



FACULDADE DE CIÊNCIAS MÉDICAS DE IPATINGA

Geovana Martins Benício

Mylena Dornelas de Oliveira Mendes

Sara Amorim Gandra

Thayná Christiane Moulaz Quintela

**A INFLUÊNCIA DO TRATAMENTO COM A
LEUPRORRELINA NA PUBERDADE PRECOCE:
relato de caso com revisão de literatura.**

IPATINGA

2023

Geovana Martins Benício
Mylena Dornelas de Oliveira Mendes
Sara Amorim Gandra
Thayná Christiane Moulaz Quintela

**A INFLUÊNCIA DO TRATAMENTO COM A
LEUPRORRELINA NA PUBERDADE PRECOCE:
relato de caso com revisão de literatura.**

Trabalho de conclusão de curso apresentado à
Faculdade de Ciências Médicas de Ipatinga,
como requisito parcial à graduação no curso de
medicina.

Prof^a. orientadora: Iara Gail Lopes
Prof^a. coorientadora: Lara Vieira Marçal

IPATINGA
A2023

A INFLUÊNCIA DO TRATAMENTO COM A LEUPRORRELINA: relato de caso com revisão de literatura

Geovana Martins Benício¹; Mylena Dornelas de Oliveira Mendes¹; Sara Amorim Gandra¹; Thayná Christiane Moulaz Quintela¹; Lara Vieira Marçal²; Iara Gail Lopes³

1. Acadêmicos do curso de Medicina da Faculdade de Ciências Médicas de Ipatinga, MinasGerais, Brasil.
2. Docente do curso de Medicina da Faculdade de Ciências Médicas de Ipatinga, Minas Gerais,Brasil. Coorientadora do TCC.
3. Docente do curso de Medicina da Faculdade de Ciências Médicas de Ipatinga, Minas Gerais,Brasil. Orientadora do TCC.

Resumo

Introdução: a puberdade é o período em que o indivíduo desenvolve característicassexuais secundárias e progride até adquirir a função reprodutiva. A puberdade precoce (PP), é definida como o desenvolvimento de características sexuais secundárias, antes dos 8 anos nas meninas e9 anos nos meninos, podendo ser dividida em dois grupos, sendo Puberdade Precoce Central (PPC) e Puberdade Precoce Periférica (PPP). A etiologia da PPP envolve as glândulas suprarrenais e gônadas, onde há uma secreção excessiva de hormônios sexuais (estrogênios e androgênios), seja por uma exposição exógena de esteroides sexuais, seja por produção ectópica de gonadotrofina de um tumor de células germinativas. A etiologia da PPC relaciona-se a uma ativação prematura do eixo hipotálamo- hipófise-gonadal. É necessário se atentar aos potenciais desreguladores endócrinos (EDCs), que interferem na puberdade precoce como: hormônios presentes em cosméticos, rações de animais, fitoestrógenos, poluentes orgânicos persistentes, agrotóxicos, cremes estrogênicos, carnes etc. Ademais, observa-se que a obesidade, o uso excessivo de telas, a exposição precoce à sexualidade, a maquiagem e o espelhamento nas pessoas de convívio, também interferem no desenvolvimento da condição. Desse modo, o diagnóstico clínico da PP baseia-se no exame físico das características sexuais secundárias, na presença de pelos e de odor apócrino, assim como da análise do desenvolvimento muscular, da palpação abdominal e da tireoide, além da avaliação do peso, da altura e do cálculo da idade estatural. O principal indicador de puberdade em meninas é a telarca, e em meninos a gonadarca. Sobre o tratamento, a PPC pode ser tratada pela administração de análogo do hormônio liberador de gonadotrofina (GnRH). Já o tratamento da PPP é direcionado para bloquear a produção e/ou a resposta aos esteroides sexuais, o que depende da causa. **Objetivo:** apresentar um caso de puberdade precoce em menina e estudar a doença em questão, com ênfase no impacto do uso da leuprorrelina em seu tratamento e nos fatores sociais e ambientais que levaram ao seu desenvolvimento. **Método:** para alcançar o s resultados almejados, foi realizada revisão bibliográfica, por meio de artigos publicados nos últimos 10 anos, utilizando as bases de dados Pubmed, Scielo e Science Direct. **Relato de Caso:** trata-se de uma criança do sexo feminino que iniciou os sintomas de puberdade precoce aos 6 anos de idade. Observou-se estabilização dos caracteres sexuais secundários com o uso mensal da Leuprorrelina e evolução dos sintomas quando houve pausa da medicação. **Conclusão:** observa-se que a Leuprorrelina proporciona benefícios aos pacientes no tratamento da puberdade precoce quando bem indicada e quando a adesão é adequada. Este aspecto foi confirmado pelo estudo em análise, onde a paciente em questão demonstrou uma resposta positiva ao tratamento, evidenciando estabilização na evolução de seus caracteres sexuais secundários quando em uso, e progressão da puberdade na ausência da medicação. **Palavras-Chave:** Puberdade Precoce. Meninas. Desreguladores Endócrinos.

Introdução

A puberdade é o período em que o indivíduo desenvolve características sexuais secundárias e progride, através de uma série de estágios, até adquirir a função reprodutiva. O mecanismo primário que desencadeia a puberdade ainda não está totalmente esclarecido, mas parece resultar de interações entre fatores genéticos, hormonais e ambientais. No Brasil, o início fisiológico da puberdade ocorre em média aos 9,7 anos em meninas e 10,7 anos em meninos (COMINATO, 2021).

Contudo, existe a puberdade precoce (PP), a qual é definida como o desenvolvimento de características sexuais secundárias, antes dos 8 anos de idade nas meninas e 9 anos nos meninos. Sendo assim, trata-se de um fenômeno que merece atenção e deve ser estudado de forma minuciosa, por ser algo que modifica toda a vida do indivíduo (COMINATO, 2021).

No que diz respeito à fisiopatologia da puberdade precoce, esta pode ser dividida em dois grupos: Puberdade Precoce Central (PPC) e Puberdade Precoce Periférica (PPP). É necessário se atentar aos desreguladores ou disruptores endócrinos (EDCs) que interferem na puberdade precoce, como os hormônios presentes em cosméticos; os anabolizantes utilizados em rações de animais; os ftalatos presente em esmaltes de unha, sabonetes e xampus e o Bisfenol A (BPA) presente no revestimento interno de latas, vasilhas e copos de plástico (SBP, 2021).

Outrossim, há alguns hábitos que podem vir a influenciar a puberdade precoce, sendo eles, o uso excessivo de telas e a exposição precoce à sexualidade, entre outros fatores. Estudos com ratos demonstraram que a luz azul das telas reduz os níveis de melatonina e aumenta os hormônios reprodutivos, além de influenciar nas mudanças físicas no tecido ovariano compatíveis com o início da puberdade. Apesar do experimento ter sido realizado com camundongos, suspeita-se que essa influência também possa ocorrer nas crianças (MEDICAL XPRESS, 2022).

Nesse sentido, para crianças menores de dois anos, não é indicado o uso de telas, mesmo que passivamente. Além disso, deve-se limitar o tempo de telas

ao máximo de uma hora por dia para crianças maiores, entre dois e cinco anos, sempre com supervisão. Para as crianças com idades entre 6 e 10 anos deve-se limitar o tempo de telas ao máximo de uma ou duas horas por dia, também com supervisão (SBP, 2021)

Somando-se a isso, devido a relação da obesidade infantil com o desenvolvimento da puberdade precoce, é importante se atentar a epidemia de obesidade presente nas crianças dessa geração. Sabe-se que a obesidade infantil afeta 3,1 milhões de crianças menores de 10 anos no Brasil (BRASIL, 2021). Diversos mecanismos podem ser apontados para explicar essa conexão, tais como o incremento de uma enzima encontrada no tecido adiposo, chamada aromatase, responsável pelo aumento dos hormônios sexuais femininos (estrógenos). Além disso, há um aumento nos níveis de insulina e leptina, fatores que podem ocasionar modificações hormonais e antecipar o início da puberdade(SBP, 2021)

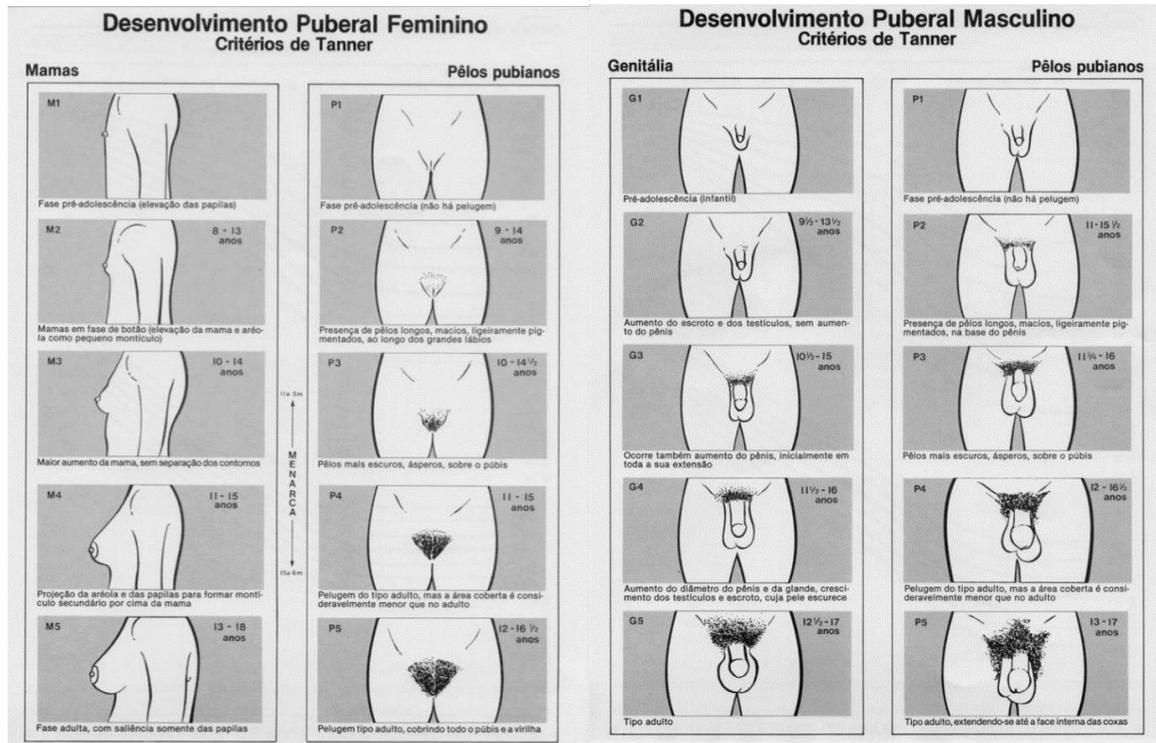
Diante do apresentado, supõe-se que a exposição às substâncias acima citadas, principalmente durante os períodos críticos do desenvolvimento fetal ou na infância, pode se relacionar à telarca, à pubarca, à menarca e à puberdade precoce. Sendo assim, o uso de alguns interferentes endócrinos, como o BPA em mamadeiras, já foi proibido ou limitado na comercialização. No entanto, possuam capacidade de bioacumulação, o que torna possível a perpetuação na cadeia alimentar, fazendo-se presente nos dias atuais e contaminando água e alimentos.

