



ESCOLA BAHIANA DE MEDICINA E SAÚDE PÚBLICA
CURSO DE MEDICINA

LIZ SZWARCWING BARROS

**IMPACTOS DA OBESIDADE E DO ESTILO DE VIDA NA PUBERDADE PRECOCE
FEMININA: UMA REVISÃO SISTEMÁTICA**

TRABALHO DE CONCLUSÃO DE CURSO

SALVADOR – BA

2024

LIZ SZWARCWING BARROS

**IMPACTOS DA OBESIDADE E DO ESTILO DE VIDA NA PUBERDADE PRECOCE
FEMININA: UMA REVISÃO SISTEMÁTICA**

Trabalho de conclusão de curso apresentado ao Curso de Graduação em Medicina da Escola Bahiana de Medicina e Saúde Pública como requisito parcial para aprovação no quarto ano.

Orientador(a): Profa. Dra. Márcia Sacramento Cunha Machado

SALVADOR

2024

Dedico esse trabalho de conclusão de curso ao meu pai, meu primeiro exemplo de médico e de uma medicina humana, com cuidado integral às vidas humanas.



AGRADECIMENTOS

Agradeço a Jesus por sua fidelidade e cuidado comigo em cada etapa. Agradeço por ser O principal na minha vida e por trazer direção e sentido a todo o resto. Toda glória seja dada a Ele.

Agradeço a meu pai André e a minha mãe Monica pela dedicação a mim, por me incentivarem e por lutarem para que eu possa estar vivendo hoje o que um dia era apenas um sonho. Agradeço ao meu irmão Lucca pela amizade e por dividir essa trajetória comigo e à minha irmã Milla, por ser minha companheira e inspiração constante ao amor às crianças.

Agradeço às minhas amigas que dividiram comigo esse caminho, compartilhando a faculdade e a vida. Ter vocês tão perto, sem dúvida, estará entre as maiores saudades desse tempo.

Agradeço à Escola Bahiana de Medicina e Saúde Pública e aos professores que me auxiliaram na construção desse trabalho. À minha orientadora, Profa. Dra. Márcia Sacramento Cunha Machado, pela inspiração, confiança e dedicação, e à minha tutora de Metodologia da Pesquisa, Profa. Alcina Andrade, por ser tão presente e atenciosa.

RESUMO

Introdução: Nos últimos anos, tem sido reportada associação entre obesidade e puberdade precoce feminina. Aspectos do estilo de vida na infância, como alimentação, amamentação e prática de exercícios físicos estão entre os fatores modificáveis de interesse para prevenção da puberdade precoce. **Objetivo:** A presente revisão tem por objetivo avaliar os impactos da obesidade e do estilo de vida na puberdade precoce feminina e os mecanismos envolvidos nessas associações. **Metodologia:** Foi realizada uma busca nas bases MEDLINE/PubMed, SciELO e Cochrane Library e foram elegíveis 13 artigos, caracterizados como estudos observacionais. A avaliação metodológica foi realizada através da iniciativa STROBE - *Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology*. **Resultados:** Os estudos apontaram o sobrepeso e a obesidade como fatores de risco para puberdade precoce, com a maior duração da obesidade e o ritmo acelerado de ganho de peso como fatores de risco adicionais. A amamentação foi apresentada como fator de proteção contra a puberdade precoce, com impacto tempo-dependente. O consumo de proteína animal e o de suplementos nutricionais foram fatores de risco para a puberdade precoce e o consumo de vegetais foi fator de proteção. Os consumos de flavanoides, soja e frutas apresentaram resultados conflitantes. A prática de exercícios físicos mostrou-se como fator de proteção contra a puberdade precoce. Ademais, a prática extenuante de atividade física na infância foi associada com idade tardia de menarca. **Conclusão:** Evidenciou-se, assim, a associação entre puberdade precoce feminina, obesidade e estilo de vida.

Palavras-chave: Puberdade precoce feminina. Obesidade infantil. Alimentação. Amamentação. Atividade física.

ABSTRACT

Introduction: In recent years, an association between obesity and female precocious puberty has been reported. Childhood lifestyle aspects, such as diet, breastfeeding, and physical exercise, are among the modifiable factors of interest for preventing precocious puberty. **Objective:** This review aims to evaluate the impacts of obesity and lifestyle on early female puberty and the mechanisms involved in these associations. **Methodology:** A search was conducted in the MEDLINE/ PubMed, SciELO, and Cochrane Library databases, and 13 articles, characterized as observational studies, were deemed eligible. The methodological evaluation was performed using the STROBE initiative - Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology. **Results:** The studies identified overweight and obesity as risk factors for precocious puberty, with longer duration of obesity and accelerated rate of weight gain as additional risk factors. Breastfeeding was presented as a protective factor against precocious puberty, in a time-dependent manner. The consumption of animal protein and nutritional supplements were risk factors for precocious puberty, while the intake of vegetables was protective factor. Flavonoids, soy and fruit consumption showed conflicting results. Physical exercise proved to be a protective factor against early puberty. Furthermore, strenuous physical activity during childhood was associated with a later age of menarche. **Conclusion:** The association between female precocious puberty, obesity, and lifestyle was thus evidenced.

Keywords: Precocious female puberty. Childhood obesity. Diet. Breastfeeding. Physical activity.

SUMÁRIO

1INTRODUÇÃO	7
2. OBJETIVOS.....	9
2.1 Objetivo primário	9
2.2 Objetivos secundários.....	9
3. REVISÃO DE LITERATURA.....	10
3.1 A puberdade fisiológica	10
3.2. Puberdade precoce	11
3.3. Obesidade e puberdade precoce	11
3.4. Alimentação e puberdade precoce.....	13
3.5. Atividade física e puberdade	14
4METODOLOGIA	16
4.1 Desenho de estudo	16
4.2 Estratégia de Busca	16
4.3 Critérios de inclusão e exclusão	16
4.4 Identificação e seleção de estudos	17
4.5 Extração de dados	17
4.6 Avaliação da qualidade metodológica dos estudos selecionados.....	17
4.7 Aspectos éticos	17
5RESULTADOS.....	18
5.1 Identificação e seleção dos estudos	18
.....	19
5.2 Avaliação da qualidade metodológica.....	20
5.3 Características dos estudos incluídos.....	20
5.4 A obesidade	24
5.5 A amamentação	26
5.6 A alimentação	28
5.7 A atividade física	31
6DISCUSSÃO	33
7CONCLUSÕES.....	41
REFERÊNCIAS.....	42
Apêndice 1.	47

ANEXOS	48
ANEXO A - Escala STROBE para avaliação de qualidade metodológica.....	48

1 INTRODUÇÃO

A puberdade é um período crucial no ciclo de vida de um indivíduo ¹, durante o qual ocorre o amadurecimento dos caracteres sexuais primários, surgimento dos caracteres sexuais secundários e o crescimento rápido ², além de transformações biopsicossociais. Em indivíduos do sexo feminino, o desenvolvimento de caracteres sexuais secundários antes de oito anos é definido como puberdade precoce, que pode ser central (PPC) ou periférica (PPP), de acordo com a ativação do eixo hipotálamo-hipofisário-ovariano ou não, respectivamente ³. Há uma tendência mundial de aumento da prevalência de puberdade precoce, com uma frequência cerca de 10 a 23 vezes maior em meninas do que em meninos ⁴, o que pode incorrer em diversos danos físicos e psicológicos ao indivíduo acometido ¹.

Nas últimas décadas, com a crescente prevalência de puberdade precoce e de obesidade, a relação entre essas duas condições de saúde passou a ser reportada ⁵. Em 2019, cerca de 38.3 milhões de crianças estavam acima do peso, com cerca de 41% delas residindo em países de renda média alta, como o Brasil ⁶. O estilo de vida sedentário, com consumo calórico aumentado e gasto energético reduzido configuram-se como principais causas de obesidade infantil. O aumento da massa de tecido adiposo que caracteriza a obesidade revela-se como um dos fatores de crescimento do risco de puberdade precoce. Diversos pesquisadores têm se dedicado a analisar os mecanismos envolvidos na ativação puberal pelos adipócitos, sendo a teoria mais plausível a do tecido adiposo como tecido endócrino, que secreta leptina, sinal aferente *upstream* para a neurosecreção de GnRH pelos neurônios hipotalâmicos ³.

O estilo de vida sedentário associado à obesidade envolve fatores relacionados à alimentação, incluindo o aleitamento materno ¹, e à realização de atividades físicas. Neste âmbito, a influência da dieta e dos nutrientes no desencadeamento da puberdade permanece inconsistente em muitos aspectos, com possível mediação da obesidade na associação. Quanto à realização de atividade física, estudos revelaram associação entre atividade física intensa e atraso na menarca, descrevendo uma relação que pode se dar de forma independente ou mediada pela composição corporal dos atletas ^{7,8}.

A puberdade precoce implica, notavelmente, na estatura final ⁹ e composição muscular do indivíduo, no acúmulo de gordura, em maior risco de eventos cardiovasculares, câncer de mama e transtornos de hiperatividade, além de implicações negativas na cognição, em aspectos psicológicos, comportamentais e até mesmo na redução da expectativa de vida ³. Assim, torna-se evidente a importância da compreensão dos impactos da obesidade e do estilo de vida na puberdade precoce feminina, no intuito de possibilitar a orientação de mudança no estilo de vida para a prevenção da puberdade precoce.

2. OBJETIVOS

2.1 Objetivo primário

Avaliar os impactos da obesidade e do estilo de vida na puberdade precoce feminina.

2.2 Objetivos secundários

- Avaliar associação entre obesidade e puberdade precoce;
- Avaliar associação entre o tempo de exposição ao sobrepeso/obesidade e puberdade precoce;
- Avaliar relação do índice de massa corporal (IMC) na infância com puberdade precoce;
- Relacionar amamentação com puberdade precoce;
- Identificar fatores alimentares associados à puberdade precoce;
- Avaliar o impacto da prática de atividade física na puberdade precoce.

