11,2 \pm$

1,5 peso normal x $10,8 \pm 1,1$ sobrepeso/obesidade ($p=0,16$); gonadarca $10,6 \pm 1,2$ peso normal x $10,4 \pm 1$ sobrepeso/obesidade ($p=0,48$). Observa-se que no grupo com excesso de peso, nas meninas, a telarca ocorreu de forma mais precoce, porém a menarca ocorreu ligeiramente tardia e, nos meninos, todos os marcos ocorreram precocemente. Entretanto, todos esses dados não foram estatisticamente significativos.

4.3 Risco da obesidade e os marcos puberais

Em um estudo Balancari et al. (2018)²⁴ realizado em Santiago, no Chile, com 867 crianças, apontou que 51% estavam acima do peso, sendo 24% com sobrepeso e 27% com obesidade. Observou-se maior prevalência de obesidade nos meninos, porém sem significância estatística. A prevalência, em meninas, de tecido mamário e pelos pubianos em menores de 8 anos foi de 8,13% e 0,9%, respectivamente. Nos meninos menores de 9 anos, a prevalência de crescimento genital e pelos pubianos foi de 8,55% e 3,16%, respectivamente. Notou-se correlação significativa entre a telarca precoce e o estado nutricional, o estudo observou risco de que meninas com sobrepeso têm 25,5x mais risco, enquanto que, com obesidade, possuem 46,93x mais risco. Não sendo encontradas correlações semelhantes no sexo masculino.

Um estudo transversal Xu et al. (2022)¹⁴, realizado na China com 208.179 crianças (sendo 96.471 do sexo feminino e 111.708 do sexo masculino) entre 3 e 17 anos, observou uma correlação positiva entre o IMC e o desenvolvimento sexual de crianças, sendo maior nas meninas. Constatou-se que o risco de puberdade precoce foi 2,67 vezes maior em meninas com sobrepeso, 3,63 vezes maior em meninas obesas, e 1,22 vezes maior em meninos com sobrepeso, 1,35 vezes maior em meninos obesos (todos $P < 0,01$). E na faixa etária de 6 a 10 anos, meninas com sobrepeso tiveram risco 5,45 vezes maior e meninas obesas tiveram risco 12,54 vezes maior de estágio M3 em comparação com meninas com IMC normal.

No Brasil, um estudo de coorte retrospectivo Cavalcante et al. (2014)²⁷, realizado no Hospital Universitário da Universidade Federal do Ceará, que observou 342 crianças diagnosticadas com puberdade precoce central, identificou que 333 (97,4%) eram do sexo feminino, e apenas 9 (2,6%) eram do sexo masculino, com uma razão de 37:1 entre os sexos. Com relação a avaliação nutricional, pode-se observar que 177 (52,2%) apresentavam algum nível de excesso de peso. Embora 205 (60,3%) crianças avaliadas no

estudo tenham manifestado a puberdade precoce antes dos 6 anos de idade, somente 89 (26,4%) buscaram tratamento em serviço especializado. Portanto, evidenciando um retardo de forma generalizada, na procura por assistência.

4.4 Resultados quanto ao gênero: feminino e masculino

Importante ressaltar que alguns estudos obtiveram resultados discordantes entre o sexo feminino e masculino. O estudo Liu et al. (2020)¹⁹ realizado com 4.058 indivíduos de 6 a 11 anos, em Zhongshan, na China, apontou que a prevalência de puberdade precoce se deu em 27,94% de meninas com excesso de peso e em 48% nas obesas (valores de $p < 0,05$), já nos meninos apresentou menor prevalência, sendo 1,1% no grupo com excesso de peso e 6,78% nos obesos ($p > 0,05$). Portanto, não obtiveram resultados estatísticos significativos no sexo masculino.

