



CURSO DE MEDICINA

ANELISE MARIA NICOLAU SILVA

**ABORDAGEM DIAGNÓSTICA DE MENINAS COM TELARCA PRECOCE: UMA
REVISÃO SISTEMÁTICA**

SALVADOR

2023

Anelise Maria Nicolau Silva

**ABORDAGEM DIAGNÓSTICA DE MENINAS COM TELARCA PRECOCE: 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 4º ano do Curso de Medicina.

Orientadora: Dra. Márcia Sacramento Cunha Machado

Salvador

2023

AGRADECIMENTOS

Primeiramente à Deus e a todos os que me guiam, pela vida, saúde e possibilidade de caminhar pelo caminho que um dia eu sonhei. E que, muitas vezes, tem sido melhor do que o sonhado.

Aos meus pais, Marcos e Alessandra, por serem, a minha referência no cultivo das mais belas sementes: de amor, entrega e cuidado e por não medirem esforços para me proporcionarem sempre a melhor formação humana e técnica. Ao meu irmão, Filipe, meu primeiro sonho realizado, pela amizade e por tudo o que compartilhamos.

À minha orientadora, Dra. Márcia, por ter me acolhido de braços abertos e sorriso no rosto desde o primeiro momento. Sorri em vários momentos enquanto construía esse trabalho e tenho plena consciência de que isso, em grande parte, foi possível pela orientação, estímulo e carinho de alguém tão competente e, ao mesmo tempo, tão generosa e leve. Me considero uma aluna de muita sorte. Obrigada por tudo, pró.

Ao professor Juarez, que desde o primeiro dia de aula de metodologia, declarou que gostaria que passássemos felizes pelo TCC e que de tudo fez para que assim acontecesse, durante um ano e meio de trabalho. Muito obrigada pela paciência, disponibilidade e apoio. Esse trabalho também carrega muito do senhor.

Aos meus amigos, pela companhia – seja ela diária ou não -, por tornarem os meus dias em Salvador mais felizes e por compartilharem as delícias e as dores do processo de buscarmos a nossa melhor versão.

Entregando um TCC com a temática em ginecologia, e cada dia mais certa de que esse é o caminho que escolherei trilhar, não poderia deixar de agradecer, também, a Dra. Milena e Dra. Lídia, por, junto à Dra. Márcia, terem me apresentado à beleza dessa especialidade, que tanto faz meus olhos brilharem. Vocês três são, sem dúvidas, referências para a profissional que um dia quero ser.

E por fim, mas não menos importante, à Liga Acadêmica de Ginecologia e Obstetrícia da Bahia, minha LAGOB e meu jardim, por todas as portas que me abriu e por tudo o que me ensinou sobre liderança, cuidado, entrega e confiança.

RESUMO

Introdução: A telarca precoce pode representar uma condição benigna isolada, ou o início do quadro de puberdade precoce central. Diante da diferente abordagem terapêutica para cada um dos casos, faz necessário o diagnóstico diferencial precoce. O teste de estímulo ao GnRH, no entanto, tido como padrão-ouro, é dispendioso e exige internação para ser realizado, motivando a análise de outros métodos diagnósticos. **Objetivos:** É objetivo primário avaliar condutas diagnósticas em crianças com telarca precoce isolada e puberdade precoce central. São objetivos secundários descrever as indicações de exames complementares para o diagnóstico diferencial entre as duas patologias e as condutas terapêuticas adotadas frente aos diagnósticos diferenciais das duas patologias. **Métodos:** Trata-se de uma revisão sistemática da literatura, elaborada de acordo com a estratégia PRISMA (Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses). As bases de dados utilizadas para busca foram PubMed (Public Medical Literature Analysis and Retrieval System Online), EMBASE (Excerpta Medica dataBASE), Cochrane, Scielo (Scientific Electronic Library Online) e LILACS (Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde). Foram incluídos estudos observacionais que tiveram como objeto de estudo métodos diagnósticos para a telarca precoce, publicados entre 2016 e 2021, em inglês, português ou espanhol. **Resultados:** Foram encontrados nove estudos, que pesquisaram a acurácia diagnóstica dos níveis séricos e urinários de LH, radiografia para avaliação de idade óssea, ultrassonografia pélvica, concentração de FSH, kisspeptina, neuroquinina B, MRK3 e volume hipofisário para o diagnóstico diferencial da telarca precoce. Os níveis séricos de LH, quando dosados apropriadamente, apresentou maior consistência quanto a boa acurácia. **Conclusão:** As evidências atuais indicam boa acurácia dos níveis séricos de LH e radiografia para avaliação de idade óssea para abordagem diagnóstica. Os demais métodos podem complementar a avaliação. Não houve, no entanto, estudos que propusessem uma avaliação conjunta desses métodos, a fim de compará-lo com o teste de estímulo ao GnRH.

Palavras-Chaves: Telarca Precoce. Puberdade Precoce Central. Diagnóstico.

ABSTRACT

Background: Premature thelarche may represent an underlying benign condition or the onset of central precocious puberty. Given the different treatment approaches for each case, an early differential diagnosis is necessary. The GnRH stimulation test, considered the gold standard, is expensive and requires hospitalization to be performed, motivating the analysis of other diagnostic methods. **Objectives:** We first aim to evaluate diagnostic strategies in girls with premature thelarche and central precocious puberty. The secondary objectives are to describe the indications for complementary follow-up for the differential diagnosis between the two conditions and the therapeutic approaches adopted in view of the differential diagnoses. **Methods:** This is a systematic review of the literature, prepared according to the PRISMA checklist. The databases used for the search was PubMed (Public Medical Literature Analysis and Retrieval System Online), EMBASE (Excerpta Medica Database Cochrane, Scielo (Scientific Electronic Library Online) and LILACS (Latin American and Caribbean Literature in Health Sciences). Observational studies with aim to evaluate methods for the premature thelarche diagnosis, published between 2016 and 2021 in English, Portuguese or Spanish were included. **Results:** Nine studies were included, which investigated the diagnostic accuracy of serum and urinary levels of LH, radiography to assess bone age, pelvic ultrasound, serum levels of FSH, kisspeptin, neurokinin B, MRK3 and pituitary volume for the differential diagnosis of premature thelarche. **Conclusion:** Current evidence indicates good accuracy of serum LH levels and radiography for assessing bone age as a diagnostic strategy. The other methods may be used for complementary evaluation. However, the combined use of the methods was not approached in any study, to compare it with the GnRH stimulation test.

KEYWORDS: Premature thelarche. Central Precocious Puberty. Diagnosis.

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO	6
2	OBJETIVO.....	8
2.1	Geral	8
2.2	Específicos	8
3	REVISÃO DE LITERATURA.....	9
3.1	Puberdade Fisiológica	9
3.2	Classificação dos estágios da puberdade	10
3.3	Distúrbios da puberdade	12
3.4	Métodos diagnósticos	14
3.5	Tratamento	16
4	MÉTODOS.....	18
4.1	Desenho do estudo	18
4.2	Amostra a ser estudada	18
4.3	Instrumentos de coletas de dados	18
4.4	Seleção de estudos e coleta de dados	19
4.5	Extração de dados	19
4.6	Análise da qualidade dos artigos	19
4.7	Aspectos éticos	19
5	RESULTADOS	20
5.1	Seleção dos estudos	20
5.2	Características gerais dos estudos selecionados	22
	PPC: Puberdade Precoce Central; TP: Telarca Precoce; C: Controle; P: Puberdade não Definida.	22
5.3	Características populacionais dos estudos selecionados	23
5.4	Principais resultados dos estudos selecionados	25
5.5	Limitações relatadas pelos estudos selecionados	31
6	DISCUSSÃO	32
7	CONCLUSÃO.....	36
	REFERÊNCIAS.....	37

1 INTRODUÇÃO

A puberdade é caracterizada pelo aparecimento das características sexuais secundárias do indivíduo, tipicamente entre 8 e 13 anos de idade, sendo, na menina, considerada precoce quando ocorre em idade inferior¹. O distúrbio mais sério nesta fase da vida é a puberdade precoce central ou verdadeira, que decorre do aumento da liberação do hormônio liberador de gonadotrofina (GnRH) e interfere - além da antecipação do surgimento dos caracteres sexuais secundários - no aumento da velocidade do crescimento, fusão epifisária precoce e redução da estatura final prevista².

A telarca precoce consiste no desenvolvimento isolado do broto mamário em meninas com idade inferior a oito anos de idade, na qual a criança possui um padrão de crescimento normal e não apresenta ativação do eixo hipotálamo-hipófise ovariano³. É uma condição benigna que tende à resolução espontânea em meses⁴. No entanto, até 15% das telarcas precoces isoladas evoluem para puberdade precoce verdadeira ou central¹. O diagnóstico diferencial entre telarca precoce e puberdade precoce, especialmente central, é fundamental para a escolha terapêutica e prognóstico do quadro, visando o bem-estar psicossocial da paciente, bem como a preservação da altura estimada². Embora alguns critérios clínicos e o segmento ambulatorial sejam, na maioria dos casos, suficientes para o diagnóstico da telarca precoce, o mesmo pode ser dificultado por ambas as condições iniciarem com o desenvolvimento isolado do broto mamário³.

Exames complementares hormonais, genéticos ou de imagem podem ser utilizados para estabelecer o diagnóstico diferencial, mas apresentam grande variabilidade, dificultando-o^{5,4}. O teste de estímulo com GnRH tem sido usado para tal diferenciação - de modo que, pacientes com telarca precoce apresentam aumento desproporcional do Hormônio Folículo Estimulante (FSH) e baixa relação LH (Hormônio Luteinizante)/FSH, mas possui resultados frequentemente mal interpretados, o que resulta no diagnóstico equivocado e na escolha de uma conduta terapêutica inadequada⁵. A ultrassonografia pélvica é utilizada tanto para avaliação

inicial de medidas uterinas e ovarianas quanto, e principalmente, para o acompanhamento do crescimento dessas durante o acompanhamento clínico, já que tais medidas podem ser influenciadas pelo aumento de estrogênio não relacionado ao eixo hipotálamo-hipófise ovariano⁵.

A telarca precoce possui bom prognóstico e exige apenas o acompanhamento ambulatorial⁵. A puberdade precoce central necessita de tratamento medicamentoso, sendo esse realizado, principalmente, através de agonistas de GnRH injetável⁴. Hábitos de vida também podem estar relacionados tanto à puberdade precoce central, quanto à telarca precoce, sendo a orientação destes fundamentais para o sucesso do plano terapêutico³.

