



**UNIVERSIDADE FEDERAL DO CEARÁ – UFC  
PRÓ-REITORIA DE PESQUISA E PÓS-GRADUAÇÃO  
FACULDADE DE MEDICINA  
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM SAÚDE COLETIVA  
MESTRADO EM SAÚDE PÚBLICA**

**PUBERDADE PRECOCE CENTRAL EM CRIANÇAS  
ATENDIDAS EM SERVIÇO ESPECIALIZADO DE  
FORTALEZA: CARACTERÍSTICAS EPIDEMIOLÓGICAS E  
PERSPECTIVAS EM SAÚDE PÚBLICA**

Celso Junior Wanderley Cavalcante

Fortaleza - CE  
Fevereiro, 2012

CELSO JUNIOR WANDERLEY CAVALCANTE

**PUBERDADE PRECOCE CENTRAL EM CRIANÇAS  
ATENDIDAS EM SERVIÇO ESPECIALIZADO DE  
FORTALEZA: CARACTERÍSTICAS EPIDEMOLÓGICAS E  
PERSPECTIVAS EM SAÚDE PÚBLICA**

Dissertação apresentada à  
Coordenação do Curso de Pós-  
Graduação - Mestrado em Saúde  
Pública, da Universidade Federal  
do Ceará, como requisito para  
Obtenção do título de Mestre.

Área de Concentração: Saúde  
Coletiva

Orientador: Prof.º Dr. Luciano  
Correia

Co-orientador: Prof.º Dr. Durval  
Damiani

Fortaleza - CE  
2012

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação

Universidade Federal do Ceará

Biblioteca de Ciências da Saúde

---

C364p Cavalcante, Celso Junior Wanderley.

Puberdade precoce central em crianças atendidas em serviço especializado de Fortaleza: características epidemiológicas e perspectivas em saúde pública / Celso Junior Wanderley Cavalcante. – 2012.

94 f. : il. color., enc. ; 30 cm.

Dissertação (mestrado) – Universidade Federal do Ceará, Centro de Ciências da Saúde, Departamento de Saúde Comunitária, Programa de Pós-Graduação em Saúde Pública, Fortaleza, 2012.

Área de Concentração: Saúde Pública.

Orientação: Prof. Dr. Luciano Lima Correia.

Coorientação: Prof. Dr. Durval Damiani.

1. Puberdade Precoce. 2. Adoção. 3. Obesidade. I. Título.

CELSON JUNIOR WANDERLEY CAVALCANTE

**PUBERDADE PRECOCE CENTRAL EM CRIANÇAS  
ATENDIDAS EM SERVIÇO ESPECIALIZADO DE  
FORTALEZA: CARACTERÍSTICAS EPIDEMIOLÓGICAS E  
PERSPECTIVAS EM SAÚDE PÚBLICA**

BANCA EXAMINADORA

---

Luciano Lima Correia  
1º Membro: (Orientador)

---

Durval Damiani  
2º Membro

---

Álvaro Jorge Madeiro Leite  
3º Membro

---

Francisco Herlânio Costa Carvalho  
4º Membro

Dissertação aprovada em: 13 de Fevereiro de 2012.

Aos meus filhos, Bruno e Gabriela,  
que me deram força e luzes, para que  
eu pudesse alcançar meu objetivo.

Aos meus pais, que continuam a  
me inspirar.

## AGRADECIMENTOS

Ao Programa de Pós-Graduação em Saúde Pública, da UFC, pela oportunidade de formação e experiência de pesquisa, no âmbito interdisciplinar.

Ao Professor Doutor Luciano Correia, meu orientador, que de forma competente, paciente e profissional, me conduziu, com muita habilidade e segurança, do princípio ao fim deste trabalho.

Ao estimado amigo, Professor Doutor Durval Damiani, meu co-orientador, de quem tenho recebido significativa contribuição, tanto em diversos momentos de minha vida profissional, como na elaboração deste trabalho, desde o seu princípio, quando ainda parecia improvável sua realização.

À Professora Doutora, Maria Juraci Maia Cavalcante, que tanto me instigou a trilhar este caminho, por seu precioso estímulo e paciente escuta, no processo de construção de uma investigação estranha à sua área.

Ao Doutor Sullivan Mota, grande incentivador da minha decisão de inserção no mestrado, por sua compreensão e exemplo de dinamismo profissional.

Aos professores Doutores, Álvaro Madeiro e Francisco Herlânio Costa, pela elegância com que fizeram suas sugestões, por ocasião da qualificação, as quais contribuíram positivamente para o encaminhamento desta pesquisa.

Ao amigo Professor Doutor Miguel Hissa, chefe do Serviço de Endocrinologia da UFC, que muito me incentivou, bem como colaborou, com a sua determinação administrativa, demonstrando seu valioso espírito acadêmico.

Ao Professor Doutor Renan Montenegro, meu eterno mestre e amigo, com quem aprendi que sempre há tempo para renovar e crescer.

À Dra. Idália Burlamaqui, colega e amiga, que com sua determinação e ousadia, me motivou a seguir seu exemplo.

Aos colegas do Serviço de Endocrinologia da UFC, Eveline Gadelha, Rejane Magalhães, Rosana Quesado, Manuel Martins, pela solidariedade demonstrada, quando realizaram tarefas, que seriam minhas, para que, em alguns momentos, eu pudesse me dedicar ao meu trabalho.

À amiga e colega, Ângela Delmiro, que dividiu comigo os primeiros rascunhos, quando da elaboração do meu projeto de pesquisa, me permitindo vislumbrar a possibilidade de avançar na construção deste trabalho.

Aos colegas de trabalho, que dão valioso suporte ao Serviço de Endocrinologia Silvana, Vandinha, Claudete, Marquinho, Ellen, Socorro, Raimunda, Paulo e Diana, pelo carinho e atenção que me dedicaram.

Às funcionárias deste Programa, Zenaide Queiroz e Dominik Araújo, pela delicadeza, atenção e profissionalismo, na lida com minhas demandas, desde os nossos primeiros contatos.

À Norma Linhares e Eliene Gomes, pela disponibilidade para atender às minhas solicitações.

Ao amigo e colega, Tadeu, pela importante e fundamental contribuição, tanto me ensinando a manusear os programas para análise de dados, bem como pela disposição no atendimento às minhas demandas por seus serviços.

Ao amigo Daniel, extremamente atencioso e prestimoso, quando da realização da coleta de dados, quando necessitei de seus serviços.

Ao Humberto, Vanda, Edna e Expedita pelo carinho e partilha de constante amizade.

Aos meus colegas de turma do Mestrado, que me acolheram e se fizeram amigos importantes no nosso convívio.

À Deus, pela vida e oportunidade de constante aprimoramento, como ser humano e profissional da saúde!

## RESUMO

*Introdução:* A Puberdade Precoce (PP) é problema cada vez mais freqüente em todo o mundo. Crianças em PP estão em risco de iniciação sexual mais cedo, abuso sexual, baixa estatura na vida adulta, risco aumentado de obesidade, hiperinsulinemia e hipertensão arterial. O estudo trata da freqüência e condições associadas à PP, visando propor medidas de Saúde Pública para redução deste problema e de suas possíveis seqüelas. *Métodos:* O estudo transversal, desenvolve abordagem analítica das crianças acometidas de PP, atendidas no ambulatório de endocrinologia do Hospital Universitário Walter Cantídio (HUWC) no período 1994 a 2010, contando com uma amostra de 342 crianças de 1 a 11 anos. As variáveis analisadas incluíram as características biológicas, sócio-econômicas, familiares e nutricionais. A análise dos dados foi realizada através do programa SPSS, utilizando-se o teste do qui-quadrado para medir associações, com o valor alfa de 5%. *Resultados:* Encontrou-se uma razão feminino: masculino de 37:1. As características mais freqüentes das crianças com PP foram: cor da pele parda, 64,1%; adotadas, 7,3%; sobrepeso e obesidade, 27,1 e 25,1%, respectivamente; início da puberdade abaixo dos 5 anos, 27,1%; altura dos pais abaixo da média populacional, 80%. Crianças com PP atendidas tardiamente pelo serviço especializado tenderam a apresentar mais cedo sinais da puberdade ( $p < 0,001$ ) e a pertencerem a famílias de menor renda ( $p < 0,002$ ). *Conclusões:* Encontraram-se elevadas proporções de crianças com PP que haviam sido adotadas e que apresentavam sobrepeso/obesidade, dois fatores de risco importantes na gênese do problema. O retardo na atenção especializada esteve associado ao aparecimento muito precoce dos sinais da puberdade e à baixa renda familiar, sugerindo a necessidade de ações de saúde pública que promovam a detecção e a atenção ao problema nas camadas mais pobres da população.

Palavras-Chave: Puberdade Precoce. Adoção. Obesidade. Saúde Pública.

## ABSTRACT

*Introduction:* Precocious puberty (PP) is an increasingly common problem worldwide. PP children are at risk of early sexual initiation, sexual abuse, short stature in adult life, increased risk of obesity, hyperinsulinemia and hypertension. The study addresses the frequency and conditions associated with PP in order to propose measures to reduce this public health problem and its possible sequels. *Methods:* A cross-sectional study develops analytical approach to children affected by PP, who were given assistance at the clinic of Endocrinology, in the University Hospital Walter Cantídio (HUWC) in the period from 1994 to 2010, with a sample of 342 children aged 1 to 11 years. The variables looked over included the biological, socio-economic, family and nutrition features. Data analysis was performed by using the SPSS program by means of the chi-square test to evaluate any association with the alpha value of 5%. *Results:* A ratio female-male of 37:1 was found. The most frequent features of children with PP were: dark skin, 64.1%; adopted, 7.3%; overweight and obesity, 27.1 and 25.1%, respectively; onset of puberty under 5 years, 27.1%; parental height below the average population, 80%. Children with late PP assistance by specialized service tended to show early signs of puberty ( $p < 0.001$ ) and belong to households with lower income ( $p < 0.002$ ). *Conclusions:* It was found a high proportion of children with PP which had been adopted and that had overweight/obesity, two important risk factors in the genesis of the problem. The delay in specialized care was associated with signs of very early onset of puberty and low household income, which suggests that public health actions are required to encourage detection and attention to the problem among the poorest strata of the population.

Keywords: Precocious Puberty. Adoption. Obesity. Public Health.

## LISTA DE ABREVIATURA, SIGLAS E SÍMBOLOS

ACTH	Hormônio Adrenocorticotrófico
COMEPE	Comitê de Ética em Pesquisa
CONFIS	Contribuição para o Financiamento da Seguridade Social
CRF	Fator Liberador de Corticotrofina
DVC	Doença Cardiovascular
DDT	Diclorofeniltricloroetano
DM2	Diabetes Mellitus Tipo 2
DP	Desvio Padrão
FSH	Hormônio Folículo Estimulante
GPR54	Gene do receptor da proteína G54
GnRH	Hormônio Liberador de Gonadotrofina
HBA1c	Hemoglobina Glicosilada
HUWC	Hospital Universitário Walter Cantídio
ICMS	Imposto sobre Circulação de Mercadorias e Serviços
IEs	Interferentes Endócrinos
IGF	Fator de Crescimento Semelhante a Insulina
IMC	Índice de Massa Corporal
IPE	Índice Pôndero Estatural
IPI	Imposto sobre Produtos Industrializados
LH	Hormônio Luteinizante
PA	Pressão arterial

PASEP	Programa de Formação do Patrimônio de Servidor
PIS	Programa de Integração Social
PP	Puberdade Precoce
PPC	Puberdade Precoce Central
PPDG	Puberdade Precoce Dependente de Gonadotrofina
PPIG	Puberdade Precoce Independente de Gonadotrofina
POPS	Poluentes Orgânicos Persistentes
PVC	Policloreto de Vinila
RNM	Ressonância Nuclear Magnética
SNC	Sistema Nervoso Central
TC	Tomografia Computadorizada
TSH	Hormônio Estimulante da Tireóide
UFC	Universidade Federal do Ceará
U.S	Ultrassonografia

# SUMÁRIO

APRESENTAÇÃO.....	13
INTRODUÇÃO.....	14
1 REVISÃO DA LITERATURA.....	16
1.1 A interação entre a clínica e a epidemiologia.....	16
1.2 Epidemiologia clínica.....	19
1.3 Uma visão geral da fisiologia da puberdade.....	21
1.4 Características da puberdade precoce.....	23
1.5 Fatores de risco para puberdade precoce.....	25
1.5.1 Fatores ambientais.....	25
1.5.2 Obesidade.....	27
1.5.3 Adoção.....	29
1.6 Conseqüências da puberdade precoce na infância e na vida adulta.....	32
1.7 A puberdade precoce na perspectiva da saúde pública.....	34
2 JUSTIFICATIVA.....	38
3 OBJETIVOS.....	40
3.1 Objetivo geral.....	40
3.2 Objetivos específicos.....	40
4 METODOLOGIA.....	41
4.1 Tipo de estudo.....	41
4.2 População e local de estudo.....	41
4.3 Amostragem.....	42
4.4 Variáveis do estudo.....	42

4.5	Coleta de dados .....	44
4.6	Aspectos Éticos .....	45
4.7	Análise dos dados.....	46
5	RESULTADOS.....	48
5.1	Características gerais das crianças com puberdade precoce central.....	48
5.2	Fatores associados à adoção, obesidade e tempo para o atendimento de crianças com puberdade precoce.....	53
6	DISCUSSÃO .....	60
	CONCLUSÕES .....	74
	REFERÊNCIAS .....	76
	ANEXOS.....	82

## APRESENTAÇÃO

Este trabalho está dividido em cinco capítulos. No primeiro, apresentamos uma introdução, onde caracterizamos o nosso objeto de estudo e a justificativa de sua relevância. No segundo capítulo realizamos uma discussão teórica sobre os principais aspectos desta investigação, que envolvem a explicitação do sentido histórico de Clínica e Epidemiologia, uma visão geral da Puberdade particularizando a Puberdade Precoce, ressaltando fatores de risco e seu significado para a Saúde Pública enquanto processo epidemiológico. No terceiro capítulo, está caracterizada a nossa metodologia de pesquisa. No quarto capítulo apresentamos a análise dos resultados obtidos no processo empírico da pesquisa, seguido de um capítulo conclusivo.

## INTRODUÇÃO

Crianças em puberdade precoce estão em risco de iniciação sexual mais cedo, abuso sexual, e de apresentar idade óssea acelerada com importante risco de evoluir para baixa estatura na vida adulta (GOLUB et al., 2008). Com a iniciação puberal precoce, há ainda o risco de menarca abaixo dos 12 anos, o que está associada ao aumento do IMC, hiperinsulinemia e elevação da pressão arterial (FRONTINI; SRINIVASAN; BERENSON, 2003).

Há indícios na literatura e em nossa prática clínica, de uma relação entre puberdade precoce, obesidade, adoção e agrotóxicos que consideramos importante e merecedora de uma investigação mais apurada.

Segundo Correia et al. (2010) no Ceará as mulheres em idade reprodutiva apresentam elevada prevalência de sobrepeso, bem como de obesidade, onde aquelas com menarca antes dos 12 anos têm um risco de 59% maior, para essa ocorrência, quando comparadas com as que tiveram sua primeira menstruação depois dos doze anos de idade.

Teilmann et al. (2009) justificam o quanto a adoção tem se mostrado como um problema internacional revelador de risco para Puberdade Precoce, porém, curiosamente no serviço de endocrinologia da Universidade Federal do Ceará os registros têm apontado para uma frequência cada vez maior de crianças adotadas, nascidas nesse Estado, que são vitimadas pelo atraso puberal.

Muito embora não haja dados unificados nem fontes claras quanto ao número de crianças adotadas no Estado do Ceará; no entanto, o setor de Cadastro de Adotantes e Adotados no Juizado da Infância e da Adolescência, na comarca de Fortaleza, tem registrado, entre 2008 e 2010, 108 casos de adoção.

Quando Damstra (2002) aponta para os potenciais efeitos adversos provocados por substâncias químicas exógenas para o organismo humano, em particular nas crianças expostas, que podem evoluir para Puberdade Precoce, nos chama atenção o relato de Marinho, 2010, do que ocorre no Estado do Ceará, que é um forte exportador de frutas e concentra em

algumas regiões, a exemplo do Baixo Jaguaribe, o cultivo da monocultura de banana, melão e abacaxi, seus produtores são beneficiados pela isenção de 100% do ICMS, IPI, CONFINS e PIS/PASEP para obtenção de agrotóxicos, portanto, favorecendo a utilização de tais substâncias em todo Estado, o que eleva significativamente seus riscos.

Nesse sentido, apresentamos a presente pesquisa, que consiste, em linhas gerais de um estudo descritivo e exploratório baseado num levantamento e avaliação de prontuários do serviço de endocrinologia do Hospital Universitário Walter Cantídio da UFC. Ela descreve as características de crianças com Puberdade Precoce Central, identificando possíveis fatores determinantes deste evento, com vistas a propor medidas para redução de possíveis seqüelas, na perspectiva da saúde pública.

# 1 REVISÃO DA LITERATURA

## 1.1 A interação entre a clínica e a epidemiologia

A clínica e a epidemiologia existem desde os primórdios da medicina. A clínica que teve os seus fundamentos na prática hipocrática, estabelecendo o valor da observação, da anamnese, da pesquisa etiológica e prognóstica, bem como a importância da história da doença e da singularidade de cada caso, foi inicialmente subsidiada pela Epidemiologia em relação ao saber clínico e, por volta do século XIX, com a sistematização da noção de doença, a epidemiologia pode vir a se constituir enquanto disciplina científica, dado que o seu objeto estrutura-se por referência ao saber clínico (ALMEIDA FILHO, 1994, p. 207).

O histórico reúne tudo o que, de fato ou de direito, cedo ou tarde, direta ou indiretamente, pode se dar ao olhar. Uma causa que se vê, um sintoma que, pouco a pouco, se descobre, um princípio legível em sua raiz não são da ordem do saber <<filosófico>>, mas de um saber <<muito simples>>, que <<deve preceder todos os outros>>, e que situa a forma original da experiência médica (FOUCAULT, 2011, p.04).

A medicina envolve o estudo e a aplicação do conhecimento biológico e esta atividade está ligada de várias formas aos fatores sociais, econômicos, políticos e ideológicos. No século XVIII, quando eram dados os primeiros passos para o entendimento do complexo “saúde-doença”, buscando informações de onde vinham as doenças e como se instalavam, procurava-se na verdade o caráter contagioso de um determinado agente causador (FOUCAULT, 2011, p.24). Tal procedimento deixava antever, ainda no nascedouro da clínica, o que viria a ser o papel da epidemiologia na saúde pública e, desde então, foi revelada a inevitável intimidade da clínica com a epidemiologia.

Contudo, a chamada nova Epidemiologia ou Epidemiologia social que foi sendo configurada desde o século XIX, é hoje considerada única, universal e atemporal. A novidade trazida para esse campo pode ser ilustrada com as considerações de John Snow (1854 *apud* BELLUSCI, 2010, p.12), quando concluiu pela existência de uma associação causal entre a doença e o consumo de água contaminada por fezes de doentes, por ocasião de uma epidemia de cólera em Londres.