O diagnóstico clínico da Puberdade Precoce, baseia-se no exame físico das características sexuais secundárias, além das mudanças faciais e da presença de pelos e odor. Também deve-se considerar a análise do desenvolvimento muscular, a palpação abdominal e da tireoide, a avaliação do peso, da altura e do cálculo da idade estatural. Em meninas, o diagnóstico de PP é feito pela presença de mamas (telarca) com ou sem desenvolvimento de pêlos pubianos ou axilares antes dos 8 anos (pubarca). Já em meninos, o diagnóstico clínico baseia-se no aumento do volume testicular maior ou igual a 4 mL (gonadarca), na presença ou não de pelos pubianos e/ou axilares antes dos 9 anos. Em ambos os casos pode haver aceleração do crescimento (EMMANUEL;BOKOR, 2021).

Dessa forma, o desenvolvimento puberal deve ser classificado conforme descrito por Tanner em 1962. Os estágios de Tanner podem ser definidos como

pré-púbere ou infantil (Tanner 1) até a forma adulta final (Tanner 5) para todos os locais de desenvolvimento (pelos, mamas e genitais) (EMMANUEL; BOKOR, 2021).

Figura 1 — Estágio Puberal de Tanner (mamas, pêlos pubianos e genitália masculina)



Fonte: Sociedade Brasileira de Pediatria. Desenvolvimento Puberal de Tanner. Disponível em: <https://www.sbp.com.br/departamentos/endocrinologia/desenvolvimento-puberal-de-tanner/>.

Acesso em: 04 de dezembro, 2023.

Ademais, exames laboratoriais são indicados para auxílio do diagnóstico da puberdade precoce central e periférica. Nesse sentido, a dosagem de Hormônio Luteinizante (LH), Hormônio Folículo-estimulante (FSH), estradiol, testosterona, sulfato de dehidroepiandrosterona (DHEA-S) e 17 alfa hidroxiprogesterona (17OHP) deve ser levada em consideração e solicitada de acordo com o quadro clínico de desenvolvimento dos caracteres sexuais da criança. Em algumas situações, é necessário o teste de estímulo com Hormônio Liberador de gonadotrofinas (GnRH), ou com seus análogos, para confirmação de PPC (EMMANUEL; BOKOR, 2021).

Para fins diagnósticos, os exames de imagens podem ser utilizados para

ajudar a detectar a puberdade precoce e sua etiologia. Os mais comuns são: radiografia de mão e punho esquerdos, usada para determinar a idade óssea da criança, por meio da avaliação do fechamento das epífises; ultrassonografia de abdome e pelve para pesquisar sinais de estímulo hormonal no útero e nos ovários, bem como de cistos ou tumores; ressonância magnética de encéfalo e de sela túrcica para afastar causas orgânicas de puberdade precoce relacionadas ao sistema nervoso central (EMMANUEL; BOKOR, 2021).

Diante disso, cabe ressaltar que nesta pesquisa será analisada a puberdade precoce, entendendo os fatores que contribuem para este fenômeno, incluindo os sociais e ambientais. O intuito desse trabalho é analisar o efeito da Leuprorrelina em uma paciente do sexo feminino com puberdade precoce central, descrevendo sua evolução clínica, a fim de obter conclusões pertinentes para o desenvolvimento da temática, trazendo contribuições relevantes para a medicina. A criança foi acompanhada no ambulatório da Faculdade de Medicina da UNIVAÇO-Afya de Ipatinga por alguns meses, sendo realizada avaliação clínica, laboratorial e de imagem antes e durante o uso da Leuprorrelina, avaliando sua influência sobre as manifestações puberais apresentadas pela menina e relatando os possíveis efeitos colaterais da medicação. Assim, espera-se ajudar pacientes e seus familiares em condições semelhantes a entender melhor sobre sua condição, seu tratamento e sua evolução.

O objetivo dessa pesquisa é apresentar um caso de puberdade precoce em menina e estudar a doença em questão, com ênfase no impacto do uso da leuprorrelina em seu tratamento e nos fatores sociais e ambientais que levaram ao seu desenvolvimento.

Método

Trata-se de uma revisão de literatura com relato de caso.

Esse estudo consiste na descrição de um caso clínico de uma paciente acompanhada no Ambulatório da Faculdade de Medicina UNIVAÇO - Afya. Inicialmente, foi realizada a coleta da assinatura do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (APÊNDICE A) e do Termo de Assentimento Livre e

Esclarecido (APÊNDICE B), aplicados respectivamente na mãe e na criança após orientações sobre o trabalho e sua aplicabilidade no meio acadêmico.

Posteriormente, os dados clínicos foram obtidos por meio de entrevista com a paciente e seu familiar responsável. Ademais, registros fotográficos dos caracteres sexuais secundários apresentados pela paciente foram acrescentados ao trabalho.

Para mais, o trabalho consiste em uma revisão de literatura, cujo levantamento de dados se deu por meio de pesquisa bibliográfica de artigos publicados nos últimos 10 anos (2013-2023), utilizando as bases de dados Pubmed, Scielo e Science Direct. As palavras-chaves utilizadas estão disponibilizadas na plataforma Mesh e foram: puberdade precoce em meninas, precocious puberty, desreguladores endócrinos e meninas. A classificação do periódico vem descrito no Apêndice C

Critérios para inclusão dos artigos: puberdade precoce central, puberdade precoce em meninas, desreguladores endócrinos.

Critérios para exclusão dos artigos: puberdade precoce em meninos, puberdade precoce periférica, ou secundária a tumores.

Relato de caso

Cronologia clínica da paciente estudada:

6 anos e 11 meses	7 anos	7 anos e 5 meses	7 anos e 8 meses
-Início dos sintomas relatado pela mãe.	-Primeira consulta com médico generalista -Tanner M2P1.	-Primeira consulta com endocrinologista pediátrico; -Tanner M2P1.	-Segunda consulta com endocrinologista pediátrico; -Tanner M3P2 -Idade óssea de 7 anos e 8 meses; -Início do tratamento com Leuprorelina.

8 anos e 1 mês	8 anos e 6 meses	8 anos e 10 meses	9 anos e 3 meses
-Terceira consulta com endocrinologista pediátrico; -Idade óssea de 11anos.	-Pausa da medicação por 3 meses.	-Quarta consulta com endocrinologista pediátrico; -Tanner M3P2.	-Último contato com paciente; - Tanner M3P2.

Fonte: prontuário do paciente.

Trata-se de uma paciente do sexo feminino, nascida no dia 28/02/2013, previamente hígida e sem comorbidades. Segundo informações da mãe, a mesma observou o crescimento de mamas bilateralmente aos 6 anos e 11 meses de idade. Aos 7 anos, no dia 10/03/2020 realizou a primeira consulta com médico de sua cidade para investigar a queixa. Nesse encontro o médico a classificou como M2P1 na Escala de Tanner, realizou encaminhamento ao Ambulatório da Faculdade de Medicina (AFM) e solicitou exames laboratoriais iniciais, colhidos no dia 28/04/2020 (Tabela 1).

Aos 7 anos e 5 meses, no dia 11/07/2020, a paciente retornou ao AFM, onde foi atendida por pediatra, e foram solicitados radiografia de mão e punho esquerdos e ultrassom pélvico abdominal. Além disso, uma ampla avaliação com anamnese e exame físico completos foram coletados, entretanto, pôde-se observar que na história social e patológica pregressa não foram identificados fatores de risco relevantes, contrário a isso, o exame físico demonstrou mensurações de peso limítrofes para a idade.

Quadro 1 — Exames laboratoriais iniciais (28/04/2020)

EXAME	RESULTADO	VALOR DE REFERÊNCIA
Hemoglobina (g/dL)	13,5	11,5 - 15,5
Plaqueta (mm ³)	408.000	150.000 - 450.000
Prolactina (ng/mL)	4,97	2,00 – 20,00
Glicose (mg/dL)	85	60 - 99
Triglicerídeos (mg/dL)	66	< 100

FSH (mU/mL)	1,6	0,02 - 3,0
LH (mU/mL)	< 0,07	<5,9
TSH (mUI/L)	3,207	0,17 - 2,9
T4 livre (ng/dL)	1,26	0,9 - 1,5

Fonte: Dados do prontuário

*FSH (hormônio folículo-estimulante); LH (hormônio luteinizante); TSH (hormônio tireoestimulante); T4(tiroxina).

A paciente é atendida novamente por pediatra assistente no dia 15/09/2020, trazendo resultado de exames: radiografia de mão e punho esquerdo (18/08/2020) com idade óssea entre 7 e 8 anos pelo método Greulich-Pyle (idade cronológica de 7 anos 5 meses). Trouxe também ultrassonografia pélvica e abdominal (04/09/2020): sem alterações significativas. Ao exame físico apresentou estágio puberal de Tanner III (M3P2), com mamas simétricas. Por fim, prosseguiu-se a investigação com novos exames laboratoriais e de imagem.

Após 2 meses (05/11/2020), em nova consulta com endocrinologista pediátrica, foram analisados os exames solicitados: teste de estímulo para FSH e LH com 3,75 miligramas (mg) de Leuprorrelina (Tabela 2). A Ressonância Magnética de sela túrcica ainda não havia sido providenciada pela responsável nesse momento, sendo esta solicitada novamente pelo mesmo profissional para diagnóstico diferencial.