Outro estudo Fan et al. (2019)²² realizado com 3.457 crianças, em Taiwan, apontou que, ao avaliar meninos e meninas de forma separada, a forte relação entre massa gorda e os estágios de desenvolvimento puberal foi observada apenas em meninas. Teoria justificada pela forma de distribuição de gordura livre, que ocorre de forma diferente entre os sexos durante a puberdade. Resultados semelhantes foram encontrados no estudo longitudinal Oliveira et al. (2014)²⁸, realizado em São Paulo, no Brasil, com 617 adolescentes, no qual observou uma associação positiva entre maturação sexual acelerada e o excesso de peso, porém de maneira mais evidente no sexo feminino, o que corrobora o processo de adipogênese mais central nas mulheres, explicado pela influência dos hormônios femininos.

4.4.1 Análise isolada em crianças do sexo masculino

Na Bulgária, um estudo transversal Tomova et al. (2015)²⁶ realizado com 6.200 meninos, observou que do grupo dos meninos com sobrepeso e obesidade aos 11 anos, o volume testicular > 3 ml foi encontrado em 69,6%, e aos 13 anos, o percentual de 43,5% já apresentava volume testicular > 12 ml. Sendo assim, possível correlacionar positivamente o IMC com a puberdade, identificando relação significativa do excesso de peso no início e término da puberdade mais cedo, em comparação com as crianças de peso normal.

Resultados semelhantes foram vistos no estudo realizado na população norte americana Lee et al. (2016)²⁵ com 3.872 meninos entre 6 e 16 anos, que observou meninos com sobrepeso que atingiram os estágios de Tanner em uma idade inferior em comparação

com o grupo de peso normal [G2: 9,3 anos (sobrepeso) vs 10,0 anos (peso normal); $p=0,008$], [G5 :14,5 anos (sobrepeso) vs 15,2 (peso normal); $p=0,001$]. Também houve correlação entre o volume testicular > 4 ml e o sobrepeso (10,3 anos [sobrepeso] x 11,3 anos [peso normal] $p=0,001$). Evidenciando uma tendência de puberdade precoce correlacionada ao excesso de peso.

Pesquisa realizada com 1.148 meninos chineses, Cao et al. (2019)²¹, entre 6 e 14 anos, 353 (30,56%) crianças fizeram parte do grupo sobrepeso/obesidade. Observou-se taxas mais altas de sobrepeso/obesidade no início (46,3%) e no meio (33,96%) da puberdade. Além disso, o estudo analisou níveis aumentados de desidroepiandrosterona (DHEA), androstenediona e testosterona livre em obesos pré-púberes, evidenciando, desse modo, um risco aumentado de adrenarca prematura.

No Chile, estudo realizado Pereira et al. (2021)¹⁸, no Growth and Obesity Chilean cohort study (GOCS), com 494 meninos, analisou a relação da adiposidade central e total com a gonadarca precoce. Constatou-se que 45 meninos (9%) entraram na puberdade antes dos 9 anos. Ademais, observou-se que a idade de aumento testicular nos meninos que tinham IMC normal foi de $11,17 \pm 0,09$ anos, já os que estavam acima do peso foi de $10,87 \pm 0,12$ anos (peso normal x sobrepeso $p=0,04$), e os que eram obesos de $10,72 \pm 0,18$ anos (peso normal x obeso $p=0,02$). O estudo observou que os meninos com excesso de peso iniciaram a puberdade, avaliada pelo volume testicular, significativamente mais cedo. Além disso, o aumento da gordura e da adiposidade central esteve presente em maior percentual entre aqueles que desenvolveram gonadarca precoce.

Na Dinamarca, num estudo de coorte Bush et al. (2019)²⁰, realizado com 218 meninos obesos com idade mediana de 10,8 anos, apontou resultados diferentes dos demais, não sendo observadas diferenças significativas ($p > 0,05$) em relação ao aumento testicular, genitália e pubarca entre o grupo dos obesos e o grupo controle. No entanto, observou-se pubarca ocorrendo mais cedo no grupo dos muitos obesos (IMC $> +3DP$) em relação ao obesos ($+2DP < IMC < +3DP$) ($p=0,002$). Portanto, até o momento, o estudo do desenvolvimento da puberdade e seus fatores relacionados entre meninos é limitado e ainda controverso.