Atualmente, a epidemiologia moderna reconhece a importância da valorização dos dados coletados na prática médica para obter informações sobre as doenças. No século XIX, o inglês William Farr aprimorou a conduta de John Grunt, visto que, por dois séculos, dados eram coletados rotineiramente, e somente naquela ocasião ele “estabeleceu um sistema para compilação sistemática de números e causas de mortes, que deu origem à aplicação da estatística vital na avaliação de problemas de saúde pública” (BELLUSC, 2010, p.11).

A epidemiologia que tem seu olhar na coletividade humana, compreendendo o contexto histórico, social e cultural, amplia sua perspectiva para o futuro, se munindo de elementos informativos que terão utilidade não somente na ação circunstancial, ao propor “medidas específicas de prevenção, controle ou erradicação de doenças, mas também, fornecendo indicadores que servirão de suporte ao planejamento, administração e avaliação de saúde” (ROUQUAYROL; GOLDBAUM, 2003, p. 17).

No entanto, tanto a Clínica quanto a Epidemiologia necessitam de teorias produzidas por outras ciências para se creditarem enquanto disciplinas científicas. A Clínica se socorre da Patologia para lidar com os sujeitos humanos, busca produzir diagnóstico e prognóstico enquanto evidência científica; já a Epidemiologia, para tratar os grupos humanos, recorre ao saber produzido pelas Ciências Sociais, tendo como compromisso fundamental a produção do conhecimento na busca de elucidar a determinação do processo saúde-doença em geral (ALMEIDA FILHO, 1994, p.207).

Portanto, a interação entre a Clínica e a Epidemiologia passa tanto pelos corpos sociais, bem como pela metodologia de pesquisa. A diferença existente é que, enquanto a Clínica se volta para o tratamento do indivíduo, a Epidemiologia se dedica ao tratamento da coletividade, escondendo aí dois lados da mesma moeda. Em ambas, o objeto de tratamento, quer seja o indivíduo ou o coletivo refere-se na verdade a corpos sociais.

Os instrumentos de investigação epidemiológica, na maioria das vezes, são formados a partir de padrões provenientes da observação clínica. Enquanto que, a validade e a confiabilidade dos procedimentos diagnósticos da clínica têm sido testadas por meio da metodologia epidemiológica (ALMEIDA FILHO, 1994, p.207).

Embora tenha sido a clínica que deu origem aos desenhos de pesquisa, a epidemiologia tem feito uso desse instrumento, aprimorando e ampliando sua aplicação em escalas maiores, ou seja, em grandes contingentes populacionais, com fortes repercussões também para a

metodologia da investigação clínica, como exemplo o estudo caso-controle, estruturado pela epidemiologia, que se tornou um grande instrumento de investigação clínica etiológica (ALMEIDA FILHO, 1994, p.207).

Para o citado Autor, a quem recorremos aqui, com alguma insistência, devido o caráter sistemático do seu estudo sobre o assunto em foco, baseado em vários outros autores, como Black (1968), Canguilhem (1966), Fletcher (1982), Cole (1979), os caminhos diagnósticos entre essas duas ciências irmãs são epistemologicamente diferentes. O raciocínio clínico é significativamente dedutivo, muito embora se mostre indutivo, quando a clínica sozinha não basta para o esclarecimento de determinada patologia e recorre-se a exames complementares, que interpretados à luz da clínica, estabelece o diagnóstico. No entanto, efetivamente parte do seu determinante típico, visualizando o processo individual de doença, empregando formulações gerais como universais.

Já o conhecimento epidemiológico é produzido através de um método predominantemente indutivo. Aqui o raciocínio parte de observações de casos ocorridos em uma dada população, agrupados em séries de variáveis, identificando o que há de comum entre elas, fazendo associações, na busca de causalidade e inferindo o que pode ocorrer em outros grupos ou populações.

Como comentamos acima, a postura metodológica da clínica está voltada para a doença no indivíduo, buscando a sua causa, que na prática concreta tem o compromisso para com a intervenção sobre a saúde individual, enquanto que a Epidemiologia se utiliza da determinação probabilística, a partir do subconjunto de pessoas doentes, especificados como tal pela clínica, em direção ao risco, ou seja, efeito da doença em populações assumindo, portanto, uma perspectiva do coletivo e buscando, tanto a compreensão ou explicação dos fenômenos relacionados à saúde em populações, quanto à intervenção para modificar o padrão de saúde dessas populações.

O modelo probabilístico permite predizer quantos irão adoecer numa população, mas não quem irá adoecer. Portanto, através da pesquisa epidemiológica, são estimados parâmetros causais para populações, e não parâmetros determinísticos para indivíduos (BLOCH; COUTINHO, 2009, p.173).

A Epidemiologia, que investiga populações ou amostras, desenvolve instrumentos de sensibilidade e especificidade capazes de produzir dados consistentes, confiáveis e de boa

aplicabilidade, portanto, simplificados e padronizados para sua utilização em grande escala, de maneira que tenha o controle das medidas e da dimensão do erro nos resultados obtidos (ALMEIDA FILHO, 1994, p.207).

A clínica, por sua vez, para sua investigação utiliza pequenos grupos de casos ou mesmo casos isolados, em que as coletas de dados são repetidas, com observações diárias de cada caso, obtendo-se um grande número de dados por caso, com homogeneidade na representação dos apanhados de maneira que os quadros sindrômicos se revelem através de sinais e sintomas, e totalize o conjunto da doença em curso.

A Epidemiologia e a Clínica são ciências irmãs, autônomas, que apresentam semelhanças e diferenças, bem como aspectos complementares. Dessa forma, ao mesmo tempo em que compartilham de um intenso intercâmbio, preservam a autonomia no que tange aos seus poderes e propriedades, através de fronteiras precisas.

## **1.2 Epidemiologia clínica**

Essa ciência, que deriva das disciplinas Medicina clínica e Epidemiologia, faz predições sobre pacientes individuais, utilizando a contagem de eventos clínicos em grupos de pacientes semelhantes e recorrendo a métodos científicos sólidos para assegurar que as predições sejam corretas. Como área especializada do conhecimento médico, ela objetiva desenvolver e aplicar métodos de observação clínica que levem a sua atividade de investigação a conclusões válidas, de maneira que evite o equívoco por erros sistemáticos e aleatórios, dando proteção aos clínicos quando tomam decisões no cuidado com o paciente (FLETCHER; FLETCHER; WAGNER, 2006).

Atualmente, a Epidemiologia Clínica é vista como uma Medicina baseada em evidências, na medida em que ela inclui a formulação de questões clínicas específicas, buscando as melhores evidências em pesquisas disponíveis para as questões levantadas, permitindo julgar a qualidade das informações para dar sustentação às decisões clínicas nelas baseadas na assistência aos pacientes (FLETCHER; FLECHER; WAGNER, 2006).

As questões levantadas pelos epidemiologistas clínicos não são diferentes daquelas em que médicos e pacientes se defrontam. Em um exame clínico, o médico em sua avaliação pergunta-se se as queixas trazidas pelo paciente revelam uma possível síndrome que possa levá-lo a diagnosticar e tratar a doença. Na sua busca de esclarecimento, realiza testes, avalia

a frequência com que tais sinais e sintomas ocorrem, investiga sua origem e em que condições aqueles se dão. Observa sua frequência, seu curso e os fatores que possam estar associados com o risco de adoecer. Avalia ainda quais as conseqüências daquelas queixas e de sua conduta na busca do alívio e da cura para o paciente.

Essa prática exige muito além do conhecimento acumulado em fisiopatologia da doença e da experiência adquirida no correr da profissão, bem como também das informações conquistadas nos colóquios e assimiladas nos livros-textos. Exige que as decisões sejam baseadas nas melhores evidências disponíveis mostrando os benefícios, custos e riscos (SCHIMIDT; DUNCAN, 2003, p.193)

Para trazer toda essa discussão para o interior de nossa investigação, começaríamos por comentar que essa busca pelas melhores evidências de conduta médica faz parte do cotidiano do serviço de Endocrinologia do HUWC da UFC, onde, por exemplo, em nossa prática clínica, observamos uma importante associação entre Obesidade, adoção e PPC, principalmente, nas crianças do sexo feminino. Além dessa freqüente associação, observada pelos profissionais daquele hospital, sabemos que são vastas tais evidências apontadas pela literatura internacional.

Muito embora, no caso da obesidade, haja a constatação de que a ação da aromatase, produzida pelo tecido adiposo, motiva a conversão de andrógenos em estrógenos, e esta sirva como suporte para respaldar essa forte associação (AHMED; ONG; DUNGER, 2009), defendemos que mais estudos são necessários para corroborar e fortalecer tal suposição.

Por outro lado, muito embora, vários trabalhos mostrem a influência da adoção internacional na evolução da Puberdade Precoce em meninas, o que dizer do fato da crescente observação feita pelos profissionais do serviço de Endocrinologia do HUWC, onde desenvolvo minha pesquisa, quando ali se evidencia crianças com Puberdade Precoce e que são adotadas, porém, com uma característica diferente daquelas que imigram para países da Europa e/ou dos EUA, visto que são provenientes do mesmo país e da mesma região?

Seria o caso de perguntarmos se a dinâmica psicológica das crianças adotadas estaria sendo alterada pelo próprio fato de sentirem-se, ainda intra-útero, “rejeitada”, e não somente pelo fato de se tratar de crianças vítimas de deslocamento de seus países de origem, como a literatura internacional tem levantado, já que algumas evidências têm apontado para a influência, nas

crianças que vivenciaram adoção internacional, da exposição ambiental como possível elemento desencadeador da puberdade precoce (KRSTEVSKA-KONSTANTINOVA et al., 2001).

O problema acima tratado abre uma linha de investigação sobre o assunto, situado no campo interdisciplinar que envolve diferentes áreas e subáreas do conhecimento científico, pondo-o à prova no processo de investigação sob o prisma metodológico da Epidemiologia Clínica.

### **1.3 Uma visão geral da fisiologia da puberdade**

O desenvolvimento puberal se constitui de dois eventos fisiológicos independentes: a adrenarca, entendida como o aumento de andrógenos adrenais, o que leva ao crescimento dos pelos sexuais, e a gonadarca que se caracteriza pela maturação do eixo hipotálamo-hipófise-gonadal (HEGER; SIPPELL; PARTSCH, 2005).

Puberdade é o estágio de transição de imaturidade sexual para o estágio potencialmente fértil, através de modificações hormonais, iniciando-se com o surgimento dos caracteres sexuais secundários, passando por aceleração da velocidade de crescimento e, por fim, culminando na aquisição da capacidade reprodutiva na vida adulta e concomitantes mudanças na esfera psicossocial. Este processo é resultado de um grande número de mecanismos neuroendócrinos, que se inicia com o aumento da secreção do hormônio liberador de gonadotrofinas (GnRH). Este hormônio estimula a secreção dos hormônios luteinizante (LH) e folículo estimulante (FSH), que por sua vez estimularão a secreção dos esteróides sexuais e promoverão a gametogênese (ROSENFELD; COOE; RADOVICK, 2008).

Conforme Brito et al. (2007), no sexo feminino, o LH age sobre o ovário com estímulo para produção de andrógenos que serão aromatizados em estrógenos por indução da aromatase, por ação do FSH nas células da granulosa. Já no sexo masculino, o LH estimula a síntese e a secreção de testosterona pelas células de Leydig. O FSH tem ação na espermatogênese, atuando especialmente nas células de Sertoli. O referido Autor também detalha o mecanismo de secreção de GnRH, como vemos abaixo.

A secreção de GnRH é governada por uma rede complexa, constituída de neurônios secretores de fatores estimulatórios e/ou inibitórios. Dentre os principais neurotransmissores e neuromoduladores inibitórios destacam-se os opióides endógenos, o ácido gama aminobutírico (GABA), o peptídeo intestinal vasoativo (VIP), o CRH e a melatonina. Destacam-se como principais neurotransmissores excitatórios: o glutamato, a norepinefrina, a dopamina e a serotonina. Ao neuropeptídeo Y (NPY) são atribuídos tanto uma atividade excitatória, quanto uma atividade inibitória sobre a secreção do GnRH (BRITO et al. 2007, p.230)

Um novo sistema conhecido como kisspeptina/GPR54 foi identificado como regulador da secreção do GnRH hipotalâmico. Neurônios produzem uma substância chamada kisspeptina que ativa um receptor, chamado GPR54, localizado no neurônio do GnRH, culminando com uma maior secreção do GnRH hipotalâmico e conseqüente secreção das gonadotrofinas. Esse sistema foi considerado essencial para o desenvolvimento puberal normal, entretanto, a sua relação com o ganho de peso ainda não foi determinada e ele pode, não necessariamente, ser o sinal que inicia puberdade (AHMED; ONG; DUNGER, 2009).

Nas fases neonatal e puberal, observa-se secreção aumentada de GnRH. Justifica-se a ativação do eixo hipotálamo-hipófise-gonadal na fase neonatal pela imaturidade do sistema neuronal inibitório. Na fase pré-puberal, com o predomínio do efeito dos diversos neurotransmissores inibitórios, o GnRH é secretado em baixas concentrações, enquanto que na fase puberal há uma redução desses efeitos, com reativação dos pulsos do GnRH culminando no estímulo para a liberação das gonadotrofinas hipofisárias o que estimulará a liberação dos esteróides sexuais pelas gônadas (BRITO et al., 2007).

A puberdade apresenta um intervalo bastante variável em seu início, seguindo uma distribuição normal ou gaussiana, onde seus limites foram definidos por estudos populacionais. Os estados patológicos, puberdade precoce e puberdade atrasada, encontram-se nos extremos da distribuição, correspondendo a mais ou menos dois desvios-padrão (DP) em relação à idade média do início puberal. Uma característica da maturação sexual normal na espécie humana está na variação da idade de início da puberdade de até quatro ou cinco anos (BRITO et al., 2007).

Os mecanismos de controle genético e neuroendócrino da puberdade permanecem desconhecidos. No entanto, estudos epidemiológicos indicam que nutrição e substâncias químicas ambientais, assim como etnia e os fatores genéticos, são importantes no processo puberal. Foi estimado que entre 50% e 80% da variação no momento da puberdade é determinado geneticamente (ROSENFELD; COOE; RADOVICK, 2008).

Setian (2002) vincula a influência de alterações no metabolismo energético sobre o sistema nervoso central apontando que a leptina, hormônio secretado pelas células do tecido adiposo e pela placenta, esteja relacionado à evolução da puberdade. Este hormônio, que retrata a gordura corpórea e a energia armazenada nesse tecido, funciona como um lipostato no hipotálamo e nos ovários, diminuindo o apetite, como um fator de saciedade, e

aumentando o gasto energético e a atividade simpática, o que demonstra ter um papel significativo no controle de peso e na regulação do metabolismo. A mesma autora comenta que estudos realizados com ratos sugerem o papel da leptina na puberdade e na fertilidade e que em baixas concentrações estimula a secreção do GnRH.

As principais manifestações da puberdade são o estirão puberal e as mudanças na composição corporal, assim como o desenvolvimento gonadal, dos órgãos reprodutivos, dos caracteres sexuais secundários e dos órgãos internos (MENESES; OCAMPOS; TOLEDO, 2008). Nas meninas o primeiro sinal revelador de puberdade é o broto mamário, e nos meninos, o aumento testicular (SETIAN, 2002).

A idade de início para puberdade apresenta variações populacionais e individuais. No sexo feminino, a puberdade tem seu início mais comumente, entre 10 e 12 anos de idade; no masculino, entre 11 e 13 anos. Considera-se que há atraso puberal quando os caracteres sexuais secundários não surgem até os 13 anos em meninas e aos 14 anos em meninos. Para identificar e acompanhar o desenvolvimento puberal deve-se ter como parâmetro a histórica classificação de Marshall e Tanner (Anexos A, B, C, D, F e G), que sistematizou a seqüência dos eventos puberais em ambos os sexos, em cinco etapas, considerando quanto ao sexo feminino, o desenvolvimento mamário e a distribuição e a quantidade de pelos pubianos; e no masculino, o aspecto dos órgãos genitais, assim como a distribuição dos pelos pubianos.

#### **1.4 Características da puberdade precoce**

Entende-se por puberdade precoce, nas meninas, quando o desenvolvimento mamário e dos pelos pubianos surgem antes dos 8 anos, ou menstruação antes dos 9,5 anos de idade e nos meninos, quando o volume testicular torna-se maior que 2,5 cm de diâmetro (ou 4 mL) assim como o surgimento de pelos pubianos antes dos 9 anos de idade (ROSENFELD; COOE; RADOVICK, 2008).

Entretanto essas idades limite sofreram algumas críticas. Em um trabalho desenvolvido por Herman-Guiddens et al. em 1997, 17.000 meninas americanas foram avaliadas, sugerindo-se ajuste na idade média do início da puberdade, em meninas afro-americanas, já que o desenvolvimento puberal nesse grupo acontecia, em 27,3%, em torno dos 7 anos. No entanto este estudo foi revisto por basear-se em informações fotográficas dos pacientes, com todos os seus erros inerentes. Estudos mais recentes identificaram que características sexuais em meninas entre 6 e 8 anos não são necessariamente benignas uma vez que em um estudo de

223 pacientes avaliados, nessa faixa etária, 12% das meninas que tinham puberdade precoce apresentavam uma causa orgânica, que justificava o aparecimento do desenvolvimento prematuro (MIDYETT; MOORE; JACOBSON, 2003).

A puberdade pode ocorrer prematuramente como uma extrema variação do normal devido a distúrbios no eixo hormonal envolvido na maturação sexual ou fora desse eixo. Dependendo de qual parte do eixo esteja envolvido, distinguem-se diferentes formas de puberdade precoce.

Classifica-se puberdade precoce como verdadeira ou dependente de gonadotrofinas (PPDG) quando o desenvolvimento dos caracteres sexuais secundários surge decorrente da ativação prematura do eixo hipotálamo-hipófise-gonadal, semelhante à evolução em indivíduos normais, ou seja, com surgimento inicial de mamas seguido de pelos pubianos nas meninas e aumento do volume testicular seguido de pelos pubianos nos meninos, e puberdade precoce independente de gonadotrofina (PPIG) ou pseudo-puberdade precoce quando se deve a uma produção autônoma dos esteróides sexuais (BRITO et al., 2007).

A Puberdade Precoce é em 95% dos casos, dependente de gonadotrofinas, com etiologia idiopática, em que ocorre a ativação precoce do eixo hipotálamo-hipófise-gonadal, levando à secreção prematura dos hormônios sexuais, provocando a aceleração do crescimento e à fusão precoce das epífises ósseas, de maneira a antecipar o desfecho do crescimento, comprometendo a estatura final da criança (ROSENFELD; COOE; RADOVICK, 2008).

Em relação ao grupo com anomalias do sistema nervoso central (SNC) podemos chamar a atenção dos casos decorrentes dos hamartomas hipotalâmicos, tumores como astrocitomas, craniofaringioma, ependimoma, glioma, adenoma secretor de LH e pinealoma. Malformação congênita incluindo cisto aracnóide, cisto supracelular, hidrocefalia, espinha bífida, displasia septo-óptica, mielomeningocele, malformações vasculares também podem induzir puberdade precoce, assim como doenças adquiridas como infecções e processos inflamatórios do sistema nervoso central (SNC) (ROSENFELD; COOE; RADOVICK, 2008).