3. REVISÃO DE LITERATURA

3.1 A puberdade fisiológica

A puberdade é um período crucial no ciclo de vida de um indivíduo ¹, durante a qual ocorre o amadurecimento dos caracteres sexuais primários (genitais e gonádicos), surgimento dos caracteres sexuais secundários (mamas, pelos pubianos e axilares) e o crescimento rápido ², além de transformações biopsicossociais. A reativação do eixo hipotálamo-hipofisário gonadal (HHG) consiste no principal evento neuroendócrino associado ao desencadeamento da puberdade ². A primeira ativação deste eixo corre a partir da vigésima semana de gestação, quando a unidade hipotálamo-hipófise fetal se torna completamente funcional. Nesse cenário, as concentrações das gonadotrofinas, hormônio folículo-estimulante (FHS) e hormônio luteinizante (LH), alcançam níveis semelhantes aos níveis adultos e os ovários do feto estão aptos a produzir hormônios esteroides, sendo o número de oócitos máximo. À medida que os níveis esteroidais da unidade fetoplacentária atingem níveis elevados, ocorre um mecanismo de retroalimentação negativa, acarretando em redução das gonadotrofinas. Com o nascimento, os níveis de estrogênio maternos diminuem no recém-nascido, resultando na liberação do retrocontrole negativo, o que leva a um conseqüente aumento nas concentrações de gonadotrofinas e funcionamento ovariano em níveis semelhantes aos puberais por meses ⁹.

Essa “minipuberdade”, é, geralmente, subclínica nos recém-nascidos e costuma persistir até os dois anos de idade. Posteriormente os níveis hormonais diminuem para os níveis pré-puberais, permanecendo, em condições normais, em “pausa juvenil” até cerca de oito anos de idade. Quando ocorre diminuição da sensibilidade ao mecanismo de retrocontrole negativo no hipotálamo-hipófise em relação aos hormônios sexuais, bem como a redução da influência dos centros inibitórios, há o início da puberdade. A liberação do hormônio liberador de gonadotrofina (GnRH) em padrões pulsáteis determina a secreção de LH e FSH pela adeno-hipófise. No início da puberdade, o LH é secretado em padrões pulsáteis durante o sono, e, posteriormente, com menor amplitude ao longo do dia. Na fase adulta os pulsos de LH ocorrem com intervalos de 1,5 a 2 horas, levando a picos de estradiol e à menarca.

No fim da puberdade ocorre a maturação do mecanismo de retrocontrole positivo do estradiol ao LH, determinando o início dos ciclos menstruais ovulatórios ⁹. O início da puberdade é determinado por inúmeros fatores que interagem entre si ¹, tendo sido propostos fatores genéticos, metabólicos, e ambientais, nutricionais e étnicos ^{10,8}.

3.2. Puberdade precoce

Um dos principais atores para o início da puberdade é a Kisspeptina (KP), família de neuropeptídeos que regula o eixo hipotalâmico-hipofisário-gonadal, aumentando a liberação de GnRH e, conseqüentemente, de gonadotrofinas ¹⁰. Indivíduos do sexo feminino possuem maior número de neurônios Kiss, secretores de kisspeptinas, no núcleo periventricular ventral anterior, tornando-os mais sensíveis aos efeitos de sinais metabólicos na regulação central do que os indivíduos do sexo masculino ³. Estudos encontraram níveis aumentados de KP em meninas com puberdade precoce central (PPC), quando comparados a controles saudáveis ¹⁰. Os referidos neurônios hipotalâmicos de kisspeptina têm sido postulados como eixo primordial na associação de metabolismo e puberdade ³.

Em meninas, a puberdade normalmente se inicia entre 8 e 13 anos de idade, durando em média 3 a 4 anos. O primeiro sinal da puberdade costuma ser a telarca (surgimento do broto mamário), seguida da pubarca (surgimento de pelos terminais) e, por último, a menarca (primeira menstruação). Em afrodescentes, a pubarca pode preceder a telarca. Quando o surgimento de sinais físicos de puberdade ocorre antes dos 8 anos de idade nas meninas, a puberdade é dita precoce. É observada uma tendência, desde o fim do século XIX, do processo puberal ocorrer em idades mais precoces, tendo alguns autores feito a associação com o aumento de peso corporal na população, e, principalmente, com a obesidade infantil ⁹.

3.3. Obesidade e puberdade precoce

O eixo hipotalâmico hipofisário gonadal é influenciado por alterações metabólicas que ocorrem na obesidade, através de citocinas metabólicas e hormônios e, tais quais a leptina e a insulina ³ e a aromatase P450 ¹¹. Nesse sentido, o sistema de neurônios Kiss1, sensível às condições metabólicas, está frequentemente ativo na obesidade infantil, atuando como integrador fundamental entre metabolismo e puberdade ³.

Em primeiro lugar, a leptina é um hormônio peptídico produto do gene da obesidade (*ob*) que é expresso pelos adipócitos na circulação e, devido ao aumento de tecido adiposo, está presente em maior concentração em indivíduos obesos. Em condições fisiológicas, exerce funções anorexigênicas e termogênicas, transportando sinais do estado metabólico corporal ao centro de controle hipotalâmico e garantindo a homeostase metabólica. A leptina tem interferência na expressão de neurônios Kiss1, sendo, assim, fator permissivo para a neurosecreção de GnRH durante a puberdade. Na obesidade ocorre o desenvolvimento de resistência à leptina, o que acarreta em alta concentração de leptina circulante e no sistema nervoso central, com deficiência no feedback negativo e estimulação persistentemente da expressão de Kiss1. Ocorre, então, um desbalanço na secreção de kisspeptina e, conseqüentemente, na secreção de GnRH ³.

Existem evidências de que a atividade modulatória da leptina sobre o início da puberdade tenha ação sinérgica com a da insulina pancreática. A insulina é secretada em resposta à hiperglicemia, promovendo a entrada de glicose nas células efetoras. Entretanto, na obesidade, frequentemente ocorre o desenvolvimento de resistência insulínica, levando à hiperglicemia e à conseqüente superprodução de insulina. Altos níveis de insulina estimulam a síntese de leptina e se associam a significativo aumento na secreção de LH. Assim, a secreção compensatória de insulina que ocorre na obesidade pode acelerar o início da puberdade pelo efeito permissivo no eixo hipotalâmico-hipofisário-gonadal ³.

Estudos apontam ainda o papel da Ceramida hipotalâmica, sugerindo que a sinalização das ceramidas tenha papel permissivo para a estimulação das kisspeptinas no início da puberdade, mas não influencie *per se* na expressão de RNAm dos neurônios Kiss1 ou nas secreções de GnRH e LH induzidas pelas kisspeptinas. Nesse sentido, a via alternativa proposta é a do controle neural da função ovariana, que parte do núcleo paraventricular do hipotálamo. Esse estímulo simpático tem função relacionada à maturação e função ovarianas, inclusive esteroidogênese e desenvolvimento folicular precoce, tendo as ceramidas papel modulador nessa via. Em experimentos com camundongos, a estimulação crônica da síntese de ceramidas resultou em puberdade precoce ¹².

3.4. Alimentação e puberdade precoce

O estado nutricional tem papel crucial na ativação puberal. Nesse sentido, diversos tipos alimentares têm demonstrado relação com a idade da menarca, mas, entretanto, isoladamente, nenhum influencia o início da puberdade de forma significativa. Um alto consumo de proteínas vegetais e fibras foi correlacionado com uma menarca mais tardia nas meninas, bem como uma dieta rica em fitoestrógenos, lignina e flavanol⁵, estes dois últimos de influência controversa¹, quando associados a um bom consumo de frutas e vegetais⁵.

No que diz respeito ao consumo de soja, sua relação com a puberdade precoce é controversa. Alguns isoflavanóides são conhecidos por atuar como disruptores endócrinos leves. Dependendo da concentração destes isoflavanóides, presentes em produtos contendo soja, como as fórmulas alimentares, estes podem induzir ou reprimir a expressão de GnRH^{1,8}.

Ademais, uma dieta rica em gordura tem relação com a puberdade precoce e os mecanismos envolvidos perpassam a ativação da secreção de GnRH. A dieta rica em gorduras causa inflamação hipotalâmica e ativação das células microgliais, que são sensíveis aos ácidos graxos. As células microgliais, então, se comunicam através das prostaglandinas, com as células de GnRH. Outro mecanismo consta da ativação da expressão gênica por ácidos graxos do neuropeptídeo Fênixin, que tem efeito estimulante direto nos folículos ovarianos e na indução da produção de estradiol. Outras vias de interferência da dieta rica em gorduras no desencadeamento de puberdade são a modificação da microbiota intestinal e a superexpressão do fator de transcrição p53, este último mediado pelo eixo Lin28/ let-7⁵.

Alta ingestão de proteínas durante a infância tem sido correlacionada com menor idade de menarca. O desencadeamento de puberdade, nesse caso, é mediado pela resistência insulínica induzida e pelo aumento nos níveis de fator de crescimento de insulina 1 (IGF1), que diminui o efeito inibitório exercido pela Dinorfina no GnRH. Estudos reportaram telarca e menarca precoces em meninas com maiores níveis de IGF1¹. O leite de vaca, por exemplo, com seu alto teor de proteína, cálcio e minerais, pode ser um gatilho para a maturação sexual durante os períodos de crescimento ativo, pelo estímulo à produção de IGF1⁸. Quanto à ingestão de carne vermelha, sua relação com a menarca precoce é controversa e não está relacionada com a secreção

de IGF1¹³. Enquanto certos estudos negam relação significativa¹, um estudo de coorte com meninas em idade escolar relatou que, comparando meninas com consumo de carne vermelha menor que quatro vezes por semana com as de consumo maior ou igual a 2 vezes por semana houve uma significativa precocidade na idade da menarca nestas últimas¹³. Por outro lado, foi percebida uma maior idade na menarca de meninas com maior consumo de peixes (atum e sardinha). Outros tipos de alimentos de origem animal não apresentaram associação significativa com a idade da menarca. Cabe destacar a relevância da idade de exposição à dieta para sua influência na puberdade, sendo que, quanto mais cedo a exposição, maior a interferência¹³.

Existem evidências de significativa associação entre amamentação e puberdade^{1, 8}. As fórmulas alimentares com excessiva quantidade de proteínas oferecidas em substituição à amamentação têm impacto no ganho de peso e na obesidade infantil⁸, além de resultar em maiores níveis de IGF1¹. Assim, um maior tempo de amamentação, em detrimento do fornecimento de fórmulas alimentares, seria um fator de prevenção à puberdade precoce⁸. Estudos revelaram que, para cada mês adicional de amamentação com leite materno, 0.31 meses eram postergados na idade da menarca¹. Entretanto, outros estudos recentes não encontraram associação direta entre consumo de leite, duração da amamentação e puberdade⁸.

