

AFYA - FACULDADE DE CIÊNCIAS MÉDICAS DE CRUZEIRO DO SUL
Curso de Graduação em Medicina

AMANDA PINHEIRO OLIVEIRA
ANA CLARA ONOFRE BRITO CHAVES

**PUBERDADE PRECOCE CENTRAL: UMA REVISÃO SISTEMÁTICA DOS FATORES
ASSOCIADOS, ASPECTOS DIAGNÓSTICOS E ESTRATÉGIAS TERAPÊUTICAS**

CRUZEIRO DO SUL
2025

AMANDA PINHEIRO OLIVEIRA
ANA CLARA ONOFRE BRITO CHAVES

**PUBERDADE PRECOCE CENTRAL: UMA REVISÃO SISTEMÁTICA DOS FATORES
ASSOCIADOS, ASPECTOS DIAGNÓSTICOS E ESTRATÉGIAS TERAPÊUTICAS**

Trabalho de Conclusão de Curso
apresentado ao Curso de Medicina da Afya
– Faculdade de Medicina de Cruzeiro do
Sul, como requisito para conclusão do
Módulo Trabalho de Conclusão de Curso II.

Orientadora: Danielle Ferreira do
Nascimento Linard, Bióloga, Nutricionista,
Especialista em Saúde Pública e Mestre
em Ciências da Saúde.

Coorientadora: Eliz Stephany Moreira
Herculano, Médica, Especialista em
Medicina de Família e Comunidade, Pós-
graduada em Endocrinologia e Mestranda
em Saúde da Família.

CRUZEIRO DO SUL
2025

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação - CIP

Afya Cruzeiro do Sul, Biblioteca, Processos Técnicos

O48p Oliveira, Amanda Pinheiro.

Puberdade precoce central: uma revisão sistemática dos fatores associados, aspectos diagnósticos e estratégias terapêuticas / Amanda Pinheiro Oliveira, Ana Clara Onofre Brito Chaves. – Cruzeiro do Sul, AC, 2025.

44 f.

Orientadora: Danielle Ferreira do Nascimento Linard.

Coorientadora: Eliz Stephany Moreira Herculano.

Trabalho de Conclusão de Curso (Graduação em Medicina) – Afya –Faculdade de Ciências Médicas, Cruzeiro do Sul, AC.

1. Puberdade precoce. 2. Diagnóstico precoce. 3. Fatores de risco. 4. Farmacoterapia. 5. Revisão sistemática. I. Chaves, Ana Clara Onofre Brito. II. Linard, Danielle Ferreira do Nascimento. III. Herculano, Eliz Stephany Moreira. IV. Título.

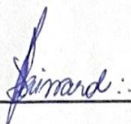
CDU: 616.69-008.61

AMANDA PINHEIRO OLIVEIRA
ANA CLARA ONOFRE BRITO CHAVES

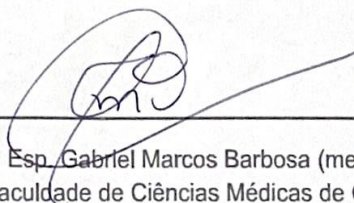
PUBERDADE PRECOCE CENTRAL: UMA REVISÃO SISTEMÁTICA DOS FATORES
ASSOCIADOS, ASPECTOS DIAGNÓSTICOS E ESTRATÉGIAS TERAPÊUTICAS

Aprovado em 10/06/25

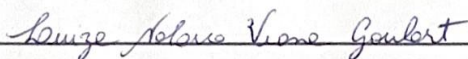
BANCA EXAMINADORA



Profª Ma. Danielle Ferreira do Nascimento Linard (presidente/orientadora)
Afya- Faculdade de Ciências Médicas de Cruzeiro do Sul



Prof. Esp. Gabriel Marcos Barbosa (membro titular)
Afya- Faculdade de Ciências Médicas de Cruzeiro do Sul



Profª. Esp. Luiza Nolasco Viana Goulart (membro titular)
Afya- Faculdade de Ciências Médicas de Cruzeiro do Sul

CRUZEIRO DO SUL
2025

DEDICATÓRIA

Aos pequenos que crescem antes da hora, com corpos apressados, mas com corações ainda brincando. Que a ciência os abrace com cuidado e que a infância, mesmo encurtada, encontre sempre um jeito de florescer. Essa jornada é por vocês.

AGRADECIMENTOS

A aquele que é o Senhor de nossas vidas, Deus, que com sua infinita bondade e misericórdia guiou cada passo dessa caminhada, acalmou os corações aflitos e fortaleceu nossa fé nos dias difíceis. Que predestinou a nós a sua mais linda missão, a de trabalhar em prol do melhor à saúde daqueles que mais precisam. Ele foi e sempre será o melhor e maior exemplo para nós, ao Médico dos Médicos. Aos nossos pais, que sempre priorizaram nossa educação com amor incondicional, mesmo quando isso significava abdicar dos próprios sonhos. Carregam nos ombros o peso de um sacrifício silencioso, que nos proporcionou a oportunidade de cursar medicina. Nada disso seria possível sem sua entrega, sua luta e seu amor imensurável. Aos avós de Ana Clara, que com ternura, presença constante e amor ajudaram a construir os alicerces do seu caminho. Pela fé depositada e pela certeza de que ela poderia chegar até aqui, nossa sincera e eterna gratidão. Aos nossos namorados, que foram porto seguro em meio às tempestades. A vocês, nosso carinho, por compreenderem as ausências, por segurarem nossa mão quando fraquejamos e por dividirem conosco cada vitória. Aos amigos da faculdade, que fizeram os dias mais leves e os momentos mais difíceis mais suportáveis. Em cada risada, em cada abraço, fomos construindo não apenas uma graduação, mas também laços eternos e crescendo juntos. À nossa orientadora Danielle e à nossa coorientadora Eliz, que acreditaram no nosso potencial, aceitaram o desafio de nos guiar nesse trabalho e nos conduziram com paciência, dedicação e carinho. Agradecemos por cada ensinamento, cada correção e cada palavra de incentivo que nos impulsionou a seguir. Ao Dr. Gabriel e a Dra. Luiza, nossa imensa gratidão, por nos auxiliarem com sua experiência técnica e por dedicarem seu tempo, olhar atento e contribuição valiosa para que este trabalho fosse possível. E, a nós mesmas. Por cada noite em claro. Por cada renúncia silenciosa. Por não desistirmos quando tudo parecia muito difícil. Nós conseguimos e é apenas o começo de tudo.

EPÍGRAFE

“O médico deve ter duas coisas: o amor pela ciência e o amor pela humanidade”.

- “*Hipócrates*”.

RESUMO

OLIVEIRA, Amanda Pinheiro; CHAVES, Ana Clara Onofre Brito. **Puberdade Precoce Central: Uma Revisão Sistemática dos Fatores Associados, Aspectos Diagnósticos e Estratégias Terapêuticas**. Número de páginas 44 f. TCC II –Trabalho de Conclusão de Curso. (Graduação em Medicina) – Afya – Faculdade de Ciências Médicas de Cruzeiro do Sul, Acre, Brasil, 2025.

INTRODUÇÃO: A puberdade, etapa fisiológica da vida, quando ocorre precocemente, antes dos 8 anos em meninas e 9 anos em meninos, pode ser classificada como central, com ativação prematura do eixo hipotálamo-hipófise-gonadal, ou periférica, quando independe desse eixo. A etiologia envolve fatores biológicos, genéticos e ambientais, e o seu diagnóstico é feito com parâmetros clínicos e métodos complementares. Por fim, em seu tratamento, usam-se análogos de GnRH, o hormônio que inicia esse processo. **OBJETIVOS:** Revisar os fatores biológicos, genéticos e ambientais associados à PPC, os critérios diagnósticos e as estratégias terapêuticas disponíveis. **MATERIAIS E MÉTODOS:** Trata-se de uma revisão sistemática conforme o protocolo PRISMA 2020, com busca nas bases de dados PubMed, LILACS e BVS, acessadas pela última vez no dia 21 de maio de 2025, incluindo artigos entre 2014 e 2024, e em português e/ou inglês. **RESULTADOS:** Foram selecionados 17 estudos após aplicação de critérios de inclusão (título, resumo e texto na íntegra dentro dos objetivos da pesquisa, e acesso completo) e exclusão (duplicados, revisões, ano, idioma e não gratuito). **DISCUSSÃO:** Além da forma idiopática, mais comum nas meninas, a PPC pode estar relacionada a mutações genéticas (MKRN3 e DLK1), síndromes (Sotos e NF1) e fatores ambientais (obesidade). O diagnóstico é clínico, laboratorial e imaginológico, e o tratamento é realizado com análogos de GnRH, eficaz na maioria dos casos, promovendo estabilização puberal e preservação da estatura final. **CONSIDERAÇÕES FINAIS:** A PPC é multifatorial e requer abordagem precoce e individualizada. A terapêutica atual é eficaz, mas estudos adicionais são necessários para aprofundar a compreensão sobre o tema.

Palavras Chave: Puberdade precoce central; Fatores de risco; Diagnóstico precoce; Farmacoterapia.

ABSTRACT

OLIVEIRA, Amanda Pinheiro; CHAVES, Ana Clara Onofre Brito. **Central Precocious Puberty: A Systematic Review of Associated Factors, Diagnostic Aspects, and Therapeutic Strategies.** Número de páginas 44 f. TCC II –Trabalho de Conclusão de Curso. (*Medical degree*) – Afya – Faculdade de Ciências Médicas de Cruzeiro do Sul, Acre, Brasil, 2025.

INTRODUCTION: Puberty, a physiological stage of life, when it occurs prematurely, before the age of 8 in girls and 9 in boys, can be classified as central, with early activation of the hypothalamic-pituitary-gonadal axis, or peripheral, when it occurs independently of this axis. The etiology involves biological, genetic, and environmental factors, and diagnosis is made through clinical parameters and complementary methods. Finally, treatment involves the use of GnRH analogs, the hormone responsible for initiating this process.