Além da PPDG temos a puberdade precoce independente de gonadotrofinas (PPIG) ou pseudopuberdade precoce, quando se deve a uma produção autônoma dos esteróides sexuais, e as variantes do desenvolvimento puberal caracterizadas pelo aparecimento isolado e prematuro dos caracteres sexuais secundários, ou seja, telarca precoce, em que ocorre o desenvolvimento isolado das mamas, e pubarca precoce que se caracteriza pelo

desenvolvimento isolado de pelos pubianos, assim como, menarca precoce com a ocorrência isolada de sangramento vaginal (Anexo E).

## **1.5 Fatores de risco para puberdade precoce**

A incidência elevada de PPC no sexo feminino, com etiologia predominantemente idiopática, tem levado os pesquisadores da área a rebuscarem razões que expliquem esse fenômeno. Vários fatores têm sido estudados como potenciais de risco na evolução para PPC, os quais estão relacionados a interferentes ambientais; distúrbios metabólicos, incluindo a obesidade; familiares no caso da adoção. Neste tópico pretendemos mostrar como esse conjunto de fatores é analisado pelos estudiosos da área.

### *1.5.1 Fatores ambientais*

As crianças são as maiores vítimas da exposição a substâncias tóxicas na natureza tanto por apresentarem, potencialmente, maior tempo de vida, assim como ao considerar sua massa corpórea, visto que elas consomem proporcionalmente mais alimentos, água, e ar que os adultos. Convivem mais intensamente com os riscos na medida em que levam mais objetos à boca e têm maior interação com áreas expostas ao risco, considerando que brincam muitas vezes, próximo ao solo. Tomando em conta sua imaturidade enzimática, a criança apresenta metabolismo e excreção de substâncias tóxicas menos desenvolvidas do que os adultos. Esses argumentos revelam, na criança, maior probabilidade de virem a apresentar conseqüências tardias de exposições cumulativas e prolongadas (ALVES et al., 2007).

Está cada vez mais evidente a presença de substâncias químicas exógenas, naturais ou sintéticas, com potencial efeito adverso ao organismo humano. São mais de 85.000 compostos químicos sintéticos, muitos dos quais desenvolvidos desde a 2ª guerra mundial (LANDRIGAN; GARG; DROLLER, 2003). Entre esses compostos químicos destacam-se os chamados interferentes endócrinos (IE), produtos químicos que têm a capacidade de interferir no sistema de sinalização hormonal, com elevados efeitos deletérios a um organismo ou descendência, afetando o desenvolvimento. Os IEs mimetizam, bloqueiam ou modulam a síntese, liberação, transporte, metabolismo, ligação ou liberação dos hormônios naturais. São vários os mecanismos que justificam sua ação e, dependendo da substância, do tempo e via de exposição, eles podem alterar o “feedback”, temporária ou definitivamente, no cérebro, pituitária, gônadas, tireóide e outros componentes do sistema endócrino. Seus efeitos têm sido descritos em população de animais selvagens, animais expostos experimentalmente e de

forma mais limitada, em seres humanos. Seus resultados não são fáceis de serem detectados. Podem aparecer de maneira sutil e não necessariamente se manifestar no indivíduo exposto e sim na geração subsequente (LANDRIGAN; GARG; DROLLER, 2003). A exposição aos IEs é significativamente de maior risco quando ocorre no período fetal, onde as alterações sofridas são consideradas definitivas. As crianças expostas poderão evoluir com pubarca, telarca, menarca ou puberdade precoce assim como para inúmeros outros distúrbios endócrinos, porém, os mecanismos de ação não são claros e outros fatores, como nutrição, também devem ser considerados (DAMSTRA, 2002).

De acordo com Alves et al. (2007), inúmeros compostos químicos de uso doméstico, industrial e agrícola são comprovadamente portadores de atividade hormonal. Os produtos químicos com atividade estrogênica podem ser encontrados em cosméticos, anabolizantes utilizados em ração animal, no leite de soja, leite materno, carnes, medicamentos e nos poluentes orgânicos persistentes. Embora muitos dessas substâncias tenham sido banidos, ainda permanecem e permanecerão por muito tempo na natureza devido à sua alta estabilidade e, mesmo em pequenas quantidades seu efeito poderá ser biomagnificado através da ascensão da cadeia alimentar.

A contaminação ambiental por uma categoria de halogenados, lipofílicos, poluentes orgânicos persistentes (POPs), resultou de descargas e aplicações industriais, ou a partir da formação, inadvertida, de subprodutos indesejáveis da combustão e/ou processos industriais. Embora alguns dos POPs não sejam mais produzidos, eles permanecem no meio ambiente por muitas décadas, e podem continuar a ser involuntariamente produzidos durante alguns processos industriais. Os POPS têm sido transportados a grandes distâncias em todo o mundo, mesmo em regiões onde nunca foram usados (DAMSTRA, 2002).

Os níveis de estradiol em meninas com telarca precoce são referidos, pelos métodos tradicionalmente utilizados, como indetectáveis, portanto, sem uma boa definição para o esclarecimento diagnóstico. Em estudo realizado por Damstra, 2002, utilizando métodos laboratoriais ultra-sensíveis, ficou demonstrado que meninas com telarca precoce possuem níveis superiores àquelas pré-púberes normais, ou seja, o estradiol possui, comprovadamente, efeitos biológicos em crianças pré-púberes mesmo quando presentes em concentrações muito pequenas e não detectáveis pelos métodos tradicionais. Portanto, fontes exógenas de estrógenos podem levar a alterações puberais em crianças (CHEN; ROGAN, 2004). A literatura mostra amplamente que o agrotóxico organoclorado diclorodifeniltricloroetano

(DDT) possui atividade estrogênica (SNEDEKER, 2001). Por volta de 90% do DDT e seus produtos, podem ser encontrados no organismo dos seres humanos, tendo origem dos alimentos contaminados como a carne bovina, aves, frutas e leite (ALVES et al., 2007). Crianças expostas a creme estrogênico, para tratamento de sinéquia vulvar, têm apresentado telarca precoce (HALPERIN; SIZONENKO, 1983).

Crianças imigrantes oriundas de países em desenvolvimento apresentam maior prevalência de puberdade precoce relacionadas à exposição crônica ao DDT ou seus subprodutos (KRSTEVSKA-KONSTANTINOVA et al., 2001).

Alguns dos subprodutos industriais podem interferir no desenvolvimento mamário, por mimetismo estrogênico, especialmente os ftalatos, substâncias usadas para dar flexibilidade e durabilidade ao policloreto de vinila (PVC) e encontrados em material médico hospitalar, roupas, cosméticos, detergentes, solventes, óleos lubrificantes e brinquedos (SHEA, 2003). É pela contaminação alimentar, por embalagens plásticas, aspiração de partículas de aerossol e ingestão por sucção de brinquedos que as crianças estão mais expostas (SOTO; CHUNG; SONNENSCHNEIN, 1994).

A influência dos IEs sobre a puberdade, assim como, nos resultados adversos para a saúde como um todo, devem ser definitivamente estabelecidos. No entanto, estão claros os riscos provenientes dos IEs, em determinadas fases como pré-concepção, pré-natal e pós-natal.

### *1.5.2 Obesidade*

A obesidade se constitui numa desordem da composição corporal caracterizada por um excesso absoluto ou relativo de massa gorda, o que em geral, leva a um aumento do peso corporal além do limite superior para idade e o sexo (KANASHIRO; PERLAMAGNA; BARRA, 2008).

A melhor forma para definir obesidade é por meio do IMC, calculado dividindo-se o peso pela altura ao quadrado. Em adultos,  $IMC > 25$  é considerado sobrepeso, e  $IMC > 30$ , obesidade. Em crianças e adolescentes, são usadas curvas de percentil para idade. IMC acima de percentil 85 é considerado sobrepeso, e acima de 95, obesidade (KANASHIRO; PERLAMAGNA; BARRA, 2008).

Segundo Ahmed et al. (2009) em sua revisão, a potencial relação entre obesidade na infância e o início precoce da puberdade tem tido implicações importantes na saúde pública.

No estudo *Pediatric Research in Office Setting* (PROS) mostra clara associação entre obesidade infantil, refletido pelo IMC, e o desenvolvimento puberal precoce em meninas brancas de 6 a 9 anos, visto que, a média do escore  $z$  do IMC nas meninas púberes era significativamente maior que naquelas em pré-puberdade (KAPLOWITZ; OBERFIELD, 1999). De maneira similar, o estudo organizado por Freedman et al. (2002) observa que havia uma associação negativa entre idade da menarca e IMC, assim como incidência da menarca antes dos 11 anos era 1,79 vezes maior em garotas que estavam no percentil 75, para o IMC, do que aquelas no percentil 25. Muito embora a aparente associação entre maior adiposidade e desenvolvimento precoce tenha sido demonstrada, esse fato não prova necessariamente causalidade.

Aproximadamente 40 anos atrás, Frisch e Revelle (1970) observando 181 meninas examinadas entre 1929 e 1950 propuseram que seria necessário um peso crítico de 48 kg para atingir a menarca (AHMED et al., 2009). Esse trabalho que foi duramente criticado, à época, é atualmente repensado após a descoberta, nos últimos anos, da leptina, um hormônio secretado pelo tecido adiposo, que sinaliza, através de seu receptor hipotalâmico, para informar das reservas de gordura, controle do apetite e do metabolismo. Parece ser necessária uma massa gordurosa “permissiva” para que ocorra o início da puberdade. Como exemplo, observações em roedores e posteriormente em humanos sugeriram que o feedback da massa gordurosa deve estimular a secreção central de gonadotrofinas e acionar o momento da puberdade. É importante notar que indivíduos deficientes de leptina ou que apresentem mutação em seu receptor são portadores de hipogonadismo hipogonadotrófico e, portanto, atrasam ou não iniciam sua puberdade (CLEMENT et al., 1998; STROBEL et al., 1998).

A administração de leptina a mulheres com deficiência de leptina ou portadora de amenorréia hipotalâmica secundária a exercícios e têm baixo teor de gordura, elevam a pulsatilidade do hormônio luteinizante (LH) assim como aumenta o volume ovariano (WELT et al., 2004). Essas informações dão indicações de que a leptina seja um fator importante para o início da puberdade.

Ahmed et al. (2009) comentam que muito embora ratos com deficiência de leptina tratados com leptina desenvolvam puberdade mais cedo que os ratos controle, a leptina sozinha não pode induzir puberdade precoce em ratas jovens ou em crianças com deficiência de leptina. A leptina tem um papel permissivo no início da puberdade, porém, sem ser o elemento decisivo ou desencadeante no início da puberdade. Em estudo populacional humano ficou demonstrado que houve aumento gradual nos níveis de leptina, no período peripuberal

na puberdade precoce, ao invés de um súbito aumento, havendo uma vasta gama nos níveis de leptina no início da puberdade ao invés de um simples limiar geral (CLAYTON et al., 1997).

As mudanças entre o início precoce da puberdade e o IMC, podem estar relacionadas, muito provavelmente, pela introdução inadequada de alimentos nos primeiros meses de vida o que leva a um ganho de peso rápido na primeira infância, representando com esse fato, determinação crucial no momento da puberdade para ambos os sexos (DOS et al., 2002). O ganho de peso rápido na primeira infância poderia alterar a homeostase hormonal desencadeando início puberal precoce.

O rápido ganho de peso, no princípio da vida, tem sido um fator de risco para obesidade assim como para elevação dos níveis dos esteróides adrenais aos 8 anos e que, teoricamente, quantidades aumentadas de tecido adiposo, em crianças pré-púberes, poderá aumentar a atividade da aromatase, enzima produzida pelo tecido adiposo que converte andrógenos em estrógenos, resultando em maior conversão dos andrógenos adrenais em estrógenos, provocando grande exposição dos esteróides sexuais durante a pré-puberdade (AHMED; ONG; DUNGER, 2009).

A presença prolongada de esteróides sexuais, nessa fase da vida, torna-se um facilitador para despertar o eixo hipotálamo-hipófise-gônadas e, portanto, desencadear a puberdade precoce, à semelhança do que é visto em pacientes portadores de hiperplasia adrenal, porém, como a obesidade favorece a resistência à insulina, esta também pode estar associada integrando o quadro decorrente da obesidade, portanto, com hiperinsulinemia compensatória, que leva a diminuição da concentração da globulina carreadora dos hormônios sexuais (SHBG), podendo resultar no aumento da biodisponibilidade de esteróide sexuais na circulação (IBÁNEZ et al., 2004).

Os fatores acima são significativos para justificar o quanto a obesidade na infância, em especial nos primeiros anos de vida, contribui no despertar precoce da puberdade.

### *1.5.3 Adoção*

Em estudos retrospectivos foi mostrado que meninas adotadas internacionalmente apresentavam elevado risco de desenvolver puberdade precoce. A primeira observação ocorreu na Suécia em 1991 (PROOS; HOFVANDER; TUVEMO, 1991) e em seguida estudos na Europa e Estados Unidos (PROOS; HOFVANDER; TUVEMO, 1991; MASON; NARAD, 2002).

Teilmann et al. (2006) observaram aumento de risco de 10 a 20 vezes de puberdade precoce, em meninas adotadas, quando comparadas com as meninas nascidas na Dinamarca, bem como que a adoção em idades mais avançadas elevam, de maneira importante, o risco para puberdade precoce, como visto na Índia, América do Sul e parte da Ásia, onde as crianças adotadas com menos de dois anos de idade apresentavam as respectivas razões de taxa de incidência: 9,52, 9,71 e 7,21. Já nas meninas que foram adotadas com mais de dois anos de idade as razões de taxa de incidência se elevaram de maneira importante para 34,60, 46,20 e 69,61. Interessante foi à observação de que nas crianças de origem coreana, 99% eram adotadas antes dos dois anos de idade, e, apresentavam razão da taxa de incidência de 0,57, quando comparado com as de outras regiões. A ausência de risco para Puberdade Precoce no grupo da Coréia foi atribuído ao fato de além do elevado percentual de adoção antes dos dois anos de idade, as crianças que são encaminhadas para adoção, vivem contextos de preparação psicológica, desde o nascimento, para que somente então sejam efetivadas as adoções, fato que não se observa na maioria dos outros países.

Aqui cabe perguntar se a relação entre as condições de vida na pré-adoção, bem como a idade com que a adoção esteja ocorrendo, se não seriam fatores de risco para a ocorrência de puberdade precoce.

Soriano-Guillen et al. (2010) em um estudo epidemiológico na Espanha verificaram que PPC é uma doença rara com baixa incidência e prevalência, e que as meninas estão 11 vezes em maior risco de serem acometidas que os meninos e que as crianças adotadas são 25 vezes mais prováveis de evoluírem para essa condição do que a população nativa espanhola.

Há uma tendência secular de um início puberal mais cedo, assim como, de uma altura final maior, como é observado em países com desenvolvimento sócio econômico favorável, assim como se observa nas classes sociais mais altas de países que estão associados com maior altura e maturação sexual mais cedo (PROOS, 1993).

Krstevska-Konstantinova et al. (2010) sugerem que crianças imigrantes expostas a interferentes endócrinos em seus países de origem, como os pesticidas organoclorados, podem ter sido influenciadas, por essas substâncias, no início da puberdade. Teilmann et al. (2007) contraria tal suposição quando observaram que meninas adotadas abaixo de 8,5 anos de idade, mesmo com seus fenótipos de pré-puberdade, mostraram aumento pituitário e da atividade gonadal e maiores concentrações de gonadotrofinas que os controles, revelando que as crianças

adotadas apresentam puberdade mais cedo que os controles, e que o componente de maturação precoce era central e não determinado por exposição ambiental ou por interferentes endócrinos.

Virdis et al. (1998), analisando 19 garotas adotadas com PP, provenientes de países em desenvolvimento, observaram que meninas adotadas, com mais de 5 anos de idade, apresentavam maior déficit ponderal bem como maior atraso da idade óssea que aquelas adotadas com menos de 4 anos de idade, e que ao serem incorporadas às suas novas famílias, recebendo suporte nutricional adequado, tiveram maior progressão da maturação óssea, bem como, concluíram o processo puberal mais rapidamente. Atribui esse processo a ação da enzima aromatase, produzida pelas células gordurosas e liberadas na corrente sanguínea, convertendo andrógenos adrenais em estrógenos e, portanto, estimulando precocemente o eixo hipotálamo-hipófise-gônadas.

A influência ambiental inclui o sugerido papel na mudança alimentar, na criança adotada de baixo consumo de alimentos protéicos e vegetariano, que é enriquecido após a adoção, portanto, adicionalmente, com a melhora nutricional rica em proteínas, há elevação na produção do IGF-1, que por sua vez estimula a maturação folicular ovariana e sua produção estrogênica, bem como, a secreção hipotalâmica do GnRH, desencadeando a maturação sexual, e que a restrição alimentar, como observado em animais, resulta no aumento da expressão do neuropeptídeo y, hormônio que inibe a liberação das gonadotrofinas e com a realimentação há maior produção de insulina, a qual inibe a secreção do neuropeptídeo y, reduzindo a ação inibitória do GnRH, favorecendo o início da puberdade (VIRDIS et al., 1998).

O mecanismo para explicar a relação entre PPC e adoção permanece desconhecido, no entanto, especula-se se há influência racial, emocional e de fatores ambientais, bem como, a evidente relação entre obesidade na infância e o início precoce da puberdade (AHMED; ONG; DUNGER, 2009). No entanto, Teilmann et al. (2009) descrevendo a progressão puberal de crianças adotadas na Dinamarca, mostrou que as crianças adotadas tinham uma tendência menor para o IMC, antes da puberdade, do que o observado nas crianças dinamarquesas da mesma faixa etária, sugerindo que outros fatores seriam responsáveis pela maturação precoce da puberdade.

A privação de afeto ocorrida antes das crianças conviverem com seus pais adotivos tem sido levantada como potencial relevante no desenvolvimento da PPC entre as crianças adotadas (SORIANO-GUILLEN et al., 2010).

Uma vez supondo que muitas crianças adotadas nascem de mães de classes sociais mais baixas, e, portanto, em circunstância intra uterina desfavorável, a comparação dessas crianças adotadas com crianças nascidas pequenas para idade gestacional, é uma possibilidade que deve ser tomada em conta, considerando a influência, a longo prazo, do retardo do crescimento intra-uterino em vários eixos endócrino (CRESSWELL et al., 1997).

Nas duas últimas décadas, considerável progresso tem sido feito para elucidação das vias responsáveis pelo controle metabólico do início da puberdade. É indiscutível o grande avanço dado com a identificação da leptina, produzida pelo tecido adiposo, como integradora desse processo, assim como da ação da aromatase, enzima também produzida no tecido adiposo, convertendo andrógenos adrenais em estrógenos, interferindo no despertar do eixo hipotálamo-hipófise-gônadas, e mais recentemente, o novo sistema que foi identificado como participante do eixo reprodutivo chamado kisspeptina/GPR54 que veio somar na vasta gama dos mecanismos explicativos para compreensão dos processos que participam do iniciar puberal.

Evidências epidemiológicas têm demonstrado que meninas adotadas, internacionalmente, têm apresentado maturação puberal mais cedo e suas razões permanecem por serem esclarecidas. Muito embora, os argumentos acima sejam utilizados para explicar esse fato, que tanto tem inquietado os estudiosos que lidam com essa complexa realidade, ainda não são completamente claras as razões pelas quais a puberdade tem tido seu início mais cedo em meninas adotadas internacionalmente. São muitos os questionamentos para entender seu mecanismo corretamente. A puberdade mais cedo em meninas adotadas estaria fazendo parte de um processo secular, decorrente da melhora da qualidade de vida ou se seria decorrente da ação dos interferentes endócrinos, tão difundidos na vida diária de todos nós ou mesmo se o trauma da separação das crianças de seus pais biológicos seria sentido, mesmo na mais tenra idade, acelerando o processo fisiológico da puberdade. O fato existe, a realidade é demonstrada, porém, suas causas, que parecem claras, ainda dividem os especialistas no assunto.