3.5. Atividade física e puberdade

Diversos estudos têm reportado uma possível relação entre atividade física e idade de menarca⁸. A menarca é a ocorrência da primeira menstruação na mulher, sendo amplamente usada como medida para início da puberdade, já que é um claro e notável evento, geralmente bem lembrado pelas pacientes⁷. Meninas expostas a atividades físicas intensas e regulares na infância e adolescência tem atraso na menarca de forma bem documentada. Algumas atividades físicas, como o Ballet, combinado com deficiência nutricional, já teve atraso documentado de cerca de 1 ano na menarca em caucasianas⁸. Além disso, foi reportada uma significativa relação entre duração da atividade física e ocorrência da menarca. Tem sido proposto que o efeito da atividade física no desencadeamento de puberdade seja mediado pela composição corporal, e, especificamente, pelo tecido adiposo. Nesse sentido, a restrição nutricional é um possível confundidor encontrado em indivíduos atletas e não atletas, tendo em vista que a magreza pode conferir vantagens adicionais em diversos esportes⁷. Outros

resultados, no entanto, apontam na direção de um efeito da atividade física na menarca de forma independente da adiposidade corporal. Estudos adicionais ainda são necessários para evidenciar a magnitude e natureza no efeito das atividades físicas na menarca da população em geral, tendo em vista a baixa evidência demonstrada até o momento nas amostras populacionais em geral ⁷. Outra via que pode trazer uma possível explicação para relação entre atividade física e puberdade é a via da proteína quinase ativada por AMP (AMPK). Essa proteína atua como um sensor nutricional na homeostase energética celular. Na deficiência de energia induzida pelo exercício, um aumento nos níveis de AMP/ATP ativa diretamente a AMPK, enquanto na obesidade o excesso de energia disponível inibe sua atividade. A AMPK é amplamente expressa em órgãos metabólicos, bem como é co-expressa em neurônios Kiss1, o que aponta para uma participação do AMP cerebral como mais um fator de integração entre estado metabólico e nutricional e início da puberdade ³.

4 METODOLOGIA

Essa revisão sistemática da literatura tem como objetivo principal analisar e sintetizar a literatura existente relacionada aos impactos da obesidade e do estilo de vida na puberdade precoce.

4.1 Desenho de estudo

Trata-se de uma Revisão Sistemática da literatura, compreendendo uma análise de dados secundários disponíveis sobre o tema, elaborada com base nas diretrizes do *Preferred Reporting Items for Systematic Review and Meta-Analyses* – PRISMA.

4.2 Estratégia de Busca

As buscas foram realizadas no período de março a setembro de 2024, nas bases de dados eletrônicas MEDLINE/PubMed, Cochrane Library e SciELO. Para otimização, nas buscas foram utilizadas combinações e contrações de descritores estabelecidos, em inglês, baseados na estratégia PECO, incluindo termos do *Medical Subject Headings* (MeSH) e Descritores em Ciências da Saúde (DeCS). A revisão alcançou publicações escritas em inglês e português. Os termos que foram empregados para a busca se relacionam com a população de interesse e com o desfecho que se desejava estudar: (((((((((((("precocious puberty"), OR "central precocious puberty") OR "precocious puberty girls") "hpg axis female") OR "age at menarche") AND "obesity") AND "childhood obesity") AND "lifestyle"), AND "diet"), AND "kisspeptin"), AND "food") AND "adipose tissue") AND "infant exposures") AND ""physical activity"). Referências presentes nos artigos identificados pela estratégia de busca também foram procuradas, manualmente, a fim de se somarem ao trabalho e à revisão da literatura.

4.3 Critérios de inclusão e exclusão

Foram incluídos estudos observacionais realizados em seres humanos, sexo feminino, com até 8 anos, publicados nos anos de 2010 a 2024, em português e em inglês. Foram excluídos trabalhos que avaliaram outras causas para a puberdade precoce que não as relacionadas à obesidade e ao estilo de vida. Foram excluídos trabalhos que avaliaram a eficácia de tratamento medicamentoso na puberdade precoce.

4.4 Identificação e seleção de estudos

A autora fez a leitura dos títulos e trechos de cada trabalho obtido a partir da pesquisa dos bancos de dados eletrônicos, a fim de identificar somente os estudos que preenchem corretamente os critérios de inclusão e exclusão, para então selecionar quais trabalhos seriam utilizados como referências, assegurando os critérios da revisão sistemática.

4.5 Extração de dados

Os dados foram retirados e sintetizados a partir dos trabalhos selecionados para a Revisão. As características de interesse dos estudos incluíram: relação entre puberdade precoce e obesidade, índice de massa corporal puberdade, tipos de dieta infantil e os impactos na puberdade, associação entre amamentação e início de puberdade, relação entre atividade física e puberdade e determinantes não genéticos do desenvolvimento puberal.

Os aspectos gerais de interesse incluíram: nomes dos autores, local do estudo, ano de publicação, local de realização do estudo, idade e tamanho da amostra.

4.6 Avaliação da qualidade metodológica dos estudos selecionados

Para avaliação da qualidade metodológica dos estudos selecionados e inclusão na revisão sistemática foi utilizada a ferramenta STROBE, a qual se traduz pelo emprego de uma lista de checagem (*check list*) e que avalia informações que deveriam estar presentes no título, resumo, introdução, metodologia, resultados e discussão de artigos científicos que descrevem estudos observacionais. Os estudos teriam, obrigatoriamente, que apresentar pontuação igual ou superior a 70% na sua avaliação para serem incluídos.

4.7 Aspectos éticos

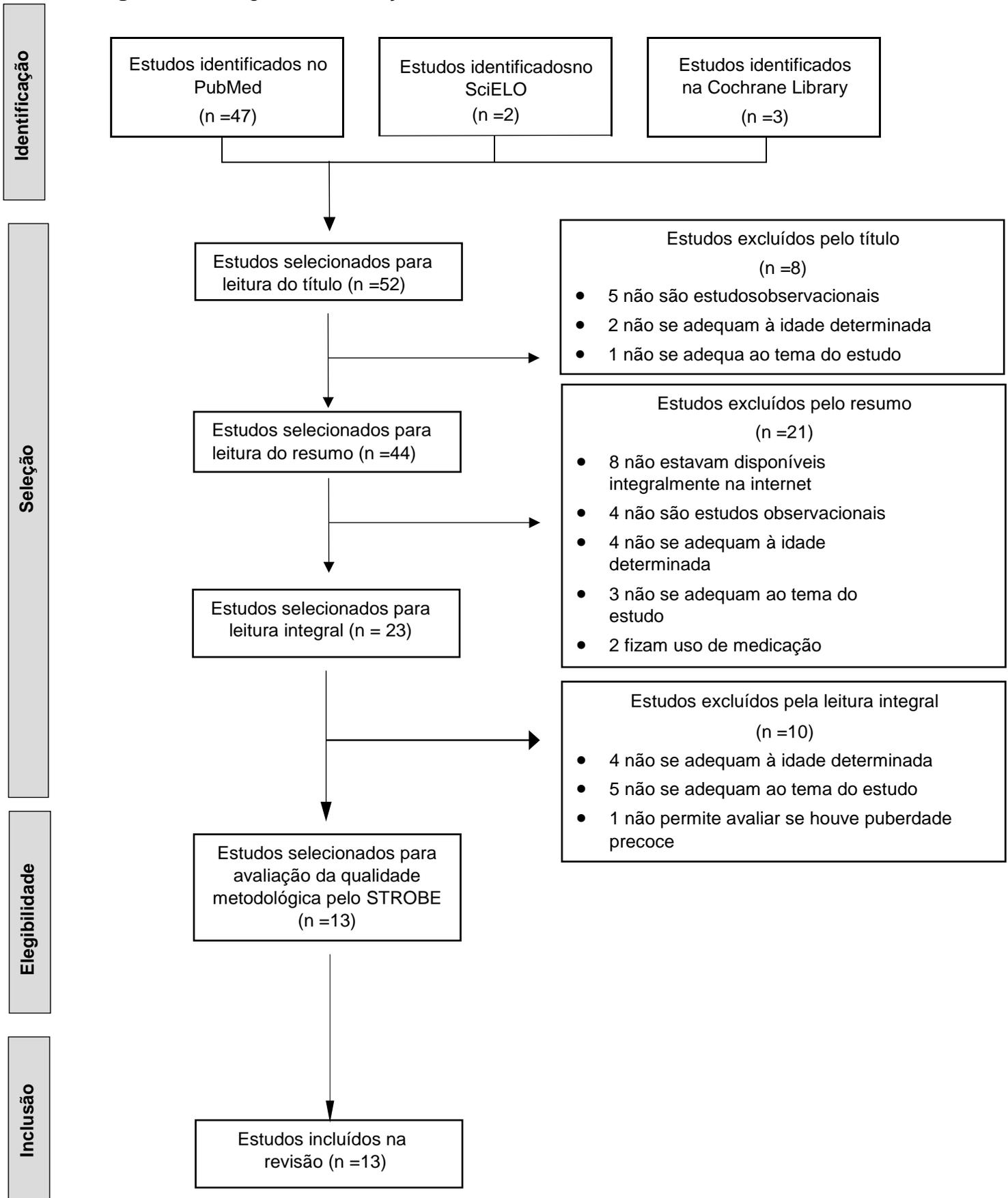
A aprovação pelo Comitê de Ética em Pesquisa foi dispensada por se tratar de uma revisão sistemática de literatura, de acordo com a resolução 466/12 do Ministério da Saúde.

5 RESULTADOS

5.1 Identificação e seleção dos estudos

Por meio da pesquisa nas bases de dados, foram identificados 52 estudos (47 no MEDLINE/PubMed, 2 no SciELO e 3 na Cochrane Library). Após a leitura dos títulos, 8 artigos foram excluídos (5 não eram estudos observacionais, 2 não se adequavam à idade e 1 não se adequava ao tema do estudo). Assim, 44 artigos foram selecionados para a leitura do resumo, dos quais 21 foram excluídos (8 não estavam disponíveis integralmente na internet, 4 não eram estudos observacionais, 4 não se adequavam à idade determinada, 3 não se adequavam ao tema do estudo e 2 utilizaram medicação). Portanto, 23 foram selecionados para a leitura integral, dos quais 10 foram excluídos (4 não se adequavam à idade determinada, 5 não se adequavam ao tema do estudo e 1 não permitiu avaliar se houve puberdade precoce). Ao final do processo de seleção, 13 estudos foram selecionados para avaliação da qualidade metodológica pela iniciativa STROBE e incluídos na revisão sistemática pela análise qualitativa (Figura 1).

Figura 1. Fluxograma de seleção dos estudos PRISMA



5.2 Avaliação da qualidade metodológica

Os artigos foram avaliados com base nos 22 critérios presentes na ferramenta STROBE. Para cada critério cumprido, foi atribuído nota 1 (cor verde); para cada critério parcialmente cumprido foi atribuído nota 0,5 (cor amarela) e para cada critério que não foi cumprido foi atribuído nota zero (cor vermelha) (Apêndice 1).