OBJECTIVES: To review the biological, genetic, and environmental factors associated with central precocious puberty (CPP), the diagnostic criteria, and the available therapeutic strategies. **MATERIALS AND METHODS:** This is a systematic review conducted according to the PRISMA protocol 2020, with searches performed in the PubMed, LILACS, and BVS databases, last accessed on May 21, 2025. The review included articles published between 2014 and 2024, in Portuguese and/or English. **RESULTS:** Seventeen studies were selected after applying inclusion criteria (title, abstract, and full text aligned with the research objectives and full access) and exclusion criteria (duplicates, reviews, year, language, and restricted access). **DISCUSSION:** In addition to the idiopathic form, more common in girls, CPP may be related to genetic mutations (MKRN3 and DLK1), syndromes (Sotos and NF1), and environmental factors (obesity). Diagnosis involves clinical, laboratory, and imaging evaluation. Treatment is carried out with GnRH analogs, which are effective in most cases, promoting pubertal stabilization and preservation of final height. **FINAL CONSIDERATIONS:** CPP is multifactorial and requires an early and individualized approach. Current therapy are effective, but further studies are needed to deepen understanding of the condition.

Keywords: Central precocious puberty; Risk factors; Early diagnosis; Pharmacotherapy.

Sumário

1. INTRODUÇÃO	11
2. REFERENCIAL TEÓRICO	14
3. MATERIAIS E MÉTODOS	20
3.1. Tipo de estudo	20
3.2. Coleta de dados	20
3.3. Análise dos dados	20
4. RESULTADOS	22
4.1. Seleção dos artigos	22
4.2. Extração de dados dos estudos	23
5. DISCUSSÃO	34
5.1. Influência dos fatores biológicos no surgimento da PPC	34
5.2. Influência dos fatores genéticos no surgimento da PPC	35
5.3. Influência dos fatores ambientais no surgimento da PPC	37
5.4. Parâmetros clínicos e métodos diagnósticos para PPC	37
5.5. Tratamento farmacológico e manejo clínico da PPC	38
6. CONSIDERAÇÕES FINAIS	41
REFERÊNCIAS	42

1. INTRODUÇÃO

Puberdade é um período do ciclo de vida humano caracterizado por ser uma transição entre a infância e a fase adulta, sendo definido por intensas transformações que resultarão na maturação do organismo e na sua capacidade de reprodução (Vilar, 2021). Quando tal processo ocorre de maneira fisiológica, ou “normal”, tem-se início e término entre os 8 e 13 anos nas meninas e de 9 a 14 anos nos meninos, sendo precoce (Puerdade Precoce/PP) quando acontece abaixo das idades de início para cada sexo (Correa et al., 2021).

Diante disso, dentre as modificações que marcam esse momento, destaca-se a aparição dos caracteres sexuais secundários, como o aumento das mamas nas garotas (telarca) e dos testículos nos garotos (Medeiros et al., 2021). Ante o exposto, esse processo é controlado pela secreção pulsátil do Hormônio Liberador de Gonadotrofina Hipotalâmica (GnRH), que estimula o eixo Hipotálamo-Hipófise-Gonadal (HHG/Gonadotrófico), junto dos fatores biológicos, genéticos e ambientais (Roberts; Kaiser, 2020).

Outrossim, classifica-se essa condição em dois tipos, a Puberdade Precoce Central (PPC), descrita pela ativação prematura da liberação de GnRH, e a Puberdade Precoce Periférica (PPP), quando o desenvolvimento dos caracteres sexuais secundários independe da secreção pulsátil de GnRH (Shim; Lee; Hwang, 2022). Soma-se a isso, outros parâmetros da fase puberal que também são afetados nesse quadro, como a aceleração do crescimento, o que termina na fusão das placas epifisárias dos ossos longos, o avanço da idade óssea e o advento dos pelos pubianos (pubarca) (Lima et al., 2019; Swaiss et al., 2017).

Ademais, salienta-se que a puberdade precoce é mais frequente nas mulheres, que se associa com a obesidade infantil (fator de risco tanto endógeno/biológico como exógeno/ambiental), já que a aromatase, enzima produzida pelo adipócito (célula de gordura), pode transformar andrógenos em estrógenos sexuais, os elevando no organismo (condições biológicas), e que tem influência do histórico familiar (fator genético) (Neves; Bastos, 2022). Tem-se ainda a interferência das mutações de genes, como os MKRN3, KISS1, DLK1 e TP53, e doenças genéticas, tais como a Neurofibromatose tipo 1 (NF1), Hiperplasia Adrenal Congênita e Testotoxicose, além da exposição terapêutica a algum hormônio (fonte ambiental) (Correa et al., 2021).

Adicionalmente, para fazer o diagnóstico precoce dessa condição, pode-se basear na anamnese e exame físico, observando-se sinais de avanço prematuro da idade óssea, crescimento linear mais adiantado e alterações sexuais secundárias antecipadas (essas avaliadas e classificadas pela Escala de Tanner) (Oliveira; Da Hora; Silveira, 2023). Acrescenta-se a isso, o uso complementar da Ultrassonografia (USG) pélvica nas meninas, que evidencia volume uterino e ovariano alterado (Neves; Bastos, 2022), radiografia de mão e punho, para avaliação da idade óssea (Silverman et al., 2015), análise genética, para investigação de possíveis genes associados (Liu; Fan; Gong, 2020), e a Ressonância Magnética (RM) de crânio, para descartar lesões estruturais e possíveis causas orgânicas, as quais são mais comuns no sexo masculino, o que justifica o seu uso especialmente em meninos (Brasil, 2022).

Além disso, como teste mais específico, pode-se usar o “teste de estimulação do LHRH” (Hormônio Hipotalâmico Liberador de LH e FSH, as gonadotrofinas), o qual verifica o eixo HHG das crianças com suspeita de puberdade precoce (Xu; Li; Li, 2018). Por fim, com o objetivo de reduzir/suspender a secreção demasiada dos esteroides sexuais, impedindo que a maturação precoce ocorra, utiliza-se como tratamento farmacológico os análogos de GnRH (GnRHa), o hormônio que inicia esse processo (Corripio et al., 2024).

Perante o exposto, convém identificar os seguintes problemas de pesquisa: “Qual a relação da puberdade precoce central com os fatores biológicos, genéticos e ambientais?”, “Como realizar o diagnóstico antecipado da pubescência prematura?” e “Como é realizado o tratamento farmacológico da puberdade precoce central?”, todos esses questionamentos visam avaliar essas situações nas crianças da população geral. À vista disso, pode-se elaborar algumas hipóteses para tais indagações.

Portanto, como hipóteses tem-se que os fatores biológicos, genéticos e ambientais influenciam a fisiopatologia da puberdade precoce central, a qual pode ser diagnosticada prematuramente através da anamnese detalhada, do exame físico e exames complementares, e que seu tratamento farmacológico deve-se basear em medicações análogas desse processo, impedindo que ele ocorra de maneira não fisiológica.

Por fim, o presente trabalho tem como objetivo geral: analisar a puberdade precoce central em crianças na população geral; e como objetivos específicos: explorar a influência dos fatores biológicos, genéticos e ambientais como fatores de risco para a ocorrência da puberdade precoce central; compreender os parâmetros clínicos e metodológicos utilizados no diagnóstico precoce da pubescência prematura; e investigar o tratamento farmacológico usado para o controle e manejo da puberdade precoce central.

2. REFERENCIAL TEÓRICO

A puberdade é definida como o período em que ocorre uma transição entre infância e fase adulta, sendo repleta de mudanças físicas e psicológicas nos sexos feminino e masculino, como o aparecimento das características sexuais secundárias, rápido crescimento vertical e amadurecimento das gônadas (ovários nas meninas e testículos nos meninos) (Vilar, 2021). Desse modo, a idade fisiológica em que esses fenômenos corporais e psíquicos devem ocorrer depende do sexo da criança, sendo entre 8 e 13 anos nas meninas e entre 9 e 14 anos nos meninos (Neves; Bastos, 2022).

Dessa maneira, sabendo o que seria fisiológico do corpo, em alguns casos pode ocorrer um quadro patológico que acarreta a antecipação da fase adulta, sendo chamado de puberdade precoce, podendo ocorrer em ambos os sexos. Diante disso, a definição de puberdade precoce é a iniciação das alterações sexuais, endócrinas e psicológica antes dos 8 anos nas meninas e antes dos 9 anos nos meninos, o que deixa de ser fisiológico e necessita de investigação e acompanhamento (Lima et al., 2019).

Logo, se faz necessária a classificação da precocidade puberal para facilitar na diferenciação etiológica e posterior conduta terapêutica, sendo ela dividida em puberdade precoce central e puberdade precoce periférica (Fuqua; Eugster, 2022). Assim, a PPC é a mais comumente relatada, sendo definida como precocidade sexual dependente da ativação antecipada do eixo hipotálamo-hipófise-gonadal, ou seja, o estímulo às gônadas antes do período fisiológico é o responsável pelo quadro clínico. Ademais, a etiologia central pode ser idiopática, principalmente nas meninas, ou de forma contrária, mais comum nos meninos, tem-se os quadros com causas mais definidas, tais como má formação congênita no Sistema Nervoso Central (SNC) e tumores (Moise-Silverman; Silverman, 2022).

Além dessa maneira de manifestação da antecipação da precocidade sexual existe também a forma não centralizada, denominada de puberdade precoce periférica, ocorrendo quando não se tem uma dependência da ativação do eixo hipotálamo-hipófise-gonadal e a produção aumentada dos hormônios estrogênio e testosterona deriva das próprias estruturas gonadais de cada sexo, podendo ser descendente de outros eventos, tais como tumores ovarianos ou testiculares produtores de hormônios sexuais (Shim; Lee; Hwang, 2022).