Quadro 2 — Teste de estímulo com leuprorrelina (27/10/2020)

EXAMES	RESULTADOS
LH após estímulo de 30 minutos	9,39 mUI/mL
LH após estímulo de 120 minutos	8,4 mUI/mL
FSH após estímulo de 30 minutos	11,73 mUI/mL
FSH após estímulo de 120 minutos	17,98 mUI/mL

Fonte: Dados do prontuário

O teste de estímulo foi considerado responsivo (LH pós leuprorrelina aumentado: LH acima de 5 mUI/mL), sendo prescrito Acetato de Leuprorrelina 3,75 mg, para ser aplicada 01 ampola a cada 28 dias por via intramuscular (IM). Foi preenchido o protocolo para liberação gratuita de Leuprorrelina pela Secretaria Estadual de Saúde de Minas Gerais (SES-MG).

No dia 16/08/2021, a paciente compareceu ao AFM para dar continuidade ao tratamento e apresentar o resultado dos exames laboratoriais (Tabela 3). O laudo da Ressonância Magnética de sela túrcica feita em 18/01/2021 não mostrou alterações evidentes. Porém, houve avanço significativo da idade óssea: a radiografia de mão e punho esquerdos (16/03/2021) mostrou idade óssea entre 10 e 11 anos (idade cronológica de 8 anos), lembrando que a idade óssea anterior estava entre 7 e 8 anos.

Quadro 3 — Exames laboratoriais

EXAMES	RESULTADOS	VR
Hemácias (mm ³)	4,37	4 - 5,4
Hemoglobina (g/dL)	12,6	12 - 14,5
Hematócrito	38	37 - 45%
Leucograma global (mm ³)	7100	4500 - 13.500
Basófilo (mm ³)	54	0 - 200
Eosinófilo (mm ³)	554	0 - 600
Plaqueta (mm ³)	371.000	150.000 - 400.000
HbA1c	5,4%	Até 5,7%
Glicose (mg/dL)	94	Até 99
TSH (UI/mL)	4,956	0,67 - 4,16
T4 livre (UI/mL)	1,28	0,9 - 1,5
FSH (UI/mL)	2	2,5 - 10,2
LH (UI/mL)	3,2	Até 4
Ferritina (ng/mL)	27,2	12 - 150
HDL (mg/dL)	57	Maior 45
LDL (mg/dL)	120	Menor 110
Colesterol total (mg/dL)	190	Menor 170
VLDL (mg/dL)	15	Até 40

Triglicerídeos (mg/dL)	66	Menor ou igual a 100
------------------------	----	----------------------

Fonte: Dados do prontuário.

*HbA1c (hemoglobina glicada); TSH (hormônio tireoestimulante); T4 (tiroxina); FSH (hormônio folículo-estimulante); LH (hormônio luteinizante); HDL (high density lipoproteins); LDL (low density lipoproteins);VLDL (very low density liprotein).

No exame físico, notou-se que o estágio puberal de Tanner III se mantinha (M3P2), com presença de pelagem axilar e pelos pubianos escuros e pouco encaracolados na região de grandes lábios. Orientou-se retorno em setembro de 2021, para avaliar o resultado de exames de imagem e de exames laboratoriais de controle de bloqueio puberal, após 2h da administração de Leuprorelina. Ademais, nessa faixa etária, as mensurações de peso da paciente demonstraram resultados acima do ideal para a idade, sendo identificado sobrepeso (Gráfico 1). Contudo, novas orientações acerca de mudanças no hábito alimentar e atividade física foram dadas ao responsável.

No dia 17/02/2022, a paciente comparece à consulta com resultado de exames laboratoriais realizados no dia 20/12/2021 (Tabela 4) e radiografia de idade óssea apresentando idade compatível com 11 anos, sendo a idade cronológica de 8 anos e 9 meses, demonstrando estabilização em relação ao exame anterior.

Quadro 4 — Exames Laboratoriais (20/12/2021)

Exames	Resultados
Colesterol total (mg/dL)	179
HDL (mg/dL)	59
Triglicerídeos (mg/dL)	99
VLDL (mg/dL)	19,8
LDL (mg/dL)	100,2
Lípides totais (mg/dL)	457
T4 livre (mg/dL)	1,33
TSH ultrasensível (UI/mL)	5,65
LH (mUI/mL)	0,93
FSH (mUI/mL)	2,9

Glicemia (mg/dL)	94
Hemoglobina glicada HPLC (mg/dL)	5,8%

Fonte: Dados do prontuário.

Figura 2 — Mamas da paciente apresentando estadiamento M3 de Tanner



Fonte: Arquivo pessoal do pesquisador responsável

Figura 3 — Pelos pubianos da paciente apresentando estadiamento P2 de Tanner



Fonte: Arquivo pessoal do pesquisador responsável

Figura 4 — Axilas da paciente sem sinais de pelugem



Fonte: Arquivo pessoal do pesquisador responsável

A paciente retornou dia 05/05/2022, relatando que interrompeu o tratamento com Leuprorrelina 3,75 mg, por 3 meses, entre os meses de agosto e novembro de 2021 (entre idades de 8 anos e 6 meses e 8 anos e 9 meses), devido à suspensão temporária do fornecimento da medicação pela SES-MG. Durante esse período, a mãe alegou o crescimento das mamas e dos pelos. No exame físico, observou-se que a paciente se mantinha no estadiamento de Tanner M3P2, apesar do aumento do volume mamário, acrescentando o surgimento de pelagem no buço.

Após regularização da dispensação da medicação pela SES-MG e retomada do uso da medicação, houve estabilização dos caracteres sexuais secundários.

Ademais, a mãe afirma que a filha apresentou episódios de alterações de humor, especialmente irritabilidade, a qual intensificou-se durante o uso da medicação.

No momento, a paciente apresenta idade cronológica de 9 anos e 3 meses e segue em acompanhamento com endocrinologista pediátrico e com pediatra, fazendo uso de Leuprorrelina 3,75mg, IM, a cada 28 dias, com avaliação regular de exames laboratoriais e de imagem. A criança encontra-se sem evolução importante quanto aos caracteres sexuais secundários e sem efeitos colaterais significativos da medicação. Abaixo encontram-se as curvas de crescimento para criança de peso, estatura e IMC (Gráficos 1, 2 e 3)

Gráfico 1— Peso para a idade, sexo feminino (OMS 2006/2007)

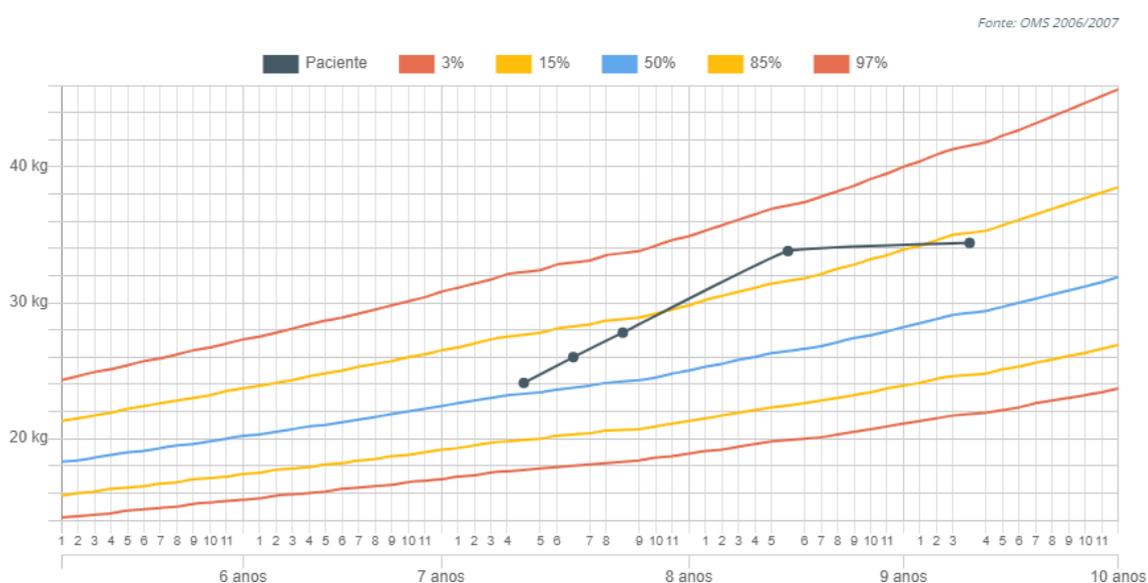


Gráfico 2 – Estatura para a idade, sexo feminino (OMS 2006/2007)