5.3 Características dos estudos incluídos

Foram selecionados treze estudos para a revisão sistemática, todos estudos observacionais. 8 estudos foram realizados na China, 3 nos Estados Unidos, 1 na República da Coreia e 1 no Brasil. Todos os artigos foram publicados entre 2010 e 2024 e a duração dos estudos variou de 1 mês a 171 meses. A idade dos pacientes estudados variou de 0 a 14 anos.

Li Y, et al.¹⁴ (2022) elegeu meninas nos segundo e terceiro anos escolares (idade entre 7 e 8 anos) e meninos nos terceiro e quarto anos escolares (idade entre 8 e 9 anos) participantes de um estudo de coorte que abarca estudantes entre o segundo e sétimo anos escolares de quatro escolas primárias e secundárias na cidade de Ximen, província de Fujian, China.

Os critérios de elegibilidade para o estudo de Lee HA, et al.¹⁵ (2015) foram pacientes participantes da coorte *Ewha Birth & Growth* (2001-2006), com idade entre 7 e 9 anos no ano de 2011.

Os critérios de elegibilidade para o estudo de Liu G et al.¹⁶ (2021) foram pacientes do *Xingai Third Hospital in China* com exame e diagnóstico de puberdade precoce central feito por um médico pediatra entre novembro de 2018 e março de 2021 e seus controles selecionados aleatoriamente no mesmo hospital e período.

Xiong J et al.¹⁷ (2022) selecionou participantes com idade entre 6 e 8 anos da *Chinese Adolescent Cohort Study* com disponibilidade de questionários de frequência alimentar de referência e informações sobre potenciais confundidores.

O estudo de Aghaee S et al.¹⁸ (2019) utilizou como critério de elegibilidade pacientes nascidas estabelecimento médico do *Kaiser Permanente Northern California* (KPNC)

entre 2004 e 2006, com associação ao KPNC e ao menos uma medida uma medida de IMC prepuberal e acesso a um estágio puberal (mamas/ pelos pubianos)

Dong Y et al.¹⁹ (2023) selecionou pacientes que realizaram exame físico entre janeiro de 2020 e dezembro de 2020 no *The First Hospital of Hebei Medical University* e atingiram critérios diagnósticos de puberdade precoce (casos) ou ausência de diagnóstico de puberdade precoce ou outra anormalidade em crescimento ou desenvolvimento e pais com capacidade e habilidade de participar dos questionários, além da idade pareada com os casos (controles).

O estudo de Felício et al.²⁰ (2021) elegeu pacientes com registros em prontuários médicos entre janeiro de 2010 e dezembro de 2018 nos serviços de endocrinologia e pediatria do Hospital Universitário João de Barros Barreto.

Os participantes do estudo de Chen C et al.²¹ (2017) foram selecionados do *Shanghai Children's Health, Education and Lifestyle Evaluation (SCHEDULE) study*. Crianças com diagnóstico de doenças orgânicas, doenças crônicas e anormalidades genitais, bem como crianças recebendo medicação que pudesse causar puberdade precoce foram excluídas do estudo.

Gu Q et al.²² (2024) selecionou pacientes do Departamento de Endocrinologia Pediátrica do Hospital Xinhua ligado à Faculdade de Medicina de Shanghai Jiao Tong, diagnosticados com puberdade precoce (casos) e controles de idade correspondente, com questionários completos e com informações plausíveis.

Mervish et al.²³ (2013) selecionou meninas entre 6 e 8 anos entre os anos de 2004 e 2007, como parte do *National Institute of Environmental Health Sciences (NIEHS)/ National Cancer Institute (NCI) Breast Cancer e o Environmental Research Project (BCERP)*. O recrutamento foi feito através da *Mount Sinai School of Medicine (NYC)*, *Cincinnati Children's Hospital/ University of Cincinnati (Cincinnati)* e da *Kaiser Permanente Northern California*.

Os critérios de elegibilidade para o estudo de Li Y et al.²⁴ (2022) foram crianças pré-púberes entre os graus 2 e 3 (meninas) e 3 e 4 (meninos), dentre 4 escolas na cidade de Xiamen, província de Fujian.

Bigambo et al ²⁵ (2023) selecionou pacientes do Departamento de Endocrinologia do Hospital do Nanjing Children's Hospital, China, diagnosticadas com puberdade precoce (casos) e controles de idade pareada.

Kale et al ²⁶ (2015) utilizou dados dos primeiros 6 anos da coorte prospectiva *Puberty Studies of the Breast Cancer and the Environment Research Program* (BCERP). Dentre os critérios de elegibilidade, destacam-se sexo feminino, idade entre 6 e 8 anos e ausência de condição médica endocrinológica de base (Tabela 1).

Tabela 1. Características gerais dos estudos selecionados

Estudos	Local do estudo	Duração do estudo (meses)	Tamanho amostral (pacientes)	Idade dos pacientes (anos)	STROBE %
Li Y, et al.¹⁴ (2022)	China	36 meses	1322	7-11	86,4%
Lee HA, et al.¹⁵ (2015)	República da Coreia	1 mês	219	7-9	79,5%
Liu G et al.¹⁶ (2021)	China	28 meses	2496	6,2-8,8	79,5%
Xiong J et al.¹⁷ (2022)	China	71 meses	4781	6-8	79,5%
Aghaee S et al.¹⁸ (2019)	Estados Unidos	171 meses	3331	0-14	77,3%
Dong Y et al.¹⁹ (2023)	China	35 meses	403	6,7-10,6	70,4%
Felício et al.²⁰ (2021)	Brasil	107 meses	161	6,1 - 12,1	72,7%
Chen C et al. (2017)²¹	China	1 mês	15937	6-12	77,3%
Gu Q et al. (2024)²²	China	30 meses	370	5-12	79,5%
Mervish NA et al. (2013)²³	Estados Unidos	48 meses	1239	6-8	77,3%
Li Y et al (2022)²⁴	China	42 meses	1294	7.6 - 8.4	75%
Bigambo et al. (2023)²⁵	China	-	522	6.09-7.91	75%
Kale et al. (2014)²⁶	Estados Unidos	48 meses	1237	6-8	70,4%

5.4 A obesidade

Os estudos incluídos confirmaram a associação entre IMC elevado e puberdade precoce. Lee HA, et al. ¹⁵ (2015), Liu G et al. ¹⁶ (2021), Chen C et al. ²¹ (2017) e Gu Q et al. ²² (2024) observaram maior porcentagem de obesidade entre as meninas diagnosticadas com puberdade precoce (casos), quando comparadas com as que tiveram puberdade fisiológica (controle). O estudo de Felício et al. ²⁰ (2021) encontrou maiores valores no intervalo de IMC-SDS do grupo com puberdade precoce em comparação com os valores do grupo controle.

Em comparação com pacientes de peso normal, Liu G et al. ¹⁶ (2021) relatou maior razão de chances para as pacientes com sobrepeso (OR = 1.92) e com obesidade (OR = 1.78), em comparação com as de peso normal. Nos modelos foram incluídas as variáveis peso de nascimento, presença de amamentação exclusiva por 6 meses, situação econômica da casa, sobrepeso dos pais e idade de menarca materna. O estudo de Li Y, et al. ¹⁴ (2022), de forma similar, analisou o risco relativo baseado na razão de chances (RR), encontrando risco de desenvolvimento de puberdade precoce 120% maior para as pacientes com sobrepeso e 170% maior para as obesas.

Quanto à influência da trajetória de crescimento do IMC durante a infância, Li Y et al. ¹⁴ (2022) descreveu maior incidência de puberdade precoce na presença de rápida curva de crescimento do IMC, quando comparado a um lento crescimento do IMC. Lee HA, et al. ¹⁵ (2015), de forma similar, apresentou um padrão mais acentuado de mudança nos escores-Z de peso das crianças que desenvolveram puberdade precoce, desde o nascimento até o momento em que o status puberal foi avaliado, em comparação com as de puberdade fisiológica.

A influência da duração do sobrepeso e obesidade foi avaliada apenas pelo estudo de Liu G et al. ¹⁶ (2021), que relatou aumento no risco de desenvolvimento de puberdade precoce com o aumento no número de anos de exposição ao sobrepeso/ obesidade.

Chen C et al. ²¹ (2017) observou ainda associação entre obesidade central e puberdade precoce, pela maior porcentagem de meninas com obesidade central no grupo caso, quando comparado ao grupo controle (Tabela 2).

5.5 A amamentação

Lee HA, et al. ¹⁵ (2015), Felício et al. ²⁰ (2021) e Liu G et al. ¹⁶ (2021) indicaram menor porcentagem de pacientes submetidos a amamentação por 6 meses ou mais nos grupos que apresentaram puberdade precoce (30%, 33% e 52.42%, respectivamente), em comparação com os pacientes do grupo controle (58%, 49% e 68.68%, respectivamente).

O estudo de Lee HA, et al. ¹⁵ (2016) observou que pacientes amamentados por 6 meses ou mais possuem 65% menos chance de desenvolverem puberdade precoce do que pacientes não amamentados ou amamentados por menos de 6 meses. Felício et al. ²⁰ (2021), de modo semelhante, relatou aproximadamente 52% menos chance de desenvolvimento de puberdade precoce nas pacientes amamentadas por 6 meses ou mais.

Aghaee S et al. ¹⁸ (2019) observou a ausência de amamentação associada a maior risco telarca e pubarca mais precoces, quando e comparação com amamentação por 6 meses ou mais. Os resultados para amamentação presente por menos de 6 meses não foram estatisticamente significantes. Nos modelos ajustados para IMC, a única associação que permaneceu significativa foi ausência de amamentação e idade de desenvolvimento mamário (HR: 1.18 [1.01, 1.38]).

Kale et al. ²⁶ (2015) relatou associação de amamentação predominante e maior idade de telarca e pubarca. Em modelos ajustados, o IMC não revelou mediar as associações. O efeito dose-dependente da amamentação no desenvolvimento puberal também foi observado: a idade de telarca aumentou progressivamente das não amamentadas para as de alimentação mista e, por fim, para as de amamentação exclusiva ²⁶ (Tabela 3).

