

Puberdade Precoce Central e Obesidade Infantil

Beatriz Frazão Pires de Sousa Gaspar

Dissertação para obtenção do Grau de Mestre em
Medicina
(mestrado integrado)

Orientadora: Prof. Doutora Ana Sofia Rodrigues Ferreira

Março de 2024

Declaração de Integridade

Eu, Beatriz Frazão Pires de Sousa Gaspar, que abaixo assino, estudante com o número de inscrição 41539 de Medicina da Faculdade Ciências da Saúde, declaro ter desenvolvido o presente trabalho e elaborado o presente texto em total consonância com o **Código de Integridades da Universidade da Beira Interior**.

Mais concretamente afirmo não ter incorrido em qualquer das variedades de Fraude Académica, e que aqui declaro conhecer, que em particular atendi à exigida referenciação de frases, extratos, imagens e outras formas de trabalho intelectual, e assumindo assim na íntegra as responsabilidades da autoria.

Universidade da Beira Interior, Covilhã 20 /03 /2024

Beatriz Frazão P. S. Gaspar

Beatriz Frazão Pires de Sousa Gaspar

Agradecimentos

Um sincero obrigado,

À minha orientadora, Dra. Sofia por me ter acompanhado ao longo de todo o processo de elaboração desta dissertação e por toda a ajuda que me deu.

Aos meus amigos da Covilhã por terem tornado estes 6 anos mais bonitos, em especial ao Godinho, Pedro e Madalena que me acompanharam em tudo.

À Joana, que esteve comigo desde sempre e que me ajudou em tudo sempre com paciência para me auxiliar mesmo nos momentos maus.

Aos meus amigos de Lisboa, que mesmo longe, sempre me acompanharam e apoiaram.

Aos meus pais e irmão que sempre me apoiaram em tudo, e me proporcionaram todas as minhas oportunidades. Por serem incansáveis e por me ajudarem sempre.

Resumo

Introdução: A puberdade representa um evento fisiológico no qual ocorre a aquisição da capacidade reprodutiva e o completo desenvolvimento dos órgãos sexuais e físicos. Existem diversos distúrbios relacionados com o seu normal decorrer, nomeadamente a puberdade precoce e o atraso pubertário. O aumento da incidência da puberdade precoce central em conjunto com o aumento da prevalência da obesidade infantil levou à colocação da hipótese de uma possível interação. Esta interação tem sido amplamente investigada de modo, a tentar clarifica-la.

Metodologia: Para a elaboração deste trabalho foi realizada uma pesquisa online, na base de dados PubMed®. Foram incluídos artigos que estudavam a associação da puberdade precoce central com a obesidade infantil, nos idiomas inglês, espanhol e português, publicados desde 2010. Foram ainda, consultados manuais e publicações de entidades de referência.

Resultados: Os resultados da pesquisa realizada indicam que há uma relação entre puberdade precoce central e obesidade infantil, sugerindo que a obesidade pode influenciar e possivelmente antecipar o aparecimento da puberdade precoce central. Os mecanismos fisiopatológicos dessa relação são complexos e multifatoriais, envolvendo uma interação entre os sistemas metabólico e endócrino e envolvendo diversas proteínas, vias metabólicas e hormonas. Exemplos incluem a leptina, grelina, kisspeptinas, vias mTOR e AMPK, insulina e ceramidas.

Conclusão: Em suma, a evidência aponta para uma associação entre a puberdade precoce central e a obesidade, destacando a importância de uma abordagem integrada na compreensão e gestão dessas condições.

Palavras-chave

Puberdade Precoce Central;Obesidade Infantil;Pediátrico;Vias Metabólicas;Endocrinologia.

Abstract

Introduction: Puberty represents a physiological event in which the acquisition of reproductive capacity and the complete development of the sexual and physical organs occurs. There are several disorders that may affect its normal course, namely precocious puberty and pubertal delay. The increasing incidence of central precocious puberty has been associated with the rising of childhood obesity prevalence. This interaction has been widely investigated.

Methodology: For this study, an online search was carried out in the PubMed® database. Articles were included with following conditions: studied the association between central precocious puberty and childhood obesity, in English, Spanish and Portuguese, published since 2010. Manuals and publications of reference organisations were also consulted.

Results: The results of the research carried out indicate that there is a relationship between central precocious puberty and childhood obesity, suggesting that obesity can influence and possibly anticipate the onset of central precocious puberty. The pathophysiological mechanisms of this relationship are complex and multifactorial, involving an interaction between the metabolic and endocrine systems and involving various proteins, metabolic pathways and hormones. Examples include leptin, ghrelin, kisspeptins, mTOR and AMPK pathways, insulin and ceramides.

Conclusion: In summary, the evidence points to an association between central precocious puberty and obesity, highlighting the importance of an integrated approach to understanding and managing these conditions.

Keywords

Central Precocious Puberty;Childhood Obesity;Paediatrics;Metabolic Pathways;Endocrinology.

Índice

Declaração de Integridade	iii
Agradecimentos	v
Resumo	vii
Palavras-chave	vii
Abstract.....	ix
Keywords	ix
Lista de Figuras.....	xiii
Lista de Tabelas	xv
Lista de Acrónimos	xvii
1.Introdução.....	1
2.Metodologia	3
3. Desenvolvimento	5
3.1. Puberdade	5
3.2. Puberdade Precoce Central.....	7
3.3. Obesidade Infantil	9
3.4. Puberdade Precoce Central e a sua relação com a Obesidade Infantil.....	11
3.5. Vias Metabólicas e Moleculares que relacionam a PPC com a Obesidade Infantil	15
3.5.1. Leptina.....	15
3.5.2. Grelina.....	16
3.5.3. Insulina	16
3.5.4. IGF-1	17
3.5.5. Ceramidas	17
3.5.6. Kisspeptinas.....	18
3.5.7. Taquicininas- Neurocinina B	19
3.5.8. Sinalização AMPK.....	19
3.5.9. Sinalização mTOR.....	20
3.5.10. Outras causas metabólicas de PPC induzida pela obesidade.....	20
4. Discussão	23
5. Conclusão	25
6. Bibliografia.....	27

Lista de Figuras

Figura 1 – Fluxograma do processo de escolha dos artigos

Lista de Tabelas

Tabela 1 – Estudos que relacionam o excesso de peso e a obesidade infantil com a PPC

Lista de Acrónimos

ACTH	Hormona adrenocorticotrófica
AMP	Adenosina monofosfato
AMPK	Proteína quinase ativada por AMP
CRH	Hormona libertadora de corticotrofina hipotalâmica
DP	Desvio padrão
FSH	Hormona estimulante folicular
GnRh	Hormona libertadora de gonadotrofinas
HHG	Eixo hipotálamo-hipófise-gonadal
IGF-1	Fator de crescimento semelhante à insulina 1
IMC	Índice de massa corporal
Kiss1	Gene kisspeptina
Kiss1R	Gene do recetor da kisspeptina
LH	Hormona luteinizante
mTOR	Proteína alvo da rapamicina em mamíferos
NKB	Neurocinina B
OMS	Organização Mundial de Saúde
PP	Puberdade precoce
PPC	Puberdade precoce central
PPP	Puberdade precoce periférica
SHGB	Globulina de ligação às hormonas sexuais
TACR3	Genes que condificam o recetor da NKB

1. Introdução

A puberdade é um período crucial do desenvolvimento, definido pela aquisição de características sexuais secundárias e capacidade reprodutiva, culminando na maturidade psicofísica e reprodutiva do adolescente (1,2). A puberdade está associada a mudanças emocionais, hormonais e físicas (3).

A puberdade geralmente tem início entre os 8 e os 13 anos, nas raparigas, e entre os 9 e os 14 anos nos rapazes (4). Os casos em que a puberdade não se inicia nestes intervalos, designam-se como puberdade precoce, se ocorrer antes do tempo, e atraso pubertário, se tiver início mais tarde, sendo que estas são consideradas doenças endócrinas pediátricas. A puberdade precoce e o atraso pubertário podem ser de origem central ou periférica e ainda, podem ser idiopáticas ou secundárias (5).

A idade de início da puberdade varia significativamente entre indivíduos, diferentes grupos étnicos e entre os sexos e é afetada pela genética, nutrição, composição corporal, fatores ambientais e fatores socioeconómicos (6,7). Em média, o início da puberdade, nas raparigas, acontece em idades mais jovens do que nos rapazes e, em geral, as raparigas têm maior probabilidade de desenvolver puberdade precoce central idiopática, enquanto os rapazes estão mais predispostos a apresentar atraso pubertário idiopático (8).

A puberdade precoce (PP) pode ser classificada, como puberdade precoce central (PPC) e puberdade precoce periférica (PPP), dependendo se o eixo hipotálamo-hipófise-gonadal (HHG) está ativado (9,10).

A PPC deve-se ao início precoce da secreção pulsátil da hormona libertadora de gonadotrofina (GnRh), que é causado pela maturação precoce do eixo HHG, o que resulta na subsequente ativação das gónadas (11,12).