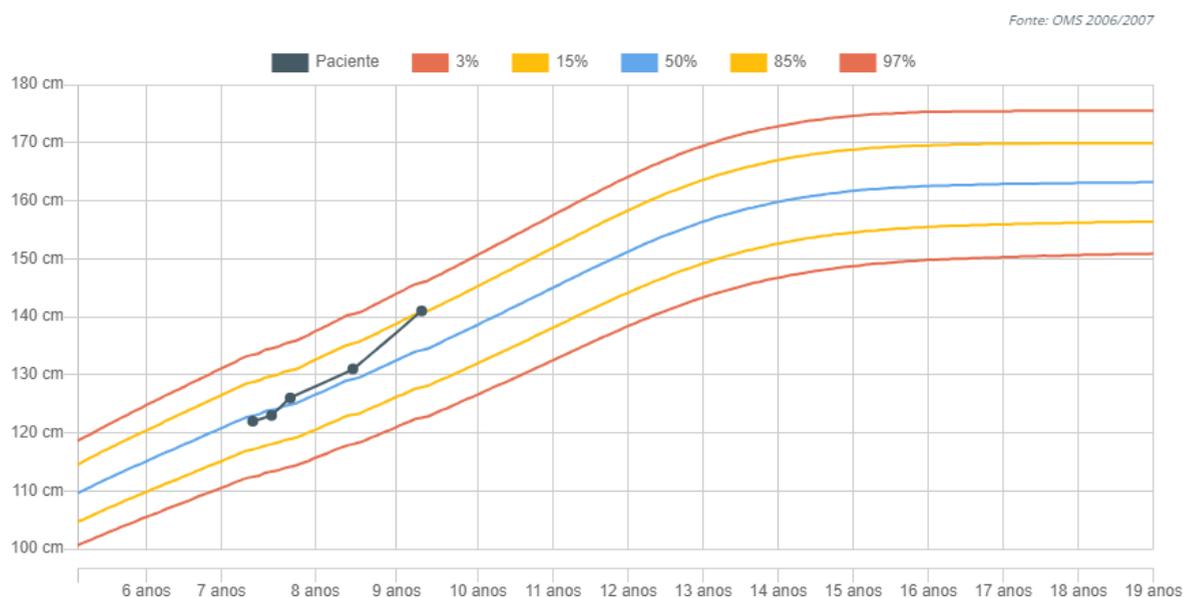
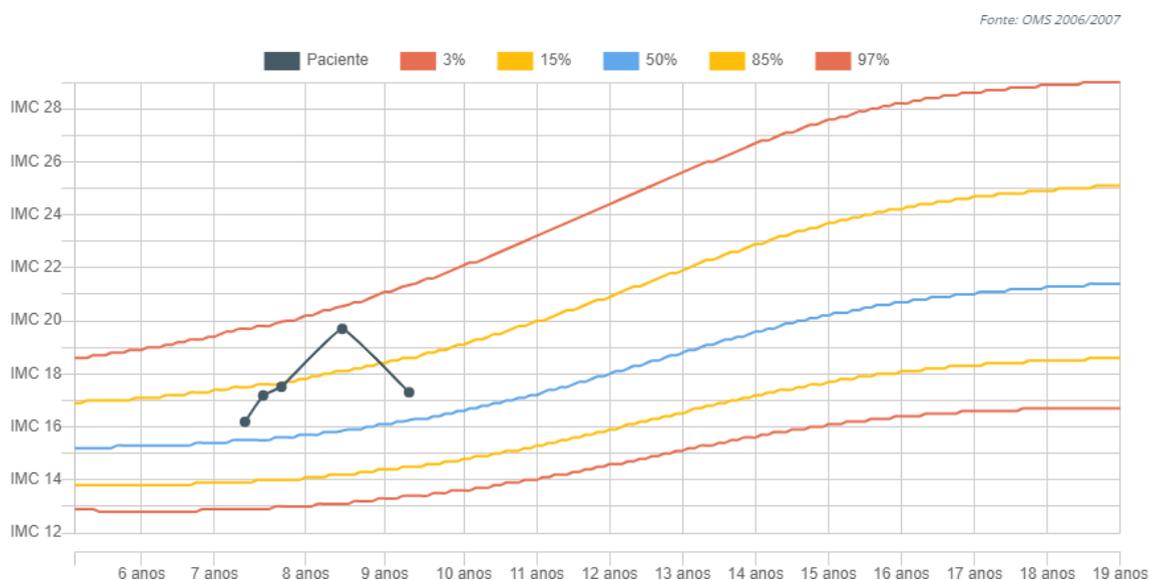


Gráfico 3 – Índice de massa corporal (IMC) para a idade, sexo feminino (OMS2006/2007)



Revisão de literatura

A PUBERDADE PRECOCE

A puberdade, segundo Cominato (2021), é um processo fisiológico que tem como relevância ser um marco de transição entre a infância e a vida adulta. A partir desse fenômeno, o ser humano passa a desenvolver os caracteres sexuais secundários, como o desenvolvimento de pelos pubianos, pelos faciais e a modificação da voz. As meninas começam a crescer os seios, por exemplo, e os meninos começam a apresentar aumento testicular.

Medeiros Pcs, *et al.* (2021), destacam também que na puberdade as crianças passam por diversas alterações psicossociais, transformando-se em indivíduos mais maduros. Nessa conjuntura, pode-se caracterizar a puberdade como um período de transformações físicas, psicológicas e biológicas, conforme sustenta Trisotto (2020).

Gomes Rs, *et al.* (2019), abordam que a faixa etária normal para a ocorrência da puberdade é entre os 8 e 13 anos nos indivíduos do sexo feminino e entre 9 e 14 anos no sexo masculino. Enquanto que Cominato (2021), aponta que no Brasil, idade média para a puberdade é aos 9,7 anos nas meninas e aos 10,7 anos nos meninos, tendo em vista a realização de estudos amplos sobre o tema.

Sabe-se que não há uma idade precisa para a ocorrência da puberdade, já que cada criança é única e este fenômeno depende de inúmeros fatores. Segundo Carvalho (2018), a puberdade envolve agentes genéticos, nutricionais e ambientais.

A fase inicial da puberdade é marcada pela reativação da secreção pulsátil do Hormônio Liberador das Gonadotrofinas (GnRH), o que estimula a glândula pituitária anterior a liberar os Hormônios Folículo Estimulante (FSH) e Luteinizante (LH). A partir da ação conjunta entre o FSH e o LH, ocorre o início da espermatogênese e aumento dos níveis de testosterona nos meninos e a oogênese e elevação do estradiol nas meninas (CORREA *et al.* 2021).

No entanto, existem casos em que a puberdade ocorre em um momento anterior àquele considerado normal. Dessa maneira ela pode ter o seu início antes dos 8 anos nas meninas e dos 9 anos nos meninos, ocasionando modificações psicológicas e comportamentais nos infantes, conforme ilustra Gomes Rs, *et al.*

(2019).

Segundo Porto CC (2019), a Puberdade Precoce, pode ser causada pela exposição exógena a algum hormônio, pelo uso de determinados medicamentos, ou por alguma alteração na glândula pituitária, assim como nos ovários ou nos testículos, por exemplo. Essa exposição dá origem à elevação de hormônios sexuais no sangue, de maneira precoce.

Para Patisaul (2013), a puberdade precoce dependente de gonadotrofinas (GDPP) é resultado de uma ativação prematura do eixo hipotálamo-hipófise-gonadal, tendo seu início em uma idade cronológica menor que a habitual, mas imitando o desenvolvimento fisiológico da puberdade.

Por outro lado, a puberdade precoce independente de gonadotrofinas (GIPP) ou puberdade precoce periférica (PPP), é o resultado da secreção de esteroides sexuais, independentemente da ativação do eixo gonadotrófico. Esse fenômeno é resultado de estímulos endógenos, como fatores biológicos e fisiológicos, assim como influxos exógenos, a exemplo dos agentes sociais e ambientais (COMINATO, 2021). Para Medeiros *et al.* (2021), de acordo com a fisiopatologia da puberdade precoce, classificam-se os tipos em Puberdade Precoce Central (PPC), Puberdade Precoce Periférica (PPP) ou da forma mista. A PPP envolve as glândulas suprarrenais e as gônadas, onde há uma secreção excessiva de hormônios sexuais (estrogênio e androgênios), seja por uma exposição exógena de esteroides sexuais ou pela produção ectópica de gonadotrofina de um tumor de células germinativas, por exemplo.

Ao analisar as principais causas de Puberdade Precoce Periférica, Trisotto (2020) as enumera: a síndrome McCune Albright, a hiperplasia congênita das suprarrenais e a testotoxicose. Já a Puberdade Precoce Central, relaciona-se com a ativação prematura do eixo hipotálamo-hipófise-gonadal, ou seja, igual a que deveria ocorrer fisiologicamente, mas em idade cronológica inapropriada.

Os motivos para a ocorrência da Puberdade Precoce Central podem ser por razões genéticas, em que diferentes genes ligados à modulação da secreção de GnRH vêm sendo estudados e apontados como percussores, que podem vir a interferir na puberdade precoce. Para mais, os aspectos relacionados às razões estruturais, como neoplasias em região hipotalâmica ou má formações congênitas, também devem ser considerados (CORREA, 2021).

Outros fatores que influenciam na ocorrência da PPC são aqueles de razões

ambientais. A esse respeito devem ser levados em consideração a exposição da criança a substâncias exógenas, com ação estrogênica ou antiandrogênica, presentes em produtos utilizados no dia a dia, os quais possuem a capacidade de alterar a fisiologia neuroendócrina, ou razões idiopáticas, quando não é possível apontar uma causa específica para o desenvolvimento da condição (MCEDO *et al.* 2014).

Para mais, é necessário se atentar aos desreguladores ou disruptores endócrinos (EDCs) que interferem no funcionamento hormonal dos indivíduos, inclusive na puberdade precoce. Esses podem ser: ftalatos, parabenos e triclosan presentes em cosméticos (inclusive maquiagem e esmaltes) e produtos de higiene pessoal, anabolizantes utilizados em rações de animais, fitoestrógenos (isoflavonas), poluentes orgânicos persistentes (POPs), agrotóxicos e pesticidas (glifosato), subprodutos industriais, retardadores de chamas (éteres de difenila polibromados – PBDEs), pílula anticoncepcional, cremes estrogênicos ou com testosterona, carnes e fórmulas a base de soja (COMINATO, 2021).

Apesar de conhecer os constituintes, citados anteriormente, eles não são os únicos. Somado a eles, observam-se o uso excessivo de telas, a exposição precoce à sexualidade e à maquiagem. Além disso, o espelhamento nos pais e nas pessoas de convívio são fortes elementos neste processo.

A obesidade também é sabidamente um dos fatores de risco para o aparecimento de puberdade precoce.

Uma pesquisa conduzida por Fan *et al.* (2019) envolvendo 3.457 crianças em Taiwan destacou que, ao analisar meninos e meninas separadamente, a relação significativa entre a quantidade de gordura corporal e os estágios de desenvolvimento puberal foi identificada exclusivamente nas meninas. Essa observação foi fundamentada na maneira como a distribuição de gordura ocorre de forma distinta entre os sexos durante a puberdade. Resultados semelhantes foram encontrados em um estudo longitudinal conduzido por Oliveira *et al.* (2014) em São Paulo, Brasil, com a participação de 617 adolescentes. Neste estudo, uma associação positiva entre maturação sexual acelerada e excesso de peso foi observada, sendo mais pronunciada no sexo feminino. Esses achados respaldam o processo de adipogênese mais central nas mulheres, explicado pela influência dos hormônios femininos.

Para Porto CC (2019), as alterações físicas mais frequentes na puberdade precoce são: o aparecimento do broto mamário antes dos 8 anos, seguido da

menarca, nas mulheres. Nos homens, os primeiros sinais da puberdade precoce são o aumento dos testículos antes dos 9 anos, acompanhado pelo aparecimento de pelos pubianos, assim como pelo aumento do pênis. Ambos os sexos, podem vir a ter pelos axilares e o surgimento de odor apócrino, assim como a presença de acne e uma maior oleosidade na pele.

Nessa perspectiva, Emmanuel M e Bokor BR (2020) explica que para entender sobre a puberdade, é crucial compreender a escala de Tanner, sendo caracterizada na avaliação da maturação sexual. Assim, a partir dos estágios avaliados, constata-se como está o desenvolvimento físico dos infantes e dos adultos.