## **1.6 Conseqüências da puberdade precoce na infância e na vida adulta**

O quadro descrito no tópico anterior à luz da literatura consultada mostrou-nos o que acontece na infância no âmbito dos distúrbios aqui tratados. Convém agora salientar os seus

desdobramentos na fase adulta. Um conjunto de características dessas repercussões de saúde pode ser resumido: obesidade, baixa estatura, riscos cardiovasculares, câncer de mama.

A literatura tem mostrado que puberdade precoce se deve principalmente à ação do eixo gonadotrófico induzindo várias modificações somáticas com importantes implicações em seu contexto psicológico. Sinais de puberdade mais cedo na vida das crianças dificultam suas relações com seus pares. Elas se sentem doentes quando a decisão do profissional, que supervisiona seu problema, é de submetê-las ao tratamento, que é feito com injeções mensais ou trimestrais, por mais ou menos dois anos. Crianças em puberdade precoce estão em risco de iniciação sexual mais cedo, abuso sexual, e de apresentar idade óssea acelerada com importante risco de evoluir para baixa estatura na vida adulta (GOLUB et al., 2008). Devido à extraordinária sensibilidade da placa de crescimento às ações dos estrógenos, poderá resultar na fusão prematura da placa de crescimento o que levará a baixa estatura (CAREL et al., 2004).

Estudo americano mostrou que menarca abaixo dos 12 anos está associada ao aumento do IMC, hiperinsulinemia e elevação da pressão arterial (FRONTINI; SRINIVASAN; BERENSON, 2003). Na mesma perspectiva de estudo Lakshman et al. (2009) verificaram que mulheres que tiveram menarca mais cedo eram menores e apresentavam maior IMC, cintura abdominal, PA, HbA1c e pior perfil lipídico durante a idade adulta. Essas mulheres eram mais propensas a ter um histórico familiar de doenças cardiovasculares e a tomar medicamentos para hipertensão e dislipidemia. Comparadas com outras mulheres, as que tiveram menarca entre 8-11 anos de idade tinham maior risco de hipertensão, diabetes, DCV e eventos coronarianos e câncer. Nesse mesmo estudo evidenciou que para cada ano de atraso, no início da menarca, havia associação de um menor risco para todas as causas de mortalidade. Outro importante estudo, realizado por Correia et. al. (2010), na região semi-árida do Brasil, mostrou que mulheres com início precoce da puberdade apresentaram 59% maior risco de obesidade quando comparadas àquelas que apresentaram menarca após os doze anos de idade.

O estrógeno tem grande importância na proliferação e desenvolvimento do tecido mamário e a idade da menarca mais cedo bem como a menopausa tardia são conhecidos fatores de risco para o câncer de mama e, portanto, investigar menarca precoce pode ser de grande valor para identificar mulheres com risco aumentado de doença cardiovascular e de mortalidade (GOLUB et al., 2008).

Kivimaki et al. (2008) evidenciaram, em seu trabalho, que a menarca mais cedo tem efeito independente sobre a adiposidade na vida adulta, porém, não maior que aquele observado com o IMC antes da menarca. Sobrepeso e obesidade na infância são fatores que têm uma interferência, tanto na transição da pré-puberdade para puberdade, como nos riscos para maior adiposidade na vida adulta.

Se a puberdade precoce é consequência da obesidade infantil, ou dos distúrbios emocionais decorrentes de frustrações trazidas no inconsciente de crianças adotadas ou ainda se seriam os agentes exógenos, como os interferentes endócrinos, não está claro. É possível que todos esses fatores isolados ou associados, tenham importância tanto para o esclarecimento dessa condição, de forte repercussão na infância, quanto para aquelas na vida adulta que os trabalhos científicos têm pontuado.

## **1.7 A puberdade precoce na perspectiva da saúde pública**

Entendendo que Puberdade Precoce é uma doença com repercussões imediatas e tardias, tanto a nível psíquico como orgânico, no indivíduo como na população, com possibilidades claras de intervenção do Estado e da comunidade científica, é prudente reconhecer e inseri-la como um problema de saúde pública, a exemplo do que se tem visto nas publicações amplamente divulgadas na comunidade científica internacional, na busca de uma melhor compreensão de suas causas, a fim de se encontrarem caminhos que possam contribuir para evitar danos nos planos individuais e coletivo.

Há um reconhecimento de que a saúde dos indivíduos é afetada por vários fatores, incluindo o ambiente em que vive, a genética, a renda, a situação educacional, assim como as relações sociais. A saúde pública tem o papel do olhar ampliado na busca da defesa de políticas de saúde que alcance toda e qualquer fonte dos determinantes da doença com a perspectiva de equilibrar a saúde da coletividade.

No Brasil, o *Estatuto da Criança e do Adolescente*, instituído pela lei 8.069 de julho de 1990, inspirada pelas diretrizes fornecidas pela Constituição Federal de 1988 em seu 4º artigo, dispõe que:

É dever da família, da comunidade, da sociedade em geral e do poder público assegurar, com absoluta prioridade, a efetivação dos direitos referentes à vida, à saúde, à alimentação, à educação, ao esporte, ao lazer, à profissionalização, à cultura, ao respeito, à liberdade e à convivência familiar e comunitária (BRASIL, 1990).

Para além da assertiva constitucional brasileira do direito à saúde pelo cidadão, o referido estatuto especifica o mesmo com relação aos direitos da criança e do adolescente, e ainda coloca o direito à saúde de uma forma ampla o suficiente para incorporar em tese medidas de prevenção e cura com relação a várias doenças de dimensão demográfica relevante. Assim, a definição daquilo que deve ser alvo das políticas públicas de saúde começa pelas estatísticas que estabelecem aquilo que é prioritário prevenir e combater socialmente. Estamos nos referindo aos critérios estabelecidos pela Saúde Pública para definir prioridades de atendimento a doenças que atingem um grande número de pessoas.

A literatura consultada tem apresentado uma incidência de Puberdade Precoce no sexo feminino de 1:5.000 e no sexo masculino de 1:10.000 podendo chegar até 1:50.000 e com uma prevalência de 3 a 23 casos no sexo feminino para 1 no sexo masculino, onde 90% dos ocorridos nas meninas são idiopáticos e 2/3 nos meninos apresentam causas orgânicas, sendo que 50% dessas causas orgânicas são tumores do SNC (PARTSCH; HEGER; SIPPELL, 2002).

Quando é que uma doença tem importância para a Saúde Pública, senão quando há a constatação de que um determinado distúrbio extrapola no atendimento o acometimento individual apreendido pela clínica médica e ganha contorno mais amplo em termos de número de ocorrências? A Epidemiologia como ciência pode ser definida, de modo geral, como “o estudo dos fatores que determinam a frequência e a distribuição das doenças nas coletividades humanas.” (BARBOSA, 2003, p. 664). Uma conceituação mais ampla vai tratá-la da seguinte forma:

A Ciência que estuda o processo saúde-doença em coletividades humanas, analisando a distribuição e os fatores determinantes das enfermidades, danos à saúde e eventos associados à saúde coletiva, propondo medidas específicas de prevenção, controle, ou erradicação de doenças, e fornecendo indicadores que sirvam de suporte ao planejamento, administração e avaliação das ações de saúde (BARBOSA, 2003, p. 664).

No caso da Puberdade Precoce, sabemos que por não ser ainda considerada no Brasil uma questão epidemiológica, deverão ser considerados aqui dois aspectos que nos levam à problemática da chamada Epidemiologia clínica, ou seja, aquela que se constitui “na interface da clínica e da epidemiologia, que busca aprender com a epidemiologia seu método de pesquisa para aplicá-lo na fundamentação da prática clínica.” (BARBOSA, 2003, p. 664). Esta interface começa a ser delineada na própria clínica, quando nos apercebemos da incidência frequente de PPC no atendimento diário.

Foi este o nosso caso quando concebemos o presente estudo. Partimos de nossa prática clínica, onde constatamos a elevada incidência de casos de PPC, o que nos inclina a pensar

estarmos diante de uma questão de saúde de interesse público. Os casos que nos chegaram, mostravam no apanhado da anamnese, evidências de sobrepeso, obesidade e adoção, as quais apareciam com frequência, alertando-nos para o significado desses fatores na formação da PPC e, conseqüentemente, indicando-nos serem tais fatores de origem social capazes, portanto, de torná-los objeto de prevenção, com a ajuda de políticas públicas de saúde.

Ao nos aproximarmos da literatura especializada sobre este tema, encontramos uma confirmação de indicadores, dados os comentários freqüentes sobre a relação entre as evidências já salientadas no parágrafo anterior, qual seja de sobrepeso, obesidade e adoção. Outro fato interessante é a confirmação da repercussão ou seqüelas da Puberdade Precoce na vida adulta. Essas duas tendências reconhecidas por nós, tanto em nossa prática clínica, quanto na literatura médica, levaram-nos a ver esse distúrbio como uma questão de interesse social, que merece ser alvo de uma atenção maior por parte de nossas políticas de saúde pública.

Há nessa problemática algumas questões de natureza social e ambiental que começam a ganhar importância nos estudos epidemiológicos sobre a Puberdade Precoce. Não trataremos aqui das mesmas em função da nossa limitação de tempo para nos dedicarmos ao estudo de tais fatores ambientais, o que não é exequível numa pesquisa deste porte de caráter individual. Salientamos, porém, que tais fatores encontram eco na literatura mais recente e poderão ser alvo de comentários no interior do presente estudo por meio da literatura.

Acreditamos que este distúrbio, embora se apresente com frequência cada vez mais preocupante, no âmbito da clínica médica pediátrica, ela não tem sido alvo de ações públicas de saúde no Brasil, em função, certamente, da falta de estatísticas mais precisas, que configurassem uma “epidemiologia da PPC”, o que também ocorre em outros países ocidentais.

Salientamos apenas, de forma muito concisa, que os grandes problemas de saúde pública da infância e adolescência no Brasil atual deixaram de ser a erradicação da fome, que a caracterizava até algumas décadas passadas. Curiosamente, o que vem predominando nos últimos anos é a preocupação com a elevação das estatísticas relativas à obesidade da população em geral e, particularmente, da criança, e todas as seqüelas dela provenientes. Isto significa no âmbito deste estudo que é mais do que pertinente estudar a influência desses fatores de risco, caso da obesidade, em primeiro lugar, e da adoção, em segundo, como mecanismos possivelmente detonadores da PPC. Acreditamos que uma política de saúde pública que venha a incidir sobre a problemática da obesidade, poderá reduzir os casos futuros

de puberdade precoce. Outro elemento a considerar refere-se aos casos de puberdade precoce em crianças adotadas. Sobre esse assunto encontramos várias indicações na literatura consultada em âmbito internacional, podendo vir a ser também alvo da atenção de nossa política de saúde pública.

## 2 JUSTIFICATIVA

Procuraremos justificar a pertinência da presente proposta de investigação, começando por destacar a importância de estudos que estabeleceram uma associação mais estreita entre Puberdade Precoce e suas subseqüentes complicações na adolescência e vida adulta, incluindo obesidade, evento cardiovascular, baixa estatura e câncer de mama, o que a dimensiona como uma questão de Saúde Pública (SORIANO-GUILLEN et al., 2010). Para examinar melhor o assunto, procedemos a uma listagem de argumentos que fundamentam a sua relevância, tanto do ponto de vista médico-endocrinológico, quanto do ângulo das políticas públicas. Senão vejamos:

- 1) Fatores ambientais têm sido identificados por especialistas da área como desencadeadores da Puberdade Precoce: detritos poluidores presentes na atmosfera, uso de agrotóxicos, fito-estrógenos nos alimentos de crianças, produtos industrializados, assim como alguns medicamentos. Tais fatores mostram a importância dessa questão, no âmbito da saúde pública;
- 2) Mulheres com história de menarca precoce apresentam 5 vezes maior risco de obesidade do que aquelas que tiveram menarca mais tarde, assim como risco, também elevado, de DM2, eventos cardiovasculares, endometriose, câncer de mama e queixas freqüentes de cefaléia;
- 3) O momento epidêmico de obesidade infantil tem contribuído para redução da idade de início da puberdade levando a um crescente descompasso da idade cronológica e maturidade social;
- 4) Puberdade precoce acelera idade óssea, antecipa o estirão puberal e mesmo naquelas crianças tratadas, em sua grande maioria, o prejuízo na estatura final é inevitável.

No entanto, para o pesquisador que vem da experiência clínica, logo aparece a pergunta sobre a relevância do estudo por ele proposto. Pensando a relação entre constância e variáveis na formulação de um problema de pesquisa de valor epidemiológico, sabemos que as variáveis - que consideramos no caso aqui estudado, como sendo obesidade e adoção - vão nos indicar os “fatores de risco” que tornam o nosso estudo de interesse epidemiológico.

Obesidade e adoção no caso do Ceará, onde está localizado o referido Hospital e unidade do nosso atendimento clínico, não têm merecido a atenção dos pesquisadores, o que nos leva a realizá-lo, pensando na variável espacial para os estudos de natureza epidemiológica. A maioria dos estudos consultados são afetos a outras regiões e localidades do Brasil e exterior.

O estudo pretende alertar as pessoas e profissionais que participam de programas de saúde pública para o fato de que crianças em Puberdade Precoce requerem cuidados especiais, que extrapolam o campo puramente médico-endocrinológico. Dado que nos serviços públicos de saúde, as crianças que apresentam quadro de Puberdade Precoce não recebem, rotineiramente, orientação ou encaminhamento de tratamento psicológico, caberia discutir mais atentamente por que tal descuido quando sabemos que as crianças nessa situação de precocidade sentem-se alteradas em suas dinâmicas psicológicas, dadas inclusive as perturbações comuns à puberdade em geral.

Trata-se de um estudo que analisa o problema aqui tratado, que pode abrir um debate e linha de investigação sobre o assunto situada no campo interdisciplinar que envolve três diferentes áreas e subáreas do conhecimento científico: Endocrinologia Pediátrica (Medicina), Psicologia (do Desenvolvimento Infantil) e Políticas Públicas (Saúde Pública).

Estes pressupostos buscam mostrar a relevância deste estudo e foram sendo formulados, tanto no decorrer de nossa prática médica na área, em contato com casos de Puberdade Precoce, ao longo de mais de duas décadas, quanto em função do levantamento bibliográfico que realizamos para organizar o nosso projeto de pesquisa para ingresso no Mestrado de Saúde Pública da Universidade Federal do Ceará (UFC). Trata-se de evidências que necessitam ser postas à prova no processo de investigação que nos propusemos realizar e na interlocução com outros colegas e estudos sobre as questões aqui relacionadas.

## 3 OBJETIVOS

### 3.1 Objetivo geral

Descrever as características de crianças atendidas com Puberdade Precoce Central (PPC), num serviço público de endocrinologia, no período de 1994 a 2010 medindo a frequência do evento, identificando as características epidemiológicas das crianças e visando a melhoria da atenção a este problema e às suas possíveis seqüelas.

### 3.2 Objetivos específicos

1. Medir a frequência de casos de PPC no Serviço de Endocrinologia do HUWC, ao longo do tempo;
2. Descrever as características epidemiológicas e clínicas das crianças atendidas com PPC;
3. Medir a prevalência de fatores de risco, adoção e obesidade, nas crianças atendidas com PPC, identificando as características associadas a estes fatores;
4. Propor ações e medidas estratégicas para melhoria da atenção médico-social às crianças com PPC.

## 4 METODOLOGIA

### 4.1 Tipo de estudo

Estudo Transversal com abordagem analítica das crianças acometidas de PPC, atendidas ou em atendimento no ambulatório de endocrinologia do HUWC no período 1994 a 2010.

### 4.2 População e local de estudo

A população do presente estudo compreende crianças menores de 8 anos de idade para o sexo feminino, e menores de 9 anos para o sexo masculino, as quais apresentam distúrbios hormonais e/ou sinais clínicos característicos de PPC.

O estudo utilizou dados referentes aos casos de PPC, provenientes de todo o estado do Ceará, tanto do interior como da capital, atendidos no ambulatório de Endocrinologia do Hospital Universitário Wálter Cantídio (HUWC), localizado em Fortaleza.

O serviço de Endocrinologia do HUWC é uma das duas referências no estado do Ceará, na atenção à pacientes com problemas hormonais, o que apresenta maior magnitude de atendimento às crianças com distúrbios na fisiologia da puberdade.

O Ceará localiza-se em área semi-árida, no nordeste do Brasil, contando com uma população de 8.448.055 habitantes, dos quais 16,6 % estão abaixo dos 9 anos de idade (IBGE, 2010).

O Ceará apresenta elevada prevalência de sobrepeso e obesidade nas mulheres em idade reprodutiva (CORREIA et al., 2010). Como exportador de frutas, concentra em algumas regiões, a exemplo do Baixo Jaguaribe, o cultivo da monocultura de banana, melão e abacaxi com isenção de 100% do ICMS, IPI, CONFINS e PIS/PASEP para obtenção de agrotóxicos aos produtores, o que favorece sua utilização em todo Estado. Entre 2005 e 2009 houve aumento no consumo de agrotóxico em 100 % e 963,3 % dos ingredientes ativos de agrotóxicos comercializados no estado no mesmo período (MARINHO, 2010).

Não há dados unificados nem fontes claras quanto ao número de crianças adotadas no Estado do Ceará; no entanto, o setor de Cadastro de Adotantes e Adotados no Juizado da Infância e da Adolescência, na comarca de Fortaleza, tem registrado, entre 2008 e 2010, 108 casos de adoção.

### **4.3 Amostragem**

As crianças estudadas são aquelas atendidas no ambulatório de Endocrinologia do HUWC, compreendendo 342 crianças de 1 a 11 anos, das quais 97,4% pertencem ao sexo feminino e 2,6% ao sexo masculino, com quadro clínico e/ou laboratorial de PPC, as quais abrangem um período de atendimento de 16 anos, entre 1994 à 2010. As crianças chegam ao referido serviço, através de encaminhamentos realizados por médicos pediatras, tanto de serviços públicos como privados, tanto da capital, como do interior.