Considerando, os impactos biológicos e psicossociais do tratamento hormonal com agonistas de GnRH e as semelhanças observadas entre a telarca precoce isolada e a puberdade precoce central, especialmente no início do desenvolvimento do quadro, é fundamental que a abordagem diagnóstica da telarca precoce seja feita de maneira otimizada. Contudo, na literatura, não existe uma padronização acerca das condutas a serem adotadas frente ao caso, o que justifica a necessidade de uma revisão sistemática qualitativa da literatura para estabelecer a melhor abordagem diagnóstica a ser adotada frente à telarca em meninas menores de oito anos de idade. E, assim, contribuir com a prática clínica de clínicos, pediatras e ginecologistas.

2 OBJETIVO

2.1 Geral

Avaliar condutas diagnósticas em crianças com telarca precoce isolada e puberdade precoce central.

2.2 Específicos

- a) Descrever as indicações de exames complementares para o diagnóstico diferencial entre as duas patologias.
- b) Descrever as condutas terapêuticas adotadas frente aos diagnósticos diferenciais das duas patologias.

3 REVISÃO DE LITERATURA

3.1 Puberdade Fisiológica

A puberdade é um fenômeno fisiológico, parte da adolescência, que representa a transição entre a infância e a idade adulta, englobando o início da capacidade reprodutiva, o amadurecimento emocional, a maturação das gônadas, com consequente aumento da secreção de hormônios esteroides sexuais gonadais e o desenvolvimento das características sexuais secundárias^{1,6}. O desencadeamento da puberdade está fortemente associado à secreção do hormônio liberador de gonadotrofina (GnRH)^{1,6}.

O GnRH é um decapeptídeo secretado no sistema porta-hipofisário por neurônios hipotalâmicos específicos, cujo dendritos se prolongam até a iminência mediana. O início da secreção pulsátil desse hormônio está associado a reativação do eixo hipotálamo-hipófise-ovariano (HHO), supresso ainda nas primeiras semanas de vida do bebê, e, conseqüentemente, ao desencadeamento da puberdade⁷.

Descreve-se como gerador de pulso hipotalâmico, os neurônios expressores de kisspeptina (KISS1), neuroquinina-B (NKB) e da dinorfina (conhecidos como neurônios KND), presentes no núcleo arqueado, cuja ação culmina na captação de sinais de KISS1, pelos neurônios de GnRH. A kisspeptina-1 está estabelecida como um dos principais ativadores da secreção pulsátil de GnRH, de modo que, a deficiência em seu gene, KISS1, ou em seu receptor, KISS1R, impedem o desencadeamento da puberdade⁸. Com o início da puberdade, acredita-se que haja a redução de neurotransmissores inibitórios desse hormônio, tais como a dinorfina, o ácido gaba-amino-butírico (GABA) e o neuropeptídeo Y (NPY). Concomitantemente, haveria o aumento dos neurotransmissores que estimulam os neurônios de GnRH, sendo eles, além da kisspeptina, a neuroquinina-B e o glutamato⁹. Embora não atuem como desencadeadores principais, melatonina e leptina também parecem estar associados com a secreção de GnRH, com modulações inibitória e excitatória, respectivamente^{7,9}.

Uma vez secretado, o GnRH atuará na adenohipófise, estimulando a liberação das gonadotrofinas: o FSH, associado a uma menor frequência de pulsos, e o LH, associado a maior frequência. No início da puberdade, os primeiros pulsos de GnRH capazes de desencadear a secreção das gonadotrofinas, ocorrem durante a noite, de modo que ela também apresente um padrão pulsátil^{10,11}. Por sua vez, esses hormônios atuarão, em meninas, nos ovários, desencadeando a produção dos esteroides sexuais – estrogênio e progesterona -, que participam, também, do mecanismo de feedback na hipófise, onde modula a secreção das gonadotrofinas e no hipotálamo, interferindo na secreção de GnRH^{1,9}. Os neurônios de GnRH, no entanto, não apresentam o principal receptor de estrogênio – o ER α . Em contrapartida, esses receptores são encontrados nos neurônios KND, gabaérgicos e glutamatérgicos, além das células da glia, o que sugere que tal modulação se dê de maneira indireta⁸.

Embora o aumento da secreção do GnRH ocorra por volta dos 7 anos, a puberdade é iniciada, na menina, tipicamente, entre 8 e 12 anos, podendo esse início ser influenciado por fatores genéticos, étnicos e por estilo de vida^{1,8}. Tipicamente, o primeiro sinal clínico da puberdade nas meninas é a telarca. Ela se dá em decorrência gonadarca, devido à produção e ao acúmulo de estrogênio desencadeado pelas gonadotrofinas. A pubarca e a axilarca, outras características sexuais secundárias, estão mais relacionadas com a adrenarca e sucedem a telarca, em 6 meses a 1 ano, cerca de 85% dos casos^{1,6}.

3.2 Classificação dos estágios da puberdade

Tanner e Marshal desenvolveram, com base em estudos realizados entre 1940 e 1960, parâmetros para a avaliação e estadiamento da puberdade, tendo como critérios o desenvolvimento do broto mamário e a distribuição de pelos pubianos. Ambos os critérios possuem 5 classificações, proporcionais ao desenvolvimento puberal¹². Embora esse estadiamento tenha sido determinado com base exclusiva na inspeção da mama, atualmente é recomendada a avaliação e classificação com o recurso da palpação associado, visando maior confiabilidade¹³. O tempo de progressão entre os estágios 1 e 5 do desenvolvimento puberal está associado ao conceito de puberdade lenta, normal ou rápida⁷.

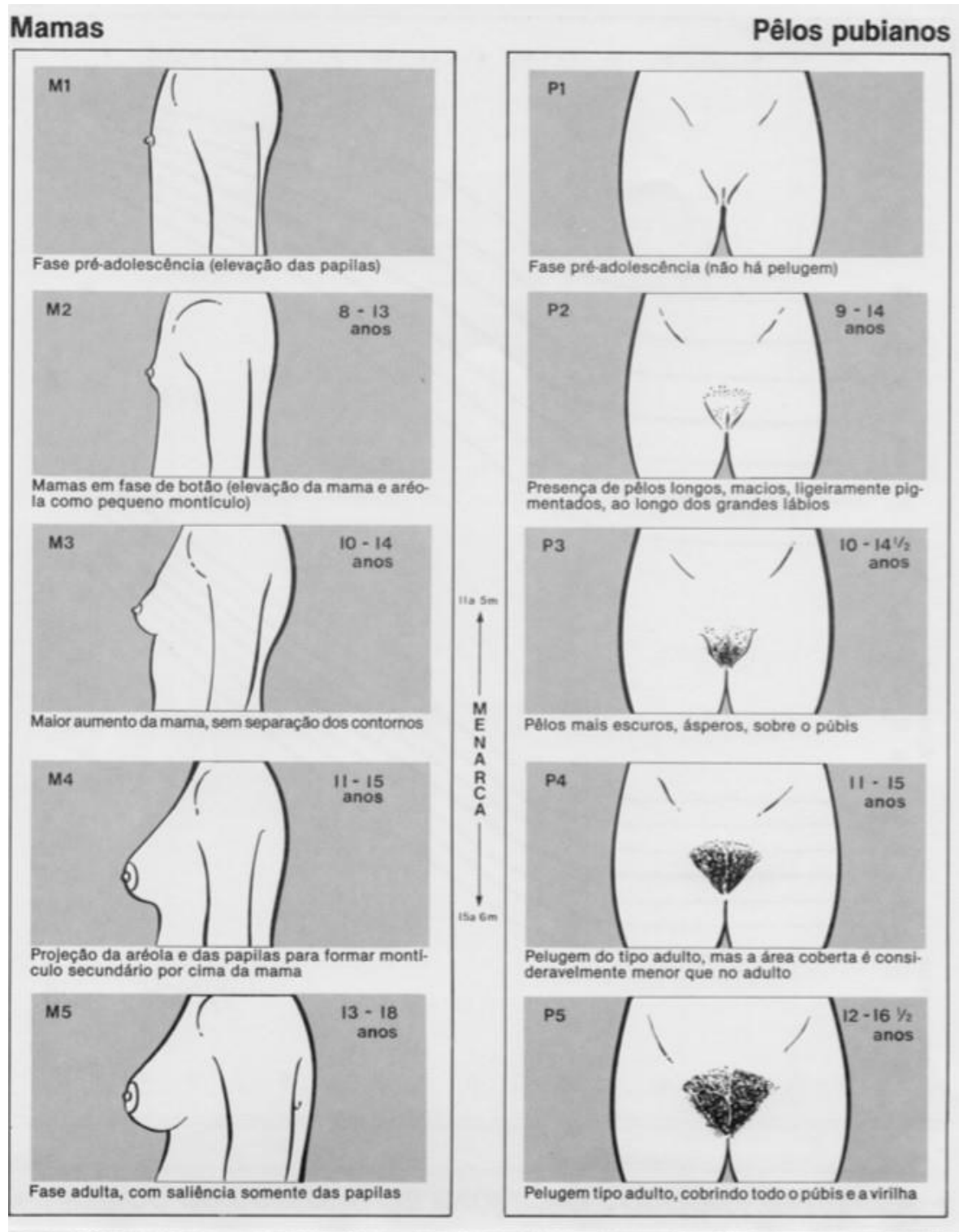


Figura 1: Desenvolvimento Puberal Feminino – Critérios de Tanner.

Fonte: Sociedade Brasileira de Pediatria. Acesso em: 08/06/2022; Disponível em: https://www.sbp.com.br/fileadmin/user_upload/2016/10/EstgioPuberal.Tanner-Meninas.pdf

Marshall e Tanner, após realizarem o seguimento de 192 meninas, em 1969, estabeleceram que o desenvolvimento puberal possui sequência e progressão individual em cada menina. Na ocasião, observaram que todas as pacientes, no espaço de três meses, apresentaram sequência linear no estadiamento de pelos pubianos, enquanto o desenvolvimento mamário foi heterogêneo, principalmente a partir do estágio 3¹². O surgimento dos pelos pubianos, no entanto, ocorreu em estágios diferentes do desenvolvimento mamário de cada menina, bem como não foi encontrado estágios específicos para ocorrência da menarca¹².

3.3 Distúrbios da puberdade

Dentre os distúrbios da puberdade, destaca-se a puberdade precoce – definida pelo aparecimento dos caracteres sexuais secundários antes dos 8 anos de idade ou pela menarca antes dos 9 anos. Ela pode ser dividida em puberdade precoce central (PPC), puberdade precoce periférica (PPP), telarca precoce isolada (TP), pubarca precoce isolada, menarca precoce isolada¹.