Tabela 3. Associação entre puberdade precoce e amamentação

Autor	% Pacientes amamentados ≥ 6 meses		Amamentação ≥ 6 meses e puberdade precoce (aOR)	Amamentação predominante e idade de telarca (HR)	Ausência de amamentação e idade de telarca (HR)	Ausência de amamentação e idade de pubarca (HR)	Associação de amamentação predominante e idade de pubarca (HR)
	Puberdade fisiológica (controle)	Puberdade precoce (caso)					
Lee HA, et al. (2015) ¹⁵	58%	30%	0.35 (0.16,0.75)	-	-	-	-
Aghaee et al. (2019) ¹⁸	-	-	-	-	1.25 (1.07, 1.46)	1.24 (1.05, 1.46)	-
Felício et al. (2021) ²⁰	49%	33%	0.476 (0.245, 0.924)	-	-	-	-
Liu G et al. (2021) ¹⁶	68.68%	52.42%	-	-	-	-	-
Kale A, et al. (2015) ²⁶	-	-	-	0.74 (0.59, 0.94)	-	-	0.84 (0.67, 1.06)

5.6 A alimentação

A associação entre alimentação e puberdade precoce tem sido alvo de estudos que analisam diferentes grupos alimentares isolados, padrões alimentares, frequência e quantidade de consumo.

Quanto ao consumo de soja, Felício et al. ²⁰ (2021) revelou que, dentre os pacientes com puberdade precoce (casos), 28% respondeu que usava fórmulas à base de soja, enquanto que apenas 9% fazia uso dentre os pacientes do grupo controle. A razão de risco de puberdade precoce observada foi igual a 3.794. Além disso, maior consumo diário e total de soja (g/dia), maior duração de consumo e início mais precoce no consumo foi observado entre os casos, em comparação com os controles ²⁰.

Por outro lado, o estudo de Xiong J et al. ¹⁷ (2022) observou relação inversa: com o aumento do consumo total de soja houve aumento na idade da menarca e da idade no estágio B2 de Tanner. Este estudo realizou a comparação entre 3 grupos com diferentes níveis de consumo total de soja: T1 (0-8.2), T2 (8.5-39.6) e T3 (40.1-69.0) e foi observado que, em comparação com T1, T2 e T3 possuíam idades 8% e 12% menores no estágio B2 de Tanner, respectivamente (HR). A idade de menarca, em T2, foi 11% menor e, em T3, 13% menor, em comparação com T1 (HR). Em ambos os modelos, houve ajuste para covariáveis. De modo similar, Mervish NA et al. ²³ (2013) relacionou consumo de flavanoides desenvolvimento mamário mais tardio (OR: 0.74 [0.61, 0,91]).

Dong Y et al. ¹⁹ (2023) descreveu consumo de alimentos ricos em proteínas e suplementos nutricionais com maior risco de puberdade precoce. Nesse sentido, 68% dos indivíduos do grupo diagnosticado com puberdade precoce (casos) consumia alimentos ricos em proteínas frequentemente, em comparação com 18% no grupo controle e 64% dos casos consumiam suplementos nutricionais com frequência, em comparação com 15% nos controles. No mesmo sentido, Gu Q et al. ²² (2024) descreveu aumento do risco de puberdade precoce com o aumento do consumo de carne vermelha (g/dia).

Gu Q et al. ²² (2024) associou maior consumo de fruta (em quantidade e frequência) com menor risco de puberdade precoce. Quanto ao consumo de vegetais, relatou maior consumo no grupo controle em comparação com o grupo caso (diagnóstico de

puberdade precoce). Ao analisar padrões de dieta, o padrão de grande consumo de vegetais e proteínas se mostrou protetivo contra puberdade precoce, enquanto o grande consumo de alimento animal e frutas se apresentou como fator de risco para puberdade precoce, mesmo após ajuste para idade e IMC. O terceiro tipo de dieta analisada, padrão de alta caloria, não mostrou associação com puberdade precoce após ajuste para idade e IMC, apesar de haver diferença significativa entre os grupos caso e controle ²². (Tabela 4).

5.7 A atividade física

O estudo de Dong Y et al.¹⁹ (2023) revelou menor tempo de realização de atividade física em pacientes com diagnóstico de puberdade precoce (casos), quando comparados com pacientes sem esse diagnóstico (controle) e apontou maior risco de puberdade precoce para meninas com tempo diário de exercício < 0,9 horas. Li Y et al.²⁴ (2022) também relacionou realização de tempo adequado de atividade física com menor risco de puberdade precoce. Entretanto, apesar da atividade física ativa (mínimo de 1h/dia de moderada a vigorosa atividade física) e baixo comportamento sedentário ter parecido adiar idade de início da puberdade, as diferenças nas meninas não foram estatisticamente significantes, como foram nos meninos²⁴ (Tabela 5).

Tabela 5. Associação entre puberdade precoce e atividade física

Autor	Comparação entre tempo diário de exercício (h)		Risco de Puberdade precoce para tempo diário de exercício < 0,9h	Tempo ideal de atividade física e idade de início da puberdade (OR)
	Puberdade fisiológica	Puberdade precoce		
Dong Y et al. (2023) ¹⁹	1.32 ± 0.32	0.81 ± 0.12	2.321 (1.165, 3.765)	-
Li Y et al. (2022) ²⁴	-	-	-	-0.02 (-0.20, 0.17)

6 DISCUSSÃO

Os estudos selecionados nessa revisão sistemática demonstraram associação entre puberdade precoce feminina, obesidade e estilo de vida com ênfase na alimentação, amamentação e prática de atividade física na infância.

Analisando as taxas de sobrepeso e obesidade, os estudos encontraram maiores taxas entre as meninas com diagnóstico de puberdade precoce em comparação com as que não possuem esse diagnóstico^{15, 16, 21, 27}. A exceção foi o estudo de Bigambo et al.²⁵ (2023) que não evidenciou diferença estatisticamente significativa entre o IMC de casos e controles. A razão de chances de desenvolvimento de puberdade precoce em meninas foi²⁵ maior para meninas com sobrepeso/obesidade em comparação com as meninas de peso normal^{14,16}. Outros estudos também apontam a obesidade como fator de risco para o desenvolvimento de puberdade precoce^{28, 29}.

Uma possível explicação para essa associação é o aumento na quantidade de leptina, que ocorre com o aumento de adipócitos na obesidade. A leptina exerce efeito indireto na neurosecreção de GnRH pela estimulação da secreção de óxido nítrico (NO), kisspeptinas e outros neuropeptídeos³⁰. Indivíduos obesos desenvolvem resistência à leptina e a ausência de feedback estimula de forma persistente a expressão de Kiss 1, neurônios regulatórios da secreção de GnRH. Por outro lado, apesar da leptina estar diretamente relacionada às reservas de gordura corporal³¹, Zurita-Cruz et al.³² (2021) relatou elevação da leptina livre de forma independente do IMC em pacientes com puberdade precoce³². Observaram-se maiores níveis de leptina livre nas diagnosticadas com puberdade precoce (0.44 ± 0.07 ng/ml), em comparação com meninas sem o diagnóstico (0.29 ± 0.03 ng/ml), sendo ambos os grupos de IMC normal.

Ademais, níveis diminuídos de adiponectina são encontrados na obesidade³³ e nas meninas com diagnóstico de puberdade precoce, o que parece ter papel na associação. Entre as meninas com puberdade precoce, as que possuem sobrepeso/obesidade possuem níveis ainda menores de adiponectina (6.23 ± 0.26 pg/ml) do que as de IMC normal (7.33 ± 0.33 pg/ml)³². A adiponectina expressa receptores no hipotálamo, glândula pituitária e gônadas, inibindo a secreção de kisspeptinas e GnRH, bem como de GH e de LH, retardando, assim, o início da puberdade³¹. A inibição da expressão de leptina ocorre através de citocinas inflamatórias como TNF-

Alfa e IL-6, frequentemente aumentadas no estado inflamatório crônico que caracteriza a obesidade. Assim, baixos níveis de adiponectina nos indivíduos com obesidade podem promover início da puberdade ³⁴. A adiponectina também possui efeito sensibilizador na insulina, o que pode ser a chave para a relação entre adiponectina e reprodução, ainda não tão descoberta ³¹.

Os resultados dessa revisão também evidenciaram associação entre tempo de exposição ao sobrepeso/ obesidade e risco de puberdade precoce: exposição por período menor que um ano incorre em menor chance de puberdade precoce, quando comparado a exposição por períodos maiores que 1 ano, e a razão de chances aumenta progressivamente com aumento da duração da obesidade/ sobrepeso ¹⁶. Na obesidade há desenvolvimento de resistência insulínica e, conseqüentemente, de hiperinsulinemia. A insulina é reguladora primária da produção de leptina pelo aumento na sua síntese, mais do que pela promoção de secreção da leptina preexistente no citosol, ou seja: ocorre uma regulação da secreção de leptina pela insulina a longo-prazo, por mecanismos transcricionais ou pós-transcricionais, enquanto a existência de uma regulação aguda ainda é controversa ³³. O aumento imediato nos níveis de leptina em resposta à hiperinsulinemia é dependente do metabolismo da glicose e de ambiente hiperglicêmico ²⁷. A hiperinsulinemia prolongada por 5h em ambiente euglicêmico não acarretou aumento nos níveis circulantes de leptina, enquanto o aumento de insulina por 24-72h em ambiente hiperglicêmico foi associado com aumento de leptina. Uma vez que a leptina acelera a secreção pulsátil de GnRH no hipotálamo de forma dose-dependente ³¹, maiores níveis de leptina após tempo prolongado de obesidade podem estar relacionados com maior chance de desenvolvimento precoce da puberdade.

O crescimento rápido do IMC durante a infância também foi relacionado com maior risco de puberdade precoce ¹⁴. O rápido ganho de peso leva a um crescimento do fator de crescimento semelhante à Insulina 1 (IGF-1), cujos níveis se encontram mais altos nas meninas com puberdade precoce em comparação com as de puberdade fisiológica. O IGF-1 atua como sinal metabólico capaz de ativar a secreção de GnRH para a puberdade e, de, inclusive, acelerar o momento da puberdade ³⁵. Ong K. K. et al. ³⁶ (2009) também relatou associação entre rápido ganho de peso do nascimento a 9 meses com maior IMC, adiposidade e idade de menarca nas meninas ³⁶.