### **4.4 Variáveis do estudo**

O estudo analisará variáveis referentes às crianças e familiares, as quais estão agrupadas com a seguinte distribuição:

#### **Características biológicas:**

Idade (em anos)

Sexo

Cor da pele

Índice de Massa Corporal (IMC)

Percentil do IMC

#### **Características sócio-econômicas:**

Grau de instrução da criança

Renda familiar (em salários mínimos)

Ocupação dos pais

Procedência (capital ou interior)

**Marcos do desenvolvimento:**

Início Puberal (mamas, pelos pubianos, pelos axilares, odor axilar, aumento do pênis, aumento testículo)

Data de início (em meses)

Ocorrência de menarca

Evolução dos sinais de PPC

Presença de ginecomastia

Intercorrências na gestação

**Cuidados da criança:**

Amamentação

Tipo de dieta (adequada, regular, não adequada)

Uso de medicamentos

**Características familiares:**

Adoção

Filho biológico

Altura do pai (cm)

Altura da mãe (cm)

Número de irmãos

Consaguinidade dos pais

Menarca da mãe

História familiar de PP (paterno/materno)

**Características clínicas:**

Estatura Alvo (cm)

Episódio de cefaléia

Mudança de comportamento

Peso no início do tratamento (kg)

Estatura início do tratamento (cm)

Classificação das mamas pelos critérios de Marshall e Tanner

Classificação dos pelos critérios de Marshall e Tanner

Volume dos testículos critérios de Marshall e Tanner

Pelos axilares

#### **Dados laboratoriais e de imagem:**

Idade óssea no início do tratamento

Ultrassonografia no início do tratamento

LH basal

LH pico

FSH basal

FSH pico

TSH

TC de hipófise

RNM de hipófise

Estradiol

Testosterona

#### **4.5 Coleta de dados**

Aqui se faz necessário entender as circunstâncias pelas quais se dá o atendimento no serviço de endocrinologia do HUWC. A criança que chega nessa instituição com suspeita de Puberdade Precoce, encaminhada por pediatra, é atendida por um médico residente, sob a supervisão de um staff, avaliada clinicamente com estadiamento do quadro puberal, segundo

os critérios de Marshal & Tanner, bem como submetida a exames de rotina com dosagens hormonais e de imagens.

Após a confirmação do diagnóstico de PPC, é iniciado o tratamento com o análogo do Gn-RH (leuprolide 3,75 mg), aplicado por via parenteral, a cada 28 dias, para os pacientes provenientes de Fortaleza, ou trimestralmente, em apresentação de 11,25 mg, para aquelas crianças vindas do interior. Este condicionamento da dose é puramente logístico, visto que, muito embora haja maior comodidade para o paciente na aplicação trimestral, não há doses, dessa apresentação em quantidade suficiente para todos; portanto, prioriza-se a sua oferta para a criança proveniente do interior do estado, dada a necessidade de deslocamento, tendo em vista que a medicação é aplicada no próprio serviço de endocrinologia pelo corpo de enfermagem.

O tratamento tem a duração mínima de dois anos, com suspensão da medicação na medida em que a idade óssea da criança se aproxima de sua idade cronológica ou quando a idade óssea se apresenta entre doze anos e doze anos e seis meses para meninas e treze anos para os meninos.

O protocolo de atendimento, que foi utilizado neste trabalho para coleta de dados, é preenchido pelo médico residente, a partir do momento em que se inicia o tratamento, nas consultas subseqüentes, bem como no momento da alta ambulatorial.

Os dados do estudo são provenientes de protocolo padrão, do atendimento de crianças com PPC (anexo I) do Serviço de Endocrinologia do HUWC, onde ficam registrados os dados clínicos/laboratoriais, e antropométricos, além das informações básicas sobre a criança e seus familiares. O preenchimento do protocolo é feito, de forma individual, no princípio e final do tratamento, pelos médicos residentes do referido serviço e assinados, após leitura clara do texto, pelos pais ou responsáveis que acompanham as crianças.

As medidas antropométricas foram realizadas com emprego de balança digital, marca Toledo, que utiliza a medida por pressão e tecnologia microeletrônica, com precisão de 0,1 kg calibrada até 200 kg e antropômetro com precisão de 0,5 cm.

#### **4.6 Aspectos Éticos**

Esta pesquisa está de acordo com a Resolução 196/96 do Conselho Nacional de Saúde que trata da ética em pesquisa que envolve seres humanos e foi submetida à avaliação e aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa (COMEPE) do complexo hospitalar da Universidade Federal do Ceará ( anexo J).

As crianças que são atendidas no serviço de endocrinologia do HUWC, inicialmente são submetidas a exame físico, na presença dos pais ou responsável, assim como a exames laboratoriais e de imagem. Quando o diagnóstico de PPC é confirmado, os pais ou responsável assinam termo de responsabilidade (anexo H), após leitura clara do texto, com informações a respeito dos efeitos colaterais decorrentes da medicação que será utilizada para o tratamento, por um período de aproximadamente dois anos.

Foi preservado o anonimato de todos os casos estudados. O Estudo não envolveu nenhum tipo de experimento com as crianças atendidas no serviço de endocrinologia do HUWC.

#### **4.7 Análise dos dados**

Os formulários foram digitados em microcomputadores utilizando-se o programa Epi-Info versão 6.4-DOS, prosseguindo-se em seguida com a limpeza e processamento dos dados. A análise estatística foi realizada através do programa SPSS-18, calculando-se proporções para as categorias das diversas variáveis, tanto qualitativas, quanto quantitativas, as quais foram previamente transformadas em categóricas. As variáveis obesidade, adoção e tempo de procura por atenção foram consideradas dependentes e cruzadas contra uma série de co-variáveis independentes. As diferenças de características entre as crianças com e sem cada uma daquelas três condições foram avaliadas quanto a sua significância estatística utilizando-se o teste Qui-quadrado, com valor alfa de 5 %.

A seleção das variáveis a serem consideradas nesta análise baseou-se no modelo teórico preditivo da Puberdade Precoce (PP), apresentado a seguir.

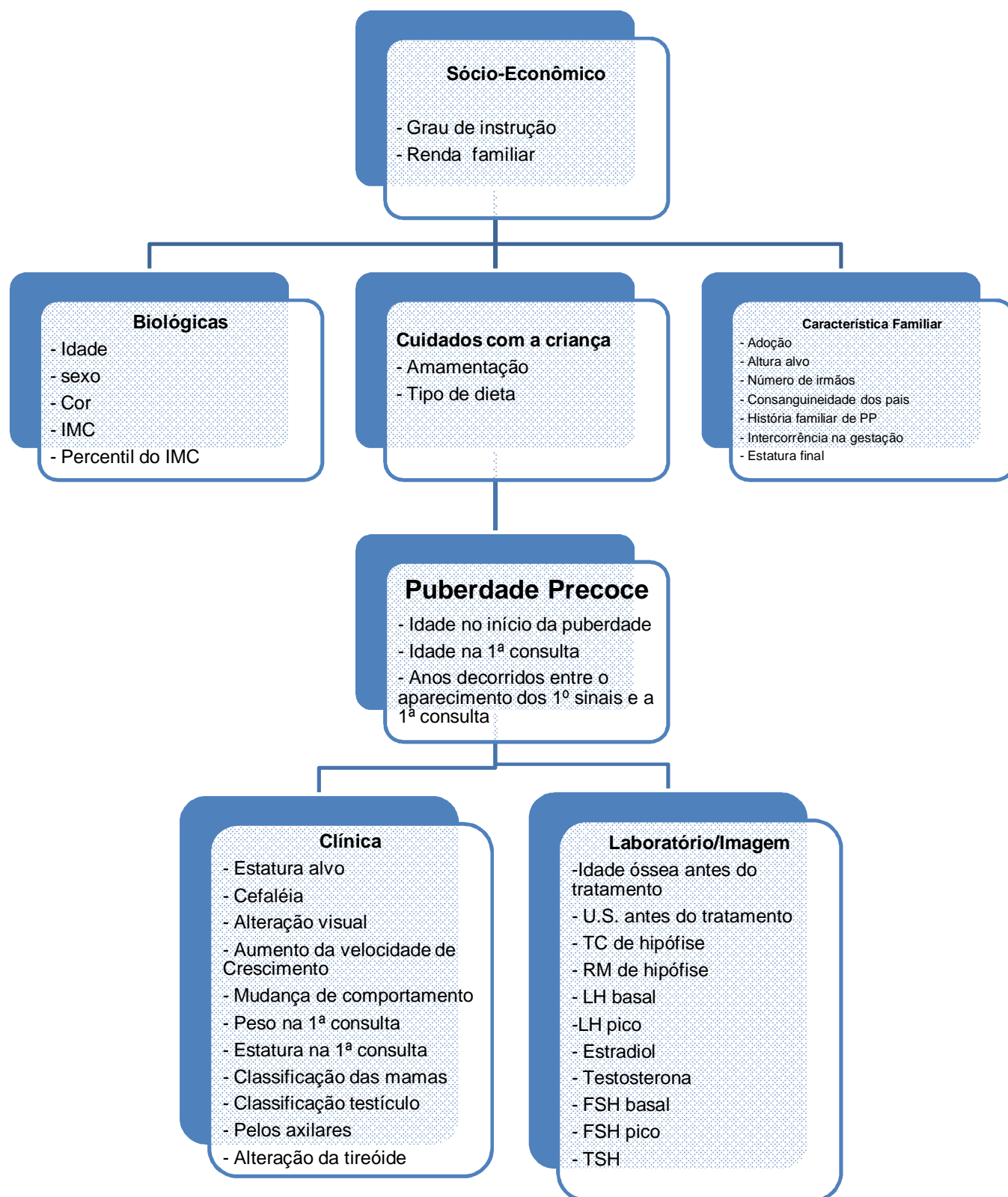


Figura 1. Modelo conceitual da Puberdade Precoce: fatores predisponentes e conseqüentes

## 5 RESULTADOS

O estudo analisa dados referentes a 342 crianças, com puberdade precoce central, atendidas no ambulatório de endocrinologia do HUWC, no período de 1994 a 2010.

Os dados são apresentados em duas sessões: a primeira descritiva, apresentando as principais características das crianças com PPC e de suas famílias; e a segunda, analítica, identificando, entre as crianças com PPC, as características associadas à presença dos fatores de risco obesidade e adoção, e ao retardo na procura por atendimento especializado.

### 5.1 Características gerais das crianças com puberdade precoce central

**Tabela 1 – Número de crianças com PPC por período. Ceará, 1994-2010.**

	Masculino		Feminino		Total	
	N	%	N	%	N	%
1994 – 1999	2	22,2	11	3,3	13	3,8
2000 – 2005	1	11,1	174	52,4	175	51,3
2006 – 2010	6	66,7	147	44,3	153	44,9
Total	9	100,0	332	100,0	341	100,0

Observou-se que 97,4% das crianças com puberdade precoce eram do sexo feminino, contra 2,6% para o sexo masculino, portanto, apresentando uma razão bastante elevada de 37:1(Tabela 2).

Quanto à cor da pele encontrou-se que 64,1% das crianças avaliadas eram de cor parda e 2,3% negra (Tabela 2). A população de estudo, portanto, apresenta característica étnica semelhante àquela da população do estado do Ceará, em que segundo o censo de 2010, realizado pelo IBGE, a cor da pele predominante, entre os povos desse estado, é a parda em 66,1% da população, e a cor negra em 2,7 %.

Evidenciou-se em nosso estudo que 7,3% das crianças com PP apresentava a adoção como uma característica associativa importante que ultimamente vem sendo apontado mundialmente como um fator de risco para puberdade precoce (Tabela 2).

Na avaliação nutricional de nossas crianças, por ocasião do primeiro atendimento, 27,1% delas apresentavam sobrepeso, e 25,1% obesidade, perfazendo um total de 52,2%, de crianças que apresentavam algum nível de excesso de peso.

Tendo em vista a elevada prevalência de 72,6% das crianças que receberam aleitamento materno, muito provavelmente a frequência elevada de peso, entre essas crianças, está relacionada ao desmame precoce, assim como, a uma inadequação alimentar nos primeiros anos de suas vidas, já que segundo informações colhidas dos pais, a qualidade alimentar dessas crianças era considerado, em 47% do grupo, como estando abaixo do que se julgou como alimentação adequada, sendo 23,8% compreendida como alimentação regular e 23,2% como inadequada (Tabela 2).

**Tabela 2 – Características biológicas e nutricionais das crianças com Puberdade Precoce. Ceará, 1994-2010**

<b>Características</b>	<b>N</b>	<b>%</b>
<b>Sexo</b>		
Feminino	333	97,4
Masculino	9	2,6
<b>Cor da pele</b>		
Branca	99	32,9
Negra	7	2,3
Parda	193	64,1
Amarelo	2	0,7
<b>Origem da criança</b>		
Biológica	317	92,7
Adotada	25	7,3
<b>Estado Nutricional da criança*</b>		
Eutrófico	162	47,8
Sobrepeso	92	27,1
Obesidade	85	25,1
<b>Amamentação</b>		
Foi amamenta	233	72,6
Não foi amamentada	75	23,4
<b>Dieta da criança</b>		
Adequada	160	53,0
Regular	72	23,8
Não adequada	70	23,2

\*Baseado no percentil do IMC por ocasião da 1ª consulta

No momento do surgimento dos primeiros sinais de puberdade, período em que a criança vivencia o processo de estimulação cognitiva e psicomotora, encontrou-se que 74,2% das crianças estavam no ensino fundamental I e 23,2% no ensino infantil (Tabela 3),

Quanto a renda familiar 24,9 % dos casos era igual ou inferior a 2 salários mínimos (Tabela 3).

**Tabela 3 – Características sócio-econômicas das crianças com PPC e seus familiares. Ceará, 1994-2010**

<b>Características</b>	<b>N</b>	<b>%</b>
<b>Escolaridade da criança</b>		
Ensino infantil	69	23,2
Ensino Fundamental I (1 – 4 S)	221	74,2
Ensino Fundamental II (5 – 8 S)	8	2,7
<b>Renda Familiar</b>		
Até 1 salário mínimo	22	7,7
2 salários mínimos	49	17,2
3 salários mínimos	69	24,2
4 salários mínimos ou mais	145	50,9
<b>Composição Familiar</b>		
2 Membros	22	8,2
3 Membros	72	26,8
4 Membros	175	65,0

Características familiar da Puberdade Precoce apareceu na análise quando, identificou-se 4,4% de consangüinidade entre os pais dessas crianças, 19,5 % das mães tiveram a primeira menstruação entre 4-11 anos de idade, bem como pelo registro de relato de Puberdade Precoce em 31 % dos familiares dessas crianças (Tabela 4).

A altura dos pais é um indicador da altura final dos filhos. Neste estudo, constatamos que quase 80%, tanto do pai como da mãe, apresentavam uma estatura abaixo do parâmetro médio populacional, ou seja, 173 cm para os homens e 160 cm para as mulheres (Tabela 4).

**Tabela 4 – Antecedentes Familiares da criança com PPC. Ceará, 1994-2010.**

<b>Características</b>	<b>N</b>	<b>%</b>
<b>Cosanguinidade dos pais</b>		
Sim	14	4,4
Não	303	95,6
<b>Menarca da mãe</b>		
4-11 anos	59	19,5
12 anos	92	30,5
13 ou + anos	151	50,0
<b>História familiar de puberdade precoce</b>		
Sim	92	31,0
Não	205	69,0
<b>Altura do pai</b>		
<1,73	247	78,9
≥1,73	66	21,1
<b>Altura da mãe</b>		
<1,60	244	75,5
≥1,60	79	24,5

Os sinais de puberdade tiveram início em 60,3% dos casos, com 6 anos ou menos de idade; nesta faixa entretanto somente 26,4% das crianças foram conduzidas pelos pais ao tratamento em serviço especializado (Tabela 5).

Deste modo o retardo na procura por atenção, verificou-se na grande maioria dos casos, com somente 28% iniciando a atenção na mesma idade em que apareceram os primeiros sinais. Um quarto das crianças só alcançou o tratamento após dois anos do início da puberdade (Tabela 5).

**Tabela 5 – Início da puberdade precoce e procura por atenção. Ceará, 1994-2010**

<b>Características</b>	<b>N</b>	<b>%</b>
<b>Idade ao Início da puberdade*</b>		
≤5 anos	92	27,1
6 anos	113	33,2
7 anos	114	33,5
8 anos	20	5,9
≥9 anos	1	0,3
<b>Idade à 1ª consulta</b>		
≤5 anos	30	8,8
6 anos	60	17,6
7 anos	105	30,8
8 anos	117	34,3
≥9 anos	29	8,5
<b>Anos entre 1º sinal e 1ª consulta</b>		
0	95	28,0
1 ano	153	45,1
2 anos	61	18,0
3 anos	17	5,0
4 anos ou mais	13	3,8

\* Baseado na época da percepção materna dos sinais característicos

## **5.2 Fatores associados à adoção, obesidade e tempo para o atendimento de crianças com puberdade precoce**

Na análise dos fatores associados à puberdade precoce encontrou-se que 71,4% das crianças adotadas e 63,5% dos filhos biológicos apresentavam cor da pele parda ( $p=0,083$ ), sem mostrar níveis de significância para esta característica (Tabela 6).

Não foi observada associação entre adoção e filhos biológicos com sobrepeso/obesidade em crianças com puberdade precoce ( $p=0,715$ ). Entre as crianças adotadas 60% apresentavam obesidade/sobrepeso contra 51,6 % em crianças não adotadas (Tabela 6).

Quarenta e oito por cento das crianças com PPC, que eram adotadas, tiveram seus primeiros sinais sexuais secundários aos seis anos ou menos de idade e somente 16% delas tiveram acesso ao atendimento especializado. Entre aquelas que eram filhas biológicas, 61,3% apresentaram os primeiros sinais de puberdade com seis anos ou menos de idade e apenas 27,2% tiveram a sua primeira consulta antes dos 6 anos (Tabela 6).

Com relação ao tempo decorrido até o diagnóstico, observou-se que crianças adotadas receberam atendimento especializado com mais presteza em comparação aos filhos biológicos. O percentual de crianças diagnosticadas no mesmo ano da percepção dos sintomas foi de 36% em crianças adotivas, contra somente 27,4% em crianças que viviam com pais biológicos (Tabela 6).

Verificou-se que crianças adotadas eram procedentes, em sua grande maioria, de famílias de poder aquisitivo elevado (81,8 %), o que não foi observado no grupo de crianças não adotadas, nas quais somente 48,3 % proviam suas famílias com renda mensal acima do parâmetro considerado (Tabela 6), de 4 ou mais salários mínimos ( $p=0,023$ ).

Tabela 6 - Fatores associados à PPC entre filhos adotados e biológicos. Ceará, 1994-2010

	Adotados	Biológicos	Valor de P
	N (%)	N (%)	
<b>Sexo</b>			0,499
Masculino	1(4,0)	8(2,5)	
Feminino	24(96,0)	309(97,5)	
<b>Cor da pele</b>			0,083
Branco	4(19,0)	95(33,9)	
Pardo	15(71,4)	178(63,5)	
Negro	2(9,5)	5(1,8)	
Anarelo	0(0,0)	2(0,7)	
<b>Percentil IMC</b>			0,715
Eutrófico	10(40,0)	152(48,4)	
Sobrepeso	8(32,0)	84(26,8)	
Obeso	7(28,0)	78(24,8)	
<b>Idade no início da puberdade</b>			0,086
5	1(4,0)	91(28,9)	
6	11(44,0)	102(32,4)	
7	12(48,0)	102(32,4)	
8	1(4,0)	19(6,0)	
9	0(0,0)	1(0,3)	
<b>Idade 1ª consulta</b>			0,548
5	0(0,0)	30(9,5)	
6	4(16,0)	56(17,7)	
7	9(36,0)	96(30,4)	
8	9(36,0)	108(34,2)	
9	3(12,0)	26(8,2)	
<b>Tempo para diagnóstico</b>			0,673
0	9(36,0)	86(27,4)	
1	10(40,0)	143(45,5)	
2	4(16,0)	57(18,2)	
3	2(8,0)	15(4,8)	
4 ou +	0(0,0)	13(4,1)	
<b>Renda</b>			0,023
Até 1 salário mínimo	0(0,0)	22(8,4)	
2 salários mínimos	2(9,1)	47(17,9)	
3 salários mínimos	2(9,1)	67(25,5)	
4 salários mínimos ou mais	18(81,8)	127(48,3)	
<b>Escolaridade</b>			0,654
Ensin. Fundamental	5(20,8)	64(23,4)	
Ensin. Fundamental I (1º a 4º)	19(79,2)	202(73,7)	
Ensin. Fundamental II (5º a 8º)	0(0,0)	8(2,9)	
<b>Composição Familiar</b>			0,830
2 membros	1(5,0)	21(8,4)	
3 membros	5(25,0)	67(26,9)	
4 ou mais membros	14(70,0)	161(64,7)	

A análise dos fatores associados ao sobrepeso/obesidade em crianças com PP (Tabela 7), mostrou que das características consideradas, somente dieta da criança mostrou algum nível de significância ( $p=0,064$ ), onde as que tinha sobrepeso/obesidade tenderam a receber uma dieta mais adequada (58,8%), em relação a crianças eutróficas (47,3%).