4.5 Influência do tempo de duração do excesso de peso

Apesar de não ter sido o objetivo desta pesquisa, os estudos selecionados evidenciaram que além da quantidade de massa gorda corporal, a duração do sobrepeso é

um fator preponderante, que atua de forma direta no risco de precocidade do desenvolvimento puberal. Foi o que apontou o estudo de caso-controle retrospectivo Liu et al. (2021)¹⁶ por meio da análise de 4058 crianças, no Hospital Xingtai Tird, na China, em que levantou o risco de acordo com o tempo de duração do sobrepeso. Neste estudo, o risco de atingir uma puberdade precoce em meninas com sobrepeso e obesidade com 1 a 2 anos de duração foi de 1,65; já com 2 a 3 anos, risco de 2,01; maiores de 3 anos apresentaram risco elevado de 2,48 vezes em relação a crianças com peso normal para a idade. Para os meninos, os efeitos do sobrepeso e da obesidade só foram significativos quando em curso por mais de 3 anos 2,10 ($p = 0,01$). Assim, é notável uma importante estratégia de prevenção da puberdade prematura através da detecção precoce do sobrepeso e da obesidade, além da intervenção por meio da perda de peso.

Nota-se que esta revisão integrativa apresentou algumas limitações, uma vez que diversos dados observados não tiveram significância estatística, logo são necessárias novas pesquisas. Houve, também, a necessidade de restrição de um período de tempo, o que limitou os estudos produzidos até a data limite pesquisada. Além disso, outra limitação identificada diz respeito às características próprias de populações específicas investigadas nos estudos, o que dificulta a inserção em outras realidades, mas não impede a utilização dos resultados encontrados.

CONCLUSÃO

Diante do exposto, os achados deste estudo permitem associar a obesidade infantil como um fator de risco para o desenvolvimento da puberdade precoce. Segundo os dados analisados, houve a antecipação dos marcos puberais entre crianças e adolescentes com obesidade e peso adequado para idade, em grande parte dos casos, em cerca de pelo menos um ano. Em meninas com excesso de peso foi observado um risco maior de cerca de duas a quatro vezes nesta associação. Além do fator do tempo de duração do excesso de peso, que também mostrou intensa correlação, principalmente nos casos com mais de três anos de sobrepeso, com o desenvolvimento de uma maturação sexual antecipada.

Todavia, há necessidade de aprofundar os estudos comparativos entre o sexo feminino e masculino, sobre os mecanismos e fatores associados. Desse modo, em uma sociedade em que o número de crianças com excesso de peso tem aumentado cada vez mais, trabalhar a prevenção e o tratamento da obesidade é um desafio crucial.

REFERÊNCIAS

1. World Health Organization. Overweight and obesity. Geneva: WHO, 2020. Disponível em: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/obesity-andoverweight>. Acesso em: 10 set. 2022.
2. Silveira JA, et al. Secular trends and factors associated with overweight among Brazilian preschool children: PNSN-1989, PNDS-1996, and 2006/07. *Jornal de Pediatria*, Rio de Janeiro, v. 90, [s.n.], p.258-266,2014.
3. Universidade Federal do Rio de Janeiro. Estado Nutricional Antropométrico da Criança e da Mãe: Prevalência de indicadores antropométrico de crianças brasileiras menores de 5 anos de idade e suas mães biológicas: ENANI 2019. Documento eletrônico. Rio de Janeiro, RJ: UFRJ, 2022. (96 p.). Coordenador geral, Gilberto Kac. Disponível em: <https://enani.nutricao.ufrj.br/index.php/relatorios/>. Acesso em: 10 set. 2022.
4. Tratado de Pediatria: Sociedade Brasileira de Pediatria, 5ª edição, Barueri, SP: Manole, 2021.
5. Alvarenga, WA; Silva, SS; Resende, MR; Santos, GN. Fatores determinantes e condicionantes para o sobrepeso e a obesidade em pré-escolares: uma revisão integrativa. *Revista Interdisciplinar*. Vol. 6. Num. 4. 2013. p. 216 - 222.
6. Araujo, M.F.M.; Beserra, E.P.; Chaves, E.S. O papel da amamentação ineficaz na gênese da obesidade infantil: um aspecto para a investigação de enfermagem. *Acta Paulista de Enfermagem*. Vol. 19. Num. 4. 2006. p. 450-455.
7. Madeira, IS; Cordeiro, MM. *Endocrinologia Pediátrica*. Sociedade de Pediatria do Estado do Rio Janeiro. Editora Manole. 2ª Edição. Rio de Janeiro, 2018.
8. Ahmed ML et al – Childhood obesity and the timing of puberty – *Trends in Endocrinology and Metabolism* vol.20 no.5 – 237-42.
9. Kim SH et al – Childhood obesity and pubertal development – *Pediatra Gastroent Hepatol Nutr* 2012; 15: 151-159.
10. Hercowitz, A.; D'souza-Li, L. Importância da detecção e acompanhamento pelo pediatra da puberdade precoce. *Boletim da Sociedade de Pediatria de São Paulo*. Ano 6, nº 4. ISSN 2448-4466. São Paulo, Jul/Ago 2021. Disponível em: < <https://www.spsp.org.br/site/asp/boletins/AtualizeA6N4.pdf>>
11. Abreu AP, Kaiser UB. Pubertal development and regulation. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2016;4:254-64.