Em contraste, a PPP é um processo independente de gonadotrofinas, no qual os esteroides sexuais são produzidos sem estímulo hipotalâmico e/ou hipofisário. A PPP pode ser causada pela produção de hormonas sexuais pelas gónadas ou glândulas suprarrenais, produção de gonadotrofinas por tumores ou exposição a hormonas exógenas (2).

Previamente, em meados do século XIX e XX, foi descrita uma diminuição da idade do início da puberdade, tanto em rapazes como em raparigas, mundialmente, atribuível às melhorias na saúde geral, nutrição e outras condições de vida durante esse período (8).

De acordo com dados recentes, a incidência de PP no mundo varia consideravelmente entre diferentes regiões e populações. No entanto, estima-se que a PP afete cerca de 1 em cada 5.000 a

10.000 crianças (12), sendo mais comum em raparigas do que em rapazes, com uma proporção cerca de 23:1 (13). As taxas podem ser mais altas em certas populações étnicas e em áreas urbanas em comparação com áreas rurais (12).

O aumento da incidência da PPC suscitou o interesse da comunidade científica, que tem vindo a realizar estudos sobre esta doença pediátrica. Foram propostas várias causas, incluindo o aumento da obesidade infantil (4). Estudos mostraram que o aumento da prevalência da obesidade pode estar relacionado com o aumento da PPC (10).

A PP está associada a inúmeros resultados adversos ao longo da vida, tanto para a saúde física e mental enquanto crianças, como pode ser uma causa significativa do aparecimento de doenças crónicas na idade adulta (14,15). Estudos evidenciam que, crianças que experienciam PP enfrentam problemas, como confusão emocional devido ao desencontro entre o seu desenvolvimento mental e físico. São ainda evidenciados problemas sociais associados, tais como exposição a violência sexual na adolescência, gravidez precoce e comportamento desviante (4,16). Foi também comprovado que crianças com um início precoce da puberdade estão em risco de estatura adulta baixa (6,17). Por fim, a PP aumenta o risco de obesidade, resistência à insulina, neoplasias do sistema reprodutivo (na mulher a menarca precoce é um fator de risco estabelecido para o cancro de mama (14) e no homem a PP aumenta o risco de cancro testicular e da próstata na idade adulta (18)) e ainda, aumenta a mortalidade por todas as causas (14).

Propomos-mos a realizar a seguinte revisão narrativa, em que iremos contextualizar, à luz da revisão da literatura, a relação entre a PPC e a obesidade infantil.

2. Metodologia

A metodologia utilizada para a elaboração desta dissertação consistiu na realização de uma pesquisa online na base de dados PubMed®, entre junho de 2023 e janeiro de 2024, utilizando a seguinte equação de pesquisa: ("Central precocious pubert*" OR "precocious pubert*" OR "Idiopathic Sexual Precocity") AND ("Pediatric Obesity" OR "Obesity in Childhood" OR "Childhood Onset Obesity" OR "Child Obesity" OR "Childhood Overweight"). Foram incluídos artigos nos idiomas inglês, espanhol e português, publicados desde 2010.

Com a equação de pesquisa supramencionada obteve-se 58 artigos. Em primeira instância os artigos foram excluídos com base nos seus títulos, tendo-se eliminado todos os artigos que relacionavam doenças adicionais às que pretendíamos estudar, restando 44 artigos. De seguida, o método de exclusão baseou-se na análise dos *abstracts*, tendo-se retirado mais 15 artigos. A este ponto foram excluídos os artigos que exploravam causas secundárias de Puberdade Precoce, nomeadamente causas genéticas. Por último, os artigos utilizados para a elaboração desta dissertação foram selecionados com base na sua leitura e análise, sendo que, foram utilizados, apenas os artigos que dizem respeito à associação da Obesidade Infantil com a Puberdade Precoce Central e não aqueles que dizem respeito à associação do seu tratamento com a obesidade, tendo sido incluídos 17 artigos. Posteriormente, foram pesquisados individualmente artigos pertinentes para o trabalho, não abrangidos pela equação de pesquisa. Foram ainda incluídos artigos de elevada relevância citados nos artigos previamente selecionados. Por fim, foram consultados manuais e entidades de referência, como por exemplo a Organização Mundial de Saúde (OMS).

Após a análise ponderada do material considerado pertinente, realizou-se a presente revisão de literatura.

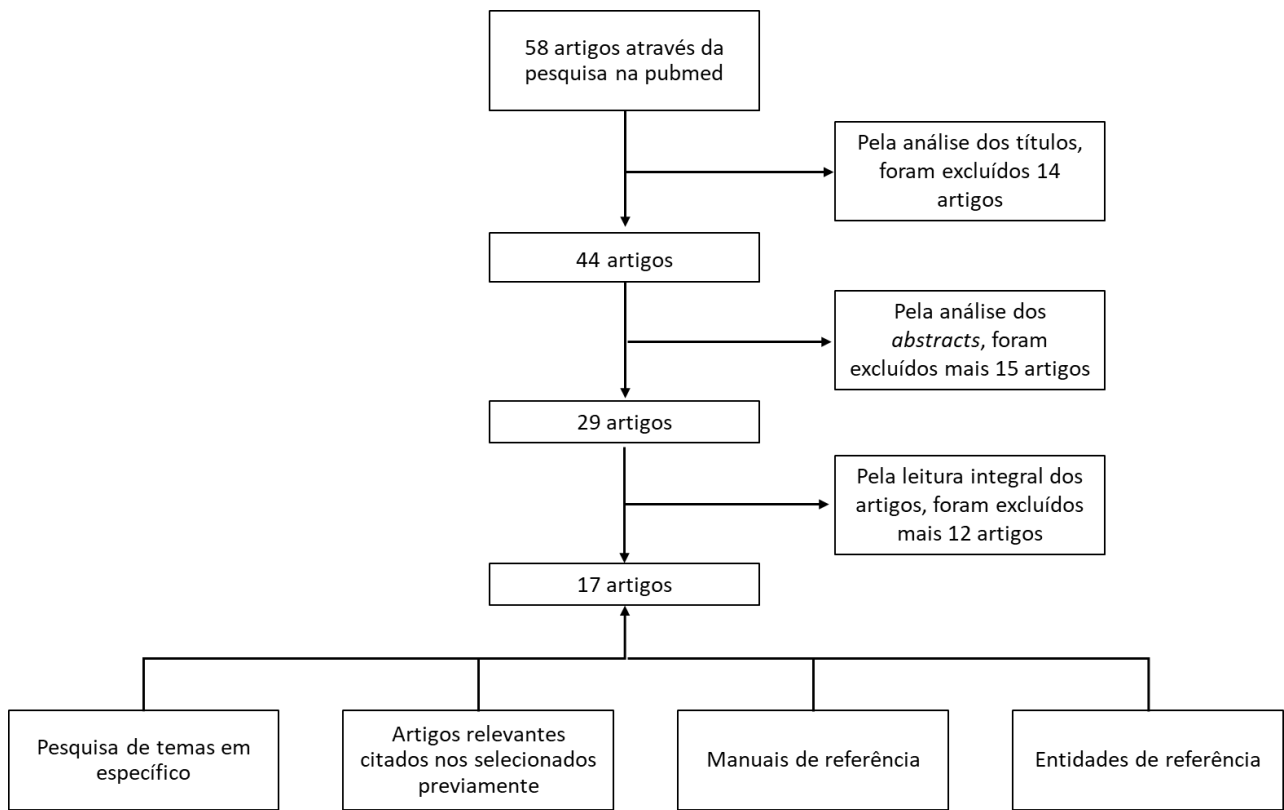


Figura 1- Fluxograma do processo de escolha dos artigos

3. Desenvolvimento

3.1. Puberdade

Em seres humanos, o eixo HHG está ativo no feto a meio da gestação, mas fica inativo no final desta. Após o nascimento há uma reativação do eixo e um aumento nas concentrações de gonadotrofinas. Essas concentrações diminuem gradualmente até os 6 meses de idade, com exceção da concentração de FSH em raparigas, que permanece elevada até aos 3-4 anos. Nos rapazes, a concentração de testosterona aumenta, atingindo o pico aos 1-3 meses, mas depois diminui em conjunto com a diminuição da concentração de LH (8). O aumento dos níveis hormonais nos primeiros meses de vida afeta o desenvolvimento dos órgãos genitais, o crescimento somático e a composição corporal durante o primeiro ano de vida, bem como o desenvolvimento cognitivo (2).

Posteriormente, na adolescência, as raparigas, geralmente, entre os 8 e 13 anos, e os rapazes geralmente, entre os 9 e 14 anos, entram na puberdade (1).

O início e progressão da puberdade são regulados pelo sistema neuroendócrino (2). Na puberdade, ocorre a reativação do eixo HHG, desencadeando um aumento progressivo na secreção pulsátil da hormona GnRh pelos neurónios hipotalâmicos (1). A GnRh é produzida na área pré-óptica do hipotálamo, e libertada a partir de terminais axonais na eminência mediana de forma pulsátil, para estimular a secreção de LH e FSH pela hipófise, que, por sua vez, atuam sobre as gónadas para promover a gametogénese e a produção de hormonas sexuais responsáveis pelas manifestações físicas da puberdade (8).

