



Centro Universitário do Planalto Central Aparecido dos Santos - UNICEPLAC
Curso de Medicina
Trabalho de Conclusão de Curso

Uma análise dos fatores de risco relacionados à puberdade precoce

Gama-DF
2024

MILENA NUNES MARTINS

Uma análise dos fatores de risco relacionados à puberdade precoce

Artigo apresentado como requisito para conclusão do curso de Bacharelado em Medicina pelo Centro Universitário do Planalto Central Aparecido dos Santos – Uniceplac.

Orientadora: Profa. Me. Renata Vasques Palheta Avancini

Gama-DF
2024

MILENA NUNES MARTINS

Uma análise dos fatores de risco relacionados à puberdade precoce

Artigo apresentado como requisito para conclusão do curso de Bacharelado em Medicina pelo Centro Universitário do Planalto Central Aparecido dos Santos – Uniceplac.

Gama-DF, 07 de novembro de 2024

Banca Examinadora

Profa. Me. Renata Vasques Palheta Avancini
Orientadora

Prof. Me. Marco Antonio Alves Cunha
Examinador

Prof. Me. Alessandro Ricardo Caruso da Cunha
Examinador

Uma análise dos fatores de risco relacionados à puberdade precoce

Milena Nunes Martins¹

Resumo:

A puberdade precoce central é uma condição clínica que resulta no início do desenvolvimento puberal antes do limite inferior da normalidade, manifestando mudanças físicas, psicológicas e emocionais. Essa condição é subdividida em central e periférica, sendo a forma central a mais comum, muitas vezes de causa idiopática. A incidência é maior entre meninas do que entre meninos. O presente estudo pretende abordar as causas relacionadas à puberdade precoce, reconhecer os fatores de risco modificáveis e as repercussões físicas e psicológicas associadas. Para o levantamento bibliográfico, foram utilizados artigos nos repositórios Pubmed, Scielo e Lilacs dos últimos 5 anos. Foram utilizados os seguintes descritores: “*precocious puberty*” AND “*Puberty*” AND “*Risk factors*”. A pesquisa revela um crescimento no número de casos no período da pandemia de covid-19 que podem ser explicados pelo estilo de vida. Os fatores de risco modificáveis apontados foram obesidade e sobrepeso, deficiência de vitamina D, alteração do padrão de sono, exposição ao fumo passivo, uso de dispositivos eletrônicos, sedentarismo, exposição a desreguladores endócrinos. Pode-se concluir que quanto mais cedo for o diagnóstico, com a implementação de uma abordagem clínica e laboratorial, mais eficiente será o tratamento, reduzindo a ocorrência de problemas como baixa estatura na fase adulta, transtornos mentais e obesidade. Além disso, hábitos de vida saudáveis podem atuar na prevenção.

Palavras-chave: Puberdade Precoce; Puberdade; Fatores de Risco.

Abstract:

Central precocious puberty is a clinical condition that results in the onset of pubertal development before the lower limit of normality, manifesting physical, psychological, and emotional changes. This condition is subdivided into central and peripheral types, with the central form being the most common, often of idiopathic origin. The incidence is higher among girls than boys. This study aims to address the causes related to precocious puberty, recognize modifiable risk factors, and the associated physical and psychological repercussions. A bibliographic survey was conducted using articles from the Pubmed, Scielo, and Lilacs repositories from the last 5 years. The following descriptors were used: “*precocious puberty*” AND “*Puberty*” AND “*Risk factors*.” The research reveals an increase in the number of cases during the COVID-19 pandemic, which may be explained by lifestyle factors. The identified modifiable risk factors include obesity and overweight, vitamin D deficiency, sleep pattern disturbances, exposure to passive smoke, use of electronic devices, sedentary behavior, and exposure to endocrine disruptors. It can be concluded that the earlier the diagnosis, with the implementation of a clinical and laboratory approach, the more effective the treatment will be, reducing the occurrence of problems such as short stature in adulthood, mental disorders, and obesity. Furthermore, healthy lifestyle habits may play a role in prevention.

Keywords: Precocious puberty; Puberty, Risk Facto.

¹ Graduanda do Curso de Medicina, do Centro Universitário do Planalto Central Aparecido dos Santos – Uniceplac.
E-mail: milena.martins.762@gmail.com

1 INTRODUÇÃO

A puberdade representa uma etapa de transição, marcada pelo desenvolvimento de características sexuais secundárias, assim como aceleração da velocidade de crescimento, maturação das gônadas e obtenção da capacidade reprodutiva. Portanto, é um processo complexo com transformações significativas do ponto de vista biológico, psíquico, social e emocional que fazem parte da maturação da fisiologia do organismo. Fisiologicamente, a puberdade decorre do ressurgimento pulsátil do hormônio liberador de gonadotrofina (GnRH) que alcançará a hipófise e estimulará a secreção do hormônio luteinizante (LH) e do hormônio folículo estimulante (FSH), que por sua vez culminará na produção do hormônio sexual gonadal, seja estrogênio ou testosterona, essa ativação do eixo hipotálamo-hipófise-gônada deflagra todo o processo (Krishna *et al*, 2024).