A puberdade precoce central ou verdadeira é o distúrbio mais grave e comum, visto que representa a ativação precoce do eixo-HHO, com o aumento da secreção de GnRH. Dessa forma, seu quadro clínico é, usualmente, iniciado com a telarca e segue a sequência de eventos tradicional da puberdade feminina: gonadarca, adrenarca e menarca. O impacto físico mais marcante da PPC é a redução da estatura prevista final da menina, devido a fusão precoce de epífises ósseas¹⁴. Ademais, está associada a maior risco de: doenças psíquicas, adoção de comportamentos sociais e sexuais de risco, resistência insulínica e câncer de mama¹⁵. A maior incidência de doenças cardiovasculares, eventos isquêmicos, obesidade e diabetes *mellitus* tipo 2 também está relacionada à menarca precoce – associada ao quadro de PPC ou não¹⁴. Os casos de puberdade precoce central em meninas são, em até 90%, classificados como idiopáticos, contraponto interessante comparado a incidência em meninos, visto que, nesse contexto, estão mais frequentemente associadas a aspectos patológicos^{14,16}. No entanto, outras causas

podem estar envolvidas, tais como malformações cerebrais, tumores, mutações gênicas – especialmente nos genes de KISS1 e KISS1R – e hábitos de vida¹⁷.

A telarca precoce isolada é definida pelo desenvolvimento mamário não associado a nenhum outro sinal clínico de puberdade, em meninas menores do que 8 anos, principalmente nos dois primeiros anos de vida³. Trata-se de uma condição benigna, que pode ocorrer unilateralmente ou bilateralmente, e que tende a resolução espontânea, evoluindo para puberdade precoce central em cerca de 15% dos casos. Destarte, na maioria dos casos, não impacta no tempo ou desenvolvimento da puberdade, idade da menarca, idade óssea e estatura final. Contudo, é possível afirmar que a telarca, assim como a puberdade precoce, está associada a impactos psicossociais importantes nas meninas e em suas famílias¹⁸.

Apesar de sua etiologia não ser, ainda, completamente elucidada, é atribuída ao aumento da ação do estrogênio nos receptores mamários – seja por maior sensibilidade desses ou pelo aumento de estrogênio na corrente sanguínea. Considerando a segunda hipótese, a origem do estrogênio circulante também é questionada. Um estudo suíço, realizado em 1982, encontrou níveis de desidroepiandrosterona (DHEA), esteroide adrenal capaz de ser convertido periféricamente em estrogênio, superiores em meninas com telarca precoce em comparação àquelas sem distúrbios da puberdade, enquanto prolactina, FSH, LH e estradiol foram equivalentes. Destarte, estabeleceu-se a origem adrenal, com posterior conversão periférica local, como uma possibilidade¹⁹. Dados de uma coorte israelense de 68 pacientes, reforçam os níveis normais de prolactina e LH e não são conclusivos no que diz respeito a DHEA, no entanto, apresentaram níveis elevados de FSH nas pacientes avaliadas, bem como maior resposta desse hormônio ao estímulo de GnRH exógeno e atividade estrogênica aumentada²⁰. Isso corrobora para a possibilidade etiológica de uma ativação transitória do eixo-HHO, com predomínio da secreção de FSH¹⁸.

Ademais, ainda no que diz respeito a etiologia, em alguns casos, cistos foliculares podem ser responsáveis pela secreção transitória de estradiol e levar ao quadro de telarca precoce, especialmente entre 2 e 5 anos de idade, de modo que outros níveis hormonais sejam mantidos como o esperado²¹. Além dos fatores descritos previamente, a exposição a estrógenos exógenos, especialmente através da alimentação, e hábitos de vida, podem desencadear o quadro de telarca precoce. Foi evidenciado, por um estudo chinês realizado em 2019, que o consumo elevado de proteínas e gorduras se relacionam com o desenvolvimento precoce do broto mamário²².

Embora possuam prognósticos diferentes, os quadros clínicos de puberdade precoce central e telarca precoce isolada são iniciados, na maioria dos casos, com o próprio desenvolvimento do broto mamário, sendo a diferenciação dos quadros fundamental para o tratamento adequado e oportuno, bem como para a orientação familiar. A investigação para diferenciação deve ser iniciada com um exame clínico completo e aprofundado. Na anamnese, deve-se questionar quando a telarca foi percebida e quem a percebeu, o padrão e tempo de evolução, a presença de outros sinais clínicos da puberdade – presença de pelos pubianos, acne, aceleração do crescimento, mudança de comportamento -, os possíveis sintomas associados, a história pregressa e dados sobre a puberdade e a menarca da mãe. Realiza-se o exame físico completo com atenção especial para a avaliação da curva de crescimento, independente e relacionada com a altura dos pais, das características sexuais secundárias, inspeção e palpação da mama e análise da genitália¹⁶. Entre os exames complementares, estão testes laboratoriais e de imagem¹⁶.

3.4 Métodos diagnósticos

O GnRH é um hormônio de meia vida curta (2 a 4 minutos), secretado de maneira pulsátil diretamente no sistema porta-hipofisário, o que torna a sua mensuração direta impraticável. O teste de estímulo com GnRH é um dos métodos propostos para o diagnóstico diferencial, sendo esperado que meninas com TP isolada apresentem, em comparação às pacientes com PPC, menor LH basal e menor

resposta na secreção de LH, enquanto a resposta do FSH a esse estímulo seria superior. Soma-se a esse padrão a relação LH/FSH – menor que 1 nas meninas com TP e maior naquelas com PPC². Picos de LH após a estimulação com GnRH superiores a 5 UI/L (mensurados por imunoquimioluminescência) são indicativos de PPC, em meninas maiores que 4 anos²³. Ao tratar-se de idade inferior a 3 anos, a associação com esse referencial é enfraquecida, de modo que os níveis basais de LH apresentaram maior especificidade (LH maior que 0,2 mU/mL – sugestivo de puberdade precoce)²⁴. Além da resposta predominante do FSH não descartar o diagnóstico de puberdade precoce central, o teste possui as ressalvas de necessidade de internação, baixa padronização dos valores de referência e alto custo²⁴.

Não há suporte da literatura para a adoção dos níveis séricos basais de FSH e LH para diagnóstico diferencial de TP e PPC, visto que não existem alterações de FSH e que o LH não possui sensibilidade e especificidade suficientes³. A dosagem urinária de gonadotrofinas tem sido estudada como um método diagnóstico a substituir o teste de estímulo com GnRH. Os autores defendem que a primeira urina da manhã seria capaz de integrar os picos pulsáteis de LH e FSH durante a noite – turno no qual essa secreção é iniciada - e oferecer, de maneira menos invasiva, dados sobre os níveis hormonais. Nesse cenário, um estudo populacional com 843 crianças e adolescentes encontrou, antes mesmo da elevação sérica ou de manifestações clínicas, níveis elevados de LH urinário nas pacientes com quadro de puberdade precoce central, tendo esses regredido após o tratamento¹¹. A razão LH/FSH urinários também pode ser utilizada através desse método²⁵.

A ultrassonografia (USG) pélvica não substitui a avaliação hormonal, mas pode desempenhar papéis distintos no auxílio para o diagnóstico diferencial de TP e no seguimento de pacientes com PPC. A USG pélvica de pacientes com telarca precoce isolada estará, na maior parte dos casos, condizente com o padrão pré-púbere, podendo apresentar pequenos cistos ovarianos. Por outro lado, aquelas com puberdade precoce central tenderão a apresentar, na USG, achados

associados a efeitos estrogênicos, como o comprimento uterino e o volume ovariano aumentados^{26,27}.

A idade óssea avançada é um dos principais critérios que diferenciam a puberdade precoce central da telarca precoce isolada. Como exame complementar para essa avaliação, visando analisar as epífises ósseas, utiliza-se a radiografia de mãos e pulsos. Nos casos de puberdade precoce de rápida progressão, contudo, a radiografia ainda pode apresentar parâmetros pré-púberes^{3,16}.

3.5 Tratamento

Por tender a resolução espontânea, a telarca precoce isolada prescinde apenas a orientação e o acompanhamento clínico e, caso necessário, psicológico, dispensando tratamentos farmacológicos. Todavia, diante, principalmente, das repercussões na idade óssea e estatura final, a puberdade precoce central deve ser tratada, sendo a terapia com agonista de GnRH a primeira escolha. Objetiva-se, com o tratamento, a interrupção do desenvolvimento puberal e regressão das características sexuais secundárias, preservando a estatura final estimada e favorecendo o bem-estar da paciente. O principal critério para início do tratamento é a progressão do desenvolvimento puberal²⁸.

Os benefícios do tratamento, apesar de permanecerem mais discretamente em idade posterior, são melhor observados nas pacientes com até 6 anos, representando faixa etária de maior ganho de altura²⁹. Quando avaliado os aspectos psicossociais, o tratamento com GnRH é importante para prevenir as mudanças de comportamento induzidas por hormônios, tais como agressividade e aspectos sexuais²⁹. A interrupção do tratamento é indicada quando a idade biológica da menina equivaler a idade óssea identificada por raio-X²⁸. Trata-se, contudo, de um tratamento injetável, prolongado e associado a efeitos colaterais, que pode trazer suas próprias repercussões psicossociais para a paciente, sendo peremptória a indicação adequada²⁸.

Diante da importância do diagnóstico diferencial adequado da telarca precoce para adoção de condutas adequadas, bem como das múltiplas possibilidades e interpretação de resultados dos testes diagnósticos, faz-se necessária uma nova revisão de literatura sobre o tema.

4 MÉTODOS

4.1 Desenho do estudo

Trata-se de uma Revisão Sistemática da literatura, elaborada de acordo com as diretrizes do *Preferred Reporting Items for Systematic Review and Meta-Analyses* (PRISMA)³⁰ e auxílio do *Cochrane Handbook*³¹. O vigente trabalho foi cadastrado na plataforma PROSPERO, antes do início da coleta de dados, com número de registro: 340308.

4.2 Amostra a ser estudada

Foram revisados artigos publicados entre os anos de 2016 e 2021, nos idiomas inglês, português e espanhol e que tinham como desenho: estudos observacionais.

4.3 Instrumentos de coletas de dados

Foi realizada uma pesquisa bibliográfica sobre o tema nas plataformas Pubmed/Medline, Cochrane, LILACS, EMBASE e Scielo. Não foram utilizados filtros. Ademais, foi realizada a busca manual a partir das referências dos artigos selecionados pelas bases. Para que fosse otimizada, a busca utilizou descritores estabelecidos, em inglês, baseados na estratégia PICO, através do *Medical Subject Headings* (MeSH) e do Descritores em Ciências da Saúde (DeCS). Foram operados, com os booleanos AND e OR, os seguintes termos: “Girls”, “Girl”, “Woman”, “Women's Groups”, “Women Groups”, “Women's Group”, “Central Precocious Puberties”, “Central Precocious Puberty”, “Familial Precocious Puberties”, “Familial Precocious Puberty”, “Idiopathic Sexual Precocities”, “Idiopathic Sexual Precocity”, “Male-Limited Precocious Puberties”, “Male-Limited Precocious Puberty”, “Praecox, Pubertas”, “Precocious Puberties”, “Thelarche”, “Premature thelarche”, “Benign premature thelarche”, “isolated premature thelarche”, “Breast development”, “Breast growth”, “Diagnoses”, “Diagnose”, “Diagnoses and Examinations”.