Os sinais físicos e biológicos mais reconhecíveis durante a puberdade são o crescimento estatural (aproximadamente 20% da estatura adulta é atingida durante a puberdade) e a aquisição de características sexuais secundárias (2). O sistema de avaliação mais amplamente utilizado é o das avaliações de maturidade sexual, também conhecido como "estádios de Tanner", inicialmente proposto por Marshall e Tanner. Estes estádios correspondem a descrições sistematizadas do desenvolvimento de características sexuais secundárias, especificamente o crescimento das mamas e testículos, nas raparigas e nos rapazes respetivamente, e ainda, o crescimento de pelo púbico em ambos os sexos (2). As mudanças nessas três áreas são descritas em cinco estádios, sendo o estágio I representativo da pré-puberdade e o estágio V representativo do desenvolvimento pubertário completo. Além disso, vários termos são usados para descrever eventos pubertais específicos: telarca (o aparecimento de tecido mamário), menarca (a primeira menstruação), espermarca (o início da produção de espermatozoides) e pubarca (o aparecimento de pelo púbico) (2).

Em raparigas, a ativação do eixo HHG leva ao início do desenvolvimento mamário, alargamento dos ossos da pélvis, aumento da distribuição de gordura nos quadris, coxas e nádegas, e

menstruação, esta última ocorrendo normalmente 18 meses a 2 anos após o início do desenvolvimento mamário. Nos rapazes, a puberdade resulta inicialmente no aumento dos testículos para um volume igual ou superior a 4 mL, seguido pelo alongamento e alargamento do pênis, mudança da voz para tons mais graves, alargamento do peito e ombros, aparecimento de pelos faciais e padrões de distribuição de pelos masculinos, e a capacidade de atingir uma ereção e ejaculação. Em ambos os gêneros, o pico de crescimento pubertário é seguido pela fusão das epífises (1).

3.2. Puberdade Precoce Central

A PP define-se como o aparecimento dos caracteres sexuais secundários numa idade cronológica inferior em 2,5 desvios-padrão, em relação à média da população (19). A definição clássica, como supramencionado, considera PP a que se inicia antes dos 8 anos na rapariga e 9 anos no rapaz, com base nos estudos de Marshall e Tanner (9). Outras fontes bibliográficas redefiniram a idade normal de aparecimento dos caracteres sexuais secundários: para os 6 anos na rapariga de raça negra e 7 anos para a de raça branca, mantendo os 9 anos para os rapazes (19).

Como diagnósticos diferenciais, perante o aparecimento precoce de características sexuais secundárias, devem considerar-se os seguintes diagnósticos diferenciais: PPC idiopática ou secundária, PPP idiopática ou secundária como hiperplasia adrenal congénita, síndrome de McCune-Albright e tumores ovarianos e ainda, variantes do normal, como telarca precoce e adrenerca precoce (20).

Deste modo, ao suspeitar de PP numa criança, é crucial iniciar o estudo com a colheita de uma história clínica detalhada. Esta deve incluir a idade de início e os primeiros sinais observados, a progressão dos sintomas ao longo do tempo, exposição a esteroides sexuais e uso de medicação (20). Além disso, é importante investigar sintomas relacionados com o sistema nervoso central, como cefaleias, alterações da visão, mudanças de personalidade e história de infeções. Também é necessário questionar sobre qualquer histórico de traumatismo craniano, pois lesões nessa área podem afetar o eixo hormonal (21).

Também é importante obter informações sobre o início da puberdade nos pais e irmãos (idade na menarca, mudança de voz, primeira barba, e pico de crescimento), bem como casos de PP na família (ou altura abaixo da estatura alvo familiar quando os dados sobre o início da puberdade são imprecisos) (21).

Deve realizar-se um exame físico completo, que inclui medições antropométricas, cálculo da velocidade de crescimento e avaliação das características sexuais secundárias de acordo com a classificação de Tanner (21).

O exame objetivo para investigar o aparecimento de caracteres sexuais secundários precoces deve ser confirmado por um clínico experiente, uma vez que pode ser difícil discriminar entre o aumento do tecido adiposo nas mamas (lipomastia) e o verdadeiro tecido mamário glandular em raparigas com excesso de peso e obesidade. O tecido glandular firme retro areolar é indicativo de telarca (22).

De seguida, deve realizar-se um estudo analítico. O *goldstandard* para estabelecer um diagnóstico bioquímico de PPC é a avaliação das gonadotrofinas, principalmente o LH, após administração de GnRh exógena ou agonistas de GnRh (23). Um pico de LH, após 30 a 40

minutos, superior a 5 IU/L é altamente sugestivo do diagnóstico de PPC (21). Os níveis séricos de testosterona são um excelente marcador de PP, nos rapazes, embora não diferenciem entre etiologias centrais ou periféricas (23).

Podem ainda, ser realizados estudos de imagem como radiografias de idade óssea, que geralmente demonstram uma idade esquelética avançada, em dois ou mais anos, em relação à idade cronológica. A ultrassonografia pélvica pode indicar exposição uterina ao estradiol e ajudar a identificar uma etiologia da PPP, mas não faz parte dos critérios diagnósticos para PP. A ressonância magnética cerebral é uma parte importante da avaliação diagnóstica para excluir, por exemplo um hamartoma hipotalâmico ou outras lesões orgânicas, nas situações de PPC (9,24).

3.3. Obesidade Infantil

A atual epidemia de obesidade é um desafio global para a saúde pública. O aumento na prevalência da obesidade infantil é uma grande preocupação, uma vez que traz consequências negativas para a saúde populacional (25).

A obesidade ameaça desfazer os ganhos obtidos na esperança média de vida ao longo dos últimos dois séculos e tornou-se um dos desafios de saúde globais mais importantes do século XXI (26).

Embora os pontos de corte para diagnóstico de obesidade e excesso de peso tenham mudado ao longo do tempo, estas condições podem ser definidas como um excesso de gordura corporal. Os pontos de corte recomendados pela OMS para classificar o excesso de peso e a obesidade em crianças em idade pré-escolar (0-5 anos) são: Crianças acima de +1 desvio padrão (DP) são descritas como estando "em risco de excesso de peso", acima de +2DP como com excesso de peso e acima de +3DP como obesas. Para crianças mais velhas, as curvas de IMC para a idade na adolescência da OMS aos 19 anos coincidem de perto com as definições de excesso de peso adulto (IMC 25) a +1 DP e obesidade adulta (IMC 30) a +2 DP (27).

Em 2016, mais de 340 milhões de crianças e adolescentes, com idades entre os 5 e os 19 anos, apresentavam excesso de peso ou obesidade a nível global (28). Neste grupo etário, cerca de um terço das crianças têm excesso de peso, o que, por si só também constitui um risco para a obesidade. Em 2019, aproximadamente 38,2 milhões das crianças, com menos de 5 anos, tinham excesso de peso ou obesidade, em todo o mundo (26).

Antes considerado um problema dos países de alto rendimento, o excesso de peso e a obesidade estão a aumentar em países de rendimento médio ou baixo, especialmente em áreas urbanas (26).

Globalmente, a prevalência da obesidade infantil aumentou dramaticamente nas últimas 2-3 décadas em todas as regiões do mundo, com impacto mais devastador em países de rendimentos médio baixos, que enfrentam o duplo desafio da desnutrição e obesidade (29).

Apesar do reconhecimento internacional desta emergência de saúde pública, nenhuma região do mundo conseguiu conter com sucesso o aumento da obesidade pediátrica (29).

O ambiente obesogénico, um dos fatores responsáveis pelo aumento nas taxas de obesidade em crianças e adolescentes, é definido como "a soma de influências que o ambiente, oportunidades ou condições de vida têm na promoção da obesidade em indivíduos ou populações". Fatores ambientais modificáveis manifestam-se com um efeito indireto no comportamento alimentar e na atividade física do indivíduo (26).

Fatores ambientais, estilo de vida e ambiente cultural desempenham papéis fundamentais no aumento da prevalência da obesidade em todo o mundo. Em geral, assume-se que o excesso de peso e a obesidade são resultado do aumento na ingestão calórica associada à diminuição da atividade física (30).

A obesidade infantil tem sido associada a inúmeras condições médicas. O aumento na prevalência desta doença, tem contribuído para o aumento da carga global de doenças crônicas, como obesidade na idade adulta, problemas de saúde mental, diabetes mellitus tipo II, doenças cardiovasculares e alguns tipos de cancro (26). Está ainda, associado a doenças como apneia do sono, asma, esteatose hepática, doença cardiovascular, dislipidemia, colelitíase, resistência à insulina, doenças de pele, problemas ortopédicos e problemas no desenvolvimento pubertário. Até recentemente, muitas das condições de saúde supramencionadas eram encontradas apenas em adultos e atualmente são extremamente prevalentes em crianças obesas (30).

O tecido adiposo não é apenas um depósito para armazenar excesso de energia na forma de gordura, mas também um órgão endócrino, que secreta péptidos bioativos conhecidos como adipocitocinas, que desempenham um papel importante na regulação do eixo reprodutivo. As reservas de tecido adiposo podem influenciar o momento do início da puberdade e a capacidade de manter a função reprodutiva (31).