Outrossim, a puberdade precoce também pode ser classificada de acordo com a concordância dos caracteres puberais e o sexo da criança, sendo ela isossexual, quando ocorre a concordância entre esses dois fatores, ou heterossexual, quando os caracteres desenvolvidos não concordam com o sexo da criança. Assim, um exemplo de PP heterossexual seria a feminização no sexo masculino e de isossexual a virilização no sexo feminino (Oliveira; Da Hora; Silveira, 2023).

A PP se caracteriza pelo desenvolvimento antecipado dos caracteres sexuais secundários, rápido crescimento, aumento da idade óssea e o fechamento mais cedo das epífises. Dessa forma, é preciso entender como esses fatores se manifestam. Posto isso, na PP de origem central o mais comum é ocorrer de forma isossexual, com crescimento linear bastante acelerado. Além disso, nos meninos, como primeiro sinal da precocidade, há o aumento bilateral e simétrico do volume dos testículos (> 4 ml ou $> 2,5$ cm de comprimento) e, nas meninas, tem-se o surgimento do broto mamário sem o desenvolvimento dos pelos pubianos ou das axilas (axilarca). Ademais, ainda na PP central, as alterações nos exames de imagem podem revelar o aumento bilateral e simétrico dos ovários nas meninas (Alves, 2019).

Do mesmo modo, a PP de origem periférica pode se manifestar clinicamente com algumas peculiaridades que podem ajudar na posterior diferenciação etiológica. Como exemplo disso, pode-se citar o fato de que na PP periférica é raro ocorrer o aumento bilateral do volume testicular nos garotos, sendo mais visto essa alteração de forma unilateral, ou seja, um maior que o outro, e nas garotas, devido a várias causas possíveis, as manifestações podem ir de dor abdominal, idade óssea avançada, USG pélvica com alterações, pubarca, menarca (primeira menstruação) e telarca precoces. Ademais, as alterações de etiologia periférica podem cursar tanto de forma isossexual como heterossexual (Vilar, 2021).

Em sequência, é importante salientar que a puberdade precoce depende da interação de fatores biológicos, ambientais e, de forma mais evidente, os genéticos. Dessa forma, existem mutações em diversos genes, porém 4 se sobressaem aos demais (KISS1, KISS1R, MKRN3 e DLK1), que foram descritas como variantes causais que levam à precocidade sexual, sendo as mais comuns aquelas que levam a perda da função do gene MKRN3.

Explicando melhor, o gene MKRN3 é a proteína 3 do dedo anular de Makorin, localizada no cromossomo 15. Mutações no MKRN3 são consideradas as causas genéticas mais comuns de PPC e são mais frequentes na PPC familiar (33-46%). Assim, uma pesquisa em camundongos mostrou que a expressão do gene MKRN3 é elevada no hipotálamo durante os períodos neonatal e juvenil, e rebaixa de forma abrupta antes da puberdade se iniciar, favorecendo a ideia de que seu papel seja inibidor das vias que levam ao início da puberdade. Tem-se a hipótese de que o MKRN3 tenha ação a montante ou na quantidade dos neurônios da kisspeptina e/ou GnRH. Além disso, seu papel como inibidor é também apoiado por relatos de níveis séricos de MKRN3 em rebaixamento em meninas e meninos antes do início da puberdade (Roberts; Kaiser, 2020).

Continuando, além das mutações no gene MKRN3, existem também importantes alterações estruturais que podem ocorrer no gene KISS1 (proteína Kisspeptina) que foram relacionadas ao início precoce da puberdade. Diante disso, essa proteína KISS1 pode estar relacionada com os quadros de precocidade sexual por ser mais encontrada no hipotálamo, adrenal e pâncreas, atuando como ligante para o Receptor de Kisspeptina (KISS1R), que no final do processo de ligação resultará em uma estimulação potente do GnRH. De maneira geral, níveis aumentados de KISS1 estão associados à puberdade precoce (Shim; Lee; Hwang, 2022).

O eixo gonadotrófico é crucial para o início da puberdade, sendo a kisspeptina, codificada pelo gene KISS1, um neuropeptídeo importante nesse processo. Portanto, ela atua como um potente estimulador da secreção de GnRH através do receptor de kisspeptina, codificado pelo gene GPR54. Mutações nos genes KISS1 e GPR54 podem levar a quadros de puberdade precoce central. Mutações no KISS1 causam resistência à degradação da kisspeptina, elevando seus níveis e ativando excessivamente o KISS1R. Mutações no GPR54 podem causar ganho de função do KISS1R, levando à ativação anormal do GnRH (Moise-Silverman; Silverman, 2022).

Ademais, o último e mais recente gene identificado na puberdade precoce é o DLK1, localizado no cromossomo humano 14, de impressão materna, porém expresso apenas quando vem do cromossomo paterno. Os estudos evidenciaram que ocorre uma certa semelhança com o gene MKRN3, ocorrendo a perda de função devido às alterações estruturais que causam erro no

sequenciamento genético do DLK1, levando a deleção e duplicação. Curiosamente, pacientes com mutações no DLK1 apresentam um fenótipo metabólico distinto, possuem maior chance de desenvolver obesidade, diabetes mellitus tipo 2 e níveis elevados de colesterol, quando comparados com outros pacientes com puberdade precoce (Correa et al., 2021).

Adicionalmente, ressalta-se que a puberdade, uma parte essencial do desenvolvimento humano, é um processo complexo que permite a reprodução e influencia a saúde ao longo da vida. Portanto, é comandada por uma rede de hormônios e neurotransmissores, cujo início pode ser afetado por Desreguladores Endócrinos (EDCs) contidos no ambiente. Diante disso, os EDCs, substâncias químicas que influenciam a função hormonal, podem mimetizar ou bloquear a ação de hormônios endógenos, resultando em efeitos estrogênicos ou antiandrogênicos. Dessa forma, se ligam a receptores hormonais, alteram a expressão gênica e dificultam as vias de sinalização intracelular. Logo, essa interferência pode ter consequências duradouras, inclusive na puberdade, o que vem sendo foco de muitos estudos atualmente (Lopez-Rodriguez et al., 2021).

A epigenética, uma parte emergente da biologia, mostra como os fatores ambientais podem influenciar a expressão gênica, mas sem alterar a sequência do DNA. Assim, mecanismos epigenéticos, como a metilação do DNA, modificações pós-traducionais de histonas e RNA não codificante, desempenham um papel extremamente importante no controle da puberdade. Dessa maneira, estudos evidenciaram que os EDCs podem alterar esses mecanismos epigenéticos, com efeitos potencialmente transgeracionais e multigeracionais. Portanto, a exposição a EDCs durante a vida fetal ou puberal pode alterar a migração dos neurônios GnRH, a função dos neurônios da kisspeptina e o desenvolvimento das gônadas em ambos os sexos, levando à puberdade precoce ou tardia, infertilidade e outros problemas de saúde reprodutiva (Lopez-Rodriguez et al., 2021; Papadimitriou; Papadimitriou, 2021).

As consequências da disrupção epigenética pela exposição a EDCs podem ir além da puberdade, afetando a fertilidade, o metabolismo e o risco de doenças crônicas. Reduzir a exposição a EDCs é fundamental para proteger a saúde reprodutiva e o desenvolvimento infantil. Políticas públicas devem visar diminuir a presença de EDCs no ambiente e pesquisas adicionais são

necessárias para elucidar os mecanismos epigenéticos pelos quais esses compostos interferem na puberdade e em outras funções fisiológicas (Papadimitriou; Papadimitriou, 2021).

É de suma importância que seja feita a diferenciação entre PPC e PPP, já que isso irá implicar de forma direta na posterior escolha das condutas adequadas e tratamento farmacológico. Sendo assim, a PPC se apresenta de forma semelhante a puberdade fisiológica, cursando com o surgimento das características sexuais na ordem correta em ambos os sexos (nas meninas: telarca, pubarca, aumento da velocidade de crescimento e menarca, e nos meninos: desenvolvimento genital {volume testicular > 4 ml, que ao final será de 15 a 20 ml}, pubarca e aumento da velocidade de crescimento), o que é diferente do que ocorre na PPP, caracterizada por rápida evolução e aparecimento dos sinais de puberdade de maneira desordenada (Fuqua; Eugster, 2022; Lopez-Rodriguez et al., 2021).

Assim sendo, para que o diagnóstico seja feito da forma mais correta possível, se faz necessária uma história clínica detalhada com todos os fatores relevantes para a diferenciação etiológica. Diante disso, algumas informações são bastante úteis, como, por exemplo, a idade que surgiu e qual o ritmo de evolução dessas características sexuais do paciente, se já teve algum sangramento vaginal, no caso das meninas, e histórico familiar compatível com o quadro (Vilar, 2021).

O diagnóstico diferencial das formas de puberdade precoce é dado pela dosagem hormonal de gonadotrofinas basais e/ou após estímulo com GnRH. Assim, o teste mais usado de GnRH, com coletas em sequência de LH e FSH, identifica a resposta puberal, com diferentes valores de corte dependendo do método laboratorial. Além disso, exames de imagem, como radiografia de mão e punho, ultrassonografia pélvica e ressonância magnética do SNC, são fundamentais para a avaliação e diagnóstico diferencial da puberdade precoce (Alves, 2019).

Por fim, o principal objetivo do tratamento da puberdade precoce central é preservar a altura adulta, se tornando mais útil quando iniciado antes dos 6 anos de idade em meninas. Ademais, o tratamento padrão é com análogos de GnRH, disponíveis em diversas formas, os quais visam interromper a progressão da puberdade e desacelerar a maturação óssea. A resposta clínica ao tratamento

geralmente é satisfatória e sua eficácia não é diretamente indicada por níveis de LH ultrasensíveis, sendo necessário um teste de estímulo com GnRH α se houver dúvidas clínicas. O alto custo dos GnRH α pode ser um obstáculo para algumas famílias (Aguirre; Eugster, 2018).