A amamentação foi um fator de proteção contra a puberdade precoce: maior duração de amamentação esteve associada com maior idade de telarca, de pubarca ¹⁸ e menor risco de puberdade precoce ^{15,20}. Aghaee S et al. ¹⁸ (2019) observou a amamentação como fator independente de início de puberdade, pois a associação, apesar de sofrer atenuação parcial com o ajuste para o IMC, manteve-se estatisticamente significativa. Entretanto, sugeriu que a obesidade, ou a maior quantidade de gordura, possam influenciar parcialmente a associação entre amamentação e o desenvolvimento puberal. Outros estudos destacam a influência da amamentação na puberdade precoce como mediada pelo IMC ^{15,20,26}. A amamentação tem sido relacionada com o ganho de peso no início da vida ¹⁵ e com redução do risco de obesidade infantil ³⁷, fatores que poderiam ser os mediadores na diminuição de risco de puberdade precoce. Bebês alimentados com fórmulas infantis possuem maior concentração plasmática de insulina em comparação com as amamentadas ³⁸, e, uma vez que a insulina estimula a entrada de glicose na célula e inibe a lipólise, tendem a ter maior deposição de tecido adiposo subcutâneo do que bebês de amamentação exclusiva. Em comparação com crianças alimentadas por fórmula, crianças amamentadas tendem a ter maior controle do apetite e menor propensão a comer mais. A explicação está na leptina e na grelina presentes no leite materno, que exercem funções antagônicas: efeito anorexigênico com sinalização de saciedade e efeito orexigênico, pela estimulação do apetite, respectivamente ³⁷. Kale A et al. ²⁶ (2015) relatou diferença da associação entre amamentação e puberdade precoce entre os locais estudados, encontrando, inclusive, associação de amamentação com maior chance de puberdade precoce. Assim, pôs em ênfase o impacto de variáveis presentes nas diferentes exposições ambientais, o que pode acarretar a não observação do impacto da amamentação ²⁶. Analisando cada local separadamente, não houve evidência de mediação do IMC, o que pode ser atribuído a outros fatores como atividade física e nutrição ²⁶. Isso pode, inclusive, ajudar a explicar por que alguns estudos anteriores de outras partes do mundo apresentaram resultados diferentes ou inconsistentes.

A influência tempo-dependente da amamentação na puberdade ¹⁸ pode ser explicada quando se observa que maior duração de amamentação, em comparação com exposição a fórmulas, incorre em menor risco de sobrepeso e, quanto maior o tempo de amamentação, maior o efeito protetivo ³⁷. O leite materno possui fatores protetivos, como hormônios e nutrientes bioativos ²⁶, que atuam na manutenção de níveis

adequados de gordura. O leite materno contém leptina e grelina, que estão envolvidas no consumo de alimento e regulação do peso corporal. O padrão de comportamento materno também pode ter influência: mães que são mais propensas a amamentar também podem ser mais propensas a estimular as filhas para a realização de atividade física, por exemplo, e ao estilo de vida promotor de saúde ²⁶.

Os estudos incluídos na revisão trouxeram a associação de 5 grupos alimentares e de diferentes padrões alimentares com a puberdade precoce, destacando a relação entre nutrição infantil e puberdade ^{17, 19, 20, 22, 23}.

O consumo de flavanoides mostrou-se como fator protetivo contra a puberdade precoce. Os isoflavanoides são fitoestrógenos encontrados em frutas, vegetais e, mais predominantemente, em plantas leguminosas. Mervish NA et al. ²³ (2013) observou o maior consumo de flavanoides associado com maior idade de telarca, em comparação com o menor consumo. O ajuste para IMC não alterou os resultados, enquanto o ajuste para o local sim, tornando estatisticamente insignificante o resultado. Flavanoídes não tiveram associação estatisticamente significativa com a pubarca. O consumo de ligninas não foi associado à telarca ou à pubarca, provavelmente pelo baixo consumo na população estudada, que pode não ter sido suficiente para influenciar a puberdade ²³. O papel protetivo exercido pelos flavanoides pode ser explicado pela estrutura e funcionalidade similares ao estrógeno endógeno ^{17, 39}, o que leva a uma competição pelos receptores de estrógeno e, assim, atividade antiestrogênica. Ademais, possui papel inibitório na atividade da aromatase ^{39, 40}, enzima que converte androstenediona e testosterona em estrona e estradiol, respectivamente. Os isoflavanoides também inibem a 17B-hidroxiesteroide desidrogenase, que, em condições normais, catalisa a interconversão de esteroides inativos em esteroides ativos ⁴⁰. Em concordância com o estudo de Mervish NA et al. ²³ (2013), há relato de que meninas com maior consumo de isoflavanoides tiveram desenvolvimento mamário Tanner 2 cerca de 7-8 meses depois do que as que tiveram baixo consumo ⁴⁰. Entretanto, foi postulado que os fitoestrógenos podem ter, além da ação estrogênica, ação antiestrogênica no metabolismo, a depender de fatores como sua concentração, a concentração de estrógenos endógenos e características do próprio indivíduo ^{41, 42}.

Por outro lado, o consumo de soja, que possui grande quantidade de flavanoides, foi relacionado com maior razão de chances de puberdade precoce ²⁰. A divergência

entre os estudos ^{20 e 23} pode se dar pelas diferentes fontes de flavanoides estudadas. Mervish NA et al ²³ (2013) analisou o consumo predominante de cebolas, maçãs e produtos de tomate, e não de soja em específico. Ademais, o momento da exposição aos flavanoides diferiu substancialmente: um estudou consumo em meninas entre 6 e 8 anos ²³, enquanto o outro analisou o consumo de soja desde o início da infância, de aproximadamente 1-3 anos, pois levou em consideração, além de alimentos com soja, as fórmulas infantis a base de soja ²⁰. Os efeitos dos fitoestrógenos no desenvolvimento reprodutivo variam de acordo com o momento e com a dose de exposição ⁴². Além disso, as fórmulas infantis a base de soja estudadas podem conter outros componentes que reforcem a associação positiva. Xiong J et al. ¹⁷ (2022), apesar de também ter estudado o consumo de soja, relatou associação entre maior consumo de soja e puberdade mais tardia, em comparação com menor consumo. A população exposta tinha entre 6-8 anos, diferentemente da do estudo de Felício et al ²⁰ (2021) e o consumo de isoflavonoides foi maior ¹⁷ do que o observado em populações ocidentais. O consumo de soja como fator de proteção pode ter sido obscurecido pelo menor consumo na população brasileira ²⁰.

O consumo de alimentos ricos em proteínas e carne vermelha foi positivamente associado com a puberdade precoce ^{19,22}. O estudo de Jansen EC et al. ⁴³ (2015), em concordância com a presente revisão, relatou que a frequência de consumo de carne vermelha está inversamente relacionada com a idade de menarca. Gu Q et al. ²² (2024) também destacou que o padrão de dieta rico em alimentos animais e frutas (carne vermelha, frutas e ovos) é positivamente associada com puberdade precoce, mesmo após ajuste para idade e IMC. Uma possível explicação seria a estimulação do fator de crescimento semelhante à insulina (IGF-1) mediada pela proteína ²². Entretanto, o consumo de carne não foi relacionado com essa via, havendo, possivelmente, outros mecanismos plausíveis ⁴³. Outra possibilidade é a disponibilidade de ferro e zinco na carne vermelha, que poderiam atuar como sinais para início da puberdade, uma vez que são nutrientes essenciais para gravidez. Outro mecanismo seria a mediação pela adiposidade: alguns alimentos no grupo de carnes vermelhas, como hamburgers e cachorros-quentes, podem se associar com sobrepeso infantil ²². Os alimentos ricos em proteínas fornecem grande quantidade de energia, que é armazenada no corpo em forma de gordura, afetando o sistema endócrino ¹⁹. A associação do consumo de carne vermelha e idade de menarca foi

atenuada após ajuste para IMC ⁴³, o que reforça essa hipótese. Por último, durante a preparação da carne vermelha em altas temperaturas, podem ser produzidas aminas heterocíclicas e micotoxinas estrogênicas, com a Zearalenona. Em crianças, a Zearalenona pode levar a um hiperestrogenismo e telarca prematura, bem à como puberdade precoce ⁴⁴.

O consumo de frutas foi negativamente relacionado com a puberdade precoce ²², e o menor risco de puberdade precoce pôde ser analisado tanto com maior frequência de consumo de frutas como com maior quantidade no consumo. Foi observado menor consumo quantitativo por dia no grupo com puberdade precoce, em comparação com o grupo controle. Maior frequência semanal de consumo de frutas constitui-se como fator de proteção para puberdade precoce: quando maior a frequência de consumo, menor a razão de chances de desenvolvimento de puberdade precoce ²². As fibras ingeridas com o consumo de frutas podem ter papel crucial nessa associação. A fibra pode reduzir os níveis de estrógeno por alguns mecanismos: inibição da dissociação dos estrógenos conjugados, diminuindo a absorção pela circulação enterohepática ^{22,39,45}, aumento da excreção fecal de estrógeno, pela associação de estrógenos não conjugados ^{22,39}, redução da biodisponibilidade de estradiol pelo aumento da expressão hepática de globulinas ligadoras de hormônio sexual e inibição da maturação ou secreção pelo sistema hipotalâmico-pituitário-gonadal ^{39, 45}. Todos esses fatores contribuem para retardo do desenvolvimento puberal. Entretanto, ao se analisar o padrão de alimentação rico frutas associadas a alimentos de origem animal, este foi considerado fator de risco para puberdade precoce ²². Nessa direção, a grande ingesta de frutas poderia estar relacionada à excessivo consumo de monossacarídeos, associado ao consumo de proteínas ¹⁹ poderiam levar à obesidade, já anteriormente relacionada com puberdade precoce ^{14,16}.

O consumo de vegetais foi negativamente associado com a puberdade precoce, no que tange à quantidade ingerida. A dieta rica em vegetais e proteínas também foi apontada como fator protetivo para puberdade precoce A associação não foi observada para a frequência de consumo de vegetais ²². Em concordância com os resultados da presente revisão, Berkey CS, et al ⁴⁶ (2000) relatou associação positiva entre idade de menarca e consumo de proteína vegetal nos intervalos de idade de 1-2 anos, 3-5 anos e 6-8 anos. A associação entre consumo vegetal e puberdade precoce pode ser mediada pelos isoflavonoides e fibras presentes nos alimentos

vegetais, assim como o menor consumo de proteína animal associado ao maior consumo de proteína vegetal.³⁹ Em análise de regressão múltipla, levando em consideração fibra, proteína vegetal e polissacarídeos, o consumo de fibra foi o fator mais importante na associação com idade de desenvolvimento mamário e menarca. Entretanto, os dados não excluíram a possibilidade de uma participação da proteína vegetal na associação, que foi observada para desenvolvimento mamário e menarca⁴⁵.