3.4. Puberdade Precoce Central e a sua relação com a Obesidade Infantil

Como dito anteriormente, a tendência simultânea de diminuição da idade de início da puberdade e aumento na prevalência da obesidade infantil, despertou interesse na associação entre estas duas (17).

Tem se vindo a realizar diversos estudos para estudar esta relação, os quais têm confirmado uma maior incidência de PPC em crianças com excesso de peso/obesidade. Alguns desses estudos encontram-se sumarizados na Tabela 1.

Como pode ser observado na Tabela 1, todos estes estudos concluíram que a obesidade e o excesso de peso aumentam significativamente a incidência da PPC. Um estudo especificou que raparigas obesas têm um risco aumentado de 170% para desenvolver PPC, enquanto rapazes obesos apresentam um aumento de 70% no risco (17). Outra investigação constatou que rapazes com obesidade severa apresentam o maior risco de gonadarca e pubarca precoce, enquanto rapazes com baixo peso tendem a ter desenvolvimento pubertário atrasado em comparação com aqueles com IMC normal. Esta tendência foi observada de forma semelhante nas raparigas (18). Um terceiro estudo demonstrou que tanto os rapazes, quanto as raparigas com excesso de peso ou obesidade apresentam o maior risco de maturação pubertária precoce (6). Além disso, foi observado que o excesso de peso e a obesidade estão associados a um maior risco de PPC entre as raparigas, enquanto que nos rapazes só a obesidade é que teve valores estatisticamente significativos em relação ao aumento do risco de PPC. Embora tenha havido um aumento do risco de PPC para rapazes com excesso de peso, os valores não foram estatisticamente significativos ($p=0.09$) (11). Num outro estudo, foi observado que o volume testicular ≥ 4 mL, indicativo de início da puberdade, ocorre significativamente mais cedo em rapazes obesos em comparação com os controlos (32). Por fim, em ambos os sexos, a prevalência de PP no grupo de excesso de peso/obesidade foi significativamente maior do que no grupo de controlo (7).

Diversos estudos adicionais, demonstraram que o excesso de peso e a obesidade estão associados a um início mais precoce da puberdade em raparigas. Os dados são menos consistentes para os rapazes, o que sugere que a relação entre adiposidade e *timing* pubertário pode ser mais complexa nos homens, onde os efeitos gerais não são tão pronunciados. Ainda assim, a maioria dos estudos em rapazes apoia a associação entre maiores índices de adiposidade com um início mais precoce da puberdade (20).

Num estudo realizado em 2019, na Coreia do Sul, com uma população de 193 crianças, a proporção de raparigas que apresentaram PP foi maior do que a dos rapazes, e a percentagem de excesso de peso foi de 16,1%, enquanto a de obesidade foi de 14,0%. Estes valores são semelhantes aos relatórios anteriores que indicavam que a incidência de PP é mais de 10 vezes

maior em raparigas do que em rapazes e que esta é mais comum em crianças com excesso de peso e obesidade (4).

Num outro estudo realizado em Florianópolis no Brasil, publicado em 2019, a adiposidade corporal foi avaliada usando os seguintes indicadores: circunferência do braço; pregas cutâneas do tríceps; pregas cutâneas da região gemelar e total de pregas cutâneas. As pregas cutâneas dos tríceps e da região gemelar, bem como a circunferência do braço, foram analisados individualmente como indicadores de gordura periférica, e o total das quatro dobras como indicador de adiposidade geral. Para classificar a maturação sexual, foram utilizados os critérios de Tanner. Este estudo determinou que para as raparigas, todos os indicadores de adiposidade aumentaram significativamente ($P < 0,05$) naquelas que tiveram PPC. Nos rapazes, apenas o parâmetro do total das quatro pregas cutâneas aumentou significativamente ($P < 0,001$) nos que tinham PPC. Deste modo o estudo concluiu que o aumento do nível de adiposidade está relacionado com a PPC, sendo que a relação foi mais evidente no caso das raparigas (33).

Estudos têm demonstrado ainda, que crianças obesas com PP apresentam, mais comumente, hábitos alimentares e estilos de vida inadequados, como refeições curtas, consumo frequente de bebidas açucaradas, falta de exercício físico e longos períodos de visualização de televisão (4).

Estudo	Autores	País	Ano de realização do estudo	População	Métodos	Resultados	Conclusões
Adiposity Status, Trajectories, and Earlier Puberty Onset: Results From a Longitudinal Cohort Study (17)	Yanhui Li, Tao Ma, Ying Ma, Di Gao, Li Chen, Manman Chen, Jieyu Liu, Bin Dong, Yanhui Dong and Jun Ma	China	2017-2020	Este estudo incluiu 1322 crianças: 645 rapazes com idades entre 8-9 anos e 677 raparigas com idades entre 7-8 anos	Os perfis antropométricos, incluindo IMC, circunferência da cintura e indicadores de composição corporal, foram utilizados para determinar o estado de adiposidade. O desenvolvimento pubertário foi avaliado através de inspeção clínica e palpação utilizando o mapa de classificação de Tanner e o orquímetro de Prader. Informações sobre covariáveis foram obtidas através de questionários.	O risco de PPC aumenta: 1,2-1,4 vezes para os rapazes e 1,4-1,5 vezes para as raparigas por cada aumento unitário dos Zscores para o IMC (RR: 0,6; 95% CI, 0,4-0,8). As raparigas obesas revelaram ter 170% de risco aumentado para desenvolver PPC - (RR: 2,7; 95% CI, 1,3-5,6). Para os rapazes obesos o risco de desenvolver PPC aumenta 70% - (RR: 1,7; 95% CI, 1,1-2,6).	A obesidade é um fator de risco para o desenvolvimento de PPC, tanto para rapazes, como para raparigas
Associations Between Childhood Obesity and Pubertal Timing Stratified by Sex and Race/Ethnicity (18)	Sara Aghaee, Julianna Deardorff, Charles P. Quesenberry, Jr., Louise C. Greenspan, Lawrence H. Kushi, and Ai Kubo	EUA	2021	Este estudo incluiu 129,824 crianças nascidas no Hospital Kaiser Permanente Northern California entre 2003 e 2011.	Foram utilizados modelos de regressão de Weibull para explorar as associações entre a obesidade infantil e o início da telarca em raparigas, o início da gonadarca em rapazes e o início da pubarca em ambos os sexos. Estes dados foram ajustados para covariáveis importantes.	Os rapazes com obesidade severa tiveram o maior risco de gonadarca precoce (hazard ratio = 1,23, 95% confidence limit: 1,15, 1,32) e pubarca (hazard ratio = 1,44, 95% confidence limit: 1,34, 1,55), enquanto os rapazes com baixo peso tiveram a puberdade retardada em comparação com os pares com o IMC normal. Uma relação dose-resposta semelhante foi observada nas raparigas.	A obesidade infantil está associada a uma puberdade mais precoce tanto em rapazes como em raparigas, e a magnitude das associações pode variar por raça/etnia.
Body mass index growth trajectories, early pubertal maturation, and short stature (6)	Hsien-Yu Fan, Yungling L. Lee, Rong-Hong Hsieh, Chen Yang and Yang-Ching Chen	Taiwan	2020	O estudo incluiu 3.109 crianças (50,4% rapazes) com dados disponíveis sobre o IMC (quando tinham idades de 6 a 11 anos) e estádios pubertários (quando tinham idades de 11, 12 e 18 anos).	Os resultados sobre a puberdade foram avaliados aos 11, 12 e 18 anos de idade, utilizando o estádio pubertário específico do sexo derivado do composto de Tanner para obter os estádios pubertários. Os pesos e alturas corporais entre os 10-12 anos foram medidos anualmente.	Os rapazes (OR = 1,06, IC 95%: 1,02-1,11) e as raparigas (OR = 1,10, IC 95%: 1,07-1,14) na classe do excesso de peso/obesidade apresentaram o maior risco de maturação pubertária precoce. O risco de mudança precoce na voz nos rapazes (OR = 1,04, IC 95%: 1,01-1,07) e o risco de menarca precoce nas raparigas (OR = 1,23, IC 95%: 1,17-1,30) foram também mais altos na classe do excesso de peso/obesidade do que nas outras classes.	A partir dos resultados concluiu-se que as crianças com excesso de peso/obesidade crónica apresentaram o maior risco de maturação pubertária precoce.
Obesity is a risk factor for central precocious puberty: a case-control study (11)	Gaiyan Liu, Jinxin Guo, Xuejing Zhang, Yu Lu, Junjie Miao and Hongmei Xue	China	2018-2021	Foram selecionadas 846 crianças com PPC e foram selecionadas aleatoriamente 1650 crianças saudáveis como grupo de controlo	Os critérios para o diagnóstico de PPC foram baseados nas diretrizes formuladas pelo Ministério da Saúde da República Popular da China em 2011 e na Associação Médica Chinesa em 2015. As medidas antropométricas foram rotineiramente realizadas de acordo com procedimentos padrão por um médico em cada visita ambulatória, com os sujeitos vestidos levemente e descalços e o IMC foi calculado com base nestas medições.	O excesso de peso e a obesidade revelaram estar associados a maiores taxas de PPC entre as raparigas (excesso de peso: OR (95%CI): 1,92 (1,16, 3,24), p=0,02. Para os rapazes foi comprovada uma associação entre a obesidade e o maior risco de desenvolver PPC (aOR (95%CI): 1,68 (1,09, 3,75), p=0,03). Em relação ao excesso de peso nos rapazes, os valores obtidos não foram estatisticamente significativos (p=0,09).	O excesso de peso e a obesidade prolongados na infância podem ser fatores de risco para PPC, especialmente em raparigas.
Obesity Is Associated with Earlier Pubertal Onset in Boys (32)	Alexander S. Busch, Brigitte Højgaard, Casper P. Hagen and Grete Teilmann	Dinamarca	2009-2017	Um total de 218 rapazes obesos, com uma idade média de 10,8 anos (intervalo de 4,2 a 17,0), foram recrutados. Como controlo, foram incluídos 660 rapazes saudáveis.	A avaliação clínica do desenvolvimento pubertário segundo o estádio de Tanner, incluindo o volume testicular usando um orquímetro de Prader, foi realizada por médicos treinados.	O volume testicular ≥ 4 mL ocorreu significativamente mais cedo em rapazes obesos em comparação com os controlos ($-2SD < Z_{BMI} < +2SD$) (p = 0,01)	Foi demonstrado que o aumento do volume testicular em rapazes obesos ocorre significativamente mais cedo em comparação com uma cohort de referência de peso normal baseada na população.
The critical BMI hypothesis for puberty initiation and the gender prevalence difference: Evidence from an epidemiological survey in Beijing, China (7)	Meijuan Liu, Bingyan Cao, Qipeng Luo, Qiao Wang, Min Liu, Xuejun Liang, Di Wu, Wenjing Li, Chang Su, Jijia Chen and Chunxiu Gong	China	2022	Foram incluídas 7590 crianças chinesas (3591 raparigas e 3999 rapazes) com idades entre 6 e 11 anos.	As categorias de IMC foram definidas pelas Normas de Crescimento Infantil da OMS e a obesidade central foi definida por pontos de corte específicos de relação cintura-altura por sexo ($\geq 0,46$ para raparigas, $\geq 0,48$ para rapazes). O desenvolvimento sexual foi avaliado usando os critérios de Tanner.	A prevalência de estágios de Tanner $\geq II$ no grupo de obesidade central foi maior do que no grupo de peso normal em ambos os sexos. Em ambos os sexos, a prevalência de puberdade precoce no grupo de excesso de peso/obesidade foi maior do que no grupo de controlo (raparigas: 11,01% vs. 4,49%; rapazes: 1,31% vs. 0,64%) (p value < 0,05)	Concluiu-se que a puberdade precoce estava correlacionada com um IMC elevado, e ainda que, os rapazes apresentaram um limiar de IMC mais elevado para o desenvolvimento da puberdade do que as raparigas.