12. Marván ML, Catillo-López RL, Alcalá-Herrera V, Callejo D. The decreasing age at menarche in Mexico. *J Pediatr Adolesc Gynecol*. 2016;29:454-7.
13. Mendes KDS, Silveira RCCP, Galvão CM. Revisão integrativa: método de pesquisa para a incorporação de evidências na saúde e na enfermagem. *Texto contexto -enferm*. [Online]. 2008; 17(4):758-764.
14. Xu XQ, Zhang JW, Chen RM, Luo JS, Chen SK, Zheng RX, Wu D, Zhu M, Wang CL, Liang Y, Yao H, Wei HY, Su Z, Maimaiti M, Du HW, Luo FH, Li P, Si ST, Wu W, Huang K, Dong GP, Yu YX, Fu JF. Relationship between body mass index and sexual development in Chinese children. *Zhonghua Er Ke Za Zhi*. 2022 Apr 2;60(4):311-316. Chinese. doi: 10.3760/cma.j.cn112140-20210906-00754. PMID: 35385936.
15. Ferrari V, Stefanucci S, Ciofi D, Stagi S; Tuscany Menarche Study Group. Analysis of the Timing of Puberty in a Recent Cohort of Italian Girls: Evidence for Earlier Onset Compared to Previous Studies. *J Pediatr Adolesc Gynecol*. 2022 Feb;35(1):23-29. doi: 10.1016/j.jpag.2021.06.007. Epub 2021 Jun 21. PMID: 34166823.
16. Liu, G., Guo, J., Zhang, X. *et al*. A obesidade é um fator de risco para puberdade precoce central: um estudo caso-controle. *BMC Pediatr* 21, 509(2021). <https://doi.org/10.1186/s12887-021-02936-1>.
17. Lohiya N, Jahagirdar R, Deshpande R, Goyal A. Sexual maturity assessment in Indian children-a study from western India. *J Pediatr Endocrinol Metab*. 2021 Apr 13;34(5):567-572. doi: 10.1515/jpem-2020-0668. PMID: 33851797.
18. Pereira A, Busch AS, Solares F, Baier I, Corvalan C, Mericq V. Total and Central Adiposity Are Associated With Age at Gonadarche and Incidence of Precocious Gonadarche in Boys. *J Clin Endocrinol Metab*. 2021 Apr 23;106(5):1352-1361. doi: 10.1210/clinem/dgab064. PMID: 33539513.
19. Liu Y, Yu T, Li X, Pan D, Lai X, Chen Y, Wang X, Yu X, Fu S, Huang S, Lin C, Liu S. Prevalence of precocious puberty among Chinese children: a school population-based study. *Endocrine*. 2021 May;72(2):573-581. doi: 10.1007/s12020-021-02630-3. Epub 2021 Feb 2. PMID: 33528762.
20. Busch AS, Højgaard B, Hagen CP, Teilmann G. Obesity Is Associated with Earlier Pubertal Onset in Boys. *J Clin Endocrinol Metab*. 2020 Apr 1;105(4):dgz222. doi: 10.1210/clinem/dgz222. PMID: 31761939.
21. Cao B, Gong C, Wu D, Liang X, Li W, Liu M, Su C, Qin M, Meng X, Wei L. A cross-sectional survey of adrenal steroid hormones among overweight/obese boys according to puberty stage. *BMC Pediatr*. 2019 Nov 6;19(1):414. doi: 10.1186/s12887-019-1755-5. PMID: 31690265; PMCID: PMC6833276.