A prática de atividade física tem sido amplamente relacionada com maturação sexual^{7, 24, 47}. Entretanto, muitos estudos analisam a associação do desenvolvimento puberal com a prática extenuante em atletas^{47, 48, 49}, o que difere da prática regular de atividade física na população infantil de modo geral^{19, 24}. Na presente revisão, em análise comparativa, meninas com puberdade precoce possuíram menor tempo diário de exercício em relação a meninas com puberdade fisiológica, e a atividade física apareceu como fator protetivo contra a puberdade precoce. No estudo de Morris DH, et al.⁵⁰ (2010), apesar de meninas que se exercitam mais tenderem a ser mais leves, o ajuste para peso não alterou a associação. Ao se observar persistência de diferenças significativas na idade de menarca em atletas engajados em esportes não relacionados à magreza, como a natação⁴⁹, percebemos que a privação nutricional e o menor peso não explicam inteiramente as associações observadas. O exercício físico pode modificar a composição corporal, aumentando massa muscular e reduzindo gordura¹⁹, mesmo que não haja alteração global do peso^{50, 51}. Para atletas, foi sugerido haver vantagem na maturação sexual tardia, apontando a possibilidade de uma causalidade inversa. Assim, a associação em atletas pode não ser consistente e a idade tardia de menarca, na verdade, ser ou estar relacionada a fatores que permitam a atividade atlética continuada ou a melhor performance⁴⁹.

Apesar do grande número de estudos disponíveis sobre o tema, a heterogeneidade entre eles, no que diz respeito ao parâmetro de alteração puberal, dificultou a comparação entre os achados. Alguns estudos analisam puberdade precoce, outros “*early puberty*”, e ainda outros, sinais isolados de desenvolvimento da puberdade (telarca, pubarca e menarca). Assim, apesar de incluídos na revisão, fatores que tem influência no início da puberdade e no aparecimento de sinais isolados de puberdade não necessariamente são preditores de puberdade precoce, o que pode dificultar o estabelecimento de claras associações. Ademais, alguns estudos analisam as

exposições em idades muito acima de 8 anos, fator de exclusão estabelecido na revisão pela própria definição de puberdade precoce. Ademais, o uso isolado do IMC como medida indireta de obesidade ^{16, 18, 19, 20, 22, 23, 24, 25, 26} e acúmulo de gordura corporal, e não da obesidade central, foi uma limitação de alguns estudos. A relação cintura-altura, calculada usando-se a medida de circunferência abdominal, foi apontada como melhor indicador de distribuição de gordura corporal do que o IMC ²¹. Essas limitações evidenciam a necessidade de estudos mais homogêneos no que diz respeito ao parâmetro de avaliação de obesidade, de alteração de puberdade e quanto à idade de exposição às variáveis, para melhor avaliação e validação dos achados. A presente revisão deve servir de estímulo à futuros estudos observacionais que analisem, de forma sistemática e clara, a influência aprofundada de um tópico por vez na puberdade precoce.

Os dados discutidos na presente revisão confirmam a influência de fatores modificáveis na puberdade precoce: obesidade, alimentação, amamentação e prática de exercícios físicos. A partir desse conhecimento, recomenda-se que os profissionais de saúde atuem estimulando entre as famílias um estilo de vida saudável que diminua o risco de obesidade e puberdade precoce nas crianças.

7 CONCLUSÕES

Foi comprovada nos estudos desta revisão a associação entre obesidade e puberdade precoce: maiores taxas de sobrepeso e obesidade entre as meninas com diagnóstico de puberdade precoce em comparação com as que não possuem esse diagnóstico e maior razão de chances de desenvolvimento de puberdade precoce para maior IMC.

Maior tempo de exposição ao sobrepeso/ obesidade foi relacionado com maior razão de chances de desenvolvimento de puberdade precoce.

Rápido crescimento do IMC na infância é fator de risco para a puberdade precoce.

A amamentação foi observada como fator de proteção contra puberdade precoce, com influência tempo-dependente: maior duração da amamentação estando associada a menor razão de chances de desenvolvimento de puberdade precoce.

A alimentação foi apontada como fator associado à puberdade precoce: proteína animal e suplementos nutricionais como fatores de risco e consumo de vegetais como fator de proteção. Os consumos de flavanoides, soja e frutas apresentaram resultados conflitantes.

A prática de exercícios físicos mostrou-se como fator de proteção contra puberdade precoce. A prática extenuante de atividade física na infância foi associada com idade tardia de menarca.

REFERÊNCIAS

1. Tang J, Ding S, Hu L, Wang Y, Zhang Z, Shen L, et al. Diet and nutrients intakes during infancy and childhood in relation to early puberty: A systematic review and meta-analysis. *Nutrients*. 2022;14(23):5004.
2. Carvalho MN de, Casteleins SC, Carvalho T. Puberdade precoce: a experiência de um ambulatório de Ginecologia Infanto-Puberal. *Rev Bras Ginecol Obstet*. 2007;29(2).
3. Shi L, Jiang Z, Zhang L. Childhood obesity and central precocious puberty. *Front Endocrinol*. 2022;13:1056871.
4. Ministério da Saúde (BR). Relatório de recomendação – protocolo clínico e diretrizes terapêuticas da puberdade precoce central.
5. Calcaterra V, Montalbano C, Cena H, Verduci E, Bosetti A, Zuccotti GV. Links between childhood obesity, high-fat diet, and central precocious puberty. *Children (Basel)*. 2023;10(2):241.
6. Vitalle MS de S, Amancio OM, Braga JAP. Índice de massa corporal, desenvolvimento puberal e sua relação com a menarca. *Rev Assoc Med Bras*. 2003;49(4):429-33.
7. Calthorpe L, Brage S, Ong KK. Systematic review and meta-analysis of the association between childhood physical activity and age at menarche. *Acta Paediatr*. 2019;108(6):1008-15.
8. Yermachenko A, Dvornyk V. Nongenetic determinants of age at menarche: a systematic review. *Biomed Res Int*. 2014;2014:371583.
9. Freitas F, Cavalcanti R, Silva I. Rotinas em ginecologia. 7th ed. Porto Alegre: Artmed; 2017.
10. Cintra RG, Brito VN, Bonomo AL, Latronico AC, Mendonca BB. Kisspeptin levels in girls with precocious puberty: A systematic review and meta-analysis. *Horm Res Paediatr*. 2020;93(11-12):589-98.
11. Wajchenberg BL. Tecido adiposo como glândula endócrina. *Arq Bras Endocrinol Metab*. 2000;44(1):13-20.
12. Heras V, Castellano JM, Fergani C, Tena-Sempere M. Central Ceramide Signaling Mediates Obesity-Induced Precocious Puberty. *Cell Metab*. 2020;32(6):951-66.
13. Jansen EC, Marín C, Mora-Plazas M, Villamor E. Higher Childhood Red Meat Intake Frequency Is Associated with Earlier Age at Menarche. *J Nutr*. 2016;146(4):792-8.

14. Li Y, Ma T, Ma Y, Gao D, Ma J, Chen L, et al. Adiposity Status, Trajectories, and Earlier Puberty Onset: Results From a Longitudinal Cohort Study. *J Clin Endocrinol Metab.* 2022;107(9):2462-72.
15. Lee HA, Kim YJ, Lee H, Gwak HS, Hong YM, Shin YH, et al. The preventive effect of breast-feeding for longer than 6 months on early pubertal development among children aged 7-9 years in Korea. *Public Health Nutr.* 2015;18(18):3300-7.
16. 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):509.
17. Xiong J, Xu Y, Liu X, Wang X, Duan R, Shan S, et al. Prospective association of dietary soy and fibre intake with puberty timing: a cohort study among Chinese children. *BMC Med.* 2022;20(1):145.
18. Aghaee S, Deardorff J, Greenspan LC, Quesenberry CP Jr, Kushi LH, Kubo A. Breastfeeding and timing of pubertal onset in girls: a multiethnic population-based prospective cohort study. *BMC Pediatr.* 2019;19(1):277.
19. Dong Y, Dai L, Dong Y, Li X, Liu X, Li L, et al. Analysis of risk factors of precocious puberty in children. *BMC Pediatr.* 2023;23(1):456.
20. Felício JS, de Alcântara AL, Janaú LC, Silva IC, Almeida IT, Maia FC, et al. Association of Soy and Exclusive Breastfeeding With Central Precocious Puberty: A Case-Control Study. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2021;12:667029.
21. Chen C, Zhang Y, Sun W, Chen Y, Jiang Y, Song Y, et al. Investigating the relationship between precocious puberty and obesity: a cross-sectional study in Shanghai, China. *BMJ Open.* 2017;7(4)
22. Gu Q, Wu Y, Feng Z, Chai Y, Hou S, Yu Z, et al. Dietary pattern and precocious puberty risk in Chinese girls: a case-control study. *Nutr J.* 2024;23(1):14.
23. Mervish NA, Gardiner EW, Galvez MP, Kushi LH, Windham GC, Biro FM, et al. Dietary flavonol intake is associated with age of puberty in a longitudinal cohort of girls. *Nutr Res.* 2013;33(7):534-42.
24. Li Y, Gao D, Chen M, Ma Y, Chen L, Ma J, et al. Association between healthy lifestyle pattern and early onset of puberty: based on a longitudinal follow-up study. *Br J Nutr.* 2022;128(12):2320-9.
25. Bigambo FM, Wang D, Niu Q, Zhang M, Mzava SM, Wang Y, et al. The effect of environmental factors on precocious puberty in children: a case-control study. *BMC Pediatr.* 2023;23(1):207.