3. MATERIAIS E MÉTODOS

3.1. Tipo de estudo

Trata-se de um estudo observacional e transversal, que tem como finalidade a realização de uma Revisão Sistemática da literatura existente acerca do tema Puberdade Precoce Central, que foi cadastrada na plataforma PROSPERO, com número de registro: CRD420251057925. Portanto, foi elaborada de acordo com as diretrizes do *Preferred Reporting Items for Systematic Review and Meta-Analyses* (PRISMA) 2020, cuja amostra engloba crianças, da população geral, de ambos os sexos e que relatam a precocidade sexual. Com isso, foram analisados fatores biológicos, genética, riscos ambientais, diagnóstico e tratamento farmacológico, e a sua relação com a temática.

3.2. Coleta de dados

A estratégia de seleção bibliográfica foi guiada, portanto, pelos descritores estabelecidos, em português (Brasil) e inglês, presentes no Descritor em Ciências de Saúde (DeCS) e no *Medical Subject Headings* (MeSH). Para isso, foram usados operadores booleanos como “AND” e “OR”, além dos parênteses e das aspas, sendo a seguinte estratégia de busca usada nas bases de dados nacionais (Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde {LILACS} e Biblioteca Virtual em Saúde {BVS}): (“puberdade precoce” OR “precocidade sexual” OR “puberdade precoce central”) AND (“fatores de risco” OR “fatores biológicos” OR genética OR “riscos ambientais”) AND diagnóstico AND (“tratamento farmacológico” OR farmacoterapia OR “tratamento medicamentoso”) e na base de dados internacional (*U.S. National Library of Medicine* {PubMed}): “precocious puberty” AND (“risk factors” OR “biological factors” OR genetics OR “environmental hazards”) AND diagnosis AND “drug therapy”. Por fim, salienta-se que todas as plataformas de busca foram acessadas pela última vez no dia 21 de maio de 2025.

3.3. Análise dos dados

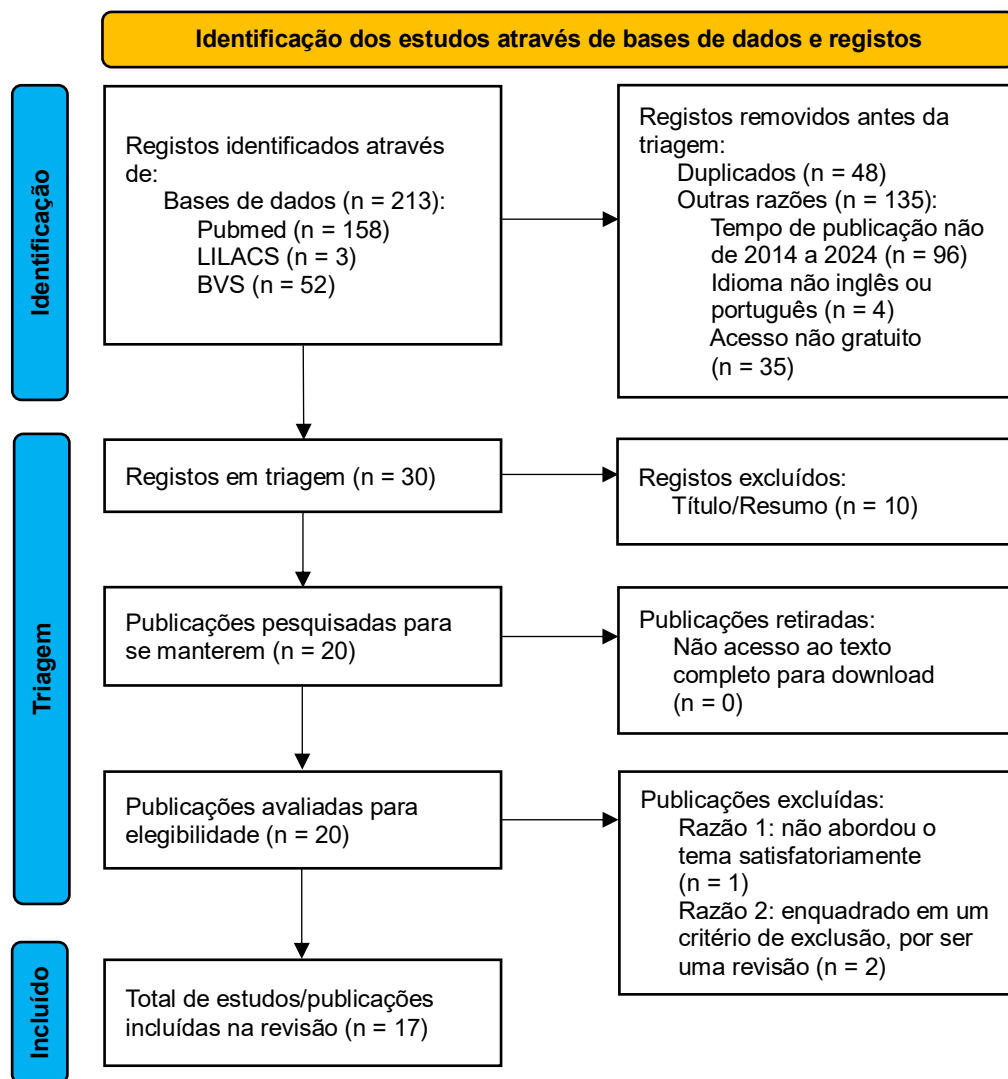
Sendo assim, para a fundamentação teórica da pesquisa, foram excluídas publicações duplicadas e revisões (narrativas, integrativas ou sistemáticas). Foram selecionados artigos científicos e relatos de casos, filtrados nas plataformas de busca utilizando-se os filtros: data de publicação no período de

2014 a 2024, apenas em língua inglesa ou portuguesa (Brasil) e disponibilidade gratuita ao texto completo (se aplica somente ao PubMed). Como parte dessa sistemática seleção dos estudos, foram incluídos apenas aqueles que tiveram no título algum dos termos de busca ou que atenderam aos objetivos da pesquisa/discorreram sobre a temática no resumo, com texto completo acessível para download e com tema de interesse no texto na íntegra. Após a leitura completa dos artigos, foram excluídos 3 trabalhos, 1 por não abordar o tema satisfatoriamente e 2 por se enquadrarem em um dos critérios de exclusão (uma revisão), selecionados nas bases de dados PubMed, LILACS e BVS, resultando em um total de 17 publicações que foram incluídas na revisão.

4. RESULTADOS

4.1. Seleção dos artigos

Figura 1 - Fluxograma do processo de seleção dos artigos



Fonte: Elaborado por Amanda Pinheiro Oliveira e Ana Clara Onofre Brito Chaves, 2025.

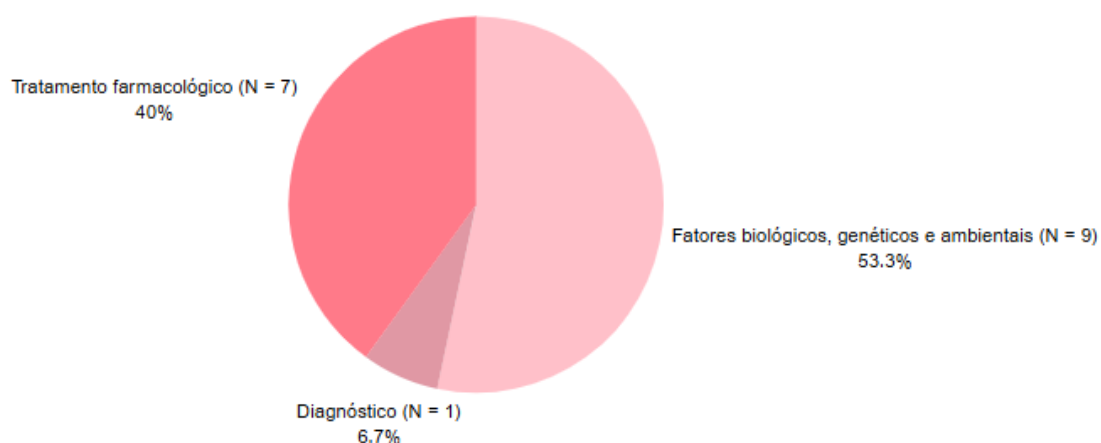
O fluxograma mostra, detalhadamente, as etapas do processo de seleção dos artigos incluídos no estudo, sendo elaborado de acordo com o protocolo PRISMA 2020. Diante disso, com a aplicação dessa diretriz, obteve-se na identificação inicial 213 estudos, os quais são provenientes de bases de dados, sendo 158 da PubMed, 3 da LILACS e 52 da BVS. Antes da triagem, 183 registros foram removidos: 48 por serem duplicados, ou seja, estavam presentes

os mesmos trabalhos em duas ou três plataformas de busca ao mesmo tempo, e 135 por outras razões, o que consiste em 96 registros que não se enquadraram no intervalo de tempo de publicação estipulado entre 2014 e 2024, 4 por não estarem nos idiomas inglês ou português e 35 por não oferecerem acesso gratuito a pesquisa.

Após essa etapa, 30 estudos foram submetidos à triagem, dos quais 10 foram excluídos por não atenderem aos critérios com base em título e/ou resumo, ou seja, não apresentaram os descritores de busca no título e/ou não atenderam aos objetivos do trabalho/abordaram sobre o tema no resumo. Restaram 20 publicações pesquisadas para se manterem, as quais foram investigadas quanto ao acesso ao texto completo para download, sendo mantidas para o próximo passo. Dessa forma, os 20 registros foram avaliados quanto à elegibilidade, sendo feita a sua leitura completa, em que foi encontrado 1 artigo que não abordava o tema satisfatoriamente e 2 publicações que se enquadravam em um dos critérios de exclusão (uma revisão). Portanto, mediante essas razões, esses 3 trabalhos foram excluídos, o que resultou em um total de 17 estudos que foram incluídos na revisão sistemática (**Figura 1**).