Desse modo, compreende-se que o corpo está programado para este momento, existe um tempo adequado para essa mudança. A puberdade é um processo natural, predestinado, ordenado e orquestrado, a qual todos passaram. No entanto, quando esse processo ocorre precocemente e, em alguns casos, desordenado, temos uma situação crítica e com potenciais de consequências irreversíveis. Assim, a puberdade precoce (PP) se refere ao desenvolvimento sexual secundário que ocorre antes do limite inferior da idade normal. Isto é, antes dos 9 anos em meninos e antes dos 8 anos em meninas. Considerando a escala de Tanner que é utilizada para avaliar a maturação sexual, a puberdade precoce, em geral, manifesta-se de início pelo surgimento do broto mamário em meninas e aumento testicular em meninos. Essa condição endocrinológica pediátrica subdivide em puberdade precoce central (PPC), dependente de GnRH e a mais prevalente ocupando 80% dos casos, e puberdade precoce periférica (PPP) independente de GnRH. A puberdade precoce está relacionada com fatores de riscos modificáveis e fatores não modificáveis, a saber hábitos de vida, fator genético, causas orgânicas, entre outros (Krishna *et al*, 2024).

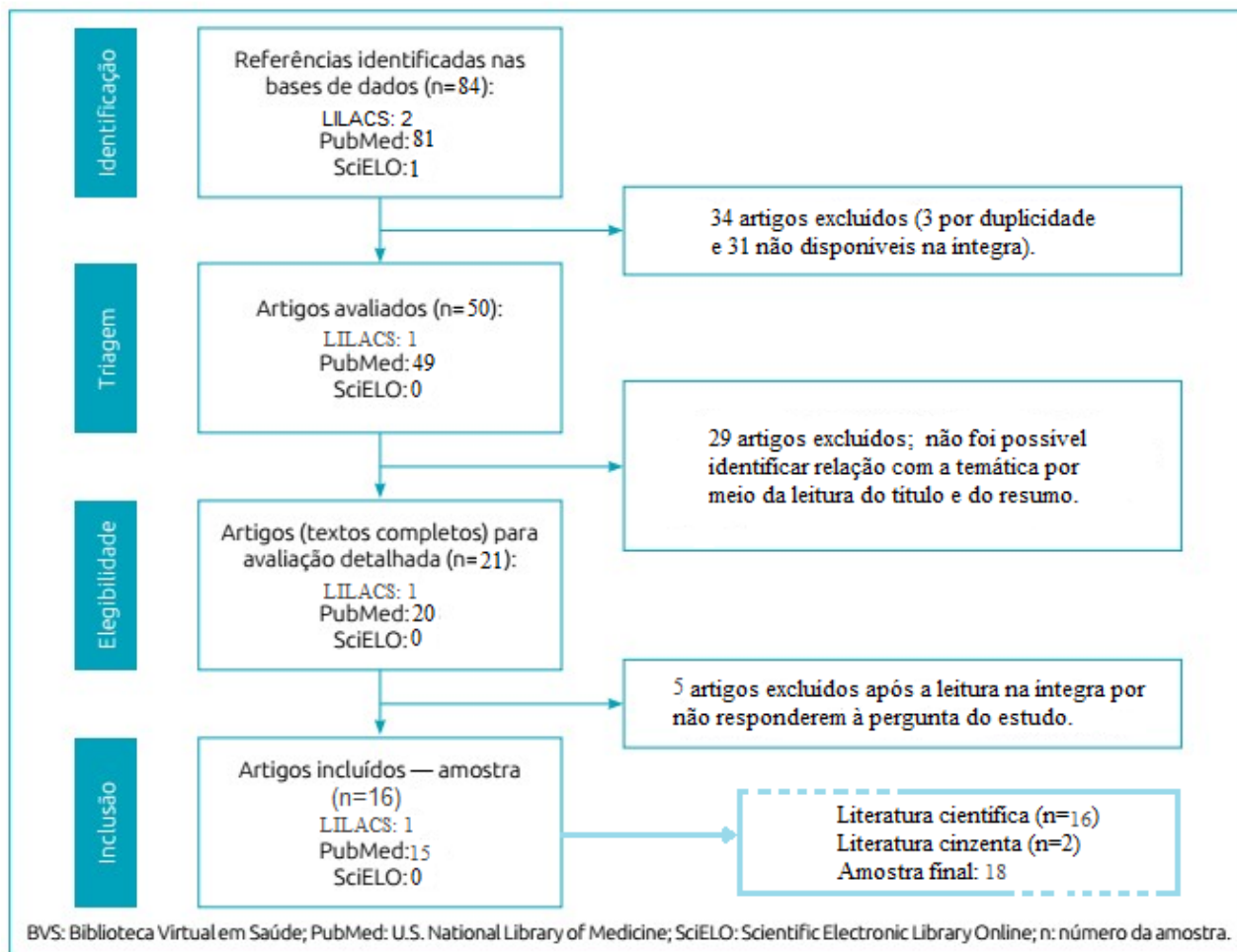
Diante disso, levanta-se uma questão pertinente: por que a puberdade precoce causa tantos prejuízos à criança não assistida? Para solucionar, o presente estudo tem por objetivo principal investigar as causas relacionadas à puberdade precoce, a fim de reconhecer os fatores de riscos modificáveis; entender as repercussões dessa condição em seus diferentes contextos, enfatizando a epidemiologia, em particular no contexto da pandemia do Covid-19; além de explicar a fisiopatologia e suas classificações correlatas aos marcos puberais. O estudo pretende explorar o papel do tratamento bem como a importância da prevenção.