22. Fan HY, Lee YL, Hsieh RH, Yang C, Chen YC. Body mass index growth trajectories, early pubertal maturation, and short stature. *Pediatr Res*. 2020 Jul;88(1):117-124. doi: 10.1038/s41390-019-0690-3. Epub 2019 Dec 2. PMID: 31791040.
23. Lian Q, Mao Y, Luo S, Zhang S, Tu X, Zuo X, Lou C, Zhou W. Puberty timing associated with obesity and central obesity in Chinese Han girls. *BMC Pediatr*. 2019 Jan 3;19(1):1. doi: 10.1186/s12887-018-1376-4. PMID: 30606158; PMCID: PMC6317212.
24. Balancari R, Pfingsthorn M, Díaz C, Zamorano J, Cerda V, Fernandez M, Garbin F, Muñoz P, Christoph C, Valenzuela MT, Cavada G, García H. 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. *Rev Chil. Endocrinol. Diabetes*; 11(4): 134-140. Jun 2018. [citado em 10 de outubro de 2022].
25. Lee JM, Wasserman R, Kaciroti N, Gebremariam A, Steffes J, Dowshen S, Harris D, Serwint J, Abney D, Smitherman L, Reiter E, Herman-Giddens ME. Timing of Puberty in Overweight Versus Obese Boys. *Pediatrics*. 2016 Feb;137(2):e20150164. doi: 10.1542/peds.2015-0164. Epub 2016 Jan 27. PMID: 26817933.
26. Tomova A, Robeva R, Kumanov P. Influence of the body weight on the onset and progression of puberty in boys. *J Pediatr Endocrinol Metab*. 2015 Jul;28(7-8):859-65. doi: 10.1515/jpem-2014-0363. PMID: 25781529.
27. Cavalcante CJ, Correia LL, Damiani D. Puberdade precoce: condições associadas. *Rev Bras Promoc Saúde [Internet]*. 30º de junho de 2014 [citado 10 de outubro de 2022];27(2):153-62. Disponível em: <https://ojs.unifor.br/RBPS/article/view/2325>.
28. Oliveira JR, Frutuoso MFP, Gambardekka, AM. Associação entre maturação sexual, excesso de peso e adiposidade central em crianças e adolescentes de duas escolas de São Paulo. *Ver. Bras. Crescimento desenvolv. Hum.*, São Paulo, v. 24, n.2, p 201-207, 2014 [citado em 25 out. 2022].
29. Min Jae Kang, Yeon Joung Oh, Young Suk Shim, Joon Woo Baek, Seung Yang & Il Tae Hwang (2018): The usefulness of circulating levels of leptin, kisspeptin, and neurokinin B in obese girls with precocious puberty, *Gynecological Endocrinology*, DOI: 10.1080/09513590.2017.1423467.
30. Lee HS, Yoon JS, Hwang JS. Luteinizing Hormone Secretion during Gonadotropin-Releasing Hormone Stimulation Tests in Obese Girls with Central Precocious Puberty. *J Clin Res Pediatr Endocrinol*. 2016 Dec 1;8(4):392-398. doi: 10.4274/jcrpe.3091. Epub 2016 May 23. PMID: 27215137; PMCID: PMC5197996