Tabela 7 – Fatores relacionados à criança em PPC por estado nutricional Ceará, 1994-2010

	Sobrepeso/obeso	Eutróficos	Valor de P
	N (%)	N (%)	
<b>Sexo</b>			0,506
Masculino	6 (3,4)	3 (1,9)	
Feminino	171(96,6)	159(98,1)	
<b>Cor da pele</b>			0,517
Branco	50(32,3)	47(32,9)	
Pardo	101(65,1)	91(63,6)	
Negro	4(2,6)	3(2,1)	
Amarelo	0(0,0)	2(1,4)	
<b>Idade no início da puberdade</b>			0,260
≤5	55(31,3)	37(22,8)	
6	51(29,0)	61(37,7)	
7	60(34,1)	53(32,7)	
8	10(5,7)	10(6,2)	
≥9	0,(0,0)	1(0,6)	
<b>Idade 1 consulta</b>			0,334
≤5	17(9,6)	13(8,0)	
6	36(20,3)	24(14,8)	
7	49(27,7)	56(34,6)	
8	58(32,8)	59(36,4)	
≥9	17(9,6)	10(6,2)	
<b>Tempo para diagnóstico</b>			0,835
0	50(28,4)	45(27,8)	
1	78(44,3)	75(46,3)	
2	30(17,0)	31(19,1)	
3	10(5,7)	6(3,7)	
4 ou +	8(4,5)	5(3,1)	
<b>Escolaridade</b>			0,369
Ens. Fundamental	41(26,3)	28(20,1)	
Ens. Fundamental I (1º a 4º)	110(70,5)	108(77,7)	
Ens. Fundamental II (5º a 8º)	5(3,2)	3(2,2)	
<b>Amamentação</b>			0,600
Foi amamentado	122(76,7)	109(74,1)	
Não foi amamentado	37(23,3)	38(25,9)	
<b>Dieta da criança</b>			0,064
Adequada	90(58,8)	69(47,3)	
Regular	36(23,5)	36(24,7)	
Não adequada	27(17,6)	41(28,1)	

A renda familiar não foi suficiente para fazer a diferença entre as crianças que tinham sobrepeso/obesidade e aqueles em estado eutrófico ( $p=0,291$ ), possivelmente devido ao grande acesso dos alimentos hipercalóricos industrializados, economicamente acessíveis, às diversas classes sociais (Tabela 8).

A menarca precoce materna contribuiu de maneira significativa ( $p= 0,011$ ) no nível de sobrepeso/obesidade com 25% das crianças, filhas de mães que menstruaram com menos de 12 anos, em oposição às crianças eutróficas com 13,3%, o que nos reporta a observação de Correia et al., (2010) de que mulheres da região semi-árida do Brasil que menstruaram abaixo dos 12 anos de idade evoluíram com risco de 59% para obesidade (Tabela 8). Portanto,

aquelas mães, possivelmente acima do peso, devem ter influenciado na subjetividade de suas filhas através de seus hábitos e costumes.

**Tabela 8** Fatores relacionados à família das crianças em PPC por estado nutricional. Ceará, 1994-2010.

	Sobrepeso/obeso N (%)	Eutrófico N (%)	Valor de P
<b>Renda</b>			0,291
Até 1 salário mínimo	11(7,5)	11(8,1)	
2 salários mínimos	25(17,0)	24(17,8)	
3 salários mínimos	37(25,2)	31(23,0)	
4 salários mínimos ou mais	74(50,3)	69(51,1)	
<b>Composição familiar</b>			0,611
2 membros	9(6,8)	13(9,7)	
3 membros	41(30,8)	31(23,1)	
4 ou + membros	83(62,4)	90(67,1)	
<b>Origem da criança</b>			0,418
Biológica	162(91,5)	152(93,8)	
Adotada	15(8,5)	10(6,2)	
<b>Altura do pai</b>			0,425
<1,73	131(80,9)	115(77,2)	
≥1,73	31(19,1)	34(22,8)	
<b>Altura mãe</b>			0,930
<160	126(75,9)	117(75,5)	
≥160	40(24,1)	38(24,5)	
<b>Cosanguinidade dos pais</b>			0,903
Sim	7(4,3)	7(4,6)	
Não	155(95,7)	145(95,4)	
<b>Menarca da mãe</b>			0,011
1-11 anos	39(25,0)	19(13,3)	
12 anos	50(32,1)	41(28,7)	
13 ou + anos	67(42,9)	83(58,0)	

Ao analisar o tempo entre os primeiros sinais de puberdade e a assistência recebida, encontrou-se que das crianças que só tiveram acesso ao serviço especializado no 2º ano, após os primeiros sinais de puberdade, 51,7 % iniciaram seus quadros puberais abaixo dos cinco anos de idade, enquanto que entre os que levaram 1 ano ou menos para o atendimento somente 18,1 % iniciaram o quadro de PPC com menos de 5 anos de idade ( $p < 0,001$ ).

Entre as crianças que foram atendidas no 2º ano após seus pais perceberem os primeiros sinais puberais, 17,8 % eram provenientes de famílias com renda mensal de até 1 salário mínimo; já entre as que foram atendidas dentro do 1º ano após o aparecimento dos sintomas o

percentual foi de somente 4,3 % (p=0,002). Isto caracteriza inadequação ao bom atendimento, com o papel econômico tendo significado importante no acesso ao serviço especializado (Tabela 9).

**Tabela 9 – Fatores relacionados à criança em PPC de acordo como o tempo até o diagnóstico. Ceará, 1994-2010**

	Tempo decorrido até o diagnóstico		Valor de P
	Maior que 1 ano N (%)	Até 1 ano N (%)	
<b>Sexo</b>			0,751
Masculino	2(2,2)	7(2,8)	
Feminino	89(97,8)	241(97,2)	
<b>Cor da pele</b>			0,206
Branco	33(40,2)	65(30,1)	
Pardo	46(56,1)	145(67,1)	
Negro	3(3,7)	4(1,9)	
Amarelo	0(0,0)	2(0,9)	
<b>Idade no início da puberdade</b>			0,001
≤5	47(51,7)	45(18,1)	
6	32(35,2)	81(32,7)	
7	11(12,1)	102(41,1)	
8	0(0,0)	20(8,1)	
≥9	1,(1,1)	0(0,0)	
<b>Amamentação</b>			0,918
Foi amamentado	61(72,6)	170(72,3)	
Não foi amamentado	19(22,6)	56(23,8)	
<b>Dieta da criança</b>			0,641
Adequada	44(56,4)	115(51,8)	
Regular	19(24,4)	53(23,9)	
Não adequada	15(19,2)	54(24,3)	
<b>Estado nutricional</b>			0,533
Eutrófico	42(46,7)	120(48,4)	
Sobrepeso	28(31,1)	63(25,4)	
Obeso	20(22,2)	65(26,2)	
<b>Origem da criança</b>			0,739
Biológico	85(93,4)	229(92,3)	
Adotado	6(6,6)	19(7,7)	
<b>Renda</b>			0,002
Até 1 salário mínimo	13(17,8)	9(4,3)	
2 salários mínimos	6(8,2)	43(20,5)	
3 salários mínimos	22(30,1)	46(21,9)	
4 salários mínimos ou mais	32(43,7)	112(53,5)	

Quanto à evolução dos sinais puberais e o tempo para o atendimento 33,8 % das crianças que foram atendidas no primeiro ano do surgimento da puberdade apresentavam estágio puberal mais incipiente do que os 16,1 % que foram atendidas no segundo ano, bem

como 66,2 % das que já chegaram com quadro puberal mais avançado, foram atendidas no primeiro ano após a percepção da puberdade contra 83,8 % (Tabela 10) daqueles que foram atendidas no segundo ano ( $p=0,048$ ).

**Tabela 10** Evolução dos sinais de PPC relacionados ao tempo decorrido até o diagnóstico. Ceará, 1994-2010

Evolução dos Sinais	Tempo decorrido até o diagnóstico		Valor de P
	Maiores que 1 ano N (%)	Até 1 ano N (%)	
Alterações só das mamas	12 (13,8)	72 (30,8)	
Alterações só dos pelos	2 (2,3)	6 (2,6)	
Alterações só dos testículos	0 (0,0)	1 (0,4)	
Evol. das mamas p/ pelos	42 (48,3)	99 (42,3)	0,048
Evol. dos pelos p/ mamas	21 (24,1)	31 (13,2)	
Evol. dos testículos p/ pelos	5 (5,7)	14 (6,0)	
Evol. dos pelos p/ testículos	5 (5,7)	11 (4,7)	

## 6 DISCUSSÃO

A etiologia da Puberdade Precoce permanece um desafio, tendo em conta que a grande maioria das crianças do sexo feminino, em Puberdade Precoce, permanece com etiologia idiopática (PARTSCH; HEGER; SIPPELL, 2002). Especulamos se haveria influência de fatores diversos como sexo, raça, adoção, obesidade, e ainda se a ação de agentes ambientais estaria fazendo parte na gênese da puberdade precoce.

Muito embora a frequência de crianças do sexo masculino com puberdade precoce seja reconhecidamente baixa, encontramos uma razão entre o sexo feminino e o masculino de 37:1, portanto, bem acima do que é observado na literatura internacional, que é da ordem de 3 a 23:1 (PARTSCH; HEGER; SIPPELL, 2002).

Esta observação nos levou a supor um possível desconhecimento por parte dos pais das crianças, em nossa região, com relação ao momento inicial do ingresso da puberdade para as crianças do sexo masculino, o que poderia implicar em uma menor procura por atendimento para os meninos com puberdade precoce.

Neste sentido é importante ressaltar que, nos meninos, as anomalias neurológicas são responsáveis por dois terços dos casos de PPC, e os tumores do sistema nervoso central representam aproximadamente 50% dos casos (BRUNNER; OTTEN, 1999), indicando a necessidade de rapidez no diagnóstico e tratamento, sob pena destas crianças sofrerem conseqüências, não somente imediatas, como tardias.

Foi observado que 64,1 % das crianças estudadas apresentavam a cor da pele parda e 2,3% negra, proporções compatíveis com as encontradas no censo de 2010 realizado pelo IBGE, na qual 66,1% da população do Estado do Ceará apresentavam cor parda e 2,7% negra, sugerindo não haver em nosso meio relação entre etnia e Puberdade Precoce.

Identificamos em nosso estudo que as crianças com Puberdade Precoce, que haviam sido adotadas, representaram 7,3% da população estudada, uma proporção cinco vezes mais elevada do que a observada no Estado do Ceará, onde levantamentos populacionais, denominados PESMIC's, têm mostrado que somente cerca de 1,5 % das crianças são adotivas (CEARÁ, 2008).

Estudos têm mostrado que meninas adotadas internacionalmente apresentam elevados riscos de desenvolver a puberdade mais cedo do que meninas não adotadas tanto nativas, como estrangeiras que passaram a residir no país. Estudo realizado na Dinamarca com 655 crianças observou que aquelas com adoção internacional eram de 10 a 20 vezes mais propensas a desenvolver Puberdade Precoce em comparação às crianças de procedência dinamarquesa, e que esse risco dependia do país de origem, das condições em que viviam antes de passarem para suas novas famílias, e da idade na qual se dera a adoção (TEILMANN, 2006). Assim, crianças adotadas com mais de dois anos de idade, as taxas de incidência em regiões como a Índia, América do Sul e parte da Ásia variaram de 34,6 a 69,61 enquanto que para crianças adotadas com menos de dois anos de idade as taxas de incidência não passaram de 7,21 a 9,71 (TEILMANN, 2006).

Curioso foi observar, nesse mesmo estudo, que 99% das crianças oriundas da Coreia foram adotadas antes dos dois anos de idade, e apresentaram risco relativo de 0,57, quando comparadas com as de outras regiões. Essa ausência de risco para Puberdade Precoce nas crianças adotadas de origem coreana foi atribuído ao fato de que além do elevado percentual de adoção antes dos dois anos de idade, as crianças que foram encaminhadas para a adoção, receberam preparação psicológica desde o nascimento, para só então serem adotadas, procedimentos que não são observados nos outros países.

Soriano-Guillen et al. (2010) ao analisarem 250 crianças em risco para PPC entre adotados na Espanha e no estrangeiro, bem como entre imigrantes, que viviam na Espanha com seus familiares, verificou que as crianças adotadas eram 25 vezes mais prováveis de desenvolver PPC do que a população da Espanha, com risco relativo de 27,82 entre as crianças adotadas, e 1,55 entre imigrantes, comparadas com a população espanhola. Dessa forma demonstrando que adoção, quer seja nacional ou internacional, é um fator de risco para PPC, visto que a imigração aparentemente não teve influência nesses casos.

Krstevska-Konstantinova et al. (2010) levantaram a hipótese sobre a possível influência de pesticidas ambientais no desenvolvimento da PPC, entre os imigrantes que haviam saído de países em desenvolvimento. No entanto, Teilmann et al. (2006), bem como por Soriano-Guillen et al. (2010) demonstraram não haver maior risco de PPC na população infantil que haviam imigrado para Dinamarca e Espanha respectivamente.

Para conhecer as condições de atendimento voltado para crianças à espera de adoção, em Fortaleza, visitamos os seguintes abrigos que estão cadastrados no Conselho Tutelar da Criança: Casa do Menor, Casa de Apoio Sol Nascente e Lar Santa Mônica (Condomínio Espiritual Uirapuru); Tia Júlia, Casas Abrigo, Casas Betânia, Casa do Menor, Pequeno Nazareno, Vila Feliz, Geração Esperança, Nova Vida e Lar Batista.

Além das dificuldades econômicas para a manutenção de tais abrigos, mantidos em geral por doações de órgãos públicos e privados, de ONGs nacionais e internacionais, percebemos que os profissionais que as assistem, têm preparo variado em qualidade para esse tipo de atendimento. Encontramos situações em que a assistente mais direta das crianças apresentava boas condições nos cuidados a elas prestados e outras em que constatamos um despreparo gritante.

Ressalte-se que as crianças recebidas em tais abrigos são oriundas de famílias desestruturadas, sendo desprovidas muitas vezes de condições financeiras e emocionais de recuperação. Tais crianças trazem marcas de situações de risco social, inscritas não somente ao nível físico, mas também a nível psíquico. Aquelas foram obtidas, tanto na vida familiar, quanto na experiência de abrigadas. Isto significa que há crianças ali à espera de adoção que acumulam duplo sofrimento psicológico, antes de serem adotadas por uma nova família.

Testemunhamos algumas situações que nos chamou à atenção. Em um dos abrigos, que recebe crianças de 0 a 7 anos, identificamos duas delas, em franca puberdade, a espera de atendimento. Já em outro, que recebe crianças vítimas de abuso sexual, segundo informação do seu administrador, uma dessas crianças, que teve puberdade precoce, havia engravidado aos 10 anos de idade. Observamos ainda casos de crianças visivelmente comprometidas em seu desenvolvimento, que apresentam algum tipo de retardamento mental e psicomotor, com indícios de hipo- ou hiperatividade.

Contudo, chamamos atenção para a diferença dos cuidados recebidos pelas crianças abrigadas, em relação às qualidades das “mães sociais” que lhes são destinadas. Encontramos um abrigo, cuidado por uma mulher amorosa e estruturada psicologicamente, onde as crianças apresentavam melhor aspecto físico e psicomotor; já um segundo estava sob a responsabilidade de uma mulher mais jovem e ansiosa, que reclamava o tempo todo de cansaço e acúmulo de trabalho que tinha ali, cujas crianças davam evidências de carências de cuidados, nervosismo e desconforto psicológico.

Situação análoga a que descrevemos acima nós podemos observar no relato de Widdowson (MASON; NARAD, 2005) em que ela seguiu crianças em dois orfanatos alemães dirigidos por duas mulheres diferentes. Uma delas era amável e atenta às necessidades das crianças, enquanto a segunda era dominadora e considerada desagradável. Mesmo com semelhança alimentar, as crianças sob os cuidados da mulher amorosa cresceram melhor que aquelas atendidas pela mulher autoritária. Após seis meses as respectivas assistentes foram transferidas, e a quantidade da alimentação das crianças sob os cuidados da senhora autoritária foi aumentada, e ao mesmo tempo diminuída a quantidade daquelas sob os cuidados da mulher amorosa. Foi observado que as crianças que cresciam bem tiveram uma importante queda na taxa de crescimento, mesmo com maior suporte alimentar, enquanto, as outras cresceram melhor, muito embora com maior restrição alimentar e seu menor crescimento anterior.

Tais situações reforçam a compreensão do quanto situação de abandono e maus tratos interferem tanto a nível físico como emocional, e que a associação entre os casos de Puberdade Precoce em crianças adotadas têm vínculo estreito com as atribuições vividas pela criança, em três momentos distintos: 1) antes da adoção, em situação familiar em desestruturação; 2) na condição de abrigadas, a depender da qualidade dos cuidados recebidos; 3) na sua adaptação a um novo contexto familiar, via adoção. O conjunto dessas experiências acaba por compor uma situação vivencial triplamente impactante, do ponto de vista do seu desenvolvimento biológico, psicológico e social. Nisso residiria supostamente o nexos buscado entre PP e Adoção.

Os achados anteriores sugerem que a adoção, possa estar sendo um elemento causal da PPC, não importando se ela se dá a nível local ou internacional, de maneira que a puberdade precoce das crianças adotadas estaria provavelmente vinculada às questões traumáticas ou emocionais decorrentes do processo de adoção com fortes repercussões na idade de início da puberdade, e não vinculadas à imigração, sob influência dos fatores ambientais dos países de origem.

Em nosso estudo, mais de 50 % das crianças analisadas estavam acima do peso onde 27,1% tinham sobrepeso, e, 25,1% obesidade. Esta frequência elevada, de sobrepeso e obesidade em nosso estudo, muito provavelmente, está relacionada à introdução inadequada de alimentos nos primeiros meses de vida, o que pode levar a um rápido ganho de peso na primeira infância com conseqüentes alterações da homeostase hormonal e favorecimento

dessa ocorrência puberal antecipada (DOS et al., 2002). Características semelhantes ocorreram tanto no estudo PROS (*Pediatric Research in Office Settings*) (KAPLOWITZ, 2008) onde meninas brancas, de 6 a 9 anos, com desenvolvimento mamário, apresentavam desvios padrão do IMC maior do que nas meninas pré-púberes, como no estudo de Bogalusa (Louisiana) (FREEDMAN, 2002), em que havia associação negativa entre a idade da menarca e o IMC, com a incidência da menarca, antes dos 11 anos de idade, 80 % maior para as meninas que estavam no percentil 75 do IMC, comparadas com aquelas que estavam no percentil 25 (AHMED; ONG; DUNGER, 2009).