Para exemplificar a escala de Tanner, Porto CC (2019) demonstra que deve haver uma descrição de 5 estágios das características adquiridas pelo indivíduo. Ou seja, se for analisada a questão dos pelos, o estágio (P1) é marcado pela ausência de pelos; o (P2) pela presença de pelos finos, longos e pouco pigmentados em região de grandes lábios; o (P3) por pelos mais escuros e grossos, que se espalham difusamente pela sínfise púbica. O estágio (P4) é caracterizado por pelos adultos de forma mais densa na região pubiana e o (P5), por pelos adultos, mas na região púbica e no interior das coxas.

Sabe-se que, para analisar se a criança está entrando na puberdade e o nível de desenvolvimento puberal que ela tem, a escala de Tanner é um mecanismo fundamental nesse processo. Nessa lógica, a partir das evoluções do corpo, é possível estudar melhor a situação daquele infante, principalmente se o mesmo estiver entrando na puberdade precocemente (GOMES RS, *et al.* 2019).

Outrossim, segundo Cominato (2021), é importante evidenciar que o diagnóstico da Puberdade precoce, tanto da PPC, quanto da PPP, pode ser feito por meio de avaliação de um médico, junto com a realização de diversos exames laboratoriais, como de análise das concentrações de LH; FSH; estradiol, testosterona e DHEA-S, por exemplo. A necessidade do exame varia de acordo com as características apresentadas pela criança.

Em alguns casos, quando o objetivo é constatar a presença da Puberdade Precoce Central, é necessário o teste de estímulo com GnRH ou com seus análogos, como a leuprorelina. A realização de ultrassonografia, assim como de radiografia de punho e da mão esquerda, para a avaliação da idade óssea, pode ser importante para o diagnóstico da Puberdade Precoce (COMINATO, 2021).

Em relação ao tratamento, a puberdade precoce central (PPC) pode ser tratada

pela administração de um agonista do hormônio liberador de gonadotrofina. Nesse sentido, cabe destacar que os agonistas de GnRH funcionam fornecendo estimulação contínua aos gonadotrofos pituitários, em vez de estimulação pulsátil fisiológica do GnRH hipotalâmico. Essa estimulação contínua leva à dessensibilização das células gonadotróficas e à supressão das gonadotrofinas, resultando na diminuição da produção de esteroides sexuais, fenômeno conhecido como supressão do eixo pituitário-gonadal. Vale ressaltar, que quando a Puberdade precoce central é causada por uma lesão identificável do sistema nervoso central (PPC neurogênica), a terapia também é direcionada para a patologia subjacente quando possível (HARRINTONG; PALMERT, 2022).

Entretanto, a puberdade precoce periférica não responde à terapia com agonista do hormônio liberador de gonadotrofina. Em contrapartida, o tratamento é direcionado para bloquear a produção e/ou a resposta aos esteróides sexuais, o que depende diretamente da causa. Assim, pode-se citar como exemplos, os tumores de ovário, que são tratados cirurgicamente, a exposição a esteroides sexuais exógenos, na qual a fonte deve ser identificada e removida. Após a remoção, as alterações puberais tendem a regredir (HARRINTONG; PALMERT, 2022).

Dessa forma, diagnosticar uma criança com PP é extremamente importante. Nesse sentido, destaca-se que tal ocorrência é um fenômeno que traz consequências desagradáveis às crianças, que muitas vezes, nem entendem ao certo as transformações do seu corpo e podem vir a passar por situações desagradáveis, tanto consigo mesmas quanto em seu convívio social (ALVES, *et al.* 2023).

Nessa perspectiva, infere-se que as principais consequências futuras da puberdade precoce são as chances de a criança apresentar baixa estatura quando adulta, além de possuir maior risco de obesidade, hipertensão, diabetes tipo 2; doenças cardiovasculares, acidente vascular cerebral e alguns tipos de câncer. Por isso, é crucial realizar o tratamento deste fenômeno, o quanto antes, pois assim, diminui-se os riscos de problemas posteriores, além de melhorar a qualidade de vida dessas crianças (CORREA *et al.* 2021).

A PUBERDADE PRECOCE E A INFLUÊNCIA DO AMBIENTE E DOS DISRUPTORES ENDÓCRINOS

O sistema endócrino é formado por glândulas e tecidos que têm como objetivo, secretar substâncias químicas, responsáveis pelo controle das funções biológicas do organismo. Junto ao sistema nervoso, o endócrino gerencia as funções corporais responsáveis por manter os indivíduos vivos (GOMES, *et al.* 2021).

Existem substâncias exógenas ao corpo humano que interferem na síntese; na secreção; no transporte e no metabolismo ou na eliminação das diferentes hormônios, podendo desregular a atividade endócrina. Essas substâncias são denominadas disruptores ou desreguladores endócrinos (DE), sendo incluídos nesse grupo, inúmeros compostos, como químicos sintéticos e também produtos naturais. Esses interferentes endócrinos têm o potencial de causar efeitos negativos na saúde das pessoas, podendo passar até de mãe para filho, no caso da gravidez ou na amamentação, por exemplo (CORREIA; FONTOURA, 2015).

Nesse entendimento, a exposição das crianças aos disruptores endócrinos pode vir a causar consequências gravíssimas no organismo do infante. Acerca delas ressaltam-se a ocorrência da telarca, da pubarca, da menarca e da ginecomastia. Além disso, podem até mesmo influenciar na puberdade precoce (CORREIA; FONTOURA, 2015).

É crucial destacar que os DE também são maléficos aos adultos. Contudo, proporcional à massa corpórea, as crianças consomem mais água, alimentos e ar que os adultos, isso faz com que os infantes tenham maior exposição aos agentes tóxicos (GOMES, 2019). Além disso, crianças se expõem mais porque colocam mais objetos na boca, sua pele é mais permeável à água, a vida pré natal e o início do pós natal representam as janelas mais críticas, a barreira transplacentária não é completamente impermeável e pela imaturidade da barreira hematoencefálica. (DI PIETRO, 2023).

A ação dos disruptores endócrinos não é um fenômeno totalmente conhecido, o que gera muitas dúvidas sobre os seus impactos nos seres humanos. Para Correia e Fontoura (2023), as ações dos DE podem ocorrer pela ligação direta a sistemas enzimáticos; a receptores nucleares ou de membrana, podendo ser esteroides e não esteroides, o que resulta na estimulação ou na inibição dos mecanismos de transcrição ou pós transcrição celular, interferindo na atividade dos

canais de íons ou de proteínas que atuam como segundos mensageiros.

Os exemplos mais frequentes de DE são os ftalatos e parabenos presentes em cosméticos; os anabolizantes utilizados em rações de animais; os agrotóxicos; fitoestrógenos, retardadores de chamas e nos poluentes orgânicos persistentes (POPs). Esses são compostos lipofílicos, resistentes à degradação, com capacidade de bioacumulação (DI PIETRO, 2023).

Os agrotóxicos presentes nas frutas e verduras e os anabolizantes utilizados nas rações dos animais, são os maiores prejudiciais para as crianças, haja vista que estão presentes em grande parte dos alimentos consumidos nas mesas das famílias brasileiras. Ademais, as pílulas anticoncepcionais e os cremes estrogênicos, expostos de forma acidental a crianças, também contribuem consideravelmente para a puberdade precoce (GOMES, 2019).

Diante disso, nota-se que o crescimento dos casos de puberdade precoce ocorre por conta da mudança constante dos hábitos humanos, visto que, com o passar dos anos, o uso de agrotóxicos nas verduras e de anabolizantes nas carnes vem aumentando consideravelmente. Além disso, a presença persistente de cosméticos com estrogênios, sobretudo no cotidiano das meninas também está associada à maturação sexual antes da faixa etária esperada (CARVALHO, 2018).

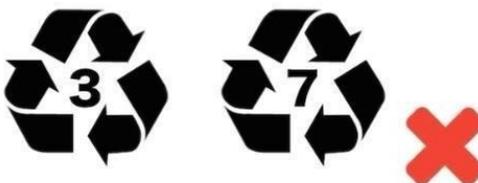
O bisfenol A (BPA) é uma substância química utilizada desde 1960 na fabricação de resinas de policarbonato e resinas epóxi (U.S. FOOD AND DRUG ADMINISTRATION, 2010). Recentemente, trabalhos científicos relataram que doses baixas de bisfenol A, durante o desenvolvimento do corpo humano, podem provocar mudanças no cérebro, na próstata, nas glândulas mamárias, assim como na puberdade nas meninas (DI PIETRO, 2023).

Por precaução, alguns países, inclusive o Brasil, optaram por proibir a importação e fabricação de mamadeiras que contenham Bisfenol A, considerando a maior exposição e suscetibilidade dos indivíduos usuários deste produto. Esta proibição está vigente desde janeiro de 2012 e foi feita por meio da Resolução RDC n. 41/2011. Assim, mamadeiras em policarbonato não podem ser comercializadas no Brasil. Para as demais aplicações, o BPA ainda é permitido, mas a legislação estabelece limite máximo de migração específica desta substância para o alimento que foi definido com base nos resultados de estudos toxicológicos.

Para identificar o uso ou não de BPA na fabricação do produto tem-se as

identificações dos símbolos de reciclagem numerados no fundo das embalagens, sendo assim as numerações 3 e 7 indicam a presença do BPA na composição do produto (ANVISA, 2023).

Figura 5 — Símbolo de reciclagem que indica a presença de bisfenol A na fabricação do material



Fonte: Google Imagens

É importante salientar que o ambiente, no qual os infantes estão inseridos, também influencia na puberdade precoce, pois a convivência com pessoas adultas e os estímulos externos moldam a vida do indivíduo e contribuem para muitas alterações no seu organismo.

Além disso, com as redes sociais, muitas crianças, inspiram-se nos influenciadores e desejam ter ações que não são designadas a crianças, mas sim a adultos, o que acaba por estimular o corpo a produzir os hormônios sexuais antes da hora, podendo vir a dar origem à puberdade precoce. Todos esses fatores associados podem trazer diversas alterações no organismo destes infantes que foram expostos às telas, antes do momento correto. (GOMES, FC *etal.*, 2021).

A PUBERDADE PRECOCE E O USO DA LEUPRORELINA

O tratamento da puberdade precoce tem como objetivos principais detectar e tratar lesões expansivas intracranianas, interromper a maturação sexual até a idade normal para o desenvolvimento puberal, promover a regressão ou estabilização dos caracteres sexuais secundários, desacelerar a maturação esquelética, preservar o potencial de estatura normal (dentro do intervalo da estatura alvo), evitar desproporções corporais, prevenir problemas emocionais na criança, aliviar a

ansiedade dos pais, reduzir o risco de abuso sexual e o início precoce da maturação sexual, prevenir a ocorrência de gestação em idade precoce, preservar a fertilidade, diminuir o risco de câncer de mama e endométrio relacionado à ocorrência de menarca precoce (MACEDO et al., 2014)

As razões para considerar o bloqueio puberal abrangem a puberdade precoce em progressão, independentemente da causa subjacente, um desenvolvimento puberal acelerado, potencial de altura final inadequado e situações psicossociais, como distúrbios comportamentais, imaturidade emocional e retardo mental (MACEDO et al., 2014).