4.2. Extração de dados dos estudos

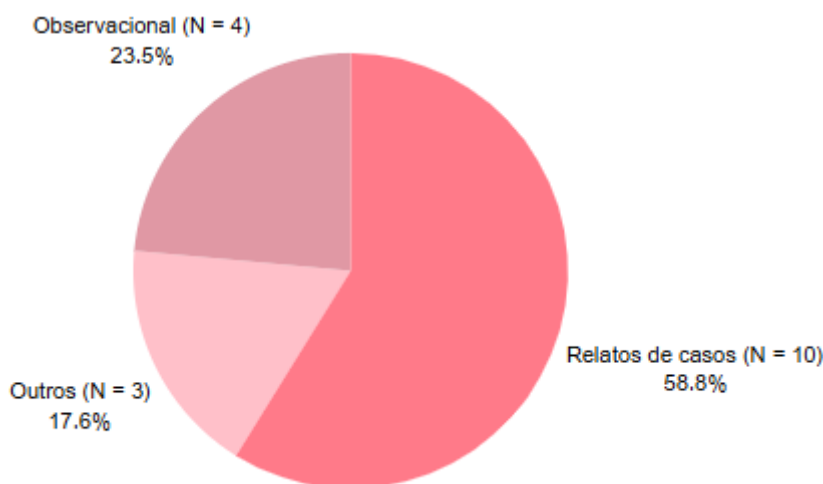
Figura 2 – Gráfico de pizza com a distribuição dos estudos por foco principal



Fonte: Elaborado por Amanda Pinheiro Oliveira e Ana Clara Onofre Brito Chaves, 2025.

O gráfico de pizza mostra a distribuição dos estudos por foco principal, sendo 41.2% acerca dos fatores biológicos, genéticos e ambientais, ou seja, 7 trabalhos falaram de maneira prioritária sobre esse ponto, 41.2% sobre o tratamento farmacológico, o que resulta em um total de 7 publicações com foco nesse aspecto, e 17.6% a respeito do diagnóstico, resultando em um total de 3 artigos que abordaram esse tema de forma mais aprofundada (**Figura 2**).

Figura 3 – Gráfico de pizza com a distribuição dos trabalhos por tipo de estudo



Fonte: Elaborado por Amanda Pinheiro Oliveira e Ana Clara Onofre Brito Chaves, 2025.

O gráfico de pizza mostra a distribuição dos trabalhos por tipo de estudo, sendo 58.8% relatos de casos, ou seja, 10 trabalhos, 23.5% observacional, o que resulta em um total de 4 publicações, e 17.6% de outros desenhos de estudo, resultando em um total de 3 artigos (**Figura 3**).

Portanto, para melhor entendimento dessas informações e dos resultados gerais dos artigos incluídos na revisão sistemática, foi elaborada uma tabela que consta os seguintes dados: autores, ano, país, título original do trabalho, tipo/desenho de estudo, objetivo do estudo, origem da população e ano, tamanho amostral e principais achados, referentes aos resultados e a conclusão das pesquisas (**Tabela 1**).

Tabela 1 - Resultados gerais dos artigos incluídos na revisão sistemática

AUTORES, ANO e PAÍS	TÍTULO ORIGINAL DO TRABALHO	TIPO/ DESENHO DE ESTUDO	OBJETIVO DO ESTUDO	ORIGEM DA POPULAÇÃO E ANO	TAMANHO AMOSTRAL	PRINCIPAIS ACHADOS (RESULTADOS/ CONCLUSÃO)
(Berio; Garlaschi; Piazzini, 2014) Gênova.	<i>"Precocious puberty in a patient with Oculo-Auriculo- Vertebral spectrum (OAVS)".</i>	Descritivo Relato de caso.	Relatar o primeiro caso de espectro óculo-aurículo- vertebral associado a PPC, assimetria ovariana e hidrocefalia.	Gênova, ano do caso não informado.	Não se aplica.	É o primeiro caso relatado de puberdade precoce em paciente com espectro óculo-aurículo- vertebral. A associação com anomalias craniofaciais e resposta puberal positiva ao teste de estímulo de GnRH sugere relação entre os distúrbios do desenvolvimento embrionário da crista neural e ativação precoce do eixo hormonal.
(Çatli et al., 2014) Turquia.	<i>"Acceleration of Puberty During Growth Hormone Therapy in a Child with Septo-Optic Dysplasia".</i>	Descritivo Relato de caso.	Relatar uma complicação, que seria a PPC, durante a terapia com Hormônio do Crescimento (GH) em pacientes com	Turquia, ano do caso não relatado.	Não se aplica.	Menina com displasia septo- óptica desenvolveu PPC durante a terapia com hormônio do crescimento. O caso alerta para a possibilidade de PPC como uma complicação em pacientes com DSO, principalmente

			Displasia Septo-Óptica (DSO).			quando há aceleração da idade óssea durante o tratamento.
(Corripio et al., 2024) Espanha.	<i>"Adult height in girls with idiopathic central precocious puberty treated with triptorelin"</i> .	Observacional Descritivo.	Elucidar os efeitos do tratamento com GnRHa na altura adulta de meninas com Puberdade Precoce Central Idiopática (PPCI).	Espanha, 1998-2012.	358 meninas.	O tratamento com triptorelina, um análogo de GnRH, ajuda a preservar a altura final adulta próxima ao seu potencial genético em meninas com PPC idiopática, principalmente quando a terapia é interrompida no momento adequado.
(Dauber et al., 2017) Brasil.	<i>"Paternally Inherited DLK1 Deletion Associated With Familial Central Precocious Puberty"</i> .	Observacional Coorte.	Identificar a etiologia genética da PPC em uma grande família multigeracional.	Brasil, ano do caso não informado.	4 meninas da mesma família.	Foi identificado uma deleção paterna no gene DLK1 em uma família com puberdade precoce central, reforçando o papel da herança genética e da impressão genômica na regulação do início da puberdade.
(Kocova; Kochova; Sukarova-Angelovska, 2015) Macedônia do Norte.	<i>"Optic glioma and precocious puberty in a girl with neurofibromatosis type 1 carrying an R681X mutation of</i>	Descritivo Relato de caso.	Descrever o caso de uma menina com mutação do gene NF1 associada à puberdade precoce central, que surgiu	Macedônia do Norte, ano do caso não informado.	Não se aplica.	É o primeiro relato na literatura de PPC associada à mutação R681X do gene NF1, identificada em uma paciente com diagnóstico de neurofibromatose tipo 1 e glioma

	<i>NF1: case report and review of the literature</i> ".		aos 2,5 anos de idade, e glioma óptico afetando o quiasma óptico, observado em ressonância magnética.			óptico. A terapia medicamentosa com triptorelina foi eficaz e o caso contribuiu para ampliar o entendimento das correlações genótipo-fenótipo na NF1.
(Kontbay et al., 2022) Turquia.	<i>"Central Precocious Puberty in an Infant with Sotos Syndrome and Response to Treatment"</i> .	Descritivo Relato de caso.	Relatar um caso de síndrome de sotos diagnosticado na infância com PPC.	Turquia, ano do caso não informado.	Não se aplica.	Em casos de síndrome de sotos com puberdade precoce, a resposta ao análogo de GnRH pode ser limitada, mesmo com uso de altas doses. Com a adição do acetato de ciproterona, ao tratamento, houve eficácia no controle da progressão da puberdade.
(Lenet; Polychronakos, 2019) Canadá.	<i>"Endocrine abnormalities in cardiofaciocutaneous syndrome: a case of precocious puberty, hyperprolactinemia and diabetes insipidus"</i> .	Descritivo Relato de caso.	Relatar um caso da Síndrome Cardiofaciocutânea (SCFC) com puberdade precoce, hiperprolactinemia e diabetes insípido associado.	Canadá, ano do caso não informado.	Não se aplica.	O relato evidencia a presença de puberdade precoce em um paciente do sexo masculino com síndrome cardiofaciocutânea, condição genética rara, relatado pela primeira vez na literatura. Assim, pode fornecer pistas adicionais para a compreensão da diferença de sexo observada

						na prevalência da puberdade precoce.
(Li et al., 2015) China.	<i>"Efficacy and Safety of Domestic Leuporelin in Girls with Idiopathic Central Precocious Puberty: A Multicenter, Randomized, Parallel, Controlled Trial"</i> .	Experimental Multicêntrico Randomizado.	Avaliar a eficácia clínica e a segurança da leuprorrelina em meninas com PPCI.	China, 2012-2014.	236 meninas divididas em 2 grupos: N de teste = 157 N de controle = 79.	Em um estudo controlado com meninas chinesas diagnosticadas com PPC idiopática, a leuprorrelina nacional demonstrou eficácia e segurança equivalentes à versão importada. Ambos os grupos apresentaram bons resultados na supressão hormonal e redução dos sinais puberais.
(Lin et al., 2017) China.	<i>"Improved final predicted height with the injection of leuprolide in children with earlier puberty: A retrospective cohort study"</i> .	Observacional Coorte Retrospectivo.	Avaliar os efeitos do tratamento com análogo do hormônio liberador de gonadotrofina na Altura Final (AF) e na Taxa de Maturação Óssea (TMO) em meninas com puberdade precoce ou puberdade	China, 2006-2015.	87 meninas divididas em 2 grupos: N = 44 Telarca partir dos 8-10 anos de idade ou menarca aos 10-12 anos N = 43	Em meninas com puberdade precoce, a injeção mensal de leuprorrelina demonstrou melhorar a altura final prevista e reduzir a taxa de maturação óssea, causando também uma desaceleração do avanço da idade óssea e bom perfil de segurança.