2 METODOLOGIA

Trata-se de uma revisão de literatura, no qual foi realizado um estudo retrospectivo com abordagem descritiva acerca dos fatores de risco relacionados à puberdade precoce, com o objetivo principal de compreender os fatores de risco modificáveis e as respectivas repercussões. A coleta científica foi realizada nos bancos de dados PubMed (National Center for Biotechnology Information), SciELO (Scientific Electronic Library Online) e Lilacs (Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde), utilizando os descritores e operadores booleanos “Puberty” AND “Risk factors” AND “Precocious puberty”, pesquisados no Descritores em Ciências da Saúde (DeCS). Na etapa de identificação dos artigos, além dos descritores mencionados foi estabelecido o marco temporal de 5 anos somado ao idioma inglês, resultando em 84 referências identificadas. Além dos critérios supracitados para eleição das referências, a inclusão envolveu artigos que correspondem ao objetivo central e à pergunta do presente estudo. Como critérios de exclusão estão

aqueles cujo acesso não estava disponível na íntegra gratuitamente, assim como os artigos que não se alinhavam com o objetivo principal e não respondiam à pergunta da presente pesquisa. Tendo isso em mente, a etapa de triagem eliminou três duplicatas e 31 artigos não gratuitos. Após a leitura dos resumos, 29 referências foram excluídas por não ser possível identificar relação com a temática. Seguida a leitura integral dos estudos, 5 artigos foram excluídos por não responderem à questão norteadora. Desse modo, foram selecionados 16 artigos dos bancos de dados e posteriormente adicionado 2 artigos de relevância, resultando em uma amostra final de 18 artigos.

Figura 1 - Fluxograma de identificação de estudos por meio de bases de dados e registros



Fonte: Elaborado pela autora.

3 RESULTADOS E DISCUSSÃO

3.1 Etiologia da puberdade precoce

A puberdade precoce é de 10 a 23 vezes mais frequente em meninas do que em meninos. Um estudo populacional na Dinamarca identificou a incidência de 20/23 casos para cada 10.000 meninas, enquanto nos meninos a incidência foi de 5 casos para cada 10.000 meninos. Em meninas, a maior parte dos casos é idiopática. Já em meninos, 2/3 dos casos estão associados a anormalidades neurológicas e, destes, 50% dos casos estão vinculados a tumores (Ministério da Saúde, 2022).

Sabemos então que o desenvolvimento da puberdade é avaliado pelo estadiamento na escala de Tanner, uma classificação pautada em estimativas visuais, na qual a escala de 1 representa sem desenvolvimento e 5 com maturidade adulta. Isso é importante para distinguir a puberdade precoce central e periférica. Apesar da escala de Tanner pontuada de forma lógica e gradual no contexto de uma precocidade, é sugerido origem central pois obedece aos marcos puberais. Ao contrário, na puberdade precoce de origem periférica os eventos costumam ser variados e inconsistentes, sem obedecer a uma cronologia, podendo inclusive apresentar-se com características sexuais secundárias heterossexuais, bem como isossexuais. Assim, é mister exames laboratoriais hormonais, exames genéticos e de imagem para a investigação completa (Alves, 2019).

Embora a puberdade precoce possa estar vinculada com causas orgânicas, síndromes raras e fatores genéticos, a maioria dos casos é considerada idiopática, de origem central, e todos os fatores de risco ainda não foram plenamente identificados. Diante disso, reiterando o objetivo de identificar fatores de risco modificáveis, faz-se necessário ater-se a puberdade precoce central de origem idiopática, contudo, é válido considerar outras causas. De acordo com o Dong *et al* (2024) a ativação prematura do eixo hipotálamo-hipófise-gonadal, vista na PPC, pode ter etiologias diversas atreladas a causas neurogênicas, como hamartoma hipotalâmico, tumores do sistema nervoso central (SNC), malformações congênitas, doenças adquiridas, meningites, traumas, bem como causas idiopáticas, causas genéticas e a exposição a disruptores endócrinos. Em contraste, a puberdade precoce periférica, forma independente de gonadotrofinas, pode ser resultado de cistos ovarianos, tumores ovarianos, tumores de células germinativas, tumores de células de *leydig*, hipotireoidismo primário, causas adrenais, uso de fitoestrogênicos e uso de óleo de lavanda.

Adicionalmente, na última década, as causas monogênicas da PPC têm gerado um interesse relevante, a saber, a mutação do ganho de função na via excitatória da kisspeptina (mutações nos genes *KISS1R* e *KISS1*). Fisiologicamente, o que acontece depende da influência de vários estímulos relacionados com a sinalização e regulação da liberação pulsátil de GnRH, incluindo neurônios liberadores de kisspeptina/neurocinina B/dinorfina A. A secreção de GnRH é regida tanto pela kisspeptina e seu receptor kiss-R1 quanto modulada pela neurocinina B e seu receptor, cujo impacto estimulatório aumentam durante a puberdade; da mesma maneira, a dinorfina e seu receptor, cujo efeito inibitório é reprimido, também estão correlatos a secreção de GnRH aumentada. Em particular, um papel fundamental no início da puberdade é desempenhado pela leptina e pela kisspeptina, a ação desses dois hormônios metabólicos, além do background genético específico do indivíduo, também é impactada pela epigenética do indivíduo. Por fim, foi relatado polimorfismos genéticos relacionados à suscetibilidade à precocidade da puberdade (Calcaterra *et al*, 2021).