26. Kale A, Deardorff J, Lahiff M, Laurent C, Greenspan LC, Hiatt RA, et al. Breastfeeding versus formula-feeding and girls' pubertal development. *Matern Child Health J.* 2015;19(3):519-27.
27. Kolaczynski JW, Nyce MR, Considine RV, Boden G, Nolan JJ, Henry R, et al. Acute and chronic effects of insulin on leptin production in humans: Studies in vivo and in vitro. *Diabetes.* 1996;45(5):699-701.
<https://doi.org/10.2337/diab.45.5.699>
28. Wei Q, Wu M, Li YL, Rao R, Li S, Cen Q, et al. Physical deviation and precocious puberty among school-aged children in Leshan City: an investigative study. *J Int Med Res.* 2020;48(8):300060520939672.
<https://doi.org/10.1177/0300060520939672>
29. Liu M, et al. The critical BMI hypothesis for puberty initiation and the gender prevalence difference: Evidence from an epidemiological survey in Beijing, China. *Front Endocrinol.* 2022;13:1009133.
30. Grummer-Strawn LM, Mei Z, Centers for Disease Control and Prevention Pediatric Nutrition Surveillance System. Does breastfeeding protect against pediatric overweight? Analysis of longitudinal data from the Centers for Disease Control and Prevention Pediatric Nutrition Surveillance System. *Pediatrics.* 2004;113(2). <https://doi.org/10.1542/peds.113.2.e81>
31. Budak E, Fernández Sánchez M, Bellver J, Cerveró A, Simón C, Pellicer A. Interactions of the hormones leptin, ghrelin, adiponectin, resistin, and PYY3-36 with the reproductive system. *Fertil Steril.* 2006;85(6):1563-81.
<https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2005.09.065>
32. 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;148:155660.
33. Tsai M, Asakawa A, Amitani H, Inui A. Stimulation of leptin secretion by insulin. *Indian J Endocrinol Metab.* 2012;16(Suppl 3). <https://doi.org/10.4103/2230-8210.105570>
34. Nieuwenhuis D, Pujol-Gualdo N, Arnoldussen IAC, Kiliaan AJ. Adipokines: A gear shift in puberty. *Obes Rev.* 2020;21(6). <https://doi.org/10.1111/obr.13005>
35. Dees WL, Hiney JK, Srivastava VK. IGF-1 influences gonadotropin-releasing hormone regulation of puberty. *Neuroendocrinology.* 2021;111(12):1151-63.
36. Ong KK, et al. Infancy weight gain predicts childhood body fat and age at menarche in girls. *J Clin Endocrinol Metab.* 2009;94(5):1527-33.
37. Lawrence RA. Does breastfeeding protect against overweight and obesity in children? A review. *Child Obes.* 2010;6(4):193-7.
<https://doi.org/10.1089/chi.2010.0417>

38. Lucas A, Boyes S, Bloom SR, Aynsley-Green A. Metabolic and endocrine responses to a milk feed in six-day-old term infants: Differences between breast and cow's milk formula feeding. *Acta Paediatr.* 1981;70(2):195–200. <https://doi.org/10.1111/j.1651-2227.1981.tb05541.x>
39. Cheng G, et al. Beyond overweight: nutrition as an important lifestyle factor influencing timing of puberty. *Nutr Rev.* 2012;70(3):133–52.
40. Cheng G, Remer T, Prinz-Langenohl R, Blaszkewicz M, Degen GH, Buyken AE. Relation of isoflavones and fiber intake in childhood to the timing of puberty. *Am J Clin Nutr.* 2010;92(3):556–64. <https://doi.org/10.3945/ajcn.2010.29394>
41. Tham DM, Gardner CD, Haskell WL. Clinical review 97: Potential health benefits of dietary phytoestrogens: a review of the clinical, epidemiological, and mechanistic evidence. *J Clin Endocrinol Metab.* 1998;83(7):2223–35. <https://doi.org/10.1210/jcem.83.7.4752>
42. Goldberg M, D'Aloisio AA, O'Brien KM, Zhao S, Sandler DP. Early-life exposures and age at thelarche in the Sister Study cohort. *Breast Cancer Res.* 2021;23(1):111. <https://doi.org/10.1186/s13058-021-01490-z>
43. Jansen EC, Marín C, Mora-Plazas M, Villamor E. Higher childhood red meat intake frequency is associated with earlier age at menarche. *J Nutr.* 2015;146(4):792–8. <https://doi.org/10.3945/jn.115.226456>
44. Massart F, Saggese G. Oestrogenic mycotoxin exposures and precocious pubertal development. *Int J Androl.* 2010;33(2):369–76. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2605.2009.01009.x>
45. De Ridder CM, et al. Dietary habits, sexual maturation, and plasma hormones in pubertal girls: a longitudinal study. *Am J Clin Nutr.* 1991;54(5):805–13.
46. Berkey CS, et al. Relation of childhood diet and body size to menarche and adolescent growth in girls. *Am J Epidemiol.* 2000;152(5):446–52.
47. Warren MP. The effects of exercise on pubertal progression and reproductive function in girls. *J Clin Endocrinol Metab.* 1980;51(5):1150–7.
48. Frisch RE, Wishar G, Vincent L. Delayed menarche and amenorrhea in ballet dancers. *Obstet Gynecol Surv.* 1981;36(1):38.
49. Stager JM, Robertshaw D, Miescher E. Delayed menarche in swimmers in relation to age at onset of training and athletic performance. *Med Sci Sports Exerc.* 1984;16(6):550–5.
50. Morris DH, et al. Determinants of age at menarche in the UK: analyses from the Breakthrough Generations Study. *Br J Cancer.* 2010;103(11):1760–4.

51. Frisch RE. Body fat, menarche, fitness and fertility. *Hum Reprod.* 1987;2(6):521–33.
52. Aghaee S, Deardorff J, Greenspan LC, Quesenberry CP, Kushi LH, Kubo A. Erratum: Correction to: Breastfeeding and Timing of Pubertal Onset in Girls: A Multiethnic Population-Based Prospective Cohort Study (*BMC Pediatrics* (2019) 19 1 (277)). *BMC Pediatr.* 2019;19(1):317.
<https://doi.org/10.1186/s12887-019-1661-x>

Apêndice 1. Checklist de avaliação metodológica dos estudos pela iniciativa STROBE

Pontuação	Lee HA, et al. (2015) ¹⁶	Agha ee et al. (2019) ¹⁹	Felício et al. (2021) ²²	Liu et al. (2021) ¹⁷	Xiong et al. (2022) ¹⁸	Li Y, et al. (2022) ¹⁵	Dong et al. (2023) ²¹	Chen, C, et al. (2017) ²³	Mervish, et al. (2013) ²⁶	Bigambo, et al. (2023) ²⁸	Kale, et al. (2014) ²⁹	Gu, et al. (2024) ²⁴	Y. Li et al. (2022) ²⁷
1. Título e resumo													
2. Antecedentes científicos													
3. Objetivos													
4. Desenho de estudo													
5. Ambiente													
6. Participantes (métodos)													
7. Variáveis													
8. Fontes de dados													
9. Viés													
10. Tamanho do estudo													
11. Variáveis quantitativas													
12. Métodos estatísticos													
13. Participantes (resultados)													
14. Dados descritivos													
15. Dados de desfecho													
16. Principais resultados (resultados)													
17. Outras análises													
18. Principais resultados (discussão)													
19. Limitações													
20. Interpretação													
21. Validade externa													
22. Financiamento													
Total	79,5 %	77,3 %	72,7 %	79,5 %	79,5 %	86,4 %	70,4 %	77,3 %	77,3 %	75,0 %	70,4 %	79,5 %	75,0 %

ANEXOS

ANEXO A - Escala STROBE para avaliação de qualidade metodológica

STROBE Statement — checklist of items that should be included in reports of observational studies

	Item No	Recommendation
Title and abstract	1	(a) Indicate the study's design with a commonly used term in the title or the abstract (b) Provide in the abstract an informative and balanced summary of what was done and what was found
Introduction		
Background/rationale	2	Explain the scientific background and rationale for the investigation being reported
Objectives	3	State specific objectives, including any prespecified hypotheses
Methods		
Study design	4	Present key elements of study design early in the paper
Setting	5	Describe the setting, locations, and relevant dates, including periods of recruitment, exposure, follow-up, and data collection
Participants	6	(a) <i>Cohort study</i> —Give the eligibility criteria, and the sources and methods of selection of participants. Describe methods of follow-up <i>Case-control study</i> —Give the eligibility criteria, and the sources and methods of case ascertainment and control selection. Give the rationale for the choice of cases and controls <i>Cross-sectional study</i> —Give the eligibility criteria, and the sources and methods of selection of participants (b) <i>Cohort study</i> —For matched studies, give matching criteria and number of exposed and unexposed <i>Case-control study</i> —For matched studies, give matching criteria and the number of controls per case
Variables	7	Clearly define all outcomes, exposures, predictors, potential confounders, and effect modifiers. Give diagnostic criteria, if applicable
Data sources/measurement	8*	For each variable of interest, give sources of data and details of methods of assessment (measurement). Describe comparability of assessment methods if there is more than one group
Bias	9	Describe any efforts to address potential sources of bias

Study size	10	Explain how the study size was arrived at
Quantitative variables	11	Explain how quantitative variables were handled in the analyses. If applicable, describe which groupings were chosen and why
Statistical methods	12	(a) Describe all statistical methods, including those used to control for confounding
		(b) Describe any methods used to examine subgroups and interactions
		(c) Explain how missing data were addressed
		(d) <i>Cohort study</i> —If applicable, explain how loss to follow-up was addressed <i>Case-control study</i> —If applicable, explain how matching of cases and controls was addressed <i>Cross-sectional study</i> —If applicable, describe analytical methods taking account of sampling strategy
		(e) Describe any sensitivity analyses
Results		
Participants	13*	(a) Report numbers of individuals at each stage of study—eg numbers potentially eligible, examined for eligibility, confirmed eligible, included in the study, completing follow-up, and analysed
		(b) Give reasons for non-participation at each stage
		(c) Consider use of a flow diagram
Descriptive data	14*	(a) Give characteristics of study participants (eg demographic, clinical, social) and information on exposures and potential confounders
		(b) Indicate number of participants with missing data for each variable of interest
		(c) <i>Cohort study</i> —Summarise follow-up time (eg, average and total amount)
Outcome data	15*	<i>Cohort study</i> —Report numbers of outcome events or summary measures over time
		<i>Case-control study</i> —Report numbers in each exposure category, or summary measures of exposure
		<i>Cross-sectional study</i> —Report numbers of outcome events or summary measures
Main results	16	(a) Give unadjusted estimates and, if applicable, confounder-adjusted estimates and their precision (eg, 95% confidence interval). Make clear which confounders were adjusted for and why they were included
		(b) Report category boundaries when continuous variables were categorized

		(c) If relevant, consider translating estimates of relative risk into absolute risk for a meaningful time period
Other analyses	17	Report other analyses done—eg analyses of subgroups and interactions, and sensitivity analyses
Discussion		
Key results	18	Summarise key results with reference to study objectives
Limitations	19	Discuss limitations of the study, taking into account sources of potential bias or imprecision. Discuss both direction and magnitude of any potential bias
Interpretation	20	Give a cautious overall interpretation of results considering objectives, limitations, multiplicity of analyses, results from similar studies, and other relevant evidence
Generalisability	21	Discuss the generalisability (external validity) of the study results
Other information		
Funding	22	Give the source of funding and the role of the funders for the present study and, if applicable, for the original study on which the present article is based

*Give information separately for cases and controls in case-control studies and, if applicable, for exposed and unexposed groups in cohort and cross-sectional studies.

Note: An Explanation and Elaboration article discusses each checklist item and gives methodological background and published examples of transparent reporting. The STROBE checklist is best used in conjunction with this article (freely available on the Web sites of PLoS Medicine at <http://www.plosmedicine.org/>, Annals of Internal Medicine at <http://www.annals.org/>, and Epidemiology at <http://www.epidem.com/>). Information on the STROBE Initiative is available at www.strobe-statement.org.