Tabela 1- Estudos que relacionam o excesso de peso e a obesidade infantil com a PPC

3.5. Vias Metabólicas e Moleculares que relacionam a PPC com a Obesidade Infantil

Para investigar a relação da obesidade com a PPC estudaram-se diversas proteínas, vias e hormonas que estão ligadas, tanto ao estado metabólico, como à puberdade, e que constituem hipóteses para explicar esta relação. Tais como:

3.5.1. Leptina

A leptina foi a primeira citocina adiposa identificada, sendo uma hormona peptídica secretada pelos adipócitos. O seu nível está diretamente ligado à quantidade de reservas de gordura corporal, funcionando como um fator de saciedade, proporcional às reservas de energia. A leptina atravessa a barreira hematoencefálica e atua em neurónios do hipotálamo, hipófise anterior e gónadas, sendo um indicador sensível do estado metabólico e transmitindo sinais para o centro de controlo hipotalâmico (8,10).

Esta hormona foi um dos primeiros fatores a conectar o metabolismo ao eixo reprodutivo e atua como um sinal metabólico permissivo para o sistema reprodutivo, fornecendo informações sobre as reservas de energia para vários sistemas corporais (8). O seu nível circulante é crucial no início da puberdade, equilíbrio calórico e fertilidade, tendo sido relatado que a leptina pode também ser considerada um regulador positivo do sistema kisspeptina (2).

A leptina age indiretamente nos neurónios de kisspeptina para controlar a expressão de Kiss1, que é essencial na regulação da GnRh (34). Estudos indicam que, na presença de uma deficiência de leptina a expressão do Kiss1 hipotalâmico diminui, enquanto que a administração exógena de leptina aumenta o Kiss1 em modelos animais com deficiência da mesma. (35)

A obesidade está correlacionada com níveis elevados de leptina (28). Crianças obesas apresentam níveis mais elevados desta hormona, o que pode acelerar o início da puberdade através da ativação neuroendócrina e estimulação da síntese de androgénios adrenais (36).

A resistência à leptina é caracterizada pela falta de resposta ao sinal desta hormona, com concentrações elevadas de leptina sem supressão esperada da ingestão de alimentos e aumento do gasto energético (10). Esta resistência pode surgir em indivíduos obesos e pode afetar a regulação do Kiss1 e a modulação da secreção de kisspeptina, contribuindo para o desenvolvimento de PPC (10).

Investigações clínicas relatam que os níveis séricos de leptina são significativamente mais elevados em crianças com PPC do que nos controlos (37,38).

3.5.2. Grelina

A grelina, que é um péptido predominantemente secretado pelas células *épsilon* do estômago, tem sido postulada como um sinal periférico de insuficiência de energia, atuando como um potente orexígeno. A grelina tem ações diretas no cérebro e na hipófise, onde tem um efeito inibitório na pulsatilidade das gonadotrofinas e diminui a responsividade do LH ao GnRh (8).

Tanto em ratos quanto em humanos, o aumento do apetite está correlacionado com níveis elevados de grelina circulante. A grelina atua diretamente no eixo HHG, estimulando a síntese e secreção da hormona adrenocorticotrópica (ACTH) na hipófise anterior, ou elevando indiretamente a ACTH através da estimulação parácrina da síntese e secreção da hormona libertadora de corticotropina hipotalâmica (CRH). Relata-se que a grelina plasmática está negativamente correlacionada com o IMC e a percentagem de gordura corporal, logo os níveis circulantes de grelina estão diminuídos na obesidade humana, o que leva a uma diminuição do efeito inibitório na pulsatilidade da libertação do GnRh o que estimula, por sua vez, a libertação de gonadotrofinas e conseqüentemente pode levar à PPC (10).

3.5.3. Insulina

A insulina é uma hormona pancreática, sendo secretada em resposta ao aumento da concentração de glicose no sangue, para promover a sua entrada nas células. A redução da sensibilidade das células à insulina é denominada resistência à insulina, que frequentemente ocorre na obesidade e na diabetes *mellitus* tipo 2. A captação ineficiente de glicose em condições de resistência à insulina provoca hiperglicemia, o que estimula, ainda mais, a secreção de insulina, como mecanismo de compensação. A hiperglicemia contínua e a resistência à insulina na obesidade têm demonstrado ações estimulantes ou permissivas no eixo HHG (10).

O excesso de adiposidade, um grande contributo para a obesidade, conduz a hiperinsulinemia compensatória. Esta resulta em concentrações mais baixas da globulina de ligação às hormonas sexuais (SHBG), no fígado e, conseqüentemente pode levar ao aumento da biodisponibilidade dos esteroides sexuais e um início mais precoce e um ritmo alterado da puberdade (2,39).

Estudos sugeriram que a insulina atua no eixo HHG a nível do hipotálamo para modular direta ou indiretamente a secreção de GnRh (possivelmente através da kisspeptina), bem como a nível da gonadotrofina pituitária. A insulina é ainda, um importante regulador da produção de leptina. Sendo assim, alguns dos efeitos positivos da insulina no sistema reprodutivo podem derivar da sua capacidade de estimular a secreção de leptina (8). Deste modo, o aumento das concentrações de insulina, o que ocorre na obesidade, pode contribuir para o desenvolvimento de PPC.

3.5.4. IGF-1

O fator de crescimento semelhante à insulina 1 (IGF-1), foi estudado, tendo-se descoberto que se correlaciona positivamente com os níveis de testosterona e a progressão da maturação sexual (18).

Num estudo transversal que incluiu 79 raparigas com PPC e 37 raparigas com telarca prematura, percebeu-se que os níveis séricos de IGF-1 e da proteína de ligação 3 do fator de crescimento semelhante à insulina são significativamente mais elevados nas raparigas com PPC, em comparação com o grupo de controlo (40).

Adicionalmente, um estudo revelou ainda, que dietas de elevado consumo calórico levam à ativação de IGF-1, resultando em superprodução de androgénios adrenais e aumento da conversão de androgénios em estrogénios. O mesmo estudo revelou também, que o aumento rápido na concentração de insulina em dietas de alto índice glicémico leva a um consequente aumento de IGF-1, resultando num aumento da disponibilidade de hormonas sexuais (2).