3.2 Escala de Tanner

A classificação de Tanner é uma escala utilizada para avaliar a maturação sexual, sendo possível atribuir estágios e monitorar as alterações ao longo do tempo. A diferenciação da etiologia central ou periférica da puberdade precoce pode ser feita pela observação dos ganhos puberais, daí sua importância na condição. A Escala de Tanner determina, por meio de uma descrição de 5 estágios, o nível de desenvolvimento mamário e dos pelos pubianos em meninas e o desenvolvimento da genitália e dos pelos pubianos nos meninos. Em ambos os sexos, os estágios dos pelos pubianos são classificados como: ausência de pelos (P1); pelos lisos e pouco pigmentados ao redor dos grandes lábios ou na base do pênis (P2); pelos mais escuros, grosso e encaracolado até o meio do púbis (P3); pelos com aparência de maturada na região púbica, mas não se estende até as coxas (P4) e pelos adultos, estendendo-se até a coxa (P5) (Dong *et al*, 2023).

Quanto ao desenvolvimento das mamas no sexo feminino é descrito: pré-púbere sem tecido glandular palpável (M1); broto mamário palpável com elevação da papila (M2); mamas levemente aumentadas, sem separação do contorno areolar (M3); projeção da aréola e da papila acima da mama, formando um monte secundário (M4); e hiperpigmentação areolar, recessão da aréola para igualar o contorno da mama e papila projetada além do contorno da aréola, formando a mama adulta (M5) (Dong *et al*, 2023).

De mesma maneira, no sexo masculino o desenvolvimento da genitália é classificado como: genitália infantil (G1); aumento testicular e escrotal e alteração da textura da pele escrotal (G2); aumento dos testículos e escroto e do comprimento inicial do pênis (G3); aumento da largura peniana, desenvolvimento da glândula, enrugamento e pigmentação da pele dos testículos e escroto (G4); genitália adulta (G5). Quanto ao estirão de crescimento, no sexo feminino, o estirão começa a acelerar no estágio 2 de Tanner, enquanto no sexo masculino é mais tardio, acontecendo concomitantemente com o estágio 3 (Dong *et al*, 2023).

Embora a avaliação clínica seja indispensável para a detecção do desenvolvimento puberal precoce, identificando, por exemplo, um volume testicular superior a 4 ml em meninos antes dos 9 anos ou meninas no estágio de Tanner II antes dos 8 anos, isso indica, mas não confirma. Portanto, o teste de provocação com GnRH é o padrão ouro, já que podem existir casos de telarca (aumento de mamas) precoce isolada (Gaiyan Liu *et al*, 2021).

A telarca precoce isolada ou pubarca (primeiro aparecimento de pelos pubianos) precoce isolada são uma forma de precocidade sexual que não caracteriza puberdade. Tem sido relatado que entre 21% e 64% das meninas que começam a desenvolver um broto mamário antes do limite inferior de idade apresentam telarca isolada, sem evoluir para puberdade precoce central. Todavia, em contraste 18% a 20% dos casos, a telarca ou surgimento de pelos pubianos pode ser o primeiro sinal de puberdade precoce verdadeira (Ministério da Saúde, 2022).

A confirmação da suspeita clínica é feita pelos testes laboratoriais. Utiliza-se a dosagem de LH, em ambos os sexos, valores basais de LH maiores que 0,3 UI/L por ensaio imunoquimiluminométrico (ICMA) e maiores que 0,6 UI/L por ensaio imunofluorométrico (IFMA) validam o diagnóstico de PPC. O teste de estímulo com 100 mcg de GnRH endovenoso pode ser feito, com aferições 0,30 e 60 minutos após, tanto em meninos quanto em meninas acima de 3 anos de idade. Valores de pico do LH após o estímulo maiores que 5 UI/L confirmam o diagnóstico em ambos os sexos em ambos os ensaios laboratoriais mencionados. A radiografia de mãos e punhos é utilizada para avaliação da idade óssea, considerando-se avanço de pelo menos 1 ano ou 2 desvios-padrão acima da idade cronológica compatível com o diagnóstico de puberdade precoce (Ministério da Saúde, 2022).

3.3 Fatores de risco

3.3.1 Obesidade

Mais de 340 milhões de crianças e adolescentes, em 2016, estavam vivendo com sobrepeso ou obesidade. Isso demonstra um problema de saúde pública, uma vez que esse cenário contribui para diversas morbidades, inclusive a precocidade da puberdade em crianças, que é visto em diversos países. É dito que o desequilíbrio energético frente ao alto teor calórico e a pobreza nutricional corroboram para o quadro de puberdade precoce idiopática. Essa condição tem conexão positiva com manifestações psicológicas, distúrbios de conduta e doenças reprodutivas (Tingido *et al*, 2022).

Tanto o sobrepeso como a obesidade entre crianças constituem um elemento com maior

chance de desenvolvimento da puberdade precoce central, esses riscos se intensificando após persistência do sobrepeso, por mais de um ano em meninas e dois anos em meninos (Gaiyan *et al*, 2021).

Soliman *et al* enfatiza uma meta-análise de 34 estudos que demonstrou correlação entre menarca precoce e o IMC alto. Outra meta-análise, incluindo 28 artigos, descobriu que a menarca precoce estava associada a um maior risco de diabetes mellitus tipo 2 (Soliman *et al*, 2023).

Qiuyun Gu *et al* (2024) investigou por meio de um estudo caso-controle a relação entre o padrão alimentar e risco de PP em meninas chinesas. A pesquisa contou com 185 meninas com PP e com 185 controles que revelou uma estrutura dietética inadequada em ambos os grupos com maior consumo de aves e carne vermelha e menos consumo de vegetais e laticínios, mas o grupo caso apresentou a ingestão de vegetais significativamente menor do que no grupo controle. Todos esses achados sugerem que o padrão alimentar atual não é suficientemente razoável. Os autores destacam que suas descobertas são alinhadas com estudos antecessores, indicando que o consumo excessivo de carne pode ser prejudicial, enquanto uma alimentação mais equilibrada é considerada um fator protetor. É mencionado um caso-controle que afirma que meninas que consumiam carne vermelha pelo menos duas vezes ou mais por dia tinham 64% mais chances de desenvolver menarca precoce. Destaca que os mecanismos subjacentes envolvidos podem ser variados, como a relação com adiposidade e a superdosagem de zinco (Qiuyun Gu *et al*, 2024).