4.4 Seleção de estudos e coleta de dados

Dois pesquisadores avaliaram os artigos disponíveis na plataforma de busca, de maneira independente, inicialmente, com base no título foram excluídos os duplicados e depois na sua leitura, eliminados aqueles que não se encontravam dentro do escopo da pesquisa, ou seja, tema, desenho do estudo, período e idioma. Posteriormente foram lidos os resumos e selecionados aqueles que atendiam os objetivos da pesquisa. Uma vez identificados, os artigos foram organizados em planilha do Excel.

4.5 Extração de dados

Foram extraídos os seguintes dados: ano de publicação, país, revista na qual o estudo foi publicado, desenho do estudo, tamanho amostral, tempo de observação, idade das pacientes, método diagnóstico utilizado, alteração do padrão de crescimento, suspeita diagnóstica principal (grupo de inclusão) e resultados (desfechos primários e secundários).

4.6 Análise da qualidade dos artigos

Foi utilizado o questionário STROBE^{32,33} para avaliação da construção dos artigos selecionados, no que tange título, resumo, contexto, justificativa, objetivos, desenho de estudo, participantes, variáveis, fontes de dados, risco de viés, tamanho amostral, métodos estatísticos, dados descritivos, desfechos, resultados principais, limitações, interpretações, generalização e financiamento. O risco de viés foi analisado pela ferramenta ROBINS I, proposta pela Cochrane para estudos não randomizados, que consta com 7 domínios para avaliação. O artigo é considerado de baixo risco de viés quando todos os domínios apresentam baixo risco de viés. Risco moderado, grave, ou crítico de viés são atribuídos ao artigo, quando, pelo menos um dos domínios apresentarem os respectivos riscos³¹.

4.7 Aspectos éticos

Por tratar-se da análise de dados secundários e de domínio público, não foi necessário a submissão do projeto ao Comitê de Ética e Pesquisa (CEP).

5 RESULTADOS

5.1 Seleção dos estudos

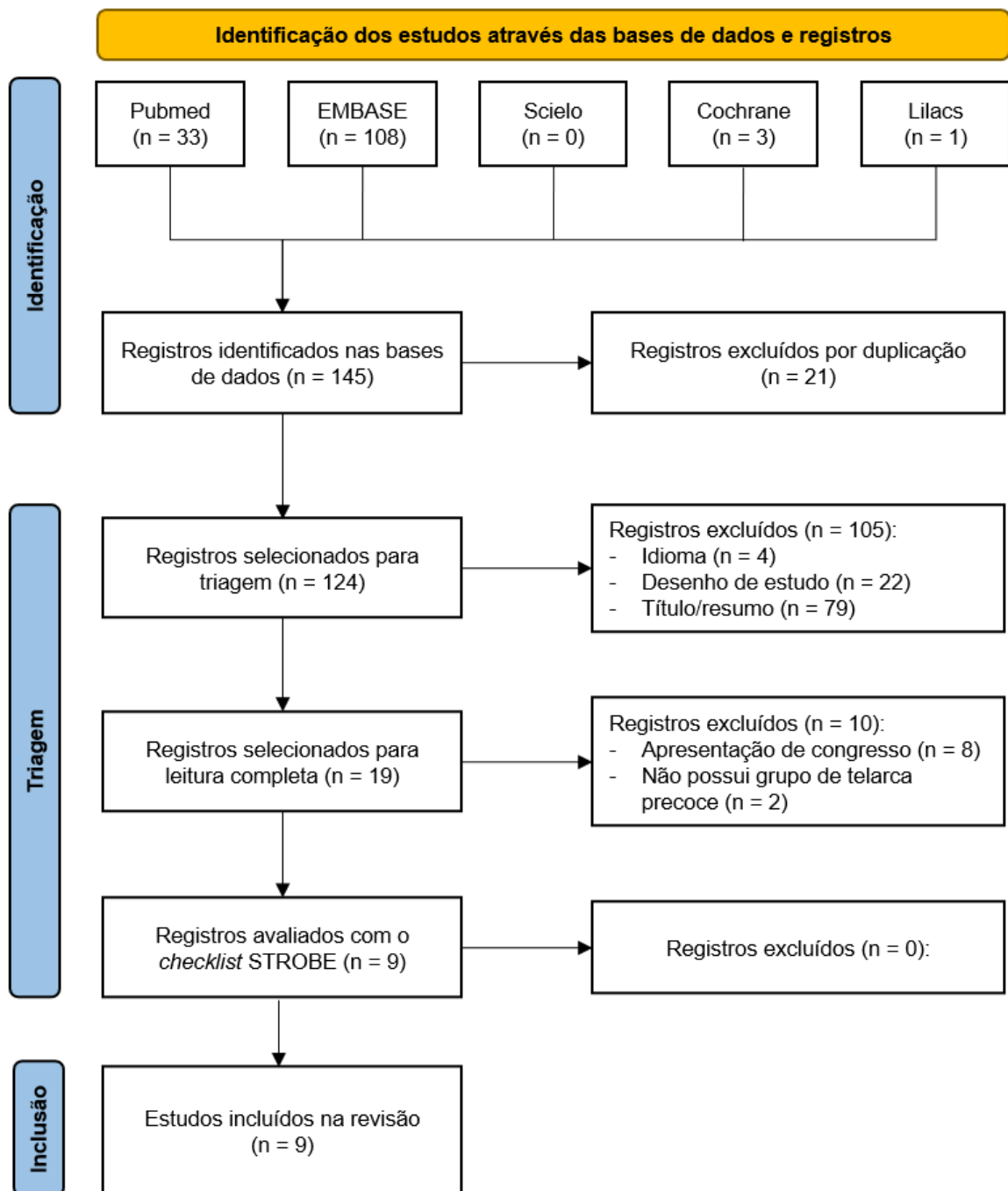


Figura 2: Diagrama prisma de estudos triados e selecionados.

O diagrama mostra as etapas de seleção dos artigos incluídos no estudo, sendo elaborado de acordo com o protocolo proposto pelo PRISMA (*Preferred Reporting Items for Systematic Review and Meta-Analyses*) (Figura 2.). Foram encontrados, nas plataformas de busca, 145 registros publicados entre 2016 e 2021, sendo 21 deles duplicados. Dos 124 registros iniciais, 4 foram excluídos por idioma e 22 pelo desenho de estudo. Outros 79 registros foram excluídos após a leitura do título e do resumo, por não atenderem ao tema ou aos critérios de inclusão. Dezenove registros foram selecionados para leitura completa, sendo que outros 2 foram excluídos por não delimitarem pacientes com telarca precoce, enquanto 8 constavam como apresentações em congressos, sem registro do artigo completo. Destarte, 9 artigos foram avaliados pelo *checklist* STROBE³³ (Figura 3.), atingindo pontuação superior a 80% e, portanto, sendo incluídos na revisão.

		Lee et al., 2021.	Li et al., 2021.	Durá-Travé et al., 2021.	Wankanit et al., 2020.	Wu et al., 2020.	Yuan et al., 2020.	Karabulut et al., 2020.	Paniak et al., 2017.	Somod et al., 2016.
Itens do checklist	1	Amarelo	Verde	Amarelo	Verde	Amarelo	Verde	Vermelho	Amarelo	Verde
	2	Verde	Verde	Verde	Verde	Verde	Verde	Verde	Verde	Verde
	3	Vermelho	Verde	Verde	Verde	Amarelo	Verde	Verde	Verde	Verde
	4	Verde	Verde	Verde	Verde	Verde	Verde	Verde	Verde	Verde
	5	Verde	Verde	Verde	Verde	Verde	Verde	Verde	Verde	Verde
	6	Verde	Verde	Verde	Verde	Verde	Verde	Verde	Verde	Verde
	7	Verde	Verde	Verde	Verde	Verde	Verde	Verde	Verde	Verde
	8	Verde	Verde	Verde	Vermelho	Verde	Verde	Verde	Verde	Verde
	9	Vermelho	Vermelho	Vermelho	Vermelho	Vermelho	Vermelho	Vermelho	Vermelho	Vermelho
	10	Verde	Verde	Verde	Verde	Verde	Verde	Verde	Verde	Verde
	11	Verde	Verde	Verde	Verde	Verde	Verde	Verde	Verde	Verde
	12	Verde	Verde	Verde	Amarelo	Verde	Vermelho	Verde	Amarelo	Verde
	13	Verde	Verde	Verde	Verde	Verde	Verde	Verde	Verde	Verde
	14	Vermelho	Verde	Amarelo	Amarelo	Amarelo	Verde	Verde	Amarelo	Verde
	15	Verde	Verde	Verde	Verde	Verde	Verde	Verde	Verde	Verde
	16	Verde	Amarelo	Verde	Verde	Amarelo	Verde	Verde	Verde	Verde
	17	Verde	Verde	Verde	Verde	Verde	Verde	Verde	Verde	Verde
	18	Verde	Verde	Verde	Verde	Verde	Verde	Verde	Verde	Verde
	19	Verde	Verde	Verde	Verde	Verde	Verde	Verde	Verde	Verde
	20	Verde	Verde	Verde	Verde	Verde	Verde	Verde	Verde	Verde
	21	Verde	Verde	Verde	Verde	Verde	Verde	Verde	Verde	Verde
	22	Vermelho	Verde	Verde	Verde	Verde	Vermelho	Verde	Verde	Verde
Pontos:		18,5	20,5	20	19	18	19,5	20	19,5	20,5

Legenda: verde=1 ponto; amarelo=0,5 pontos; vermelho=0 pontos

Figura 3: Avaliação dos estudos de acordo com o *checklist* STROBE.

5.2 Características gerais dos estudos selecionados

Quatro Artigos foram publicados nos anos de 2020 e 2021. As amostras variaram entre 30 e 669, totalizando 2.244 pacientes incluídas. Dessas, 1074 foram incluídas no grupo de puberdade precoce central (PPC), 747 no grupo de telarca precoce (TP), 88 no grupo controle e 35 no grupo de puberdade não definida (P). O diagnóstico diferencial de puberdade precoce central foi ausente em apenas um dos estudos incluídos.

Três dos estudos foram realizados na China e dois na Turquia, enquanto Coreia do Sul, Espanha, Tailândia e Dinamarca correspondem a localidade de um trabalho cada. Os estudos observacionais incluídos foram prospectivos em sua maioria, correspondendo a seis estudos (Quadro 1).

Quadro 1 - Características gerais dos estudos.