Quando o paciente é diagnosticado com Puberdade Precoce Central, o tratamento padrão indicado, consiste na terapia com análogo de GnRH (GnRHa), como forma de inibir a secreção de gonadotrofinas. No início, o agonista estimula os receptores de GnRH, mas a ocupação prolongada destes receptores, resulta em uma regulação negativa, após a administração de uma formulação duradoura (SBP, 2021). Há então supressão da liberação de LH e FSH da hipófise anterior quando há exposição contínua ao GnRHa, reduzindo, portanto, a liberação de estradiol dos ovários, assim como a produção de testosterona das células de Leydig nos testículos.

Entre os análogos de GnRH disponíveis, o acetato de leuprolide e triptorrelina são os mais utilizados em crianças, e diversos estudos confirmam sua eficácia e segurança. A dose mais comumente empregada no tratamento da Puberdade Precoce Central (PPC) é uma ampola de 3,75 mg a cada 28 dias. Se não há bloqueio clínico e/ou laboratoriais, a dose pode ser aumentada progressivamente. Além disso, a Leuprorrelina também está disponível de forma trimestral na dose de 11,25mg ou semestral na dose de 22,5mg e 45 mg. A administração subcutânea ou muscular vai depender da marca utilizada, mas a formulação intramuscular é a mais comumente encontrada, o que implica em uma aplicação potencialmente dolorosa, condição relevante em se tratando de crianças.

O medicamento pode vir a apresentar alguns efeitos colaterais, como cefaléia; dores abdominais; sangramentos vaginais; náusea; sintomas vasomotores, devido a hipoposterogenismo. Tais efeitos podem ser de intensidade leve a severa. Em casos extremamente raros, pode vir a ocorrer quadros de anafilaxia. Ademais, é descrito que o uso de Leuprorrelina pode ocasionar irritabilidade. Contudo são raros os quadros que apresentam tais efeitos (FUJITA, et al., 2019).

A reação alérgica local é um efeito colateral de grande importância, pois se

manifesta através da formação de um abscesso estéril, resultando em aumento da irrigação sanguínea na área afetada, dor localizada e formação de nódulos. Essa reação pode prejudicar a absorção do análogo de GnRH, resultando em uma falha na supressão hormonal. A ocorrência de reações locais, caracterizadas pela formação de nódulos devido à alergia ao veículo (ácido glicólico) do análogo, ocorre com uma frequência de 5% a 9% no uso de análogos mensais e um pouco mais elevada no uso de análogos de aplicação trimestral, conforme relatado nas maiores séries de literatura (MACEDO *et al.*, 2014).

Questionamentos têm sido feitos a respeito do possível aumento do risco de obesidade e osteoporose consequente ao uso dos GnRHa. Estudos longitudinais sugerem que a prevalência de obesidade não aumenta durante ou após o tratamento. O que parece haver é um aumento da proporção de gordura corporal, sem resultar, entretanto, em obesidade. Ademais, apesar de haver um hipostrogenismo pelo uso de análogos, como seu uso em casos de puberdade é de curta duração, a densidade mineral óssea é normal após o tratamento. (ALVES, *et al.*, 2023). As evidências disponíveis, até o momento, sobre os resultados de curto e longo prazo revelam que o tratamento com GnRH é seguro e eficaz. (ALVES, *et al.*, 2023).

Nota-se que a supressão adequada da hipófise por um GnRHa é definida por meio de testes de concentração sérica. Reduzir as gonadotrofinas e os esteróides sexuais em pacientes com PPC, permite um retorno ao crescimento adequado à idade do paciente (FUQUA, 2013). Uma avaliação laboratorial comum na prática clínica é a dosagem de LH, FSH, testosterona e estradiol 2 horas após a aplicação da leuprorrelina, quando se considera como boa resposta ao bloqueio puberal a redução das gonadotrofinas e do estradiol para meninas e da testosterona nos meninos. Usa-se o ponto de corte de LH menor que 4 mg/dL para considerar que o bloqueio puberal está adequado.

Quando decidir interromper o tratamento, é crucial levar em consideração vários elementos, incluindo a idade cronológica, adaptação psicossocial e preferências do paciente, juntamente com a idade óssea. No caso das meninas, deve-se suspender o tratamento entre 12 e 12,5 anos, quando a idade óssea sugere o momento mais propício, recomendado para alcançar uma estatura final que esteja em linha com o potencial genético e dentro da normalidade (MACEDO *et al.*, 2014).

Nessa perspectiva, compreende-se que ao realizar o tratamento de forma adequada, quando a criança alcançar a fase adulta, terá mais chances de atingir

uma altura normal. Além disso, esse recurso medicamentoso servirá de proteção contra problemas psicológicos, ocasionados pela antecipação da puberdade, contribuindo para o bem-estar do infante, para que assim, a criança consiga desenvolver sem apresentar os sintomas típicos da puberdade precoce (BRITO V, 2016).

Discussão

A puberdade é um período na vida, em que ocorre aumento na liberação de inúmeros hormônios, desencadeando o início da maturação sexual. Com isso, espera-se uma mudança tanto física, quanto biológica e psicossocial, dado que o infante passa por um processo de intenso desenvolvimento.

No entanto, existem casos em que a puberdade ocorre em momentos anteriores ao habitual, sendo denominada de puberdade precoce, como é o caso da paciente.

Tayfour *et al.* (2021) realizou um relato de caso em que, uma paciente do sexo feminino de 6 anos, após iniciar um quadro de alterações androgênicas como odor axilar, pele acneica e oleosa, além de telarca e pubarca, deu início ao tratamento de puberdade precoce com a Leuprorrelina a cada ciclo de 28 dias na dose de 3,75mg intramuscular. E, após o acompanhamento do caso, foi observada uma evolução clínica positiva na redução da oleosidade da pele, estabilização da pubarca, desaparecimento do odor das axilas e regressão do broto mamário.

Ademais, após uma análise estatística feita por Fugita *et al.* (2019), vinte e quatro meninas com aspectos clínicos de PPC em tratamento com acetato de leuprorrelina na dose de 3,75 mg IM a cada 28 dias foram estudadas de forma a analisar o efeito do medicamento na doença em questão. Os critérios clínicos utilizados para avaliar a eficácia do tratamento incluíram a regressão ou manutenção da atividade sexual conforme o estágio de Tanner, a redução na velocidade de crescimento, a diminuição ou manutenção da diferença entre a idade óssea e a idade cronológica, e a preservação ou melhora da altura final prevista. Quanto à avaliação laboratorial da eficácia, foram coletados os níveis iniciais de estradiol, LH e FSH antes, 1 e 2 horas após o estímulo com a Leuprorrelina. E, em um grupo controle de onze meninas, foi constatada uma melhora em todos os aspectos clínicos de puberdade precoce.

Esses resultados destacam a eficácia do tratamento com Leuprorrelina na normalização e controle das manifestações clínicas associadas ao desenvolvimento precoce das características sexuais secundárias. E, assim como foi observado nesses estudos, cabe salientar que o tratamento com a Leuprorrelina foi eficaz para a paciente do estudo em questão também, já que permitiu interromper a evolução da puberdade e a progressão dos caracteres sexuais secundários durante o seu uso. Isso foi reforçado pelo retorno da progressão rápida das mamas e de pelos quando a medicação foi suspensa temporariamente em virtude do não fornecimento pela SES-MG.

Apesar de a mãe relatar alterações no humor e irritabilidade durante o uso da medicação, essa manifestação clínica não pode ser confirmada como efeito colateral da droga. Os estudos mostram que os análogos do GnRH geralmente são bem tolerados. Entretanto, sabe-se que a aplicação injetável, especialmente a administração intramuscular (forma mais comum de aplicação da leuprorrelina) está associada ao desconforto da aplicação. Um complicador é que crianças que necessitam de bloqueio puberal com leuprorrelina ou outros análogos, precisam usar as medicações por tempo prolongado (meses e até anos), o que pode representar um fator importante de estresse para as crianças e para as famílias, além de ser causa significativa para a irregularidade na aplicação e até a interrupção do tratamento antes do tempo recomendado.

Além disso, ressalta-se a importância da adesão correta e contínua da medicação, pois, uma vez analisada a sua curva de crescimento, observou-se que a paciente apresentou um pico de crescimento exponencial durante a pausa de 3 meses do tratamento. Isso que mostra que, embora a Leuprorrelina tenha sido eficaz para a estabilização da evolução dos caracteres sexuais secundários da paciente, a sua interrupção acarretou uma progressão de sinais puberais, além da aceleração da velocidade de crescimento.

Observou-se também a partir da análise da curva de peso e de índice de massa corporal (IMC) da paciente, que a mesma chegou a apresentar sobrepeso (IMC acima do percentil 85 para idade e sexo) em vigência do uso da medicação e que, durante o período de acompanhamento, mesmo em uso da leuprorrelina, houve normalização do valor de IMC, em virtude da aceleração da velocidade de crescimento estatural concomitante ao ganho de peso. Lembrando que o IMC é calculado da relação entre o peso e o quadrado da altura e que o aumento de peso sem o correspondente

aumento de estatura acarreta o aumento dessa relação.

Ademais, viu-se que o ganho excessivo e temporário de peso não coincidiu com o período em que houve interrupção da medicação (na verdade, foi anterior à suspensão da medicação). Também foi possível perceber que a queda do IMC foi posterior ao retorno da medicação.

Contudo, apesar dos pesquisadores terem instruído a família a modificar alguns hábitos da criança, como em relação ao uso de eletrônicos ou mudanças alimentares, não foi possível apresentar resultados mais substanciais sobre o impacto social e ambiental na patologia da criança. Dessa forma poderia ser analisada a influência da Leuprorrelina associada a outros fatores e não somente ao efeito da medicação isolada, já que os disruptores endócrinos e o ambiente podem sim interferir na puberdade precoce, conforme preconizado na revisão de literatura (CARVALHO, 2018).