Como mencionado anteriormente a leptina, uma adipocitocina produzida na gordura branca pelos adipócitos, pode ter um efeito permissivo no início da puberdade, estimulando a liberação de kisspeptina (Calcaterra *et al*, 2021).

A kisspeptina é um produto peptídico do gene *KISS1*. É visto como um guardião vital para a ativação dos neurônios GnRH e do eixo reprodutivo. Serve como um robusto estimulador da secreção de gonadotrofina induzida por GnRH. Os níveis séricos de kisspeptina estavam associados positivamente com o IMC alto (Dongxia Fu *et al*, 2022).

Apesar do IMC alto influenciar no tempo da puberdade, a ingestão desequilibrada de gordura, proteína e carboidratos pode afetar a puberdade, independentemente da composição corporal. Atualmente, um estilo de vida saudável pode ser proposto como medida preventiva para a puberdade precoce (Calcaterra *et al*, 2021).

Ademais, alguns estudos ressaltam que o aumento do tecido adiposo leva à resistência à insulina, reduzindo assim a concentração de proteínas de ligação aos hormônios sexuais e aumentando a biodisponibilidade dos hormônios sexuais (Gaiyan Liu *et al*, 2021).

Em paralelo, o aumento da ingestão de proteína animal potencialmente favorece a secreção de fator de crescimento semelhante à insulina I (IGF-1) que é capaz de regular o sistema reprodutivo por meio de efeitos amplos sobre as glândulas hipotálamo, hipófise e gônada. Além disso, foi dito que a fibra dietética pode diminuir os níveis de estrogênio do corpo, inibindo a dissociação dos conjugados de estrogênio e dessa forma aumentando a eliminação fecal de estrogênio, assim atrasando o desenvolvimento puberal (Qiuyun *et al*, 2024).

3.3.2 Vitamina D

Liya xu *et al* enfatiza estudos anteriores que destacam a deficiência de vitamina D (ou 25-hidroxivitamina D) sugerem um maior risco de puberdade precoce. Com a publicação em 2023, o autor demonstrou e reforçou que a amostra de meninas com PPC de sua pesquisa geralmente eram deficientes em vitamina D, e a diferenciação dos tipos de PPC, grupos rapidamente e lentamente progressiva não influenciou os níveis de 25-hidroxivitamina D. Essa vitamina desempenha um papel importante no metabolismo esquelético (Liya xu *et al*, 2023).

Outro estudo recente apontou que os níveis de 25 hidroxivitamina D sérica nas meninas com PPC eram consideravelmente menores do que os encontrados nos controles saudáveis. Os autores sugeriram que essa situação poderia ser explicada por uma carga horária escolar intensa e atividades ao ar livre reduzidas. Em análise, a deficiência de vitamina D foi vinculada a uma probabilidade de adiposidade, o que poderia causar acelerada maturação sexual; as concentrações séricas de 25 hidroxivitamina D estão inversamente associadas aos níveis de leptina, o que pode impactar a evolução da puberdade precoce; e o IGF-I pode estimular a liberação do pulso do hormônio liberador de gonadotrofinas, influenciando assim o início da puberdade (Gan *et al*, 2023).

3.3.3 Sono

O contato prolongado a fontes de luz artificial (luz azul), como smartphones, tablets e laptops, provoca a inibição da liberação de melatonina. Esse hormônio está envolvido no ciclo circadiano, que regula o ciclo sono-vigília, ou seja, demonstra mudanças rítmicas durante o dia e a noite, e sua secreção é inibida pela luz e favorecida pela escuridão. São expressos no hipotálamo, glândula pituitária e ovários os receptores de melatonina que tem o efeito modulador sobre o eixo hipotálamo-hipófise-ovariano. A melatonina (MT) interage aos receptores hipotalâmicos e inibe a secreção de GnRH, dificultando assim a ativação do eixo gonadal. Ademais, a serotonina, precursora da MT, foi consideravelmente menor no grupo com puberdade precoce do que no grupo controle. Foi especulado que o maior tempo gasto em dispositivos eletrônicos inibiu a secreção de serotonina, o que por consequente resultou na redução dos níveis de melatonina e promoveu a ocorrência da puberdade precoce. Sabemos que a melatonina é um agente protetor muito importante no corpo humano. Noites mal dormidas, ainda mais em momento tão crucial, afetará o funcionamento normal da glândula pineal, produtora de melatonina, tendo a probabilidade maior de induzir assim ao desenvolvimento puberal precoce (Dongxia Fu *et al*, 2022).

3.3.4 Disruptores endócrinos

Em adição, foi relatado que a exposição ao fumo passivo, seja várias vezes por mês, mas menos de uma vez por semana foi ligado ao aumento de risco de puberdade precoce em meninas e meninos. Foi observado que a fumaça do tabaco abrange centenas de substâncias químicas que podem funcionar como desreguladores endócrinos e tóxicos reprodutivos, que também podem causar maturação precoce reprodutiva (Bigambo *et al*, 2023).