Autores	Local de Estudo	Número de Participantes	Grupos	Desenho de Estudo
Lee et al. (2021)³⁴	Coreia do Sul	55	PPC (n = 29) TP (n = 26)	Estudo observacional prospectivo
Li et al. (2021)³⁵	China	79	PPC (n = 34) TP (n = 17) C (n = 28)	Estudo observacional caso-controle prospectivo
Durá-Travé et al. (2021)³⁶	Espanha	241	PPC (n = 108) TP (n = 133)	Estudo observacional retrospectivo
Wankanit et al. (2020)³⁷	Tailândia	601	PPC (n = 368) TP (n = 233)	Estudo observacional retrospectivo
Wu et al. (2020)³⁸	China	288	PPC (n = 133) TP (n = 90) C (n = 30) P (n = 35)	Estudo observacional prospectivo
Yuan et al. (2020)³⁹	China	669	PPC (n = 350) TP (n = 19)	Estudo observacional prospectivo
Karabulut et al. (2020)⁴⁰	Turquia	30	TP (n = 30)	Estudo observacional prospectivo
Parlak et al. (2017)⁴¹	Turquia	90	PPC (n = 25) TP (n = 35) C (n = 30)	Estudo observacional prospectivo
Somod et al., (2016)⁴²	Dinamarca	191	PPC (n = 27) TP (n = 164)	Estudo observacional retrospectivo

PPC: Puberdade Precoce Central; TP: Talarca Precoce; C: Controle; P: Puberdade não Definida.

5.3 Características populacionais dos estudos selecionados

Todos os autores consideraram como telarca precoce o desenvolvimento do broto mamário antes dos oito anos de idade, embora houve pacientes com idade superior a essa no momento da inclusão. A idade das pacientes incluídas variou entre seis meses e oito anos, sendo predominante a faixa etária de 6 a 8 anos. Pacientes com idade inferior a 6 meses de idade foram excluídas do estudo de Somod et al (2016).⁴², devido à baixa incidência de telarca precoce nesse grupo, sem registros prévios de evolução para puberdade precoce na literatura²⁴.

O estágio II de desenvolvimento mamário de Tanner foi explicitado como critério de inclusão para três autores^{39,42,43}, enquanto o estágio III, foi considerado indicativo de progressão para puberdade precoce⁴⁰. O teste de GnRH foi critério de inclusão explícito em três estudos^{34,35,37}, no entanto, foi realizado nos demais a fim de confirmar o diagnóstico e/ou classificação entre os grupos de telarca precoce (TP) e puberdade precoce central (CPP). As pacientes incluídas nos grupos controle existentes não foram submetidas ao método^{35,38,41}. Foram excluídas, principalmente, pacientes que apresentassem causas orgânicas bem estabelecidas para a apresentação do quadro de puberdade^{34,35,37-39,41-43}. Apenas quatro autores declararam o tempo de seguimento adotado, sendo o mínimo de 3 meses após a inclusão e o máximo não especificado^{34,37,40,43}. (Quadro 2)

Quadro 2. Características da população dos estudos.

	Idade (Média/Intervalo)	Crítérios de inclusão	Crítérios de exclusão	Tempo de segmento
Lee et al. (2021)³⁴	8.2 ± 0.6 (PPC), 8.1 ± 0.7 (TP)	Pacientes com desenvolvimento puberal que realizaram teste de estímulo de GnRH	Pacientes com comorbidades, alterações na RM de crânio ou com histórico de medicações hormonais	24 semanas
Li et al. (2021)³⁵	7.80 ± 0.69 (PPC), 7.39 ± 0.89 (TP), 7.58 ± 0.74	Pacientes com diagnóstico de CPP ou PP após teste de estímulo de GnRH ou sem sinais de puberdade (grupo controle)	Pacientes com lesões orgânicas ou demais síndromes	Não especificado

Continuação. **Quadro 2.** Características da população dos estudos.

Durá-Travé et al. (2021) ⁴³	6 a 8 anos	Pacientes classificadas em estágio de Tanner 2 ou mais	Pacientes com diagnóstico de puberdade independente de gonadotrofinas ou PPP	Até 9 anos de idade
Wankanit et al. (2020) ³⁷	6,3 a 7,9 anos	Pacientes com telarca submetidas ao teste de estímulo de GnRH	Pacientes com diagnóstico de TP antes dos 3 anos de idade ou de puberdade independente de gonadotrofinas ou sem acompanhamento clínico	3 a 6 meses após teste de estímulo de GnRH
Wu et al., (2020) ³⁸	6.99 (PPC), 6.88 (TP), 6.90 (C)	Pacientes avaliadas no serviço por desenvolvimento puberal precoce	Pacientes com distúrbios endócrinos, medicação hormonal prévia, malformações, neurofibromatose ou hiperplasia adrenal congênita	Não especificado
Yuan et al., (2020) ³⁹	8 (PPC), 7.5 (TP)	Meninas com telarca precoce e estágio de Tanner II	Pacientes com doenças orgânicas no eixo HHO, sequência de desenvolvimento sexual alterada ou com prontuário incompleto	Não especificado
Karabulut et al. (2020) ⁴⁰	Inferior a 3 anos	Meninas com diagnóstico de telarca precoce	Não especificado	1 ano ou mais
Parlak et al. (2017) ⁴¹	7.02 ± 0.79 (PPC), 6.85 ± 0.7 (TP), 6.74 ± 0.73 (C)	Pacientes atendidas no serviço devido a telarca precoce	Pacientes com passado de exposição exógena ao estrogênio, doenças orgânicas no SNC, obesidade, atraso no desenvolvimento mental, doenças gonadais ou adrenal primária ou demais distúrbios endócrinos	Não especificado
Somod et al. (2016) ⁴²	0.5 a 7 anos	Meninas com telarca precoce e, no mínimo, estágio II de Tanner	Ausência/Regressão de desenvolvimento mamário na consulta inicial ou prontuário incompleto	Não especificado

5.4 Principais resultados dos estudos selecionados

Pacientes incluídas no grupo de puberdade precoce central (PPC) apresentaram idade óssea superior às pacientes do grupo de telarca precoce (TP) em quatro estudos ($p < 0.05$)^{35,37,38,41}, sendo que o avanço da idade óssea foi, ainda, considerado mais rápido no mesmo grupo por outros dois autores^{42,43}.

No que tange ao desenvolvimento mamário, apenas três autores o avaliaram estatisticamente^{34,35,43}, não havendo diferenças estatisticamente significantes entre os estágios de Tanner nos grupos de PPC e TP. Karabulut et al. (2020), que avaliou apenas meninas com diagnóstico de TP e idade inferior a três anos, observou 26,7% das pacientes em estágio M2 de Tanner e 73.3% em estágio M3⁴⁰. Apenas Li et al. (2021) classificou o desenvolvimento mamário em uni ou bilateral, de modo que todas as pacientes incluídas no grupo de puberdade precoce central apresentaram desenvolvimento bilateral, enquanto, no grupo de telarca precoce, 17.65% das pacientes possuíam desenvolvimento unilateral³⁵.

Lee et al. (2021) encontrou níveis urinários de gonadotrofinas superiores no grupo de PPC, definindo valores de LH superiores a 0.725 IU/L como um teste de 65.4% de sensibilidade e 63.5% de especificidade para prever um teste de estímulo ao GnRH positivo e, conseqüentemente, o diagnóstico de puberdade precoce central³⁴. A relação LH/FSH superior a 0.057 também teria valor preditivo positivo para tais situações, com 65.4% de sensibilidade e 68.2% de especificidade³⁴.

Os níveis séricos de gonadotrofinas foram significativamente superiores no grupo de PPC em todos os estudos nos quais foram analisados^{34,35,37,39,41-43}. Durá-Travè et al. (2021) mostrou, para a dosagem de LH basal, sensibilidade de 82% e especificidade de 92% no diagnóstico de puberdade precoce idiopática, com valores superiores a 0.1UI/L⁴³. Wankanit et al. (2020) mostrou, para o mesmo teste, com níveis de referência superiores a 0.15, sensibilidade de 48.8%, em pacientes M2, e 68.9% em pacientes M3 e especificidade de 90.2% em pacientes M2 e 91.3%, quando M3³⁷.

Li et al. (2021) calculou a sensibilidade e a especificidade dos níveis de kisspeptina superiores a 0.40 mmol/L, encontrando valores de 84.2% e 53.6%, respectivamente, e dos níveis de MKRN3 maiores que 0.33 pmol/L, que atingiu 79.4% de sensibilidade e 53.6% de especificidade³⁵ para o diagnóstico de puberdade precoce central³⁵. Quando ⁴¹associados, esses testes obtiveram, para o mesmo fim, sensibilidade de 94.1% e especificidade de 60.7%³⁵. Parlak et al. também encontrou valores de kisspeptina significativamente superiores no grupo diagnosticado com PPC⁴¹.

A sensibilidade e especificidade da neuroquinina B foi avaliado por Parlak et al. (2017), com sensibilidade de 84% e especificidade de 77.1% para o diagnóstico de PPC, a partir dos valores de 2.42 ng/mL⁴¹. Somod et al. (2016) encontrou significância estatística para valores menores de SHBG no grupo de puberdade precoce ($p = 0.007$), mas ressalta a necessidade de estudos futuros⁴². Os níveis séricos de IGF-1 foram significativamente superior no grupo de CPP, quando comparado ao grupo de TP nos três artigos em que foram avaliados^{34,35,37}.

Yuan et al. estabeleceu um modelo preditivo combinado, a partir da idade no momento do diagnóstico, diâmetros transverso e anteroposterior do útero, volume ovariano médio e máximo, número de folículos com medida superior a 4mm, espessura endometrial e LH basal, com sensibilidade de 72.73% e 94.44% de especificidade³⁹. Parâmetros ultrassonográficos pélvicos também foram avaliados por Li et al., sendo os diâmetros uterinos e volume ovariano superiores no grupo de puberdade precoce central, quando comparados ao grupo de telarca precoce³⁵. No estudo de Karabulut et al. (2020), os padrões ultrassonográficos nas pacientes com TP foram dentro da normalidade para a idade⁴⁰

A ressonância magnética de hipófise foi outro método de imagem utilizado como método diagnóstico, agora por Wu et al.³⁸ (2020). O volume hipofisário superior a

196.01 mostrou teste preditivo positivo para PPC, com sensibilidade de 54.10% e especificidade de 72.20%³⁸.

Quadro 3. Principais resultados dos estudos.