Assim, a evidência sugere que concentrações elevadas de IGF-1 podem influenciar o momento e o ritmo do desenvolvimento pubertário, estando associado a PPC (18).

3.5.5. Ceramidas

As ceramidas, uma extensa família de moléculas sinalizadoras lipídicas com papéis metabólicos proeminentes, estão envolvidas numa ampla gama de processos biológicos, incluindo o crescimento celular, diferenciação e apoptose. Estudos recentes, têm mostrado papéis relevantes para as ceramidas, como mediadores de diferentes distúrbios metabólicos e transmissores das ações centrais da leptina e da grelina, duas hormonas-chave na regulação do metabolismo e no início da puberdade (41).

Os níveis hipotalâmicos de ceramidas aumentam significativamente em ratos fêmeas, que foram sobrealimentadas precocemente e que apresentam um início avançado da puberdade, e o aumento farmacológico da síntese central de ceramidas em animais magros imita a precocidade pubertária causada pela obesidade (42).

A obesidade de início precoce aumenta a síntese de ceramida no hipotálamo, o que acelera a maturação do sistema noradrenérgico ovariano. Adicionalmente, dados revelam uma nova via alternativa, envolvendo a síntese de ceramidas de novo no núcleo paraventricular hipotalâmico e inervação simpática ovárica, como um determinante importante para a PP induzida pela obesidade (42).

3.5.6. Kisspeptinas

O gene Kiss1, localizado no cromossoma 1q32 e composto por quatro exões, é responsável pela codificação das kisspeptinas. Neurónios secretores de Kiss1 estão predominantemente presentes na área pré-ótica e no núcleo arqueado do hipotálamo. Essas kisspeptinas são secretadas nos núcleos hipotalâmicos através de neurónios que também secretam neurocinina B e dinorfina (43).

A kisspeptina e seu receptor Kiss1R controlam a secreção de GnRh. Durante a puberdade, a ação coordenada da neurocinina B (estimulante) e dinorfina (inibitória) facilita a libertação pulsátil de kisspeptina, refletida pelos pulsos de GnRh e do LH (44).

A kisspeptina, em diversos estudos, provou estimular a secreção de gonadotrofinas em vários mamíferos, incluindo humanos, e o efeito estimulante da kisspeptina na secreção de gonadotrofinas, foi bloqueado por antagonistas de GnRh em modelos de roedores. Estes estudos indicam um papel fisiológico da kisspeptina como um potente estimulante da secreção de GnRh no hipotálamo (34).

Mutações inativadoras nos genes Kiss1 podem levar à ausência de puberdade (12). Uma mutação não constitutivamente ativadora no Kiss1R foi identificada como a primeira causa genética de PPC (8).

Estudos indicam também que a administração exógena de kisspeptina aumenta as concentrações de LH no plasma em homens saudáveis, e nas mulheres, também induz a libertação de LH, variando a resposta ao longo do ciclo menstrual (8).

Esta proteína é crucial na regulação da puberdade e exerce controlo sobre os neurónios de GnRh. A expressão de mRNA do sistema Kiss1 nos ovários está relacionada com os níveis séricos de LH. O sistema Kiss1 é sensível às condições metabólicas e desempenha um papel fundamental na regulação da puberdade, servindo como um ponto de conexão entre o metabolismo e a puberdade (38).

Estudos anteriores sobre as relações entre as kisspeptinas e a homeostase metabólica mostraram a supressão do sistema Kiss1 em estados de desequilíbrio energético negativo. Mais recentemente, a kisspeptina emergiu como um meio de regulação metabólica sendo influenciada pelo IMC e pelos níveis de leptina. A obesidade infantil está associada a um sistema Kiss1 ativo, e há evidências de que a expressão de Kiss1 é regulada por sinais nutricionais e metabólicos (38).

3.5.7. Taquicininas- Neurocinina B

A neurocinina B (NKB), faz parte de uma família de peptídeos, as taquicininas. A NKB é considerada um fator importante para o início da puberdade humana. Foram identificadas mutações de perda de função homozigótica nos genes que codificam o recetor da NKB e a NKB, em crianças com hipogonadismo hipogonadotrófico, fornecendo evidências convincentes de que o sistema da NKB é necessário para a ativação do eixo HHG na puberdade (8).

A NKB, é expressa juntamente com a kisspeptina no núcleo arqueado e sincroniza a secreção pulsátil de kisspeptina. Os neurónios de NKB, transmitem um efeito estimulante através da libertação de kisspeptina para neurónios de GnRh, que expressam recetores tanto para kisspeptina quanto para NKB. Acredita-se que os neurónios de kisspeptina/NKB sejam o principal local da ação de feedback negativo do estradiol e da progesterona na secreção de GnRh, e são sensíveis a condições de desequilíbrio energético. Existem evidências de como condições de excesso calórico levam a um aumento da expressão de kisspeptina/NKB (38).

3.5.8. Sinalização AMPK

A proteína cinase ativada por adenosina monofosfato (AMPK) é um sensor nutricional fundamental, que é essencial para a homeostase energética celular, e a alteração da relação AMP/ATP celular determina o estado da AMPK. Quando os níveis de glicose diminuem durante o déficit energético, o aumento na relação AMP/ATP induz a ativação da AMPK por meio de fosforilação, o que, por sua vez, aumenta a translocação dos transportadores de glicose para a membrana celular, ativa processos catalíticos e retarda o anabolismo, na tentativa de repor os níveis de ATP. Um fornecimento excessivo de energia, incluindo o que acontece na obesidade infantil, inibirá a atividade do AMPK (10).

A AMPK está amplamente expressa em órgãos metabólicos e está presente, em níveis elevados, no hipotálamo, estando envolvida em diversas vias que determinam a regulação da ingestão alimentar e do gasto energético. Mais importante ainda, a via da AMPK está presente nos neurónios kiss1, servindo assim como sensor, do estado nutricional do organismo para regular a função reprodutiva e é provável que a AMPK cerebral esteja envolvida no estado metabólico/nutricional e o início da puberdade na obesidade (45).

Foi descoberto que a AMPK inibe o gene Kiss1, suprimindo assim a função dos neurónios de GnRh. Por outro lado, a obesidade infantil inibe a atividade da AMPK, o que poderá aliviar a supressão do gene Kiss1 e contribuir para o desenvolvimento da PPC (44,46).

Adicionalmente, a AMPK fosforilada pode induzir alterações na metilação do DNA e acetilação das histonas em resposta aos níveis de glicose. Este processo é considerado o principal

mecanismo pelo qual o desequilíbrio energético perturbado durante períodos críticos de desenvolvimento pode levar ao desenvolvimento de condições metabólicas e reprodutivas, dependendo dos neurónios e genes afetados, incluindo o Kiss1 (45).

3.5.9. Sinalização mTOR

A proteína alvo da rapamicina em mamíferos (mTOR) é uma proteína quinase atípica que foi conservada ao longo da evolução. A mTOR pode integrar múltiplos sinais intracelulares, como nutrição, energia e fatores de crescimento, e está envolvida nos processos de regulação da transcrição e tradução (10).

Em condições metabólicas normais, a ativação do alvo da mTOR, permite um aumento na expressão do Kiss1 e a progressão normal da puberdade. A ativação precoce da via PI3K/Akt/mTOR no hipotálamo está associada ao aumento da libertação de GnRh e ao acontecimento de PPC, enquanto a inibição da mTOR no hipotálamo pode bloquear a ativação de Kiss1 e GnRh (47). A concentração central de kisspeptina também afeta a via mTOR, sendo relatado que a Kisspeptina 10 mantém a ativação da sinalização da mTOR (48).

Os níveis circulantes de glicose e aminoácidos podem induzir, através da mTOR, uma resposta direta nos neurónios, que integram o metabolismo celular e o estado metabólico de todo o organismo. Assim, em condições de aumento dos níveis de glicose e aminoácidos, típico de dietas hipercalóricas, há uma ativação precoce da via mTOR. Consequentemente, que por sua vez permite um aumento da expressão do Kiss1, que posteriormente leva a ativação precoce do eixo HHG (45).

Assim como a via do AMPK, a via mTOR não só controla a ingestão de alimentos e o gasto energético a nível hipotalâmico, mas também a função reprodutiva (45).

3.5.10. Outras causas metabólicas de PPC induzida pela obesidade

A obesidade pode antecipar o início da puberdade através de vários mecanismos. O tecido adiposo produz adipocitocinas que influenciam o momento da puberdade. Os efeitos endócrinos e metabólicos associados à obesidade também podem adiantar o início da puberdade, aumentando os níveis de esteroides sexuais biodisponíveis. O aumento da massa gorda pode resultar num aumento da atividade da aromatase no tecido adiposo o que leva a um aumento na conversão de androgénios em estrogénio (14). O rápido ganho de peso na infância e a obesidade durante a puberdade têm sido associados a um aumento de androgénios adrenais. Além disso,

concentrações séricas elevadas de androgénios e insulina, associadas à obesidade, são consideradas fatores que podem antecipar a maturação sexual e a menarca (14).

Os rapazes com excesso de peso ou obesidade apresentam níveis significativamente mais altos de testosterona adrenal em comparação com rapazes com peso normal. É possível que estes níveis elevados possam estimular o crescimento testicular mais cedo em crianças com excesso de peso ou obesidade (18).