Uma variedade de estudos publicados na literatura evidenciou que a exposição incidental a esteróides sexuais correlaciona à puberdade precoce em crianças. Classicamente, os estrogênios causam o desenvolvimento mamário, enquanto os andrógenos desempenham alterações na pele e crescimento de pelos pubianos. Pomadas com ingredientes estrogênicos, por exemplo, óleo de lavanda, foram associados à ginecomastia pré-púbere (Calcaterra *et al*, 2021).

Apesar de ser controverso, a soja é sugerida como fator de risco por conter isoflavonas, um grupo de fitoestrógenos, com estrutura química e atividade hormonal semelhantes ao estradiol. Porém, alguns autores atestam a segurança de seu uso na alimentação infantil (Felicio *et al*, 2021).

Por último, uma coorte longitudinal publicada recentemente que incluiu 1512 pares mãe-filho e acompanhou prospectivamente até os 21 anos descobriu que a exposição pré-natal ao mercúrio foi associada a um risco aumentado de puberdade precoce. A exposição pré-natal foi avaliada pela concentração materna de mercúrio nas hemácias coletadas de 1 a 3 dias após o parto. A mediana das concentrações maternas de mercúrio entre crianças com e sem puberdade precoce foi de 3,4 µg/l e 2,0 µg/l, respectivamente. O risco foi reforçado por condições cardiometabólicas

maternas concomitantes durante a gravidez e desfechos adversos no parto. Essas descobertas podem ter importantes implicações para a saúde pública, visto o aumento crescente da liberação de mercúrio em todo o mundo. O mercúrio (Hg) é um metal pesado e se acumula em peixes e frutos do mar, a principal fonte de exposição na população em geral é o consumo de peixes contaminados. Durante a gravidez, o Hg pode atravessar a placenta, atravessar facilmente o cérebro e acumular no hipotálamo, levando a bioacumulação fetal. O Hg também pode causar alterações nos níveis hormonais que podem influenciar os hormônios sexuais e podem regular para cima ou para baixo as enzimas dentro da via de esteroidogênese (Wang et al, 2021).

3.3.5 Fatores relacionados ao crescimento e desenvolvimento

Outra questão de muita relevância é o padrão alimentar nos primeiros dois anos de vida, de acordo com Organização Mundial da Saúde o aleitamento materno exclusivo deve ser até os 6 meses, depois disso parcialmente até os 2 anos de idade. Além dos benefícios do aleitamento materno exclusivo de curto a longo prazo, como a promoção do desenvolvimento do cérebro, proteção contra doenças infecciosas e diabetes tipo II, é dito que representa um fator de proteção para a puberdade precoce, pois a introdução alimentar precoce foi associada a um risco de obesidade, bem como a depressão materna que acaba por inibir essa mãe de amamentar, este risco se relaciona a condição norteadora do presente artigo (Felício et al, 2021).

Além do mais, causas metabólicas e ambientais devem ser consideradas no caso de crianças adotadas, que são conhecidas por estarem em maior risco de PPC. Alguns autores afirmaram que a explicação relaciona privação nutricional no início da vida, seguida pelo aporte nutricional após a adoção. Fatores ambientais, como estresse e exposição precoce a substâncias desreguladoras endócrinas, também podem ter um papel nessa questão (Calcaterra *et al*, 2021).

3.4 Puberdade precoce no contexto da pandemia do COVID-19

Um estudo transversal conduzido em um único centro terciário em Singapura revelou que houve 968 casos encaminhados para New Case Endocrine Clinic do ano de 2018-2019 e 1069 casos do ano de 2020-2021. Os casos encaminhados para PP foram 224 (21%) durante a pandemia de COVID-19, contra 128 (13%) casos durante os anos pré-COVID com um incremento de 8%, $p < 0,001$. Os casos que preencheram a definição de PPC foram observados com mais frequência durante os anos de COVID, com 122 (54%) casos versus 49 (38%) casos durante os anos pré-COVID, $p = 0,002$. Com o estudo, foi observado que o IMC mais alto se relaciona ao maior risco de PPC e menarca precoce (Leong & Vasanwala, 2024).

Desde o início de dezembro de 2019, o mundo atravessou por um cenário complicado, o vírus da COVID-19 se espalhou rapidamente, o elevado número de hospitalizações e mortes necessitarão de medidas de emergência. O confinamento total foi uma realidade para muitos países, o que resultou em uma mudança drástica de comportamentos, hábitos e estilos de vida, com consequências significativas na vida das crianças. A falta de controle alimentar, questões do sono, estresse aumentado, aumento do uso de dispositivos eletrônicos, diminuição da atividade física e mudanças no peso corporal foram observadas em algumas realidades, tanto em crianças quanto em adultos. Além de comportamentos destrutivos, como maior consumo de álcool e tabagismo. As pessoas experimentaram redução da interação social, menos atividade e mais estilo de vida sedentário. Confinadas com estresse comiam com mais frequência. Durante a pandemia de Covid-19 houve muitos diagnósticos de puberdade precoce central, em particular entre meninas, com mais testes endócrinos e tratamentos prescritos neste período. A tendência para a puberdade precoce foi

observada em todo o mundo (Leong & Vasanwala, 2024).