	Dados Antropométricos	Desenvolvimento mamário	Amostra urinária de LH e FSH	Dosagens séricas	Métodos de imagem
Lee et al. (2021)³⁴	Não houve diferença estatística entre os grupos na avaliação	Sem diferença estatística entre os estágios de Tanner apresentados	Superior no grupo de PPC ($p = 0.009$)	Níveis séricos de IGF-1, estradiol e gonadotrofinas foram superiores no grupo de PPC ($p < 0.05$)	Não realizados
Li et al. (2021)³⁵	IMC, altura e idade óssea superiores no grupo de PPC ($p < 0.05$)	Sem diferença estatística entre os estágios de Tanner apresentados. Todas as pacientes do grupo PPC apresentaram telarca bilateral, enquanto 17.65% das pacientes do grupo TP possuíram desenvolvimento unilateral	Não realizada	Níveis séricos de IGF-1 e gonadotrofinas superiores no grupo de PPC. Os níveis de estradiol foram superiores nos grupos de PPC e TP quando comparados ao C, mas não houve diferença estatística entre eles. Não houve diferença estatística nos níveis séricos de Kisspeptina e MKRN3, quando comparados os grupos PPC e TP.	Realizada USG ginecológica, mostrando comprimento uterino e volume ovariano superiores no grupo PPC, quando comparado ao grupo TP ($p < 0.05$)
Durá-Travé et al. (2021)³⁶	Evolução da idade óssea superior no grupo PPC ($p = 0.024$). Não houve diferença estatística entre os demais dados antropométricos	Sem diferença estatística entre os estágios de Tanner apresentados (todas as pacientes foram classificadas em M2)	Não realizada	Níveis de gonadotrofinas superiores o grupo de PPC ($p = 0.001$)	Não realizados

Continuação. **Quadro 3.** Principais resultados dos estudos.

Wankanit et al. (2020) ³⁷	Altura, peso e idade óssea foram superiores no grupo PPC ($p < 0.05$)	No grupo PPC, 34,5% das pacientes classificadas em M2 e 65,5% em M3. No grupo TP, 65,7% em M2 e 34,3% em M3.	Não realizada	Níveis séricos de IGF-1, estradiol e gonadotrofinas foram superiores no grupo de PPC ($p < 0.001$)	Não realizados
Wu et al. (2020) ³⁸	Idade óssea e altura foram superiores no grupo PPC ($p < 0.05$). Não houve diferença estatística no IMC	Não foi considerado	Não realizada	Não coletadas	RM de crânio evidenciou volume, comprimento e altura hipofisária maiores no grupo de PPC, quando comparado ao grupo TP e C ($p < 0.05$). Não houve significância estatística na comparação entre TP e C
Yuan et al., (2020) ³⁹	Não foi considerado	Não foi considerado	Não realizada	Níveis de gonadotrofinas, foram superiores no grupo de PPC ($p < 0.001$)	USG pélvica evidenciou volume uterino, diâmetros cervicais, volume ovariano (média e maior), diâmetro ovariano máximo, contagem folicular (≥ 4 mm), diâmetro do maior folículo, espessura endometrial e parede vaginal foram superiores no grupo de PPC ($p < 0.001$)
Karabulut et al (2020) ⁴⁰	Não houve alteração significativa da velocidade de crescimento e idade óssea nas pacientes com TP	26.7% das pacientes em estágio M2 de Tanner e 73.3% em estágio M3	Não realizada	Não coletadas	USG pélvica mostrou tamanho uterino e volume ovariano compatíveis com a idade das pacientes

Continuação. **Quadro 3.** Principais resultados dos estudos.

Parlak et al., (2017) ⁴¹	Idade óssea superior no grupo de PPC ($p < 0.001$). Não houve diferença estatística entre os grupos quanto a altura e IMC	Não especificado	Não realizada	Kisspeptina e neuroquinina B foram superiores nos grupos de PPC e TP, quando comparados ao grupo C ($p = 0.001$), mas não houve diferença entre eles. Níveis de gonadotrofinas foram superiores no grupo de PPC, quando comparado ao PT ($p < 0.05$)	Estudo observacional prospectivo
Somod et al., (2016) ⁴²	IMC e evolução da idade óssea superiores no grupo de PPC ($p = 0.000$)	Não especificado	Não realizada	Os níveis de SHBG foram menores no grupo de PPC. Níveis de LH foram superiores no grupo de PP ($p = 0.016$). Não houve diferença estatística na avaliação Inibina B e estradiol entre os grupos	Não realizados

5.5 Limitações relatadas pelos estudos selecionados

O pequeno tamanho amostral foi a limitação mais frequentemente relatada, por quatro autores^{34,38-40}. (Quadro 4).

Quadro 4. Limitações relatadas pelos autores dos estudos.

	Limitações
Lee et al. (2021)³⁴	Pequeno tamanho amostral; Descontinuidade após o tratamento com agonista de GnRH
Li et al. (2021)³⁵	Não declarado
Durá-Travé et al. (2021)³⁶	Não declarado
Wankanit et al. (2020)³⁷	Análise exclusiva do panorama hospitalar
Wu et al. (2020)³⁸	Estudo retrospectivo, com perda de dados de prontuário; Ausência de coleta de LH e FSH basais, estrogênio e estágio de Tanner; Seleção de profissionais capacitados para realização dos testes Tamanho amostral
Yuan et al., (2020)³⁹	Estudo observacional não randomizado; Apenas um centro participante; Tamanho amostral pequeno; Perda de pacientes; Baixa especificidade do modelo
Karabulut et al. (2020)⁴⁰	Número restrito de participantes; Impossibilidade de comparar pacientes com TP e PPC com pacientes normais, por condições éticas
Parlak et al. (2017)⁴¹	Não declarado
Somod et al. (2016)⁴²	Estudo retrospectivo, com dados faltantes em prontuários

6 DISCUSSÃO

O diagnóstico diferencial entre telarca precoce isolada e puberdade precoce central é essencial para a adequada abordagem terapêutica das pacientes, com foco em possibilitar o alcance da altura final esperada e reduzir impactos psicossociais do desenvolvimento sexual prematuro².

Neste estudo, todos os autores ainda consideram o teste de estímulo com GnRH como padrão-ouro para o diagnóstico^{34,35,37-43}, em concordância com a literatura disponível sobre o tema⁴⁴⁻⁴⁶. O alto custo e a necessidade de internação para a realização desse exame, no entanto, motivam e justificam os estudos acerca de novos métodos e estratégias para que haja otimização da investigação, ampliando os diagnósticos e iniciando precocemente o tratamento^{34,35,37-43}.

A abordagem diagnóstica da telarca precoce no consultório deve prezar pela associação entre clínica, exames complementares laboratoriais e de imagem. Os resultados da presente revisão quanto a avaliação da idade óssea não apresenta divergência da literatura, tendo esse sido confirmado como um bom método para avaliação inicial^{14,29,44,46,47}. A medida é feita, preferencialmente, através da radiografia de mão e punho esquerdos – devido a maioria da população ser destra logo, estando esses menos expostos a lesões - para a qual utiliza-se os métodos de Greulich e Pyle ou de Tanner-Whitehouse⁴⁴. A Sociedade de Pediatria de São Paulo defende este como mais adequado para o acompanhamento a longo prazo, visto que sua associação com a idade cronológica é dada de forma mais linear, enquanto aquele é uma boa forma de triagem, dificultando o seguimento devido a seus resultados serem dados de formas comparativas com radiografias normais realizadas em espaçamentos bem estabelecidos⁴⁸.

Um estudo publicado no *Jornal de Pediatria*, da Sociedade Brasileira de Pediatria, em 2018, avaliou dados antropométricos, parâmetros ultrassonográficos e idade óssea em 382 pacientes com desenvolvimento puberal precoce, de modo que a

idade óssea avançada foi considerada como o melhor indicador de um teste de estímulo de GnRH positivo, especialmente quando de um a dois anos superior a idade cronológica^{44,49}. A compatibilidade entre as idades óssea e cronológica, contudo, não permite excluir o diagnóstico de PPC, visto que essa alteração não é percebida nos estágios iniciais do quadro⁵⁰.

A avaliação dos exames laboratoriais deve conter, minimamente, dosagens de LH, FSH e estradiol. Assim como nos resultados encontrados por essa revisão, a dosagem sérica de LH apresenta-se como um bom método diagnóstico, tendo especificidade variante entre 64 a 100% mediante o valor limítrofe estabelecido^{14,44}. O último consenso publicado pela Academia Americana de Pediatria propõe que a coleta da amostra seja feita pela manhã, e adota o valor de 0.1UI/L, sendo usados métodos de alta sensibilidade²⁹. Níveis de LH inferiores aos pontos de corte definidos de acordo com o método de análise, no entanto, não excluem puberdade precoce, exigindo excelente acompanhamento clínico para correlação e indicação, ou não, do teste de estímulo ao GnRH^{14,44,45}. Nos presentes resultados, a dosagem sérica de estradiol não se mostrou regular entre os estudos e essa característica se mantém na literatura em geral, de forma que 40% das pacientes com PPC possuem concentrações normais¹⁴. Todavia, níveis séricos de estrogênio elevados, podem indicar causas secundárias do desenvolvimento sexual apresentado, como exposição exógena ou tumores secretores do hormônio^{14,46,51}.

Os estudos incluídos nesse trabalho que avaliaram padrões ultrassonográficos foram condizentes com outros estudos da literatura⁵²⁻⁵⁴, no entanto, uma revisão de literatura publicada em 2021, no *Jornal Europeu de Pediatria* reforça a grande variedade de valores dentro dos grupos como empecilho para a definição de valores de corte para volumes uterino e ovariano como indicativos de puberdade precoce, o que prejudica a sensibilidade do método⁴⁴. Outra revisão sistemática com meta-análise, também publicada em 2021, sobre a acurácia diagnóstica da ultrassonografia pélvica, também citou a sensibilidade questionável como método isolado, mas, diante das medidas superiores no grupo púbere, defendeu-o como

complementar capaz de reduzir erros diagnósticos, mesmo sem a realização do teste de estímulo com GnRH²⁷.

Uma vez diagnosticada a puberdade precoce central, o tratamento será baseado no bloqueio do eixo hipotálamo-hipófise-ovariano, mediante o uso de medicação agonista de GnRH, tendo como principal objetivo, preservar a estatura final esperada para a paciente. Existem diversas apresentações e formulações desses análogos, com eficácia semelhante, de modo que a escolha do esquema dependa da disponibilidade local da formulação e individualidades da paciente²⁹.

Embora não tenha sido objeto de estudo desse trabalho, é válido discutir a relação entre a idade de início do tratamento para a puberdade precoce central e seu sucesso. A efetividade terapêutica é superior em meninas que iniciam o uso antes dos seis anos de idade, estando o tratamento bem indicado nesses casos^{29,44}. Observa-se, dentre os estudos incluídos, maior prevalência de meninas entre seis e oito anos de idade. Quando abordadas nessa faixa etária, as pacientes tendem a apresentar fusão epifisária precoce com ganhos menores em estatura, devendo a decisão de aderir ou não à terapia com GnRHa ser individualizada e compartilhada com a paciente e família, com adequado alinhamento de expectativas e esclarecimentos quando a efeitos colaterais^{29,55}.