			precocidade central idiopática.		Telaçar a partir dos 8- 10 anos de idade ou menarca antes dos 10 anos de idade.	
(Liu; Fan; Gong, 2020) China.	<i>"A novel heterozygous MKRN3 nonsense mutation in a Chinese girl with idiopathic central precocious puberty"</i> .	Descritivo Relato de caso.	Relatar uma nova mutação heterozigótica sem sentido no gene MKRN3 (p. Gln363Y) causando PPC em uma menina chinesa.	China, ano do caso não informado.	Não se aplica.	As mutações MKRN3 representam a maioria das causas genéticas frequentes na PPC. O tratamento com análogo de GnRH foi eficaz em controlar a progressão puberal em uma menina chinesa com mutação no gene MKRN3.
(Ludwig et al., 2016) Brasil.	<i>"A boy with Prader- Willi syndrome: unmasking precocious puberty during growth hormone replacement therapy"</i> .	Descritivo Relato de caso.	Relatar o acompanhamento clínico e bioquímico de um menino com Síndrome de Prader- Willi (SPW) e PPC, e discutir o manejo do crescimento puberal.	Brasil, ano do caso não informado.	Não se aplica.	Em um raro caso de PPC em um menino com síndrome de Prader-Willi a terapia combinada de análogos do GnRH e hormônio do crescimento, mostrou-se eficaz no controle da progressão puberal. Este é um

						dos poucos relatos na literatura que descrevem PCC em SPW.
(Özcabi et al., 2015) Turquia.	<i>“Testotoxicosis: Report of Two Cases, One with a Novel Mutation in LHCGR Gene”.</i>	Descritivo Relato de casos.	Relatar dois pacientes que apresentaram puberdade precoce periférica e uma mutação ativadora no gene LHCGR.	Turquia, ano do caso não informado.	Não se aplica.	Relato de dois casos de testotoxicose com mutações ativadoras do gene LHCGR foram descritos. A combinação de Bicalutamida (antiandrogênico) e Anastrozol (inibidor da aromatase) foi ineficaz em retardar a progressão puberal e o avanço da idade óssea. O Cetoconazol mostrou melhores resultados a curto prazo em um dos casos.
(Silverman et al., 2015) Estados Unidos.	<i>“Long-Term Continuous Suppression With Once-Yearly Histrelin Subcutaneous Implants for the Treatment of Central Precocious Puberty: A Final Report of a</i>	Longitudinal Prospectivo Estudo de fase 3.	Avaliar a eficácia contínua e a segurança do implante de histrelina em crianças com PPC durante terapia prolongada.	Estados unidos, ano da realização do estudo não informado.	33 meninas 3 meninos N total = 36 crianças.	Terapia prolongada com implantes de histrelina (análogo de GnRH) proporcionou supressão hormonal sustentada, melhora na altura adulta prevista e foi bem tolerado em crianças com PPC. Nenhum impacto negativo no crescimento foi observado durante os 6 anos de

	<i>Phase 3 Multicenter Trial</i> ".					acompanhamento dos pacientes.
(Skordis et al., 2017) Chipre.	<i>"GnRH-dependent precocious puberty manifested at the age of 14 months in a girl with 47, XXX karyotype"</i> .	Descritivo Relato de caso.	Relatar o caso de uma menina com cariótipo 47 XXX que apresentou sinais de precocidade sexual com 14 meses de idade, sendo diagnosticada com PPC.	Chipre, ano do caso não informado.	Não se aplica.	Menina com cariótipo 47 XXX apresentou puberdade precoce aos 14 meses, sem alterações genéticas conhecidas. O tratamento com análogo de GnRH foi bem-sucedido, causando supressão do eixo-HHG. É um dos casos mais precoces já relatados na literatura.
(Swaiss et al., 2017) Jordânia.	<i>"Effect of gonadotropin-releasing hormone analogue on final adult height among Jordanian children with precocious puberty"</i> .	Observacional Coorte Retrospectivo.	Estudar o efeito do análogo do hormônio liberador de gonadotrofina na Altura Adulta Final (AAF) entre crianças jordanianas com puberdade precoce central.	Jordânia, 2004-2014.	39 meninas e 4 meninos que receberam GnRHa (casos) 11 meninas e 2 meninos que não receberam o GnRHa (controle)	Crianças jordanianas tratadas com análogos de GnRH apresentaram maior altura final média e menor perda do potencial de crescimento, especialmente quando havia idade óssea mais avançada, indicando benefícios do tratamento na PPC.

					N total = 56 crianças.	
(Yu et al., 2024) China.	<i>“A Phase 3, Open-Label, Single-Arm Trial of the Efficacy and Safety of Triptorelin 6-Month Formulation in Chinese Children with Central Precocious Puberty”.</i>	Intervencionista Prospectivo.	Avaliar a eficácia, segurança e farmacocinética da formulação de liberação prolongada de 6 meses de Pamoato de triptorelina em crianças chinesas com puberdade precoce central.	China, 2021-2022.	61 meninas 4 meninos N total = 65 crianças.	A formulação de liberação prolongada de 6 meses de triptorelina, um análogo de GnRH, foi eficaz e segura em crianças chinesas com PPC, promovendo a supressão hormonal adequada e o controle clínico da progressão puberal até o 12º mês de tratamento.
(Yuan et al., 2022) China.	<i>“Long-Term Treatment With Letrozole in a Boy With Familial Male-Limited Precocious Puberty”.</i>	Descritivo Relato de caso.	Descrever as características clínicas e o tratamento a longo prazo com Letrozol na altura adulta de um menino com diagnóstico de Síndrome da Puberdade Precoce Familiar Limitada ao	China, ano do caso não informado.	Não se aplica.	O tratamento prolongado com letrozol (inibidor da aromatase), associado a triptorelina (análogo de GnRH) e Espironolactona (diurético) permitiu a um menino, com puberdade precoce periférica familiar, atingir altura final próxima ao padrão populacional, sem grandes efeitos adversos.

			Sexo Masculino, confirmado pela análise do gene LHCGR.			
--	--	--	---	--	--	--

Fonte: Elaborado por Amanda Pinheiro Oliveira e Ana Clara Onofre Brito Chaves, 2025.

5. DISCUSSÃO

O objetivo deste trabalho foi analisar a puberdade precoce central em crianças na população geral, por meio de uma revisão sistemática seguindo os padrões do protocolo PRISMA 2020 e, assim, explorar a influência dos fatores biológicos, genéticos e ambientais na fisiopatologia desta condição. Além disso, realizou-se a busca de estudos que abordassem os parâmetros e métodos usados no diagnóstico da PPC e os possíveis fármacos usados atualmente no tratamento da puberdade precoce central e seus respectivos resultados.

A Puberdade Precoce Central, também conhecida como Puberdade Precoce Dependente de Gonadotrofina ou Puberdade Precoce Verdadeira, decorre da ativação prematura do eixo hipotálamo-hipófise-gonadal. No que se refere as suas características, envolve o desenvolvimento sequencial das mamas, crescimento dos pelos pubianos e menarca em meninas, e pelo aumento testicular, crescimento peniano e pubarca em meninos (Liu; Fan; Gong, 2020). Embora a forma idiopática seja a grande maioria dos casos registrados, especialmente em meninas, os estudos incluídos nesta revisão mostram que a etiologia pode envolver múltiplos fatores, além de estar associada a tumores cerebrais, infecções cerebrais, isquemia cerebral, defeitos cerebrais congênitos, radiação ou trauma no cérebro ou na medula espinhal (Swaiss et al., 2017).

5.1. Influência dos fatores biológicos no surgimento da PPC

A puberdade precoce central pode ser desencadeada por uma variedade de fatores biológicos, especialmente aqueles ligados ao sexo, tendo em vista que ela é mais frequente em mulheres, com uma proporção de até 23:1, em relação aos homens (Lenet; Polychronakos, 2019), a distúrbios genéticos, síndromes malformativas e alterações no sistema nervoso central. Embora a forma idiopática da PPC seja a mais comum, a literatura mostra que existem alterações estruturais ou funcionais envolvendo o eixo hipotálamo-hipófise-gonadal que são responsáveis por uma proporção significativa dos casos secundários.

A Síndrome de Sotos, por exemplo, é causada por mutações no gene NSD1. Em um dos poucos casos descritos de PPC associada à síndrome, houve falha terapêutica com análogos de GnRH e necessidade de associação com Acetato de Ciproterona, indicando possível resistência à supressão do eixo

hormonal (Kontbay et al., 2022). Ademais, na Síndrome Cardiofaciocutânea, causada por mutações nos genes da via MAPK, como o BRAF, MEK1, MEK2 e KRAS, observou-se o surgimento de puberdade precoce associada a alterações estruturais no hipotálamo. Essas alterações sugerem que malformações cerebrais podem interferir diretamente no controle neuroendócrino do início da puberdade (Lenet; Polychronakos, 2019).

Outro exemplo importante é o Espectro Óculo-Aurículo-Vertebral, no qual o desenvolvimento anormal da crista neural pode comprometer estruturas centrais como o diencéfalo e a hipófise. Foi relatado um caso de PPC com múltiplas malformações, associadas ao desenvolvimento de hidrocefalia, sugerindo que a migração defeituosa das células embrionárias pode ativar precocemente o eixo hormonal (Berio; Garlaschi; Piazzzi, 2014). Além disso, na Displasia Septo-Óptica, malformação da linha média cerebral com hipopituitarismo e lesões hipotalâmicas associadas, foi visto um início puberal precoce durante o uso de hormônio do crescimento. A evolução clínica sugeriu que alterações anatômicas e terapias hormonais podem precipitar a PPC mesmo em pacientes com déficits prévios do eixo hormonal (Çatlı et al., 2014).