Existe clara associação entre obesidade infantil, refletido pelo IMC, e o desenvolvimento puberal precoce, tendo em vista a ação da aromatase, enzima produzida pelo tecido adiposo, que faz a conversão de andrógenos em estrógenos, expondo às crianças pré púberes, com sobrepeso e obesidade, a uma maior carga de estrógeno (AHMED; ONG; DUNGER, 2009).

Observamos em nosso estudo que 47 % das crianças não se alimentavam de forma adequada, no que diz respeito à qualidade e quantidade. Aqui, trata-se de hábitos socialmente adquiridos, incorporados pelas crianças e pais, possivelmente influenciados pela massificação da produção e do consumo alimentar, em escala industrial, mediado por sua vez pela publicidade veiculada na grande mídia. Isto sugere o largo consumo de alimentos gordurosos e ricos em carboidratos, com fortes apelos visuais (LIBERATORE JÚNIOR, 2004); além da inatividade física habitual das crianças, como observado no levantamento do IBGE em 2010, em que 58,2 % das crianças de até 9 anos passa mais de 3 horas assistindo televisão. Aqui caberia perguntar se os estímulos visuais provocados por cenas inadequadas de erotização dos programas apresentados na televisão, para essa faixa etária, também estariam influenciando no momento puberal dessas crianças.

Outro fator seria a própria oferta da merenda no horário escolar, com cardápio nem sempre balanceado, tanto na rede privada, em suas cantinas, com vendas de produtos ricos em gordura e carboidratos; como na rede de escolas públicas, dentro da política de merenda escolar, onde são servidos alimentos supostamente mais nutritivos, em função da alegada carência alimentar das crianças de classes populares que as freqüentam. Esses dados devem repercutir no fato de a prevalência total de sobrepeso e obesidade em escolares na cidade de Fortaleza tenha sido de 19,5%, com prevalência de 23,9% entre os escolares da rede privada e 18% entre os da escola pública (CAMPOS; LEITE; ALMEIDA, 2007).

Nesta análise, embora não a tenhamos investigado aqui, não podemos deixar de mencionar os fatores ambientais, que envolvem, por exemplo, a questão dos agrotóxicos presentes em vários itens alimentares, como frutas, hortaliças e legumes (ALVES et al., 2007); e também de hormônios aplicados aos rebanhos, pelos criadores de gado e por granjas. Muito embora, oficialmente, não seja permitida a utilização de hormônios, no período de abate dos animais, é do conhecimento público que essa regra nem sempre seja cumprida em nossa região. Tais aspectos mereceriam investigação à parte, quando se trata do fenômeno da Puberdade Precoce e obesidade.

Considerando que, das crianças analisadas, 74,2 % delas encontravam-se no ensino fundamental I e 23,2 % no ensino infantil (Tabela 2), convém destacar ser este um período em que a criança vivencia o processo de estimulação cognitiva e psicomotora, momento da vida em que recebem os estímulos para inventividade e curiosidade, que são tidos como fundamentais para o processo evolutivo da infância, quando desvelam os mistérios da linguagem e seus códigos. A puberdade precoce ocorrendo nesse período abrevia essa fase, tendo possíveis repercussões no estado psicológico da criança, bem como oferecendo riscos de evoluir para baixa estatura, obesidade e doenças cardiovasculares (SORIANO-GUILLEN et al., 2010).

No que diz respeito aos aspectos sócio-econômicos, os dados referentes à renda familiar das crianças analisadas - que se mostra igual ou inferior a 3 salários mínimos em 49,1 % delas, com 35 % tendo composição familiar de 2-3 pessoas (Tabela 3). Ao vincularmos o baixo poder aquisitivo da população estudada e sua relação com sobrepeso/obesidade, entendemos que o grande acesso aos alimentos industrializados com grande valor calórico, muito embora de baixo valor nutricional, são extremamente acessíveis às diversas classes sociais, havendo aí uma provável correlação.

Do ponto de vista da organização parental e familiar, o caráter familiar da puberdade precoce, já demonstrado em várias situações, esclarece em parte sua etiologia, tendo em vista a forte associação existente entre consangüinidade e puberdade precoce (CARAKUSHANSKY, 2001). Encontramos em nosso estudo que 4,4% dos pais tinham algum nível de consangüinidade (Tabela 4).

O papel da herança familiar tem sido apontado na relação entre a menarca materna e o início precoce da puberdade de suas filhas. Em nosso estudo, vimos que, 19,5 % das mães das crianças estudadas apresentaram menarca entre 4-11 anos de idade e 31 % relataram casos de

puberdade precoce na família (Tabela 4). Esse fato poderia estar dando significado à evolução precoce da puberdade em uma parcela importante dessas crianças, visto a influência dos fatores genéticos no que diz respeito ao tempo do início da puberdade correlacionando a idade da menarca entre mãe e filha (PALMERT; BOEPPLE, 2001).

No que se refere à questão da estatura, a altura dos pais tem influência decisiva na expectativa da altura de seus filhos, sendo, portanto, um indicador importante na avaliação estatural das crianças (SEEVER; IRONS, 2009). Constatamos que quase 80%, tanto do pai, bem como da mãe (Tabela 4), apresentavam estatura abaixo do parâmetro médio populacional, que é de 173 cm para os homens e 160 cm para as mulheres.

O risco para criança com puberdade precoce de evoluir com perda estatural na vida adulta se torna um agravante maior quando seus pais estão abaixo da média estatural populacional, reforçando a necessidade de maior esclarecimento diagnóstico para essas crianças, de maneira que tanto profissionais, que lidam com essa questão, como à população, estejam mais atentos, bem como que haja maior flexibilidade no acesso ao serviço especializado, a fim de que o desfecho desse processo seja mais ameno com relação às repercussões psicológicas, físicas e sociais decorrentes da baixa estatura.

O início da puberdade aos 6 anos ou menos de idade foi de 60,3% das crianças estudadas (Tabela 5). Quanto menor é a faixa etária de início puberal, maiores são os riscos de tumores como causa de puberdade precoce (ROSENFELD; COOE; RADOVICK, 2008).

Tendo em vista o risco que é para elevado percentual de crianças que têm seu início puberal aos seis anos ou menos de idade, o que dizer quando 42,8% dessas crianças só tiveram acesso ao atendimento para investigação e tratamento, quando tinham 8 anos ou mais, e 45,1% já haviam iniciado os primeiros sinais de puberdade, há pelo menos 1 ano e 26,8 % tendo levado de 2 a 4 anos para serem atendidas? (Tabela 5).

Em nossa prática clínica diária tem sido freqüente, quando no primeiro contato com as mães para o atendimento de suas filhas, a queixa de sentirem-se angustiadas, não só com as incertezas decorrentes do amadurecimento puberal precoce de suas filhas, bem como pelo desgaste vivido na espera por assistência, chegando a revelar alívio pelo atendimento alcançado.

Esses sinais chamam atenção, tanto para as possíveis dificuldades da população a ter acesso ao serviço especializado, onde o atendimento seria facilmente esclarecedor para

tomada de decisões, como para possíveis limitações, no que diz respeito ao conhecimento da gravidade que esses casos representam para seus familiares.

Discutiremos a partir deste ponto as características associadas à adoção, em crianças com PPC. Neste sentido 3 características se mostraram diferentes em crianças adotadas com PPC, do que naquelas não adotivas, quais sejam, cor da pele parda ou negra (81%), início da puberdade com 5 anos ou menos de vida (4 %) e renda familiar mais elevada (82 %).

A primeira característica mais comum encontrada entre as crianças com PPC associada à adoção foi à cor da pele. É curioso perguntar se a questão racial estaria influenciando o processo da PPC, quando sabemos que é significativamente importante a frequência das meninas com PPC sem uma etiologia determinada e, em particular, quando em nosso estudo encontramos que 81 % das crianças adotadas e 65,3 % das filhas biológicas ( $p=0,083$ ) apresentavam cor da pele parda ou negra (Tabela 6). No entanto, esse fato pode ter se mostrado importante devido quase 50% da população estudada ser composta de familiares de baixa renda, que é uma característica da população do Estado do Ceará, bem como do Brasil.

A segunda característica diferenciada nas crianças adotadas foi o fato de que somente, 4% delas, apresentaram os primeiros sinais de puberdade com 5 anos ou menos, contra 28,9% das crianças filhas de pais biológicos (Tabela 6). Nesse sentido esses dados sugerem que na população de crianças não adotadas há provavelmente fatores orgânicos envolvidos na gênese da Puberdade Precoce que as leva a apresentar sinais muito precocemente ainda na idade pré-escolar, enquanto no grupo de crianças adotadas provavelmente esses fatores têm menores influência, predominando talvez a presença de distúrbios psicológicos, como desencadeadores da Puberdade Precoce, que podem estar relacionado, inclusive, com o momento em que se deu a adoção, visto que evidências têm mostrado que crianças adotadas antes dos dois anos de idade apresentam menor risco para evolução da Puberdade Precoce do que aquelas adotadas após os 2 anos (TEILMANN, 2006).

Puberdade com início abaixo dos 5 anos indica urgência na assistência, especialmente no que diz respeito às formas orgânicas de PPC associado ao hamartoma hipotalâmico, que tem uma idade média de início mais cedo do que a forma idiopática, podendo contribuir com sérios problemas emocionais e conflitos familiares, dado ao fato que a gravidez em pacientes com PPC tem ocorrido tão cedo quanto em idade de 5 anos (STYNE; GRUMBACH, 2008).

A terceira característica mais comum, identificada entre as crianças adotadas, foi que elas pertenciam aos familiares com poder aquisitivo elevado, ou seja, 81,8 % ( $p=0,023$ ) proviam suas famílias com renda mensal acima do parâmetro considerado de 4 ou mais salários mínimos, o que não se observou no grupo das crianças filhas de pais biológicos, das quais somente 48,3 % viviam com 4 ou mais salários mínimos (Tabela 6).

Quanto ao tempo decorrido dos primeiros sinais de puberdade até o diagnóstico, as crianças adotadas tenderam a receber atendimento especializado com mais presteza em comparação às filhas biológicas. O percentual de crianças diagnosticadas no mesmo ano da percepção dos sintomas foi de 36 % em crianças adotivas, contra somente 27,4 % em crianças que viviam com pais biológicos (Tabela 6). Isto sugere que a adoção se constituiu num fator positivo para a criança em termos de recebimento de cuidados de saúde por parte dos pais. É o que nos fez supor ao considerar o fato de que quem adota possivelmente tenha maior poder aquisitivo e, portanto, maior esclarecimento de maneira a enfrentar os trâmites burocráticos exigidos pela rede pública de saúde, com a determinação necessária que muitas vezes falta aos menos favorecidos. Constitui-se aqui uma grande possibilidade de o poder aquisitivo das famílias tenha sido um fator predisponente ao ato de adoção.

Entre os fatores analisados, aqueles que não estavam associados à adoção, em crianças com PPC, foram os seguintes: obesidade, idade da primeira consulta, escolaridade e número de membros da família (Tabela 6). Com relação à obesidade este achado é importante, pois esta poderia ser apontada como um possível fator de confusão entre a relação da Puberdade Precoce com a adoção. Embora a mudança alimentar, na criança adotada, pode ser entendida como elemento motor da puberdade precoce, partindo do princípio que a criança adotada teria baixo consumo de alimentos protéicos e vegetariano, e que o enriquecimento alimentar, após a adoção, melhora o suporte de proteína, elevando a produção do IGF-1, que por sua vez estimula a maturação folicular ovariana e sua produção estrogênica, bem como a secreção hipotalâmica do GnRH, desencadeando a maturação sexual (Virdis et al., 1998), de fato, em nosso estudo verificamos que tanto crianças adotadas como não adotivas apresentavam o mesmo padrão nutricional.

Entre as crianças adotadas 60% apresentavam obesidade/sobrepeso contra 51,6% das crianças filhas biológicas (Tabela 6). Esses dados sugerem que as crianças adotadas, nesse grupo com PPC não teriam sido influenciadas pela obesidade, esta estaria atuando como fator

de confusão, e indicando, como já foi observado em estudos internacionais, que a adoção se constitui num fator de risco independente para a puberdade precoce.

Analisando os fatores relacionados às crianças com sobrepeso/obesidade, somente a idade da menarca materna foi significativamente importante ( $p=0,011$ ). Não houve associação ao sobrepeso/obesidade nas crianças com PPC no que diz respeito aos seguintes fatores: sexo, cor da pele, idade de início da PP, escolaridade, amamentação, dieta, renda, composição familiar, adoção, estatura e consangüinidade dos pais (Tabelas 8).

Estudos têm mostrado que mulheres que tiveram sua primeira menstruação abaixo dos 12 anos de idade apresentavam elevado risco para sobrepeso e obesidade. Correia et al. (2010) apontam risco em 59 % para sobrepeso e obesidade em mulheres na região semiárida do Brasil que tiveram menarca abaixo dos 12 anos de idade. Outro estudo encontrou que mulheres com idade da menarca abaixo dos 12 anos apresentavam maior IMC, circunferência abdominal e pior níveis de perfil lipídico na vida adulta (LAKSHMAN et al., 2009).

Nos últimos 30 anos, o início da puberdade em meninas se tornou mais cedo, com fortes evidências para o aumento da taxa de obesidade em crianças, nesse mesmo período de tempo (KAPLOWITZ, 2008).

Possivelmente as mães das crianças aqui estudadas eram portadoras de sobrepeso/obesidade, e através de hábitos e costumes, bem como de seus estímulos, possam ter interferido na subjetividade dessas crianças.

Confrontando sobrepeso/obesos com eutróficos, observamos que as crianças com sobrepeso/obesas apresentaram o início mais precoce da puberdade, abaixo dos 5 anos, contra aquelas eutróficas, com percentuais de 31,3 % e 22,8 %, respectivamente (Tabela 7).

A estimativa da Organização Mundial de Saúde (OMS) é que exista mais de 22 milhões de crianças com menos de 5 anos obesas ou em sobrepeso, das quais 17 milhões estão em países desenvolvidos (MARLIN; PIERSON, 2011). Com o aumento da prevalência da obesidade nas últimas décadas, a obesidade infantil alcançou proporções epidêmicas e as crianças passaram a compor parte importante dos dados levantados no mundo (WHITAKER, 2011).

Quantidades aumentadas de tecido adiposo em crianças pré-púberes, particularmente em idades tão precoce quanto 5 anos, poderá aumentar a atividade da enzima aromatase produzida

pelo tecido adiposo, fazendo a conversão de andrógenos em estrógenos, provocando grande exposição dos esteróides sexuais nessa fase da vida (AHMED; ONG; DUNGER, 2009).

A presença prolongada de esteróides sexuais em crianças pré-púberes torna-se um facilitador no despertar do eixo hipotálamo-hipófise-gônadas, à semelhança do que é visto em pacientes portadores de hiperplasia adrenal, porém, como a obesidade favorece a resistência à insulina, esta também pode estar associada integrando o quadro decorrente da obesidade com hiperinsulinemia compensatória, que leva a diminuição da concentração da globulina carreadora dos hormônios sexuais (SHBG), podendo resultar no aumento da biodisponibilidade de esteróide sexuais na circulação (IBÁNEZ et al., 2004).

Curiosamente observamos em nosso estudo que as crianças em sobrepeso/obesidade tenderam a receber uma dieta mais adequada (58,8 %), em relação às crianças eutróficas (47,3 %). No entanto, em se tratando de dados transversais, deve-se considerar que este padrão alimentar é um fator condicionado, e não condicionante, do estado nutricional destas crianças (Tabela 7).

A renda familiar não foi suficiente para fazer a diferença entre as crianças que tinham sobrepeso/obesidade e aquelas em estado eutrófico, possivelmente este fato se deve ao grande acesso dos alimentos hipercalóricos industrializados, economicamente acessíveis, às diversas classes sociais (Tabela 8).

É amplamente compreendido, por exemplo, que a epidemia da obesidade infantil foi causada por mudanças em ambientes infantis, tanto pelo excesso de sedentarismo como por outras causas complementares: a quantidade e o tipo de alimento ingerido, assim como o comportamento individual e coletivo, de maneira que as alterações ambientais podem interferir, inclusive, na expressão gênica (WHITAKER, 2011).

Buscou-se também identificar as características das crianças com PPC que procuraram tardiamente um serviço de atenção especializado, em contraposição às crianças com PPC que foram atendidas com presteza nestes serviços (Tabela 9). As características significativamente associadas a um atendimento tardio em serviço especializado foram: idade do início da puberdade menor do que 5 anos ( $p=0,001$ ) e baixa renda familiar mensal ( $p=0,002$ ).

Ao analisar o tempo entre os primeiros sinais de puberdade e a assistência recebida, encontramos que aquelas crianças que só tiveram acesso ao atendimento especializado no segundo ano, 51,7 % iniciaram seus quadros puberais abaixo dos cinco anos de idade,

enquanto que entre os que levaram menos de 1 ano para o atendimento somente 18,1 % iniciaram o quadro de PPC com menos de 5 anos (Tabela 9).

Atraso na atenção à criança com PPC, e em especial nessa faixa etária, em que os riscos para lesões orgânicas são maiores, caracteriza prejuízo para uma boa evolução do caso, tendo em vista os benefícios quando a assistência se dá em tempo hábil. Os sinais de puberdade mais cedo na vida das crianças dificultam suas relações com seus pais. Essas crianças estão expostas a risco de iniciação sexual mais cedo, abuso sexual, e de apresentar idade óssea acelerada com importante risco de evoluir para baixa estatura na vida adulta (GOLUB et al., 2008). Portanto, o atraso na atenção a essas crianças é fator de risco, que aponta para conseqüências irreparáveis.

Entre as crianças que foram atendidas no segundo ano após seus pais perceberem os primeiros sinais puberais, 17,8 % eram provenientes de famílias com renda mensal de até 1 salário mínimo; já entre as que foram atendidas dentro do 1º ano após o aparecimento dos sintomas o percentual foi de somente 4,3 % ( $p=0,002$ ). Isto caracteriza o fator econômico como sendo de importante significado no acesso ao serviço especializado (Tabela 9).

O quadro evolutivo da puberdade é proporcional ao tempo no qual a criança permanece em puberdade, ou mesmo até o momento em que o bloqueio puberal é realizado. Quando comparamos o estágio puberal entre as crianças que foram atendidas após o primeiro ano do aparecimento dos sinais de puberdade, encontramos que 83,8 % dessas crianças estavam em níveis avançados da puberdade, contra 66,2 % das que foram atendidas dentro do primeiro ano, desde o aparecimento dos sinais (0,048). Isso mostra que a PP quando não tratada na fase inicial, ocorre aceleração do processo, exigindo rapidez nos cuidados, sob pena de maior exposição a conflitos psicológicos, assédio sexual bem como de pior prognóstico para estatura final.