Conclusão

O estudo realizado tratou de um assunto de grande relevância para a medicina, visto que aborda uma fase importante na vida de uma pessoa, qual seja a puberdade. O presente trabalho estudou o caso de uma menina que apresentou os sintomas da puberdade aos 6 (seis) anos e 11 (onze meses). A partir do acompanhamento da infante, foi possível alcançar resultados importantes para a sociedade civil, acadêmica e médica.

A puberdade precoce resulta em transformações psicológicas e comportamentais, podendo desencadear sérias consequências futuras, como baixa estatura do indivíduo quando adulto; diabetes tipo 2, entre outros fatores negativos. A partir da revisão bibliográfica realizada, constatou-se a influência da leuprorrelina no tratamento e o papel dos disruptores endócrinos nos casos de puberdade precoce.

O intuito do estudo foi analisar o tratamento com a Leuprorrelina na criança, haja vista a presença da puberdade precoce. A menina fez uso de Leuprorrelina 3,75 mg, de forma mensal, por aproximadamente um ano e sete meses. A medicação foi eficaz, pois os sintomas visíveis em exame físico não progrediram durante o seu uso. Ademais, o tratamento foi interrompido por 3 (três) meses e neste período de interrupção houve uma progressão dos sinais clínicos.

Diante disso, nota-se que a Leuprorrelina é adequada para o tratamento da

puberdade precoce e, quando indicada, traz grandes benefícios para os pacientes. Esse aspecto foi verificado no estudo em questão, pois, no caso apresentado, a paciente respondeu positivamente à medicação, apresentando melhora clínica e desaceleração na evolução de seus caracteres sexuais secundários. Reforça-se que o uso da medicação precisa ser constante, já que a sua interrupção pode ocasionar recrudescência dos sinais e sintomas da puberdade precoce.

Agradecimentos/financiamento

Para a execução dessa pesquisa os pesquisadores assumiram os custos. Agradecemos às professoras orientadoras pelo tempo e dedicação prestados ao trabalho. Agradecemos à paciente e responsável pela confiança em nosso projeto. Por fim, somos gratas às pediatras e cada colega médico pelos ensinamentos sobre a puberdade precoce, o que foi essencial para o desenvolvimento do trabalho.

THE INFLUENCE OF TREATMENT WITH LEUPRORELIN ON EARLY PUBERTY: case report with literature review

Abstract

Introduction: puberty is the period in which an individual develops secondary sexual characteristics and progress, through a series of stages, until acquiring reproductive function. Precocious puberty (PP) is defined as the development of secondary sexual characteristics, before the age of 8 in girls and 9 years of age in boys, and can be divided into two groups, Central Precocious Puberty (CPP) and Peripheral Precocious Puberty (PPC). The etiology of PPP involves the adrenal glands and gonads, where there is an excessive secretion of sex hormones (estrogens and androgens), either due to exogenous exposure to sex steroids or due to ectopic production of gonadotropin from a germ cell tumor. The etiology of CPP is related to premature activation of the hypothalamic-pituitary-gonadal axis. Furthermore, it is necessary to pay attention to potential endocrine disruptors (EDCs), which interfere with early puberty, such as: hormones present in cosmetics, anabolic steroids used in animal feed, phytoestrogens, persistent organic pollutants (POPs), pesticides, industrial by-products, contraceptive pills, estrogenic creams, meats and soy-based formulas. Furthermore, it is observed that obesity, excessive use of screens, early exposure to sexuality, makeup and mirroring in parents and people around them also interfere in the development of the condition. Therefore, the clinical diagnosis of PP is based on the physical examination of secondary sexual characteristics, in addition to facial changes, the presence of hair and apocrine odor, as well as the analysis of muscle development, abdominal and thyroid palpation, also as assessment of weight, height and calculation of height age. The main indicator of puberty in girls is thelarche, and in boys it is precocious gonadarche. Regarding treatment, central precocious puberty can be treated by administering a gonadotropin-releasing hormone (GnRH) analogue. The treatment of peripheral precocious puberty is aimed at blocking the production and/or response to sexual steroids, which directly depends on the cause. **Objective:** to present a case of precocious puberty in a girl and study the disease in question, with emphasis on the impact of the use of leuporelin in this treatment and the social and environmental factors that led up to the development. **Method:** to achieve the desired results, a bibliographic review was carried out, using articles published in the last 10 years, using the Pubmed, Scielo and Science Direct databases. **Case Report:** this is a female child who began experiencing symptoms of precocious puberty at 6 years of age. Stabilization of secondary sexual characteristics was observed with the monthly use of Leuporelin and a significant evolution of symptoms when the medication was stopped. **Conclusion:** it is observed that Leuporelin provides considerable benefits to patients in the treatment of precocious puberty when well indicated and when adherence is adequate. This aspect was confirmed by the study under analysis, where the patient in question demonstrated a positive response to the treatment, showing stabilization in the evolution of her secondary sexual characteristics when in use, and progression of puberty in the absence of medication.

Keywords: Early Puberty. Girls. Endocrine Disruptors.

REFERÊNCIAS

ALVES, C; CARGNIN, K; KOCHI, C; NOVATO, I; DE CARVALHO, J; NASIMENTO, M; *et al.* **Puberdade Precoce**. Sociedade Brasileira de Pediatria. N92, 21 de Agosto de 2023.

ANVISA. **Bisfenol A**. Disponível em: <<https://www.gov.br/anvisa/pt-br/setorregulado/regularizacao/alimentos/bisfenol-a>>. Acesso em: 05 de Dezembro de 2023.

BRAUN, J. M.; YOLTON, K.; DIETRICH, K. N.; HORNUNG, R.; YE, X.; CALAFAT, A. M.; LANPHEAR, B. P. **Prenatal bisphenol A exposure and childhood behavior perspectives**. Environmental Health Perspectives, [S.l.], v. 117, n. 12, p. 1945-1952, 2009. Disponível em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2799471/?tool=pubmed>. Acesso em: 05 dez. 2023.

BRITO, VN; SPINOLA-CASTRO AM; KOCHI C; KOPACEK C; SILVA, PCA; GUERRA-JÚNIOR, G. **Central precocious puberty: revisiting the diagnosis and therapeutic management**. Arch Endocrinol Metab. 2016Apr;60(2):163–72.

CARVALHO, IV. **Puberdade: endocrinologia e genética**. Dissertação (Mestrado Integrado em Medicina) – Faculdade de Medicina da Universidade de Coimbra, Portugal, 2018.

COMINATO, L. **Puberdade Precoce: diagnóstico e conduta pelo endocrinologista**. Boletim da Sociedade de Pediatria de São Paulo, São Paulo, jul./ago. 2021. Disponível em: <file:///C:/Users/Usu%C3%A1rio/Desktop/certificados/AtualizeSE.pdf>. Acesso em: 19set. 2021.

CORREA, M. E.; LOUZADA, A. M.; TON, L.; GROSSI, L. J.; NEVES, L. R.; SCUSSULIM, M. C.; MARTINS, T. O.; CORREA, M. I. **Puberdade Precoce: fatores que influenciam sua ocorrência**. Revista Eletrônica - Acervo Científico, Belo Horizonte, 2021. Disponível em: <https://acervomais.com.br/index.php/cientifico/article/view/8754/5362>. Acesso em: 22 jun. 2023.

CORREIA, C.; FONTOURA, M. **A influência da exposição ambiental a disruptores endócrinos no crescimento e desenvolvimento de crianças e adolescentes**. Revista Portuguesa de Endocrinologia, Diabetes e Metabolismo, Portugal - Porto, v. 10, n. 2, p. 186-192, 2015.

EMMANUEL, M.; BOKOR, B. R. **Tanner Stages**. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing, Jan. 2022. [Atualizado em 15 dez. 2021]. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK470280/>. Acesso em: 2022.

DI PIETRO, G.; FORCUCCI, F.; CHIARELLI, F. **Endocrine Disruptor Chemicals and Children's Health**. International Journal of Molecular Sciences, 2023.

Disponível em: <https://www.mdpi.com/1422-0067/24/1/281>. Acesso em: 2022.
European society for pediatric endocrinology. **Tempo excessivo de tela do smartphone associado ao início precoce da puberdade**. Disponível em: <https://medicalxpress.com/news/2022-09-excessive-smartphone-screen-linked-earlier.html>. Acesso em: 16 out. 2022.

FAN, H. Y.; LEE, Y. L.; HSIEH, R. H.; YANG, C.; CHEN, Y. C. **Body mass index growth trajectories, early pubertal maturation, and short stature**. Pediatric Research, 2020. DOI: 10.1038/s41390-019-0690-3.

FUJITA, L. G. A.; PALHARES, H. M. C.; SILVA, A. P.; TOMÉ, J. M.; BORGES, M. F. **Clinical and Laboratory Parameters of Gonadotropin-Releasing Hormone Analog Treatment Effectiveness in Children with Precocious Puberty**. Clinics, 2019. DOI: 10.6061/clinics/2019/e1205.

FUQUA, J. S. **Treatment and outcomes of precocious puberty: an update**. Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism, 2013. DOI: 10.1210/jc.2012-3888.

GOMES, F. S.; de PAULA, T. A. P.; SOUZA, V. P.; ARAÚJO, C. M.; FERREIRA, B. **Os impactos dos desreguladores endócrinos sobre a puberdade precoce: revisão integrativa**. Revista Eletrônica Evidência & Enfermagem, 2021;7(1):12-25. DOI: 10.26544/Reev7n12021-12-25. Acesso em: 20 jul. 2023.

GOMES, R.; CARNEIRO, Y; XAVIER, P. **Diagnóstico e Tratamento Da Puberdade Precoce**. Revista Eletrônica Acervo Saúde, 2019; 24.

HARRINTONG, J.; PALMERT, M. R. **Treatment of precocious puberty**. Jul. 2022.

MACEDO, B. D.; CUKIER, P.; MENDONÇA, B. B.; LATRONICO, A. C.; BRITO, V. C. **Avanços na etiologia, no diagnóstico e no tratamento da puberdade precoce central**. Arquivos Brasileiros de Endocrinologia & Metabologia, v. 58, n. 2, p. 108-117, 2014. Disponível em: <https://doi.org/10.1590/0004-2730000002931>. Acesso em: 11 ago. 2021.

MEDEIROS, P.; MORENO, A.; NATÁRIO, J.; TEIXEIRA, L; DE MELO, M; ROMANI, M.; et al. **Puberdade precoce e as consequências emocionais no desenvolvimento infantil**. Revista Eletrônica Acervo Saúde, 2021; 13(4): e7127.