Por fim, na Síndrome de Prader-Willi, classificada como causa de hipogonadismo, houve descrição rara de PPC em um paciente em uso de terapia com GH. Disfunções hipotalâmicas foram sugeridas como a etiologia, mesmo na ausência de alterações estruturais ao exame de imagem, além da mutação do gene MKRN3, localizado no cromossomo 15q11-q13, região crítica de Prader-Willi, e a própria terapia com o hormônio do crescimento (Ludwig et al., 2016; Liu; Fan; Gong, 2020).

5.2. Influência dos fatores genéticos no surgimento da PPC

Um dos genes mais estudados e o mais comum no contexto do surgimento de PPC é o MKRN3, responsável por codificar uma proteína com função reguladora inibitória sobre o início da puberdade. Liu; Fan; Gong (2020) relataram o caso de uma menina chinesa com mutação de perda de função no gene MKRN3, associada a PPC idiopática. A mutação foi herdada do pai e causou rápida progressão puberal, reforçando o papel inibitório do MKRN3 sobre a secreção pulsátil de GnRH para o início da puberdade.

Outro gene bastante associado à PPC familiar é o DLK1, localizado no braço longo do cromossomo 14, dentro de um locus associado à Síndrome de Temple (cromossomo 14q32), uma patologia que também culmina em puberdade precoce. Desse modo, foi identificada uma deleção herdada paternalmente no gene DLK1, com perda da sua função, em uma família multigeracional brasileira com PPC. Os indivíduos afetados apresentaram níveis indetectáveis de DLK1 e todos herdaram a mutação exclusivamente do pai. O estudo reforça a hipótese de que o DLK1 possui papel regulador neuroendócrino sobre o eixo reprodutivo, influenciando o tempo de ativação puberal (Dauber et al., 2017).

As mutações que ativam o gene LHCGR, que codifica o receptor do LH, também foram relacionadas à puberdade precoce, particularmente nas formas periféricas e familiares limitadas ao sexo masculino, também chamadas de Testotoxicose. Yuan et al. (2022) relataram um caso com mutação no LHCGR e puberdade precoce periférica em um menino chinês, da mesma forma, Özcabi et al. (2015) descreveram dois casos com mutações no LHCGR, sendo uma delas inédita. As mutações provocaram virilização precoce, rápida maturação óssea e aumento nos níveis séricos de testosterona, e os autores destacaram a necessidade de terapias combinadas para controlar o avanço puberal.

Skordis et al. (2017) relataram uma menina portadora da Trissomia do Cromossomo X, também conhecida como 47 XXX ou Síndrome do Triplo X, que apresentou sinais de puberdade precoce aos 14 meses de idade, sem alterações neurológicas aparentes. Apesar dos testes moleculares feitos não identificarem mutações específicas em genes como MKRN3, KISS1, KISS1R ou DLK1, os autores sugerem que o desequilíbrio cromossômico possa desregular o eixo hormonal e antecipar o início puberal.

Por fim, outro exemplo relevante é o da Neurofibromatose tipo 1, uma doença causada por defeitos no gene supressor de tumor NF1, localizado no cromossomo 17q11, responsável por codificar a proteína Neurofibromina. Embora a PPC em pacientes com NF1 esteja geralmente relacionada a gliomas ópticos, Kocova; Kochova; Sukarova-Angelovska (2015) descreveram o primeiro caso de mutação R681X do gene NF1 associada a PPC, a qual é muito rara. Essa mutação leva à perda de função e truncamento da neurofibromina, proteína reguladora da via MAPK, que pode interferir na ativação hipotalâmica.

5.3. Influência dos fatores ambientais no surgimento da PPC

A literatura atual também evidencia o grande papel dos fatores ambientais como gatilhos para ocorrer a ativação da secreção do GnRH e assim iniciar o fluxo da puberdade. A obesidade, como por exemplo, aparece como um dos mais frequentemente associados à PPC, sendo observada em vários relatos de casos incluídos na revisão. Ela contribui para o aumento de Leptina e Insulina, hormônios que afetam a maturação do eixo HHG. Ademais, foi descrito que crianças obesas possuem maior nível de kisspeptina, um regulador importante do sistema hormonal reprodutivo, influenciando a puberdade, o que pode contribuir de forma direta para o surgimento da PPC (Corripio et al., 2024).

Soma-se a isso, a influência da exposição a terapias de reposição hormonal, a base de GH, como preditor de início precoce da puberdade, uma vez que o GH exerce efeito direto sobre a função gonadal e pode influenciar a atividade reprodutiva, aumentando a secreção e a sensibilidade do hormônio liberador de gonadotrofina, o que pode também se associar com a disfunção hipotalâmica (Ludwig et al., 2016).

5.4. Parâmetros clínicos e métodos diagnósticos para PPC

O diagnóstico de PPC exige a integração de achados clínicos, laboratoriais e radiológicos para que seja feita a confirmação da ativação prematura do eixo HHG. Em todos os artigos incluídos, a idade de início dos sinais puberais foi um dos principais critérios clínicos, sendo considerados precoces: antes dos 8 anos nas meninas e antes dos 9 anos nos meninos, números esses que também vão de acordo com o que é preconizado atualmente pelo Ministério da Saúde no Brasil (Brasil, 2022).

A idade óssea avançada foi observada em quase todos os casos descritos, sendo um marcador importante de progressão puberal. Essa avaliação foi feita por radiografia de mão e punho, com comparação a padrões de referência, como foi abordado por Silverman et al. (2015). A velocidade de crescimento acelerada também foi um achado comum, associada à elevação dos níveis de estradiol/testosterona. Entretanto, salienta-se que a presença, sobretudo, de características típicas de progressão rápida da PPC, tais como a telarca, pubarca e/ou menarca, em meninas, e aumento testicular (avaliado pelo orquidômetro), crescimento peniano e pubarca, em meninos, e a análise

genética, principalmente do MKRN3, o qual deve ter sua avaliação incluída na investigação clínica de rotina da PPC, também se fazem necessários no diagnóstico desta condição (Liu; Fan; Gong, 2020).

O principal exame laboratorial utilizado foi o teste de estímulo com GnRH, considerado padrão-ouro para distinguir PPC de outras formas de puberdade precoce (como a periférica). Os níveis elevados de LH pós-estímulo (geralmente > 5 ou 10 mUI/mL) foram critérios consistentes de ativação central do eixo (Lenet; Polychronakos, 2019).

A ressonância magnética de crânio foi indicada em todos os casos de início muito precoce, progressão rápida ou presença de sinais neurológicos, para descartar lesões estruturais. Lesões como gliomas ópticos e alterações da linha média cerebral foram identificadas em alguns casos síndrômicos. O Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas da Puberdade Precoce Central do Ministério da Saúde recomenda que a ressonância magnética de crânio deve ser solicitada na presença de achados clínicos e laboratoriais de puberdade precoce, para excluir causas orgânicas, especialmente em meninos e em crianças menores de 6 anos (Brasil, 2022).

Adicionalmente, pode-se lançar mão também da ultrassonografia pélvica, nas meninas, para avaliação imaginológica do desenvolvimento gonadal, ou seja, para investigação de possíveis alterações nos ovários. No entanto, avalia-se também o útero por meio desse exame complementar, verificando o tamanho e volume dessas estruturas, que perante um quadro de PPC podem estar alteradas (Li et al., 2015).

Apesar da ampla utilização dos mesmos métodos, os estudos apresentam variações nos critérios diagnósticos hormonais e nem todos utilizaram a mesma abordagem para confirmação, o que limita a padronização dos achados.

5.5. Tratamento farmacológico e manejo clínico da PPC

O tratamento da PPC tem como objetivos principais: interromper a maturação sexual até a idade puberal, estabilizar as características sexuais secundárias, restaurar o potencial genético de altura por meio do atraso da maturação esquelética e prevenir problemas psicológicos associados ao desenvolvimento puberal precoce nas crianças afetadas. Diante disso, o uso de análogos do GnRH é amplamente reconhecido como o padrão terapêutico de

primeira linha desta condição (Corripio et al., 2024). Fármacos como Triptorelina, Leuprorrelina e Histrelina foram utilizados com sucesso nos estudos revisados. Como agentes terapêuticos, os GnRHa dessensibilizam e regulam negativamente os receptores de GnRH, suprimem a secreção de gonadotrofinas (LH e FSH) e, eventualmente, reduzem os hormônios gonadais (estradiol e testosterona) aos níveis pré-púberes (Swaiss et al., 2017), estabilizando os sinais puberais e preservando a estatura adulta na grande maioria dos casos.

Desse modo, foi demonstrado que o uso mensal de Triptorelina em meninas com PPC idiopática resultou em ganho médio de altura final próximo ao alvo genético, mesmo em uma população heterogênea. O estudo, que avaliou dados de 358 meninas em centros espanhóis, no final do tratamento, evidenciou melhora significativa da altura adulta prevista, além de estabilização dos sinais clínicos da puberdade (Corripio et al., 2024).

Em relação à eficácia de diferentes formulações, Yu et al. (2024) avaliaram a versão de liberação prolongada de 6 meses da Triptorelina e constataram supressão adequada do eixo hormonal em praticamente todos os pacientes até 12 meses, o que foi associado a uma redução sustentada nos sinais clínicos da puberdade e, conseqüentemente, uma supressão efetiva do desenvolvimento puberal. Contudo, a disponibilidade de diferentes regimes de tratamento (1, 3 e 6 meses) proporciona aos médicos maior capacidade de adaptar a seleção do tratamento às preferências individuais do paciente/cuidador e a diferentes cenários e contextos clínicos.

Lin et al. (2017) também mostraram que a Leuprorrelina mensal melhorou a altura final em meninas tratadas com PPC em Taiwan. A supressão hormonal (controle puberal) foi acompanhada por desaceleração da maturação óssea e redução da velocidade de crescimento, favorecendo o ganho de estatura sem efeitos adversos significativos.