Além disso, com o fechamento das escolas, o ensino à distância e as pausas forçadas muitos experimentaram um impacto significativo na saúde mental, especialmente as crianças, que podem ter influenciado o momento da puberdade por meio de fatores diretos e indiretos. Não se pode ignorar a possibilidade da maior quantidade de tempo dedicados pelos pais com seus filhos durante o bloqueio tenha favorecido o reconhecimento dos primeiros sinais de início da puberdade; esse aspecto pode ter ajudado para o maior número de encaminhamentos. Além disso, o efeito do sofrimento psicológico, tensão familiar, contexto econômico e desreguladores endócrinos representam potenciais hipóteses interessantes (Fava *et al*, 2023). Fava *et al* constata um aumento nos novos diagnósticos de puberdade precoce idiopática 1,79 vezes maior e uma incidência 1,3 vezes maior de casos rapidamente progressiva durante a pandemia de covid-19.

Finalmente, no Brasil, a consulta para casos suspeitos de puberdade precoce aumentou 50% durante a pandemia de COVID-19. Na Itália, tanto durante quanto após o bloqueio, a incidência de meninas diagnosticadas com puberdade precoce central (PPC) foi maior do que nos 5 anos anteriores. De maneira semelhante, um estudo da Índia observou um aumento nos encaminhamentos e diagnósticos de puberdade precoce central idiopática durante o bloqueio (Bigambo *et al*, 2023).

3.5 Manejo da Puberdade precoce central

O manejo da puberdade precoce central é feito com agonistas de GnRH, que visam bloquear o desenvolvimento puberal, desacelerar o crescimento e a idade óssea. Esses medicamentos atuam suprimindo a secreção das gonadotrofinas hipofisárias e evitam a produção de hormônios sexuais. Pesquisas mostram que as meninas tratadas antes dos 6 anos são as que mais se beneficiam, com um ganho estatural de cerca de 9 a 10 cm. Para aquelas entre 6 e 8 anos, o ganho é menor, cerca de 4 a 7 cm, e para meninos, os benefícios não são claramente demonstrados (Ministério da Saúde, 2022).

É imprescindível reduzir o risco à saúde e prevenir as consequências psicológicas associadas à menarca precoce. A eficácia do tratamento é aferida pela avaliação clínica periódica, que conta com a involução das gônadas e desaceleração de velocidade de crescimento. Em geral, o tratamento é retirado para permitir que a puberdade do paciente avance simultaneamente com seus pares (Calcaterra *et al*, 2021).

3.6 Repercussões da puberdade precoce

Soliman *et al*, revela que a puberdade precoce central não assistida devidamente predispõe a uma menopausa prematura, além de acarretar um risco de várias comorbidades, a saber a incidência de síndrome do ovário policístico/hiperandrogenemia que está ligeiramente elevada em mulheres com histórico de PPC, bem como risco de depressão e transtornos de ansiedade na vida adulta. Cabe ressaltar que a menarca precoce pode aumentar ligeiramente a probabilidade de risco para doença cardíaca coronariana e acidentes vasculares isquêmicos. Outrossim, tanto a telarca precoce quanto a menarca precoce podem aumentar a suscetibilidade à carcinogênese mamária (Soliman *et al*, 2023).

Crianças com PPC podem apresentar problemas comportamentais, sociais e emocionais significativos. Elas também podem experienciar pressões sociais variadas para se ajustarem ao desenvolvimento de seu corpo antes dos iguais. Foi relatado um aumento da ansiedade social, sintomas depressivos, associados a alterações secundárias à maturação puberal precoce,

particularmente no sexo feminino (Soliman *et al*, 2023).

Uma análise abrangente de 117 estudos epidemiológicos, que contou com 118.964 mulheres com câncer de mama invasivo e 306.091 controles, demonstrou que menarca mais precoce se correlacionou com uma probabilidade maior de câncer de mama e cada ano mais jovem na menarca foi associado a um aumento de 5% no risco relativo de câncer de mama (Soliman *et al*, 2023).

As consequências do PP passam por alterações físicas negativas, como a baixa estatura, pela aceleração da velocidade crescimento e fusão precoce das epífises ósseas que antecipa o final do crescimento, mas também por dificuldades psicológicas. Os pré-adolescentes e adolescentes que tiveram seu desenvolvimento puberal precoce apresentaram maiores dificuldades de saúde mental do que seus pares que tiveram o desenvolvimento normal, especialmente devido a problemas de adaptação e mudanças intensas, relacionado a autoimagem corporal e velocidade de processamento. São percebidas manifestações como estresse, ansiedade, depressão. Estima-se que a prevalência global seja de 3,5/100000 casos por ano, sendo mais comum no sexo feminino (López-Miralles *et al*, 2022).

4 CONSIDERAÇÕES FINAIS

De fato, um crescente corpo de evidências aponta que a puberdade precoce central idiopática, que é a mais prevalente, é condicionada por aspectos potencialmente modificáveis, diferentemente de outras causas de puberdade precoce central e periférica que podem ser secundárias a uma síndrome, doença de base e mutação genética. O estudo aprofundou-se nos seguintes aspectos: sobrepeso e obesidade, deficiência de vitamina D, alteração do padrão de sono, exposição ao fumo passivo, uso exagerado de dispositivos eletrônicos, sedentarismo e exposição a desreguladores endócrinos.

No contexto da pandemia do covid-19 o mundo experimentou o aumento dos casos notificados de puberdade precoce, e isso se documenta pelo estilo de vida que ficou mais desequilibrado e repleto de exposição aos fatores de risco. Outro ponto de especial valor enfatizado envolvem as questões pertinentes ao aspecto emocional e psicológico da criança, bem como o risco de depressão e ansiedade, risco de patologias relacionadas à carcinogênese, risco de baixa estatura final, susceptibilidade à obesidade e diabetes mellitus tipo II. Diante disso, uma criança que não é verdadeiramente assistida tende a ter o seu diagnóstico tardio que influencia no tratamento, logo essa criança poderá sofrer tanto do ponto de vista físico, a saber a baixa estatura, como do ponto de vista psicológico que pode se apresentar pelo desajuste social e problemas com a autoimagem. Desse modo, o presente tem sua relevância à medida que expõe os fatores modificáveis e promove a reflexão de cuidado e prevenção.