Embora toda a faixa etária esteja sujeita ao insucesso em atingir plenamente a estatura final estimada da paciente, mantêm-se a relação direta entre início precoce e ganho em altura – uma vez que se opte pelo tratamento⁵⁶. Tal relação é justificada por fatores regulatórios da ação estrogênica nas epífises ósseas, a exemplo do receptor ER-Beta, inibitório, que decai com a idade^{55,56}. Ressalta-se, no entanto, que não há uma idade limite definida para o não uso da terapia, sendo os resultados positivos em alguns casos de PPC, mesmo após os oito anos de idade⁵⁷.

O momento de interrupção do tratamento não é bem estabelecido na literatura. Defende-se que ele seja avaliado durante o acompanhamento das meninas, considerando as metas de tratamento, como regressão dos sintomas e altura atingida, ou idade – usualmente entre 10 e 11 anos, para que a menarca aconteça próximo a idade esperada na população geral^{14,29}.

Foram encontradas limitações nessa revisão sistemática da literatura, sendo o principal deles a ausência de estudos que analisassem os exames complementares a avaliação clínica disponíveis de maneira associada. Ademais, o tamanho amostral de alguns autores^{34,35,40,41} e a inespecificidade do seguimento das pacientes de cada grupo, tanto em tempo quanto em protocolo^{35,38,39,41,42} também limitam os resultados encontrados. Destarte, evidencia-se a necessidade de novos trabalhos que avaliem a acurácia diagnóstica da investigação complementar associada dos métodos propostos – idade óssea e dosagem sérica de LH, principalmente, mais a ultrassonografia pélvica -, além dos métodos para pesquisa de patologias estruturais, como a RM de crânio para tumores neurológicos.

7 CONCLUSÃO

A avaliação dos níveis séricos de LH e a radiografia de mãos e punhos para estabelecimento de idade óssea apresentam eficácia consistente na literatura para o diagnóstico de puberdade precoce central a partir da propedêutica da telarca precoce e devem ser utilizados, previamente a realização do teste de estímulo ao GnRH. Não há valores de referência bem estabelecidos para o uso isolado da ultrassonografia pélvica nessas pacientes, prejudicando a sensibilidade e a especificidade do método, quando utilizado de maneira isolada. Ainda não há evidências que sustentem uso dos marcadores séricos, tais como kisspeptina-1, neuroquinina B e MRK3 como parte da propedêutica geral, embora alguns resultados sejam promissores. A ressonância magnética para avaliação hipofisária deve ser utilizada como método para exclusão de patologias centrais, caso sejam suspeitadas, mas não para diagnóstico diferencial entre telarca precoce isolada e puberdade precoce central.

REFERÊNCIAS

1. SOGIMIG. Manual SOGIMIG de Ginecologia e Obstetrícia na Infância e Adolescência. 1th ed. Belo Horizonte, Minas Gerais, Brasil: MEDBOOK; 2018. 180 p.
2. Quigley CA, Pescovitz OH, Hench KD, Loriaux DL, Cutler Jr GB. Premature thelarche and Central Precocious Puberty: The Relationship Between Clinical Presentation and the Gonadotropin Response to Luteinizing Hormone-Releasing Hormone. *Curr Ther Endocrinol Metab* [Internet]. 1997 [cited 2022 Apr 6];6(3):7–13. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/3137242/>
3. Khokhar A, Mojica A. Premature thelarche. *Pediatric Annals* [Internet]. 2018 [cited 2022 Apr 6]; DOI 10.3928/19382359-20171214-01. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29323691/>
4. Brito VN, Spinola-Castro AM, Kochi C, Kopacek C, Silva PCA, Guerra-Junior G. Central precocious puberty: Revisiting the diagnosis and therapeutic management. *Archives of Endocrinology and Metabolism* [Internet]. 2016 [cited 2022 Apr 7]; DOI 10.1590/2359-3997000000144. Available from: <https://www.scielo.br/j/aem/a/Tpzrbb9PdZR7FcnkJw7C69f/?lang=en>
5. Cunha SB, Silva IN, Chagas AJ, Goulart EMA, Filgueiras, MT. Diagnóstico diferencial da telarca precoce : ainda um desafio. *Revista Médica de Minas Gerais* [Internet]. 2008 [cited 2022 Apr 7]; Available from: <https://pesquisa.bvsalud.org/portal/resource/pt/lil-514709>
6. FEBRASGO. Tratado de Ginecologia. 1th ed. Rio de Janeiro: Elsevier; 2019. 998 p.
7. Alotaibi M. Physiology of puberty in boys and girls and pathological disorders affecting its onset. *Journal of Adolescence* [Internet]. 2019 [cited 2022 Jun 1]; DOI 10.1016/j.adolescence.2018.12.007. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30639665/>.
8. Naulé L, Maione L, Kaiser UB. Puberty, A Sensitive Window of Hypothalamic Development and Plasticity. *Endocrinology* [Internet]. 2021 [cited 2022 Jun 1]; DOI 10.1210/endocr/bqaa209. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33175140/>.
9. Plant T. 60 years of neuroendocrinology: The hypothalamo-pituitary–gonadal axis. *Journal of Endocrinology* [Internet]. 2015 [cited 2022 Jun 2]; DOI

- 10.1530/joe-15-0113. Available from:
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25901041/>.
10. Plant T. Neuroendocrine control of the onset of puberty. *Frontier in Neuroendocrinology* [Internet]. 2015 [cited 2022 May 31]; DOI 10.1016/j.yfrne.2015.04.002.NEUROENDOCRINE. Available from:
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25913220/>.
11. Kolby N, Busch AS, Aksglaede L, Sorensen K, Petersen JH, Andersson AM, et al. Nocturnal urinary excretion of FSH and LH in children and adolescents with normal and early puberty. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* [Internet]. 2017 [cited 2023 Apr 6]; DOI 10.1210/jc.2017-01192. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28938419/>.
12. Marshall W, Tanner J. Variations in pattern of pubertal changes in girls. *Archives of Disease in Childhood* [Internet]. 1969 [cited 2022 Aug 6]; DOI 10.1136/adc.44.235.291. Available from:
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2020314/>.
13. Eckert-Lind C, Busch AS, Petersen JH, Biro FM, Butler G, Brauner EV, et al. Worldwide Secular Trends in Age at Pubertal Onset Assessed by Breast Development among Girls: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Pediatrics* [Internet]. 2020 [cited 2022 Apr 6]; DOI 10.1001/jamapediatrics.2019.5881. Available from:
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32040143/>.
14. Latronico A, Brito VN, Carel JC. Causes, diagnosis, and treatment of central precocious puberty. *The Lancet Diabetes and Endocrinology* [Internet]. 2016 [cited 2022 Apr 6]; DOI 10.1016/S2213-8587(15)00380-0. Available from:
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26852255/>.
15. Biro FM, Huang B, Pinney SM. Onset of puberty: Mother knows best. *Physiology & Behavior* [Internet]. 2017 [cited 2022 May 6]; DOI <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32485297/>. Available from:
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32485297/>.
16. Bradley S, Lawrence N, Steele C, Mohamed Z. Precocious Puberty. *The BMJ* [Internet]. 2020 [cited 2022 Jun 1]; DOI 10.1136/bmj.l6597. Available from:
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31932347/>.

17. Cintra R. Kisspeptin Levels in Girls with Precocious Puberty: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Hormone Research in Pediatrics* [Internet]. 2021 [cited 2022 Jun 1]; DOI 10.1159/000515660. Available from: <https://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&id=L634921909&from=export>.
18. Curfman AL, Reljanovic SM, McNelis KM, Dong TT, Lewis SA, Jackson LW, et al. Premature thelarche in infants and toddlers: Prevalence, natural history and environmental determinants. *J Pediatr Adolesc Gynecol* [Internet]. 2011 [cited 2022 Apr 6];24(6):338–41. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22099730/>.
19. Dunic M, Tajic M, Mardesic D, Kalafatic Z. Premature thelarche: a possible adrenal disorder. *Archives of Disease in Childhood* [Internet]. 1982 [cited 2022 Jun 4]; DOI 10.1136/adc.57.3.200. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/6462113/>.
20. Ilicki A, Lewin RP, Kauli R, Kaufman H, Schachter A, Laron Z. Premature thelarche--natural history and sex hormone secretion in 68 girls. *Acta Paediatr Scand* [Internet]. 1984 [cited 2022 Jun 4]; DOI 10.1111/j.1651-2227.1984.tb17771.x. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/6240890/>.
21. Liapi C, Evain-Brion D. Diagnosis of Ovarian Follicular Cysts from Birth to Puberty: A Report of Twenty Cases. *Acta Paediatrica* [Internet]. 1987 [cited 2022 Jun 8]; DOI <https://doi.org/10.1111/j.1651-2227.1987.tb10421.x>. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/j.1651-2227.1987.tb10421.x>
22. Xu Y, Li Y, Liang S, Li G. Differential analysis of nutrient intake, insulin resistance and lipid profiles between healthy and premature thelarche Chinese girls. *Italian Journal of Pediatric* [Internet]. 2019 [cited 2022 Jun 8]; DOI 10.1186/s13052-019-0758-z. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31856872/>.
23. Neely EK, Hintz RL, Wilson DM, Lee PA, Gautier T, Argente J, Stene M. Normal ranges for immunochemiluminometric gonadotropin assays. *The Journal of Pediatrics* [Internet]. 1995 [cited 2022 Jun 15]; DOI 10.1016/s0022-3476(95)70254-7. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/7608809/>.
24. Bizzarri C, Spadoni GL, Bottaro G, Montanari G, Giannone G, Cappa M, et al. The response to gonadotropin releasing hormone (GnRH) stimulation test

- does not predict the progression to true precocious puberty in girls with onset of premature thelarche in the first three years of life. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* [Internet]. 2014 [cited 2022 Jun 7];99(2):433–9. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24297793/>.
25. Demir A, Voutilainen R, Stenman UH, Dunkel L, Albertsson-Wikland K, Norjavaara E. First Morning Voided Urinary Gonadotropin Measurements as an Alternative to the GnRH Test. *Hormone Research in Pediatrics* [Internet]. 2016 [cited 2022 Jun 15]; DOI 10.1159/000440955. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27011314/>.
26. Talarico V, Rodio MB, Viscomi A, Galea E, Galati MC, Raiola G. The role of pelvic ultrasound for the diagnosis and management of central precocious puberty: An update. *Acta Biomedica* [Internet]. 2021 [cited 2022 Jun 15]; DOI 10.23750/abm.v92i5.12295. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8689311/>.
27. Nguyen NN, Huynh LBP, Do MD, Yang TY, Tsai MC, Chen YC. Diagnostic Accuracy of Female Pelvic Ultrasonography in Differentiating Precocious Puberty From Premature Thelarche: A Systematic Review and Meta-analysis. *Frontiers in Endocrinology* [Internet]. 2021 [cited 2022 Jun 15]; DOI <https://doi.org/10.3389/fendo.2021.735875>. Available from: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fendo.2021.735875/full>.
28. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. Portaria conjunta nº 3, de 08 de junho de 2017. Aprova o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas da Puberdade Precoce Central. 2017 [cited 2022 Jun 7]; Available from: <https://www.gov.br/saude/pt-br/assuntos/protocolos-clinicos-e-diretrizes-terapeuticas-pcdt/arquivos/2017/puberdade-precoce-central-pcdt.pdf/view>.
29. Carel JC, Eugster EA, Rogol A, Ghizzoni L, Palmert MR, Antoniazzi F, et al. Consensus statement on the use of gonadotropin-releasing hormone analogs in children. *Pediatrics* [Internet]. 2009 [cited 2022 Aug 6]; DOI 10.1542/peds.2008-1783. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19332438/>.
30. Page MJ, McKenzie JE, Bossuyt PM, Boutron I, Hoffmann TC, Mulrow CD, et al. The PRISMA 2020 statement: an updated guideline for reporting systematic reviews. *BMJ* [Internet]. 2021 [cited 2022 Apr 2]; DOI 10.1136/bmj.n71. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33782057/>.