Além disso, foi relatado dados positivos com o uso de Implantes Subcutâneos Anuais de Histrelina, mostrando supressão sustentada do eixo hipotálamo-hipófise-gonadal por até 6 anos de uso contínuo, ou seja, houve interrupção do desenvolvimento puberal. O tratamento foi bem tolerado, com aumento da altura adulta prevista e reversibilidade do eixo hormonal após suspensão da terapia (Silverman et al., 2015).

Por fim, Swaiss et al. (2017), em um estudo com crianças jordanianas, evidenciaram que o tratamento com análogos de GnRH aumentou significativamente a altura final em relação ao grupo não tratado. A altura final alcançada pelas meninas tratadas foi mais próxima da altura-alvo e da média parental, reforçando a indicação terapêutica em pacientes com idade óssea avançada.

6. CONSIDERAÇÕES FINAIS

A puberdade precoce central é uma condição multifatorial que exige atenção clínica e científica contínua. Esta revisão sistemática destacou a relevância de fatores biológicos, genéticos e ambientais no desenvolvimento da PPC, bem como a importância do diagnóstico precoce, especialmente com o uso do teste de estímulo com GnRH, associado a uma história clínica bem robusta. Quanto ao tratamento, os análogos de GnRH mostraram-se eficazes na supressão hormonal e na preservação da estatura final, com bom perfil de segurança. No entanto, a escassez de estudos longitudinais e a heterogeneidade metodológica apontam para a necessidade de novas pesquisas que aprofundem os mecanismos etiológicos e as consequências da PPC, especialmente em populações diversas. Assim, reforça-se a importância de ampliar o conhecimento sobre o tema, promovendo estratégias diagnósticas e terapêuticas cada vez mais precisas, seguras e acessíveis.

REFERÊNCIAS

AGUIRRE, R. S.; EUGSTER, E. A. Central precocious puberty: From genetics to treatment. *Best Practice & Research Clinical Endocrinology & Metabolism*, v. 32, n. 4, p. 343–354, ago. 2018.

ALVES, Crésio de Aragão D. *Endocrinologia pediátrica*. 1.ed. BARUERI, SP: Editora Manole Ltda, 2019.

BERIO, A.; GARLASCHI, G.; PIAZZI, A. Precocious puberty in a patient with Oculo-Auriculo-Verebral spectrum (OAVS). *La Pediatria Medica e Chirurgica*, v. 36, n. 3, 30 jun. 2014.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e Insumos Estratégicos em Saúde. Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas: Puberdade Precoce Central. Brasília: Ministério da Saúde, 2022. 29 p. Disponível em: https://www.gov.br/conitec/pt-br/midias/relatorios/2022/20220804_PCDT_738_PuberdadePrecoceCentral.pdf. Acesso em: 21 maio 2025.

ÇATLI, Gönül *et al.* Acceleration of Puberty During Growth Hormone Therapy in a Child with Septo-Optic Dysplasia. *Journal of Clinical Research in Pediatric Endocrinology*, p. 116–118, 5 jun. 2014.

CORREA, M. E. R. *et al.* Puberdade precoce: fatores que influenciam sua ocorrência. *Revista Eletrônica Acervo Científico*, v. 36, p. e8754, 16 set. 2021.

CORRIPIO, Raquel *et al.* Adult height in girls with idiopathic central precocious puberty treated with triptorelin. *Frontiers in Endocrinology*, v. 15, p. 1498726, 5 dez. 2024.

DAUBER, Andrew *et al.* Paternally Inherited DLK1 Deletion Associated With Familial Central Precocious Puberty. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, v. 102, n. 5, p. 1557–1567, 1 maio 2017.

FUQUA, J. S.; EUGSTER, E. A. History of Puberty: Normal and Precocious. *Hormone Research in Paediatrics*, v. 95, n. 6, p. 568–578, 2022.

KOCOVA, Mirjana; KOCHOVA, Elena; SUKAROVA-ANGELOVSKA, Elena. Optic glioma and precocious puberty in a girl with neurofibromatosis type 1 carrying an R681X mutation of NF1: case report and review of the literature. *BMC Endocrine Disorders*, v. 15, n. 1, p. 82, dez. 2015.

KONTBAY, Tuğba *et al.* Central Precocious Puberty in an Infant with Sotos Syndrome and Response to Treatment. *Journal of Clinical Research in Pediatric Endocrinology*, v. 14, n. 3, p. 356–360, 24 ago. 2022.

LENET, Stephanie; POLYCHRONAKOS, Constantin. Endocrine abnormalities in cardiofaciocutaneous syndrome: a case of precocious puberty, hyperprolactinemia and diabetes insipidus. *BMJ Case Reports*, v. 12, n. 6, p. e229032, jun. 2019.

LI, Wen-Jing *et al.* Efficacy and Safety of Domestic Leuporelin in Girls with Idiopathic Central Precocious Puberty: A Multicenter, Randomized, Parallel, Controlled Trial. Chinese Medical Journal, v. 128, n. 10, p. 1314–1320, 20 maio 2015.

LIMA, L. P. V. *et al.* Avaliação clínica e laboratorial de meninas com diagnóstico de puberdade precoce central acompanhadas em ambulatório de referência. Revista de Medicina da UFC, v. 59, n. 1, p. 16, 29 mar. 2019.

LIN, Yi-Chun *et al.* Improved final predicted height with the injection of leuprolide in children with earlier puberty: A retrospective cohort study. PLOS ONE, v. 12, n. 10, p. e0185080, 3 out. 2017.

LIU, Meijuan; FAN, Lijun; GONG, Chun Xiu. A novel heterozygous MKRN3 nonsense mutation in a Chinese girl with idiopathic central precocious puberty: A case report. Medicine, v. 99, n. 38, p. e22295, 18 set. 2020.

LOPEZ-RODRIGUEZ, D. *et al.* Endocrine-disrupting chemicals and their effects on puberty. Best Practice & Research Clinical Endocrinology & Metabolism, v. 35, n. 5, p. 101579, set. 2021.

LUDWIG, Natasha G. *et al.* A boy with Prader-Willi syndrome: unmasking precocious puberty during growth hormone replacement therapy. Archives of Endocrinology and Metabolism, v. 60, n. 6, p. 596–600, dez. 2016.

MEDEIROS, P. C. D. S. *et al.* Puberdade precoce e as consequências emocionais no desenvolvimento infantil. Revista Eletrônica Acervo Saúde, v. 13, n. 4, p. e7127, 29 abr. 2021.

MOISE-SILVERMAN, J.; SILVERMAN, L. A. A review of the genetics and epigenetics of central precocious puberty. Frontiers in Endocrinology, v. 13, p. 1029137, 2 dez. 2022.

NEVES, M. I. M.; BASTOS, D. M. L. Aumento da prevalência de puberdade precoce: qual a influência de disruptores endócrinos? / Increased prevalence of precocious puberty: what is the influence of endocrine disruptors? Brazilian Journal of Health Review, v. 5, n. 3, p. 9004–9015, 9 maio 2022.

OLIVEIRA, G. I. D.; DA HORA, L. T.; SILVEIRA, A. E. A. D. Visão sobre o diagnóstico laboratorial e acompanhamento terapêutico da Puberdade Precoce. Revista Brasileira de Análises Clínicas, v. 55, n. 4, 2023.

ÖZCABI, Bahar *et al.* Testotoxicosis: Report of Two Cases, One with a Novel Mutation in LHCGR Gene. Journal of Clinical Research in Pediatric Endocrinology, v. 7, n. 3, p. 242–248, 5 set. 2015.

PAPADIMITRIOU, A.; PAPADIMITRIOU, D. Endocrine-Disrupting Chemicals and Early Puberty in Girls. Children, v. 8, n. 6, p. 492, 10 jun. 2021.

ROBERTS, S. A.; KAISER, U. B. GENETICS IN ENDOCRINOLOGY: Genetic etiologies of central precocious puberty and the role of imprinted genes. *European Journal of Endocrinology*, v. 183, n. 4, p. R107–R117, out. 2020.

SHIM, Y. S.; LEE, H. S.; HWANG, J. S. Genetic factors in precocious puberty. *Clinical and Experimental Pediatrics*, v. 65, n. 4, p. 172–181, 15 abr. 2022.

SILVERMAN, Lawrence A. *et al.* Long-Term Continuous Suppression With Once-Yearly Histrelin Subcutaneous Implants for the Treatment of Central Precocious Puberty: A Final Report of a Phase 3 Multicenter Trial. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, v. 100, n. 6, p. 2354–2363, 1 jun. 2015.

SKORDIS, Nicos *et al.* GnRH-dependent precocious puberty manifested at the age of 14 months in a girl with 47,XXX karyotype. *Hormones*, v. 16, n. 3, p. 318–321, jul. 2017.

SWAISS, Hala H. *et al.* Effect of gonadotropin-releasing hormone analogue on final adult height among Jordanian children with precocious puberty. *Saudi Medical Journal*, v. 38, n. 11, p. 1101–1107, nov. 2017.

VILAR, L. *Endocrinologia Clínica*. 7. ed. RIO DE JANEIRO, RJ: Editora Guanabara Koogan Ltda, 2021.

XU, Y.-Q.; LI, G.-M.; LI, Y. Advanced bone age as an indicator facilitates the diagnosis of precocious puberty. *Jornal de Pediatria*, v. 94, n. 1, p. 69–75, jan. 2018.

YU, Xiao *et al.* A Phase 3, Open-Label, Single-Arm Trial of the Efficacy and Safety of Triptorelin 6-Month Formulation in Chinese Children with Central Precocious Puberty. *Advances in Therapy*, v. 41, n. 12, p. 4537–4556, dez. 2024.

YUAN, Xin *et al.* Long-Term Treatment With Letrozole in a Boy With Familial Male-Limited Precocious Puberty. *Frontiers in Endocrinology*, v. 13, p. 906852, 14 jul. 2022.