REFERÊNCIAS

ALVES, C.A.D. **Endocrinologia pediátrica**. São Paulo: Editora Manole, 2019.

BRASIL. Ministério da Saúde. **Portaria Conjunta Saes/Sctie/Ms n 13, de 27 junho de 2022**. Brasília, 2022.

CALCATERRA, Valeria et al. The Role of Pediatric Nutrition as a Modifiable Risk Factor for Precocious Puberty. **Life (Basel, Switzerland)**, v. 11, n. 12, p. 1353, 7 dez. 2021. Disponível em: doi:10.3390/life11121353. Acesso em: 2 nov. 2024.

DONG, Yan et al. Analysis of risk factors of precocious puberty in children. **BMC Pediatrics**, v. 23, n. 1, p. 456, 11 set. 2023. Disponível em: doi:10.1186/s12887-023-04265-x. Acesso em: 2 nov. 2024.

FAVA, Daniela et al. Precocious Puberty Diagnoses Spike, COVID-19 Pandemic, and Body Mass Index: Findings From a 4-year Study. **Journal of the Endocrine Society**, v. 7, n. 9, p. bvad094, 3 ago. 2023. Disponível em: doi:10.1210/jendso/bvad094. Acesso em: 2 nov. 2024.

FELÍCIO, João Soares et al. Association of Soy and Exclusive Breastfeeding With Central Precocious Puberty: A Case-Control Study. **Frontiers in Endocrinology**, v. 12, p. 667029, 5 jul. 2021. Disponível em: doi:10.3389/fendo.2021.667029. Acesso em: 2 nov. 2024.

FU, Dongxia et al. Analysis of the Incidence and Risk Factors of Precocious Puberty in Girls during the COVID-19 Pandemic. **International Journal of Endocrinology**, v. 2022, p. 9229153, 28 set. 2022. Disponível em: doi:10.1155/2022/9229153. Acesso em: 2 nov. 2024.

GAN, Dong-Mei et al. Serum 25-hydroxyvitamin D levels and the risk of idiopathic central precocious puberty in girls. **Clinics (São Paulo, Brazil)**, v. 78, p. 100244, 4 jul. 2023. Disponível em: doi:10.1016/j.clinsp.2023.100244. Acesso em: 2 nov. 2024.

GU, Qiuyun et al. Dietary pattern and precocious puberty risk in Chinese girls: a case-control study. **Nutrition Journal**, v. 23, n. 1, p. 14, 31 jan. 2024. Disponível em: doi:10.1186/s12937-024-00916-6. Acesso em: 2 nov. 2024.

KRISHNA, Kanthi Bangalore; WITCHEL, Selma Feldman. Normal and Abnormal Puberty. **Endotext**, edited by Kenneth R Feingold et al., MDText.com, Inc., 9 abr. 2024.

LEONG, Annie; VASANWALA, Rashida Farhad. Early Puberty Trend during the COVID-19 Pandemic in Singapore: A Retrospective Review in a Single Tertiary Centre. **Journal of the ASEAN Federation of Endocrine Societies**, v. 39, n. 1, p. 6-11, 2024. Disponível em: doi:10.15605/jafes.039.01.12. Acesso em: 2 nov. 2024.

LIU, Gaiyan et al. Obesity is a risk factor for central precocious puberty: a case-control study. **BMC Pediatrics**, v. 21, n. 1, p. 509, 16 nov. 2021. Disponível em: doi:10.1186/s12887-021-02936-1. Acesso em: 2 nov. 2024.

LÓPEZ-MIRALLES, Marina et al. Psychological aspects of pre-adolescents or adolescents with precocious puberty: A systematic review. **Journal of Pediatric Nursing**, v. 64, p. e61-e68, 2022. Disponível em: doi:10.1016/j.pedn.2022.01.002. Acesso em: 2 nov. 2024.

SOLIMAN, Ashraf T et al. Long-term health consequences of central precocious/early puberty (CPP) and treatment with GnRH analogue: a short update. **Acta Bio-Medica: Atenei Parmensis**,

v. 94, n. 6, p. e2023222, 5 dez. 2023. Disponível em: doi:10.23750/abm.v94i6.15316. Acesso em: 2 nov. 2024.

WANG, Guoying et al. Prenatal exposure to mercury and precocious puberty: a prospective birth cohort study. **Human Reproduction (Oxford, England)**, v. 36, n. 3, p. 712-720, 2021. Disponível em: doi:10.1093/humrep/deaa315. Acesso em: 2 nov. 2024.

WU, Liya et al. Confirming the association between low serum 25OHD levels in girls with central precocious puberty and its severity. **BMC Pediatrics**, v. 23, n. 1, p. 624, 9 dez. 2023. Disponível em: doi:10.1186/s12887-023-04447-7. Acesso em: 2 nov. 2024.

YU, Tingting et al. Effects of childhood obesity and related genetic factors on precocious puberty: protocol for a multi-center prospective cohort study. **BMC Pediatrics**, v. 22, n. 1, p. 310, 27 mai. 2022. Disponível em: doi:10.1186/s12887-022-03350-x. Acesso em: 2 nov. 2024.