Estudos revelaram ainda, que o IMC está associado negativamente com a SHBG, e esta estava associada negativamente aos níveis circulantes de testosterona, estradiol e sulfato de dehidroepiandrosterona (32). Mecanismos endócrinos relacionados à adiposidade e inflamação crónica estão associados ao declínio pré-pubertário da globulina de ligação às hormonas sexuais e níveis mais baixos de SHBG podem levar a um desenvolvimento mais precoce da puberdade, por aumentarem a biodisponibilidade dos esteroides sexuais periféricos (36).

Uma dieta rica em gordura e/ou com índice glicémico elevado induz uma ativação prematura do eixo GnRh. Mecanismos potenciais mostram que a dieta mencionada induz uma inflamação de baixo grau no hipotálamo e que a subsequente ativação microglial medeia prostaglandinas e fatores neurotróficos para as células produtoras de GnRh, podendo conduzir assim a PPC. Além disso, esses estudos mostram que os ácidos gordos estimulam a secreção de *phoenixin*, um neuropeptído que também ativa os neurónios de GnRh. Portanto, a dieta induz a secreção de *phoenixin*, atuando nos neurónios GnRh e levando à subsequente ativação prematura do eixo HHG (49).

4. Discussão

Atualmente, é inegável que a PPC e a Obesidade Infantil são dois problemas prementes no que toca à Saúde Infantil. O aumento da incidência da PPC, juntamente com a tendência crescente para o aumento da prevalência do excesso de peso e obesidade infantil levou à colocação da hipótese da sua interação. Muitos estudos têm sido realizados de forma a esclarecer a possível relação entre elas, sendo que determinadas teorias têm cada vez mais evidência científica. No entanto, até à data, ainda não é possível clarificar todas as possíveis causas envolvidas.

Diversas proteínas, vias e hormonas que estão ligadas, tanto ao estado metabólico, como à puberdade, e que constituem hipóteses para explicar a relação entre a PPC e a obesidade infantil, foram abordadas nesta dissertação. Poder-se-ia questionar se há, de fato, uma conclusão definitiva sobre a via que explica a PPC induzida pela obesidade. No entanto, todas as abordagens mencionadas explicam essa interação, e muitas delas estão inter-relacionadas, não sendo mutuamente exclusivas. Estes resultados ilustram a complexidade intrínseca destes processos.

Com a leitura dos artigos foi notório que algumas das vias são abordadas com mais frequência do que as outras. É o caso da hormona leptina e do sistema Kiss1 no hipotálamo, que foram as hipóteses mais abordadas e discutidas e são também aquelas que interagem mais com as restantes e ainda, entre elas.

Ao longo da pesquisa efetuada para a realização da presente dissertação foram encontrados alguns problemas.

Um desafio significativo surgiu ao confrontar a disparidade entre o número de estudos realizados em animais, particularmente em ratos, em comparação com o número de pesquisas equivalentes em crianças. Essa discrepância levanta preocupações válidas sobre a aplicabilidade direta dos resultados obtidos em modelos animais para a compreensão dos processos em organismos humanos, especialmente em contexto infantil. A complexidade inerente à pesquisa em crianças, marcada por considerações éticas, contribui para essa disparidade. Desse modo, é premente perceber quais os obstáculos associados à investigação na população infantil, tendo em vista o almejo de soluções ou possibilidades para os contornar. Todavia, a disparidade verificada entre o número de estudos realizados em crianças quando comparados com aqueles realizados em animais, faz com que a transposição destes resultados para as crianças seja imperativamente interpretada com cautela. Assim, corrobora-se a necessidade de realizar mais estudos na população pediátrica de modo a validar estes dados com maior robustez. Para combater esta problemática priorizou-se os artigos e estudos feitos em crianças.

Adicionalmente durante a condução desta dissertação denotou-se uma marcante assimetria na quantidade de pesquisas dedicadas a rapazes em comparação com raparigas. Por se tratar de um

problema com uma prevalência significativamente maior em raparigas, há mais dados referentes às mesmas. No entanto, a sua prevalência no sexo masculino também está a subir e existem já estudos, realizados especificamente para os rapazes, alguns dos quais foram incluídos nesta dissertação. Compreender essas diferenças é crucial não apenas para a validade interna dos resultados, mas também para acautelar futuras pesquisas e intervenções. A urgência em abordar esta constatação destaca a necessidade de uma abordagem mais equitativa na pesquisa, garantindo uma representação mais precisa e completa para ambos os sexos.

5. Conclusão

A PPC e a obesidade infantil emergem como desafios de grande relevância na saúde pediátrica contemporânea, exigindo uma análise aprofundada das interações complexas entre essas duas condições. Como referido previamente, a evidência aponta para uma relação entre a PPC e a obesidade, revelando que a última pode influenciar, e potencialmente antecipar, o aparecimento da PPC. Os mecanismos fisiopatológicos desta relação são multifatoriais e envolvem, entre outros, a influência de adipocitocinas, hormonas sexuais e fatores de crescimento.

É particularmente notável que a obesidade infantil, por meio de diversos mecanismos, possa contribuir para o desencadeamento da PPC. O excesso de tecido adiposo pode alterar a produção e metabolismo de hormonas sexuais, desempenhando assim um papel crítico na ativação precoce do eixo HHG. Além disso, as adipocitocinas secretadas pelo tecido adiposo, como a leptina, podem modular a puberdade por meio da sua influência no eixo hipotalâmico. A compreensão destes mecanismos fornece uma base essencial para o desenvolvimento de estratégias de prevenção e intervenção.

A aposta na prevenção da obesidade infantil possibilita a minimização dos seus efeitos adversos, incluindo a PPC, a qual tem, também, consequências negativas para a saúde infantil e adulta. Ao investir na promoção de hábitos saudáveis desde a infância, não apenas se combate a obesidade infantil, mas também se trabalha ativamente para conter o aumento da incidência da PPC, contribuindo para a construção de uma base sólida para a saúde futura das gerações.

Perante tal complexidade, torna-se imperativo direcionar esforços substanciais para a compreensão mais aprofundada da interação entre a PPC e a obesidade infantil. Deste modo, como referências para o futuro, destaca-se a necessidade da realização de mais estudos, que podem ser conduzidos com métodos nada ou muito pouco invasivos, em crianças de ambos os sexos.

6. Bibliografia

1. Justyna W. Genetic etiologies of central precocious puberty and the role of imprinted genes. *Physiol Behav.* 2017;176(5):139–48; Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32698138/>
2. Calcaterra V, Verduci E, Magenes VC, Chiara Pascuzzi M, Rossi V, Sangiorgio A, et al. The Role of Pediatric Nutrition as a Modifiable Risk Factor for Precocious Puberty. 2021; Available from: <https://doi.org/10.3390/life11121353>
3. Breehl L, Caban O. Physiology, Puberty. *StatPearls.* 2023 Mar 27; Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK534827/>
4. Hong YH, Woo YJ, Lee JH, Shin YL, Lim HS. Association between dietary habits and parental health with obesity among children with precocious puberty. *Children.* 2020;7(11); Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33171583/>
5. Sultan C, Gaspari L, Maimoun L, Kalfa N, Paris F. Disorders of puberty. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol.* 2018;48:62–89. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.bpobgyn.2017.11.004>
6. Fan HY, Lee YL, Hsieh RH, Yang C, Chen YC. Body mass index growth trajectories, early pubertal maturation, and short stature. *Pediatr Res.* 2020;88(1):117–24. Available from: <http://dx.doi.org/10.1038/s41390-019-0690-3>
7. Liu M, Cao B, Luo Q, Wang Q, Liu M, Liang X, et al. The critical BMI hypothesis for puberty initiation and the gender prevalence difference: Evidence from an epidemiological survey in Beijing, China. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2022;13(October):1–10. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36387887/>
8. Abreu AP, Kaiser UB. Pubertal development and regulation. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2016;4(3):254–64. Available from: [http://dx.doi.org/10.1016/S2213-8587\(15\)00418-0](http://dx.doi.org/10.1016/S2213-8587(15)00418-0)
9. Latronico AC, Brito VN, Carel JC. Causes, diagnosis, and treatment of central precocious puberty. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2016 Mar 1;4(3):265–74. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26852255/>
10. Shi L, Jiang Z, Zhang L. Childhood obesity and central precocious puberty. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2022;13(November):1–9. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC9716129/>
11. Liu G, Guo J, Zhang X, Lu Y, Miao J, Xue H. Obesity is a risk factor for central precocious puberty: a case-control study. *BMC Pediatr.* 2021;21(1):1–8; Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34784914/>
12. Farello G, Altieri C, Cutini M, Pozzobon G, Verrotti A. Review of the literature on current changes in the timing of pubertal development and the incomplete forms of early puberty. *Front Pediatr.* 2019;7(MAR):1–7; Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31139600/>
13. Hoffman BL, Schorge JO, Halvorson LM, Hamid CA, Corton MM SJ. Pediatric and Adolescent Gynecology. In: *Williams Gynecology, 4e.* 2020. Available from: <https://accessmedicine.mhmedical.com/content.aspx?sectionid=218609057&bookid=2658#218609159>