OLIVEIRA, J. R.; FRUTUOSO, M. F. P.; GAMBARDEKKA, A. M. **Associação entre maturação sexual, excesso de peso e adiposidade central em crianças e adolescentes de duas escolas de São Paulo**. Revista Brasileira de Crescimento e Desenvolvimento Humano, São Paulo, v. 24, n. 2, p. 201-207, 2014.

PATISAUL, H. B. **Effects of environmental endocrine disruptors and phytoestrogens on the kisspeptin system**. Advances in Experimental Medicine and Biology, v. 784, p. 455-479, 2013.

PORTO, C. C. **Semiologia Médica**. 8ª ed. Grupo GEN, 2019; 1269.

SBP SOCIEDADE BRASILEIRA DE PEDIATRIA. **Informações para o pediatra.** Departamento Científico de Endocrinologia. No 10, 26 fev. 2021. Rio de Janeiro: SBP, 2021.

TRISOTTO, A. L. A. **Puberdade precoce: avaliação do desenvolvimento de crianças tratadas com análogos de GnRH.** Universidade Federal de Santa Catarina. Centro de Ciências da Saúde. Curso de Graduação em Farmácia. 2020.

U.S. FOOD AND DRUG ADMINISTRATION. **Update on bisphenol A for use in food contact applications.** Spring, MD: FDA, Jan. 2010. 7 p. Disponível em: <FDA BPA Update 0120101.pdf>. Acesso em: 05 dez. 2023.

VICTOR, N. **Obesidade infantil afeta 3,1 milhões de crianças menores de 10 anos no Brasil: Ministério da Saúde alerta sobre a importância de hábitos saudáveis e alimentação balanceada desde cedo para prevenir doenças.** [BRASÍLIA]: Ministério da Saúde, 03 jun. 2021. Disponível em: <https://www.gov.br/saude/pt-br/assuntos/noticias/2021/junho/obesidade-infantil-afeta-3-1-milhoes-de-criancas-menores-de-10-anos-no-brasil#:~:text=A%20estimativa%20%C3%A9%20que%206,milh%C3%B5es%20j%C3%A1%20evolu%C3%ADram%20para%20obesidade>. Acesso em: 08 dez. 2023.

APÊNDICE A — TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO



TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO PARA RELATO DE CASO

Título da pesquisa Como fatores ambientais e sociais influenciam no desenvolvimento precoce da puberdade em meninas.

Pesquisador(a) Responsável: Iara Gail Lopes

Telefone(s) de contato: (31) 987201890 / (31) 99295372 / (33) 99650037 / (31) 91914011

E-mail: sara_amorim3@hotmail.com

1. Eu, Alessandra Alves da Rocha Gomes, estou sendo convidada a permitir que o caso clínico de minha filha seja estudado e publicado pelas pesquisadoras Iara Gail Lopes, Sara Amorim Gandra, Geovana Martins Benício, Mylena Dornelas de Oliveira Mendes e Thayna Christiane Moulaz Quintela na forma de relato de caso com revisão de literatura, em encontros científicos e acadêmicos, além de possível publicação em revista científica.
2. O objetivo dessa pesquisa é estudar o tema puberdade precoce em meninas com ênfase nos fatores sociais e ambientais que levaram ao seu desenvolvimento.
3. A participação de minha filha incluirá responder às perguntas feitas pelas pesquisadoras para fornecer informações acerca da história clínica da doença, autorizar a coleta dos dados dos resultados de exames que foram realizados e das informações contidas na cópia do prontuário médico sobre a doença em questão; permitir o uso de imagens, desde que estas sejam apenas para fins científicos, não sendo possível a identificação pessoal de minha filha, por meio da utilização de tarjas.
4. Ao participar desta pesquisa eu, bem como minha filha, podemos não ter nenhum benefício direto. Entretanto, as informações adquiridas poderão proporcionar um maior conhecimento dos aspectos relacionados à sua condição clínica e, com isso, contribuir com a literatura médica para que o estudo deste caso possa beneficiar, além de minha filha, outros pacientes. Possíveis benefícios da realização desse estudo, quando existirem, serão compartilhados e discutidos comigo.
5. Os riscos ou desconfortos que podem ocorrer, se eu concordar que minha filha participe deste estudo, estão relacionados à quebra do sigilo. Contudo, fui informada que minha identidade e de minha filha não serão reveladas, ou seja, nossos dados pessoais não irão aparecer na divulgação desse trabalho. Além disso, apenas a pesquisadora responsável, Iara Gail Lopes, e as pesquisadoras Sara Amorim Gandra, Geovana Martins Benício, Mylena Dornelas de Oliveira Mendes e Thayna Christiane Moulaz Quintela terão acesso às informações sigilosas desse estudo.
6. Estou ciente de que os procedimentos adotados nesta pesquisa obedecem aos Critérios da Ética em Pesquisa com Seres Humanos conforme Resolução nº. 466/2012 do Conselho Nacional de Saúde, e, portanto, esta pesquisa não oferece riscos à dignidade de minha filha. Ao participar, não sofreremos nenhum preconceito, discriminação ou desigualdade social.
7. Tenho liberdade de não querer participar desse estudo agora ou em qualquer parte da pesquisa, sem qualquer prejuízo. Sempre que quiser poderei pedir mais informações sobre este estudo através do telefone dos pesquisadores.
8. Não terei nenhum tipo de despesa se escolher participar desta pesquisa e também não terei nenhum ganho material por aceitar participar. Se por causa dessa pesquisa eu tiver alguma despesa essa será reembolsada pelos responsáveis por essa pesquisa.



9. Qualquer dúvida quanto aos direitos de minha filha, participante desta pesquisa, ou se sentir que fomos colocados em riscos não previstos, eu poderei contatar um Comitê de Ética em Pesquisa em Seres Humanos para esclarecimentos.

CONSENTIMENTO PÓS-INFORMADO

Esclareço que li as informações acima, recebi as explicações sobre a natureza, os riscos e os benefícios da pesquisa. Comprometo-me a colaborar voluntariamente autorizando minha filha e compreendo que posso retrair meu consentimento e interrompê-lo a qualquer momento, sem penalidade ou perda de benefício.

Ao assinar duas vias deste termo, não estou desistindo de quaisquer direitos meus. Uma via deste termo me foi dada e a outra arquivada.

Nome do Responsável pelo participante: Alexsandra Alves da Rocha Aguiar
Assinatura do Responsável pelo participante: [Assinatura]
CPF: 04730164601 Data 16/03/22

Nome do pesquisador responsável: Tara Galvão Aguiar
Assinatura do pesquisador responsável: [Assinatura]
CPF: 08412122607 Data 16/03/22

APÊNDICE B— TERMO DE ASSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO**UNIVAÇO** | Afva**TERMO DE ASSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO (TALE) - PARA RELATO DE CASO**

Titulo da pesquisa: Como fatores ambientais e sociais influenciam no desenvolvimento precoce da puberdade em meninas

Pesquisadora Responsável: Iara Gail Lopes

Telefone(s) de contato: (31) 967201890 / (31) 99295372 / (33) 99650037 / (31) 91914011

E-mail: sara_amorim3@hotmail.com

1. Você está sendo convidado para participar da pesquisa que tem como objetivo estudar o tema puberdade precoce em meninas com ênfase nos fatores sociais e ambientais que levaram ao seu desenvolvimento.
2. Ao participar desta pesquisa você pode não ganhar nada diretamente. Mas as informações adquiridas poderão aumentar o conhecimento sobre a sua condição clínica e, com isso, contribuir para que o estudo deste caso possa ajudar, além de você, outros pacientes. As coisas ruins que podem acontecer, se você concordar em participar, estão relacionados à exposição da sua identidade. Mas seus dados pessoais, como seu nome e a imagem de seu rosto, não irão aparecer na divulgação desse trabalho. Além disso, apenas a pesquisadora responsável, Iara Gail Lopes, e as pesquisadoras Sara Amorim Gandra, Geovana Martins Benício, Mylena Dornelas de Oliveira Mendes e Thayna Christiane Moulaz Quintela terão acesso às suas informações pessoais. Seus pais ou responsáveis sabem de tudo o que vai acontecer na pesquisa e permitiram que você participe;
3. Queremos estudar o seu caso clínico e para isso podemos te fazer perguntas sobre a história da sua doença; coletar dados dos resultados de exames que você realizou e das informações que estão em seu prontuário médico; se permitido por você, podemos fazer uso de imagens, desde que sejam apenas para ajudar a ciência e que você não seja reconhecida, já que seu rosto não será mostrado.
4. Se você não quiser que seu caso seja estudado, é um direito seu, e não terá nenhum problema se desistir;
5. Se você concordar nós vamos apresentar e publicar os resultados desse estudo em revistas científicas e encontros de medicina;
6. Se você tiver alguma dúvida, você pode me perguntar. Eu coloquei os telefones na parte de cima desse texto.

Helôisa Almer Rocha Gomes

UNIVAÇO | Afya

CONSENTIMENTO PÓS-INFORMADO

Eu Helena Alves Rocha Gomes aceito participar da pesquisa.

Entendi as coisas ruins e as coisas boas que podem acontecer. Entendi que posso dizer "sim" e participar, mas que posso dizer "não" e desistir. As pesquisadoras tiraram minhas dúvidas e conversaram com os meus responsáveis. Recebi uma cópia deste termo de assentimento e estou de acordo em participar da pesquisa.

Nome do menor: Helena Alves Rocha Gomes

Assinatura do menor: Helena Alves Rocha Gomes

Documento do menor: 22048526 Data 16/03/2022

Nome do pesquisador responsável: Lara Guil Lopes

Assinatura do pesquisador responsável: [Assinatura]

CPF: 08412132607 Data 16/03/2022

APÊNDICE C — Qualificação dos periódicos

Quadro 1: Lista das revistas científicas utilizadas no artigo com as respectivas classificações.

Título de Revista	Dados da Revista
Archives of endocrinology and metabolism	Qualis B2
Clinics	Qualis A4
International journal of molecular sciences	Qualis A2
International journal of pediatric research	Qualis C
Journal of clinical endocrinology and metabolism	Qualis A1
Journal of human growth and development	Qualis B3
Medical express	Qualis C
Revista eletrônica evidência e enfermagem	Qualis B4
Revista eletrônica acervo saúde	Qualis B1
Revista portuguesa de endocrinologia, diabetes e metabolismo	Qualis C
Revista paulista de pediatria	Qualis B1