31. Cochrane. Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions [Internet]. 6th ed. [place unknown: publisher unknown]; 2022 [cited 2022 Apr 2]. Available from: <https://training.cochrane.org/handbook/current>.
32. Elm EV, Altman DG, Egger M, Pocock SJ, Gotsche PC, Vanderbroucke JP, et al. The Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology (STROBE) statement: guidelines for reporting observational studies. *Journal of Clinical Epidemiology* [Internet]. 2008 [cited 2022 Apr 2]; DOI 10.1016/j.jclinepi.2007.11.008. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18313558/>.
33. Malta M, Cardoso LO, Bastos FI, Magnanini MMF, Silva CMFP. Iniciativa STROBE: subsídios para a comunicação de estudos observacionais. *Revista de Saúde Pública* [Internet]. 2010 [cited 2022 Apr 2]; DOI 10.1590/S0034-89102010000300021. Available from: <https://www.scielo.br/j/rsp/a/3gYcXJLzXksk6bLLpvTdnYf/>.
34. Lee SY, Kim JM, Kim YM, Lim HH. Single random measurement of urinary gonadotropin concentration for screening and monitoring girls with central precocious puberty. *Ann Pediatr Endocrinol Metab* [Internet]. 2021 [cited 2022 Apr 2];26(3):178–84. Available from: <https://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&id=L2013980189&from=export>
35. Li M, Chen Y, Liao B, Tang J, Zhong J, Lan D. The role of kisspeptin and mkrn3 in the diagnosis of central precocious puberty in girls. *Endocr Connect* [Internet]. 2021 [cited 2022 Apr 2]; 10(9):1147–54. Available from: <https://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&id=L2013923610&from=export>
36. Durá-Travé T, Ortega Pérez M, Ahmed-Mohamed L, Moreno-González P, Chueca Guindulain MJ, Berrade-Zubiri S. Central precocious puberty in girls: Diagnostic study and auxological response to triptorelin treatment. *Endocrinol Diabetes Nutr* [Internet]. 2019 [cited 2022 May 30]; 66(7):410–6. Available from: <https://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&id=L2001615308&from=export>
37. Wankanit S, Mahachoklertwattana P, Pattanaprteep O, Poomthavorn P. Basal serum luteinising hormone cut-off, and its utility and cost-effectiveness for aiding the diagnosis of the onset of puberty in girls with early stages of breast development. *Clinical Endocrinology* [Internet]. 2020 [cited 2022 Jun 1];

- DOI 10.1111/cen.14124. Available from:
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31705682/>.
38. Wu S, Yan Y, Wang Y, Liu Q, Zhu Z, Gu W. Diagnostic value of pituitary volume in girls with precocious puberty. *BMC Pediatrics* [Internet]. 2020 [cited 2022 Aug 21]; DOI 10.1186/s12887-020-02283-7. Available from:
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32891123/>.
39. Yuan B, Pi YL, Zhang YN, Xing P, Chong HM, Zhang HF. A diagnostic model of idiopathic central precocious puberty based on transrectal pelvic ultrasound and basal gonadotropin levels. *Journal of International Medicine Research* [Internet]. 2020 [cited 2022 Aug 21]; DOI 10.1177/0300060520935278. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7416140/>.
40. Karabulut GS, Atar M, Jones FMC, Hatun S. Girls with Premature Thelarche Younger than 3 Years of Age May Have Stimulated Luteinizing Hormone Greater than 10 IU/L. *Journal of Clinical Pediatric Endocrinology* [Internet]. 2020 [cited 2022 Aug 21]; DOI 10.4274/jcrpe.galenos.2020.2019.0202. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32349465/>.
41. Parlak M, Turkkahraman D, Ellidag HY, Çelmeli G, Parlak AE, Yilmaz N. Basal Serum Neurokinin B Levels in Differentiating Idiopathic Central Precocious Puberty from Premature Thelarche. *Journal of Clinical Research in Pediatric Endocrinology* [Internet]. 2017 [cited 2022 Aug 21]; DOI 10.4274/jcrpe.3817. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28008860/>.
42. Somod ME, Vestergaard ET, Kristensen K, Birkebaek NH. Increasing incidence of premature thelarche in the Central Region of Denmark - Challenges in differentiating girls less than 7 years of age with premature thelarche from girls with precocious puberty in real-life practice. *International Journal of Pediatric Endocrinology* [Internet]. 2016 [cited 2022 Aug 23]; DOI 10.1186/s13633-016-0022-x. Available from:
<https://ijpeonline.biomedcentral.com/counter/pdf/10.1186/s13633-016-0022-x.pdf>
43. Durá-Travé T, Gallinas-Victoriano F, Malumbres-Chacon M, Ahmed-Mohamed L, Chueca-Guindulain MJ, Zubiri SB. Clinical data and basal gonadotropins in the diagnosis of central precocious puberty in girls. *Endocrine Connections* [Internet]. 2021 [cited 2022 Aug 23]; DOI 10.1530/EC-20-0651. Available from:
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7983482/>.

44. Cheuiche AV, Silveira LG, Paula LCP, Lucena IRS, Silveiro SP. Diagnosis and management of precocious sexual maturation: an updated review. *European Journal of Pediatrics* [Internet]. 2021 [cited 2023 Feb 20]; DOI 10.1007/s00431-021-04022-1. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33745030/>.
45. Kaplowitz PB. For Premature Thelarche and Premature Adrenarche, the Case for Waiting before Testing. *Hormone Research in Pediatrics* [Internet]. 2020 [cited 2023 Feb 20]; DOI 10.1159/000512764. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33352558/>.
46. Eugster EA. Update on Precocious Puberty in Girls. *Journal of Pediatric and Adolescent Gynecology* [Internet]. 2019 [cited 2023 Feb 20]; DOI 10.1016/j.jpag.2019.05.011. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31158483/>.
47. Kaplowitz PB. Update on Precocious Puberty: Who Should Be Treated?. *Advances in Pediatrics* [Internet]. 2020 [cited 2023 Feb 23]; DOI 10.1016/j.yapd.2020.04.003. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32591066/>.
48. Sociedade de Pediatria de São Paulo. Recomendações idade óssea e distúrbios do crescimento. Atualização de Condutas em Pediatria [Internet]. 2007 [cited 2023 Feb 23]; Available from: https://www.spsp.org.br/site/asp/recomendacoes/021609_Rec_38_IdadeOssea.pdf
49. Xu YQ, Li GM, Li Y. Advanced bone age as an indicator facilitates the diagnosis of precocious puberty. *Atualização de Condutas em Pediatria* [Internet]. 2018 [cited 2023 Feb 25]; DOI 10.1016/j.jpmed.2017.03.010. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28866322/>.
50. Soriano-Guillén L, Argent J. Central precocious puberty, functional and tumor-related. *Best Practice & Research. Clinical Endocrinology & Metabolism* [Internet]. 2019 [cited 2023 Feb 25]; DOI 10.1016/j.beem.2019.01.003. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30733078/>.
51. Tseretopoulou X, Murray MJ, Buck J, Hook CE, Jackson C, Kosmoliaptisis V, Hughes J, et al. Gonadotrophin-independent Precocious Puberty Secondary to an Estrogen Secreting Adrenal Tumor. *Journal of Pediatric Hematology/Oncology* [Internet]. 2022 [cited 2023 Feb 25]; DOI

- 10.1097/MPH.0000000000002208. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34001797/>.
52. Lee SH, Joo EY, Lee JE, Jun YH, Kim MY. The Diagnostic Value of Pelvic Ultrasound in Girls with Central Precocious Puberty. *Chonnam Medical Journal* [Internet]. 2016 [cited 2023 Feb 25]; DOI 10.4068/cmj.2016.52.1.70. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26866003/>.
53. Haber HP, Wollmann HA, Ranke MB. Pelvic ultrasonography: early differentiation between isolated premature thelarche and central precocious puberty. *European Journal of Pediatrics* [Internet]. 1995 [cited 2023 Feb 25]; DOI 10.1007/BF01954267. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/7758513/>.
54. Hosseini ZS, Arani KS, Moraveji A, Talari HR. Ultrasonic evaluation of thelarche grading in 2-8-year-old obese girls suspected of precocious pubert. *Pediatric Endocrinology, Diabetes and Metabolism* [Internet]. 2022 [cited 2023 Feb 25]; DOI 10.5114/pedm.2021.109267. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35193333/>.
55. Lazar L, Padoa A, Phillip M. Growth pattern and final height after cessation of gonadotropin-suppressive therapy in girls with central sexual precocity. *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* [Internet]. 2007 [cited 2023 Feb 25]; DOI 10.1210/jc.2007-0321. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17579199/>.
56. Onat PS, Erdeve SS, Çetinkaya S, Aycan Z. Effect of gonadotropin-releasing hormone analog treatment on final height in girls aged 6–10 years with central precocious and early puberty. *Turkish Archives of Pediatrics* [Internet]. 2020 [cited 2023 Feb 25]; DOI 10.14744/TurkPediatriArs.2020.01700. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7750341/>.
57. Trujillo MV, Dragnic S, Aldridge P, Klein KO. Importance of individualizing treatment decisions in girls with central precocious puberty when initiating treatment after age 7 years or continuing beyond a chronological age of 10 years or a bone age of 12 years. *Journal of Pediatric Endocrinology & Metabolism* [Internet]. 2021 [cited 2023 Feb 25]; DOI 10.1515/jpem-2021-0114. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33856747/>.