14. Juul F, Chang VW, Brar P, Parekh N. Birth weight, early life weight gain and age at menarche: a systematic review of longitudinal studies. *Obesity Reviews*. 2017;18(11):1272–88. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28872224/>
15. Elchuri S V., Momen JJ. Disorders of Pubertal Onset. *Prim Car*. 2020 Jun 1;47(2):189–216. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32423709/>
16. Dearnorff J, Fyfe M, Ekwaru JP, Kushi LH, Greenspan LC, Yen IH. Does neighborhood environment influence girls' pubertal onset? findings from a cohort study. *BMC Pediatr*. 2012;12. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22414266/>
17. Yanhui L, Tao M, Ying M, Gao D, Chen L, Chen M, et al. Adiposity Status, Trajectories, and Earlier Puberty Onset: Results From a Longitudinal Cohort Study. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*. 2022;107(9):2462–72. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35779008/>
18. Aghaee S, Dearnorff J, Quesenberry CP, Greenspan LC, Kushi LH, Kubo A. Associations Between Childhood Obesity and Pubertal Timing Stratified by Sex and Race/Ethnicity. *Am J Epidemiol*. 2022;191(12):2026–36. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35998084/>
19. Romão G. Tratado de Pediatria. In: *Tratado de Pediatria*. 2017. p. 860–5.
20. Tenedero CB, Oei K, Palmert MR. An Approach to the Evaluation and Management of the Obese Child with Early Puberty. *J Endocr Soc*. 2022;6(1):1–11. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34909516/>
21. Cheuiche AV, da Silveira LG, de Paula LCP, Lucena IRS, Silveiro SP. Diagnosis and management of precocious sexual maturation: an updated review. *Eur J Pediatr*. 2021;180(10):3073–87. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33745030/>
22. Kaplowitz P, Bloch C. Evaluation and referral of children with signs of early puberty. *Pediatrics*. 2016;137(1):1–6. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26668298/>
23. Krishna KB, Fuqua JS, Rogol AD, Klein KO, Popovic J, Houk CP, et al. Use of Gonadotropin-Releasing Hormone Analogs in Children: Update by an International Consortium. *Horm Res Paediatr*. 2019 Oct 1; 91(6):357–72. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31319416/>
24. Fava D, Calandrino A, Calevo MG, Allegri AEM, Napoli F, Gastaldi R, et al. Clinical, Endocrine and Neuroimaging Findings in Girls With Central Precocious Puberty. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*. 2022;107(10):E4132–43. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35881919/>
25. Izzuddin MA, Rifas-Shiman SL, Xun Zhang, Seungmi Yang, Switkowski K, Abby F Fleisch. Body Mass Index and its Association with Linear Growth and Pubertal Development. *Physiol Behav*. 2017;176(3):139–48. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6756952/>
26. Sarni ROS, Kochi C, Suano-Souza FI. Childhood obesity: an ecological perspective. *J Pediatr (Rio J)*. 2022;98:S38–46. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.jped.2021.10.002>
27. Onis M. World Health Organization Reference Curves. The first free and most advanced reference eBook on childhood and adolescent obesity. 2014. Available from:

28. Tingting Y, Ying Y, Xiaoqing L, Peng X, Xiaodan Y, Chen Y, et al. Effects of childhood obesity and related genetic factors on precocious puberty: protocol for a multi-center prospective cohort study. *BMC Pediatr.* 2022;22(1):1–8. Available from: <https://doi.org/10.1186/s12887-022-03350-x>
29. Chung ST, Krenek A, Magge SN. Childhood Obesity and Cardiovascular Disease Risk. *Curr Atheroscler Rep .* 2023;25(7):405–15. Available from: <https://doi.org/10.1007/s11883-023-01111-4>
30. Sahoo K, Sahoo B, Choudhury A, Sofi N, Kumar R, Bhadoria A. Childhood obesity: causes and consequences. *J Family Med Prim Care.* 2015;4(2):187. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25949965/>
31. Al-Agha A, Mabkhoot Y, Bahwirith A, Mohammed A, Ragbi R, Allhabi E, et al. Various Causative Factors and Associated Complications of Childhood Obesity in Jeddah, Western Region, Saudi Arabia. *Ann Afr Med.* 2020 Jan 1;19(1):15. Available from: </pmc/articles/PMC7189888/>
32. Busch AS, Højgaard B, Hagen CP, Teilmann G. Obesity is associated with earlier pubertal onset in boys. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism.* 2020;105(4):E1667–72. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31761939/>
33. Akemi L, Takahashi R, Winter F, Benedet J, De F. Influence of sexual maturation status on the relationship between body adiposity indicators and age : a cross - sectional study. *BMC Res Notes.* 2019;1–8. Available from: <https://doi.org/10.1186/s13104-019-4095-5>
34. Uenoyama Y, Inoue N, Nakamura S, Tsukamura H. Central mechanism controlling pubertal onset in mammals: A triggering role of kisspeptin. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2019;10(MAY). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31164866/>
35. Manfredi-Lozano M, Roa J, Tena-Sempere M. Connecting metabolism and gonadal function: Novel central neuropeptide pathways involved in the metabolic control of puberty and fertility. *Front Neuroendocrinol.* 2018 Jan 1;48:37–49. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28754629/>
36. Wood PL, Bauman D. Gynaecological issues affecting the obese adolescent. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol.* 2015;29(4):453–65. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.bpobgyn.2014.10.015>
37. Zurita-Cruz JN, Villasís-Keever MA, Manuel-Apolinar L, Damasio-Santana L, Gutierrez-Gonzalez A, Wakida-Kusunoki G, et al. Altered cardiometabolic profile in girls with central precocious puberty and adipokines: A propensity score matching analysis. *Cytokine.* 2021 Dec 1;148. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34334260/>
38. Kang MJ, Oh YJ, Shim YS, Baek JW, Yang S, Hwang IT. The usefulness of circulating levels of leptin, kisspeptin, and neurokinin B in obese girls with precocious puberty. *Gynecological Endocrinology.* 2018;34(7):627–30. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29303010/>
39. Wang M, Zhang Y, Miller D, Rehman NO, Cheng X, Yeo JY, et al. Microbial Reconstitution Reverses Early Female Puberty Induced by Maternal High-fat Diet during Lactation. *Endocrinology (United States).* 2020;161(2):1–11. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31912132/>

40. Ouyang L, Yang F. Combined diagnostic value of insulin-like growth factor-1, insulin-like growth factor binding protein-3, and baseline luteinizing hormone levels for central precocious puberty in girls. *J Pediatr Endocrinol Metab.* 2022 Jul 1;35(7):874–9. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35635485/>
41. Chaurasia B, Summers SA. Ceramides - Lipotoxic Inducers of Metabolic Disorders. *Trends in Endocrinology and Metabolism.* 2015;26(10):538–50. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.tem.2015.07.006>
42. Heras V, Castellano JM, Fernandois D, Velasco I, Rodríguez-Vazquez E, Roa J, et al. Central Ceramide Signaling Mediates Obesity-Induced Precocious Puberty. *Cell Metab.* 2020 Dec 1;32(6):951-966.e8. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33080217/>
43. Meczekalski B, Niwczyk O, Bala G, Szeliga A. Stress, kisspeptin, and functional hypothalamic amenorrhea. *Curr Opin Pharmacol.* 2022;67(September 2022):102288. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.coph.2022.102288>
44. Roa J, Barroso A, Ruiz-Pino F, Vázquez MJ, Seoane-Collazo P, Martínez-Sánchez N, et al. Metabolic regulation of female puberty via hypothalamic AMPK-kisspeptin signaling. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2018 Nov 6;115(45):E10758–67. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30348767/>
45. Navarro VM. Metabolic regulation of kisspeptin — the link between energy balance and reproduction. 2022;16(8):407–20. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32427949/>
46. Vazquez MJ, Toro CA, Castellano JM, Ruiz-Pino F, Roa J, Beiroa D, et al. SIRT1 mediates obesity- and nutrient-dependent perturbation of pubertal timing by epigenetically controlling Kiss1 expression. *Nat Commun.* 2018 Dec 1;9(1). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30305620/>
47. Srivastava VK, Hiney JK, Dees WL. Manganese-Stimulated Kisspeptin Is Mediated by the IGF-1/Akt/Mammalian Target of Rapamycin Pathway in the Prepubertal Female Rat. *Endocrinology.* 2016 Aug 1;157(8):3233–41. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27309941/>
48. Shao P, Wang Y, Zhang M, Wen X, Zhang J, Xu Z, et al. The interference of DEHP in precocious puberty of females mediated by the hypothalamic IGF-1/PI3K/Akt/mTOR signaling pathway. *Ecotoxicol Environ Saf.* 2019 Oct 15;181:362–9. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31212184/>
49. Valsamakis G, Arapaki A, Balafoutas D, Charmandari E, Vlahos NF. Diet-induced hypothalamic inflammation, phoenixin, and subsequent precocious puberty. *Nutrients.* 2021;13(10):1–9. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34684462/>