É preciso ressaltar que o serviço de endocrinologia do HUWC da UFC presta atendimento, tanto a crianças, como a adultos, a nível ambulatorial e de enfermagem, e que as atividades desse serviço têm caráter de ensino, pesquisa e assistência, sendo dedicado um único dia na semana para atendimento a Endocrinologia Pediátrica, e os demais dias aos distúrbios da tireóide, neuroendocrinologia e diabetes. Apresenta, portanto, uma grande limitação às solicitações provenientes de todo o estado do Ceará, visto que a assistência não se caracteriza como prioridade única de um hospital-escola, ante os critérios definidores da universidade, que envolvem a tríade ensino, pesquisa e extensão.

Muito embora os pais das crianças em tratamento, no momento da suspensão da medicação em uso, sejam orientados quanto à necessidade de retorno periódico, até que aquelas alcancem a estatura final, na prática, a maioria dessas crianças tende a não retornar ao ambulatório do serviço de endocrinologia para concluirmos o acompanhamento e o registro complementar; especialmente, no que diz respeito à altura final por elas alcançada, após a conclusão do tratamento, de maneira que os prontuários apresentam lacunas quanto ao resultado final do tratamento, que deveriam ser preenchidas, caso cumprissem a recomendação de retorno.

Para os fins de pesquisa deste trabalho, isto significou, por exemplo, que não pudemos avaliar o impacto que o tratamento dado terá trazido para essas crianças, em termos da estatura final atingida. Outra lacuna por nós identificada no registro de acompanhamento médico, diz respeito ao aspecto psicológico, dado que rotineiramente as crianças acometidas de puberdade precoce são tratadas apenas sob o ângulo orgânico, quando sabemos do comprometimento psicológico de que essas crianças são por vezes vítimas, em especial, em se tratando de crianças adotadas.

Os serviços que atendem Puberdade Precoce necessitariam de um apoio psicológico às crianças acometidas dessa doença. Na unidade aqui estudada, esse apoio não é encontrado. Caberia ao médico fazê-lo? Ou trata-se de pensar em equipes multidisciplinares? Famílias e escolas estariam informadas sobre os transtornos advindos da Puberdade Precoce? Caberia às instituições de saúde pública a promoção de campanhas educativas sobre essa doença, que acomete um número cada vez maior de crianças em nossa sociedade? Estas são perguntas que merecem uma reflexão mais vigorosa por parte de nossa política de saúde pública.

Esta investigação nos traz indicações importantes de possíveis fatores associados à Puberdade Precoce que confirmam tendências já observadas pela área. Contudo, em nosso trabalho, a avaliação no que diz respeito à criança adotada com puberdade precoce, nos faz refletir com mais cuidado sobre a afirmação de que a puberdade precoce em crianças adotadas tenha obrigatoriamente sua determinação relacionada com o caráter internacional de adoção. Isto porque não podemos desconsiderar os aspectos emocionais decorrentes do impacto sentido pela criança rejeitada pelos pais ou pela mãe, em particular – até mesmo na fase intra-uterina, quando ocorre gravidez indesejada – e o seu distanciamento do meio social originário, mesmo dentro de um mesmo país ou sociedade. Aspectos psicológicos não deveriam ser

minimizados, inclusive quanto à espera por adoção em asilos e/ou situações sociais de risco, em que a criança sente medo e angústia, por não saber ao certo, que destino lhe será possível.

Esta pesquisa mostra ainda, que, do ponto de vista da saúde pública, muito ainda há de ser feito com relação à identificação em tempo hábil de casos de Puberdade Precoce, a começar pela orientação dessa ocorrência junto às famílias, que levam em média de um a dois anos até obterem atendimento médico; ou se isso ocorre por falta de disponibilidade de atendimento nos serviços especializados da rede pública. Quanto à questão nutricional da população, muito ainda necessita ser feito, sem falar na necessidade de realização de estudos mais detalhados e sistemáticos sobre os fatores ambientais envolvidos na ocorrência da doença aqui focada, conforme já assinalamos.

Trata-se de um universo de cuidados preventivos de saúde pública que pouparia nossas crianças de vivenciar os transtornos advindos da Puberdade Precoce, que além de interromper suas infâncias, as transforma em idas e vindas a consultórios médicos, aplicação de medicamentos e demais cuidados típicos do seu tratamento.

Afinal, como prevenir as crianças desta doença se não for feito um investimento sério e sistemático de investigação sobre os fatores sócio-econômicos, ambientais, nutricionais e emocionais que podem estar a condicioná-la, sem que saibamos de fato como tais fatores interagem para formar essa disposição em certos segmentos da população infantil para a Puberdade Precoce? Esta pergunta precisa ser colocada aqui em aberto, porque respondê-la, requer decisões e encaminhamentos que extrapolam o que já sabemos na área sobre a referida doença e são da alçada dos órgãos de saúde pública.

## CONCLUSÕES

Chegando ao final deste trabalho, convém mostrar de forma resumida os principais achados da nossa investigação.

A pesquisa mostrou que, 7,3 % da população estudada era composta de crianças adotadas, portanto, numa proporção cinco vezes mais elevada do que se observa na população do Estado do Ceará, que é de apenas 1,5 % de adotados. Esse fato aponta a adoção como possível fator de risco para evolução da PPC, não importando, se há nesse processo, um caráter migratório ou imigratório, o que nos leva a crer que a adoção pode estar sendo um elemento motor da PPC, e que a antecipação do momento puberal estaria fortemente vinculada aos traumas decorrentes da adoção, com as inevitáveis repercussões emocionais sobre as crianças que a vivenciam, bem como dependente da idade em que o processo de adoção se deu.

Considerando que mais da metade das crianças com Puberdade Precoce era portadora de sobrepeso/obesidade, convém destacar, além do caráter epidêmico da obesidade, o seu significado específico nos casos de adoção. Isto porque um segundo aspecto que pode corroborar com a perspectiva da adoção como fator de risco para PPC é a constatação de que o excesso de peso, utilizado muito freqüentemente para justificar a Puberdade Precoce em algumas crianças, neste estudo, contudo, não encontramos significância estatística para respaldar essa correlação, ao compararmos crianças com sobrepeso/obesidade, adotadas e não adotadas, o que nos leva a crer que a adoção seria, fator de risco para justificar o desencadear da PPC nessas crianças.

Por volta de 80 % dos pais encontravam-se abaixo do parâmetro médio populacional, no que diz respeito à estatura, o que torna esse agravo muito mais preocupante quando se trata de crianças vítimas de PPC, que evoluem com aceleração da idade óssea, portanto, com fortes repercussões na estatura final, piorando o prognóstico que já se mostra sombrio, bem como gerando frustrações que se agravaria na vida adulta.

Cerca de 83,8 % das crianças atendidas somente após o segundo ano do início da puberdade, mostravam sinais sexuais secundários avançados e causando, supostamente,

constrangimento, tanto para as crianças como para seus pais, expondo as primeiras a conflitos psicológicos e assédio sexual. Além disso, tais sinais dificultam prognóstico para estatura final.

Outro indicador do prejuízo causado pela demora no atendimento foi observar, que crianças filhas de pais com maior poder aquisitivo estavam entre aquelas que foram assistidas em tempo hábil, considerando o momento em que os sinais puberais surgiram, e os cuidados de assistência ocorreram. Esse fato revelou que os privilégios sociais continuam a impedir a realização de preceitos constitucionais de direito à saúde para todos.

Esses sinais revelam possíveis dificuldades enfrentadas pela população de ter acesso aos serviços especializados, expondo crianças vitimadas de PPC, não somente a uma perspectiva de evolução para baixa estatura, mas também, pela idade, abaixo dos 6 anos, em que um importante percentual se encontra em risco de serem portadora de lesão orgânica central, comum a esse distúrbio nessa faixa etária.

Diante do exposto, considerando os múltiplos fatores que envolvem a discussão sobre a ocorrência de Puberdade Precoce, entendemos que há muito ainda o que fazer, no âmbito do atendimento público às crianças acometidas por esse distúrbio, desde a capacidade limitada de atendimento, verificada no Hospital das Clínicas aqui focado, entre 1994 e 2010, à falta de orientação à população quanto à gravidade da Puberdade Precoce e necessidade de pronto encaminhamento ao atendimento médico especializado. Parece que o maior peso dessa questão encontra-se na limitação dos serviços públicos para atender essa demanda crescente de casos, dado inclusive que as crianças de famílias de maior poder aquisitivo são as que receberam melhor atendimento.

O que não foi possível encontrar através desta pesquisa poderá vir a suscitar ainda novos estudos. O que fizemos aqui foi elucidar alguns aspectos que julgamos procedentes para pensarmos a Puberdade Precoce como uma questão médica e social, que, formulada com base em nossa prática clínica, mostrou-se pertinente discutir à luz de uma investigação vinculada ao campo da saúde pública. Além disso, trata-se de uma problemática que exige uma atenção maior das autoridades sanitárias do Ceará e do Brasil, por considerarmos os riscos crescentes da referida disfunção hormonal para a população infantil e sua relação estreita com aspectos psicossociais e ambientais, que devem ser ainda investigados, numa perspectiva de saúde preventiva.

## REFERÊNCIAS

AHMED, M. L.; ONG, K. K.; DUNGER, D. B. Childhood obesity and the timing of puberty. **Trends Endocrinol. Metab**, v.20, n.5, p. 237-242, 2009.

ALMEIDA FILHO, N. Elementos de metodologia epidemiológica. In: ALMEIDA FILHO, N.; ROUQUAYROL, M. Z. **Epidemiologia & saúde**. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 1994. p. 207-213.

ALMEIDA FILHO, N.; ROUQUAYROL, M. Z. Elementos de metodologia epidemiológica. In: \_\_\_\_\_. **Epidemiologia & saúde**. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2003. p. 149-177.

ALVES, C. et al. Exposição ambiental a interferentes endócrinos com atividade estrogênica e sua associação com distúrbios puberais em crianças. **Cad. Saúde Pública**, Rio de Janeiro, v.23, n.5, p. 1005-1014, 2007.

BARBOSA, L. D. M. M. Glossário de epidemiologia & saúde. In: ROUQUAYROL, M. Z.; ALMEIDA FILHO, N. **Epidemiologia & saúde**. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2003. p. 649-690.

BELLUSCI, S. M. **Epidemiologia**. 8. ed. São Paulo: Senac, 2010.

BLACK DA. **The logic of Medicine**. Edinburgh, Oliver & Boyd, 1968.

BLOCH, K. V.; COUTINHO E. S. F. Fundamentos da pesquisa epidemiológica. In: MEDRONHO, R. A. et al. **Epidemiologia**. São Paulo: Atheneu, 2009. p. 173-179.

BRASIL. Lei nº 8.069, de 13 de julho de 1990. Dispõe sobre o Estatuto da Criança e do Adolescente e dá outras providências. Disponível em: <[http://www.planalto.gov.br/ccivil\\_03/Leis/L8069.htm](http://www.planalto.gov.br/ccivil_03/Leis/L8069.htm)>. Acesso em: 08 fev. 2011.

BRASIL. Ministério da Saúde. Portaria nº 111, de 10 de março de 2010. Aprova, na prova do anexo desta portaria, o protocolo clínico e diretrizes terapêuticas – puberdade precoce central. **Diário Oficial [da] República Federativa do Brasil**, Poder Executivo, Brasília, DF, 11 mar. 2010. Seção 1, p. 66. Disponível em: <[http://bvsmis.saude.gov.br/bvs/saudelegis/sas/2010/prt0111\\_10\\_03\\_2010.html](http://bvsmis.saude.gov.br/bvs/saudelegis/sas/2010/prt0111_10_03_2010.html)>. Acesso em: 08 fev. 2011.

BRITO, V. N. et al. Puberdade normal, precoce e atrasada. In: SAAD, M. J. A.; MACIEL, R. M. B.; MENDONÇA, B. B. **Endocrinologia**. São Paulo: Atheneu, 2007. p. 227-263.

BRUNNER, H.G.; OTTEN, B. J. Precocious puberty in boys. **N.Engl. Med.**, v.341, n.23, p. 1763-1765, 1999.

CAMPOS, L. A.; LEITE, A. J. M.; ALMEIDA, P. C. Prevalência de sobrepeso e obesidade no município de Fortaleza, Brasil. **Rev. Bras. Saúde Mater. Infantil**, Recife, v.7, n.2, abr. 2007.

CANGUILHEM, G. **Le Normal et le Pathologique**. Paris, PUF, 1966.

CARAKUSHANSKY, G. **Herança mendeliana**. In: \_\_\_\_\_. Doenças genéticas em pediatria. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2001. cap. 3. p. 39-49.

CAREL, J. C. et al. Precocious puberty and statural growth. **Hum. Reprod. Update**, v.10, n.2, p. 135-147, 2004.

CEARÁ, Secretaria Estadual de Saúde. **Relatório da V Pesquisa sobre Saúde Materno-Infantil do Ceará (PESMIC V)**. Fortaleza, CE 2008.

CHEN, A.; ROGAN, W. J. Isoflavones in soy infant formula: a review of evidence for endocrine and other activity in infants. **Annu. Rev. Nutr.**, v.24, p. 33-54, 2004.

CLAYTON, P. E. et al. Serum leptin through childhood and adolescence. **Clin. Endocrinol.**, v. 46, n. 6, p. 727-733, 1997.

CLEMENT, K. et al. A mutation in the human leptin receptor gene causes obesity and pituitary dysfunction. **Nature**, v.392, n.6674, p. 398-401, 1998.

COLE, P. **The evolving case-control study**. *J Chron Dis*, 32:15-27, 1979.

CORREIA, L. L. et al. Prevalência e determinantes de obesidade e sobrepeso em mulheres em idade reprodutiva residentes na região semiárida do Brasil. **Ciênc. Saúde Coletiva**, Rio de Janeiro, v.16, n.1, p. 133-145, 2010.

CRESSWELL, J. L. et al. Fetal growth, length of gestation, and polycystic ovaries in adult life. **Lancet**, v.350, n.9085, p. 1131-1135, 1997.

DAMSTRA, T. Potential effects of certain persistent organic pollutants and endocrine disrupting chemicals on the health of children. **J. Toxicol. Clin. Toxicol.**, v.40, n.4, p. 457-465, 2002.

DOS, S. S. et al. Prenatal factors, childhood growth trajectories and age at menarche. **Int. J. Epidemiol.**, v.31, n.2, p. 405-412, 2002.

FLETCHER, R. H.; FLETCHER, SW; WAGNER E. **Epidemiologia clínica: elementos essenciais**. 4. ed. Porto Alegre: Artmed, 2006.

\_\_\_\_\_. **Clinical Epidemiology –The Essentials**. Baltimore, Williams & Walkins, 1982.

FOUCAULT, M. **O nascimento da clínica**. 7. ed. Rio de Janeiro: Forense Universitária, 2011.

FREEDMAN, D. S. et al. Relation of age at menarche to race, time period, and anthropometric dimensions: the Bogalusa Heart Study. **Pediatrics**, v.110, p. 43, 2002.

FRISCH, R. E.; REVELLE, R. Height and weight at menarche and a hypothesis of critical body weights and adolescent events. **Science**, v.169, p. 397-399, 1970.

FRONTINI, M. G.; SRINIVASAN, S. R.; BERENSON, G. S. Longitudinal changes in risk variables underlying metabolic syndrome X from childhood to young adulthood in female subjects with a history of early menarche: the Bogalusa Heart Study. **Int. J. Obes. Relat. Metab. Disord.**, v.27, n.11, p. 1398-1404, 2003.

GOLUB, M. S. et al. Public health implications of altered puberty timing. **Pediatrics**, v.121, Suppl. 3, p. S218-S230, 2008.

HALPERIN, D. S.; SIZONENKO, P. C. Prepubertal gynecomastia following topical inunction of estrogen containing ointment. **Helv. Paediatr. Acta**, v.38, n.4, p. 361-366, 1983.

HEGER, S.; SIPPELL, W. G.; PARTSCH, C. J. Gonadotropin-releasing hormone analogue treatment for precocious puberty. Twenty years of experience. **Endocr. Dev.**, v.8, p. 94-125, 2005.

HERMAN-GUIDDENS, M. E. et al. Secondary sexual characteristics and menses in young girls seen in office practice: a study from the Pediatric Research in Office Settings network. **Pediatrics**, v.99, n.4, p. 505-512, 1997.

IBÁÑEZ, L. et al. Insulin sensitization for girls with precocious pubarche and with risk for polycystic ovary syndrome: effects of prepubertal initiation and postpubertal discontinuation of metformin treatment. **J. Clin. Endocrinol. Metab.**, v.89, p. 4331-4337, 2004.

IBGE. Disponível em: <<http://www.ibge.gov.br/estadosat/perfil.php?sigla=ce>>. Acesso em: 08 fev. 2011.

KANASHIRO, L. C.; PERLAMAGNA, L. I.; BARRA, C. Obesidade: conceitos fisiopatológicos e abordagem terapêutica. In: DAMIANI, D. **Endocrinologia na prática pediátrica**. Barueri: Manole, 2008. p. 67-83.

KAPLOWITZ, P. B. Link between body fat and the timing of puberty. **Pediatrics**, v.121 Suppl 3, p. S208-S217, 2008.

KAPLOWITZ, P. B.; OBERFIELD, S. E. Reexamination of the age limit for defining when puberty is precocious in girls in the United States: implications for evaluation and treatment. **Pediatrics**, v.104, p. 936-941, 1999.

KIVIMAKI, M. et al. Association of age at menarche with cardiovascular risk factors, vascular structure, and function in adulthood: the cardiovascular risk in young finns study. **Am. J. Clin. Nutr.**, v.87, n.6, p. 1876-1882, 2008.

KRSTEVSKA-KONSTANTINOVA, M. et al. Sexual precocity after immigration from developing countries to Belgium: evidence of previous exposure to organochlorine pesticides. **Hum. Reprod.**, v.16, n.5, p. 1020-1026, 2001.

LAKSHMAN, R. et al. Early age at menarche associated with cardiovascular disease and mortality. **J. Clin. Endocrinol. Metab.**, v.94, n.12, p. 4953-4960, 2009.

LANDRIGAN, P.; GARG, A.; DROLLER, D. B. Assessing the effects of endocrine disruptors in the National Children's Study. **Environ. Health Perspect.**, v.111, n.13, p. 1678-1682, 2003.

LIBERATORE JÚNIOR, R. R. Obesidade em crianças e adolescentes. In: GUERRA JÚNIOR, G.; CALLIARI, E. P. **Endocrinologia pediátrica**. São Paulo: Atheneu, 2004. cap. 20. p. 161-166.

MARINHO, A. M. C. P. **Contextos e contornos da modernização agrícola em municípios do Baixo Jaguaribe-Ce: o espelho do (des)envolvimento e seus reflexos na saúde, trabalho e ambiente**. 244p. Tese (Doutorado em Saúde Pública) – Universidade de São Paulo, São Paulo, 2010.

MARLIN A.; PIERSON A. Fight childhood obesity to help prevent diabetes. Disponível em: <<http://www.who.int/mediacentre/news/releases/2004/pr81/en/index.html>>. Acesso em: 10 nov. 2011.

MARSHALL, W. A.; TANNER, J. M. Variations in pattern of pubertal changes in girls. **Arch. Dis. Child**, v.44, p. 291-303, 1969.

MARSHALL, W. A.; TANNER, J. M. Variations in the pattern of pubertal changes in boys. **Arch. Dis. Child**, v.45, p. 13-23, 1970.

MASON, P.; NARAD, C. Growth and puberty development in internationally adopted children. **Curr Opin Endocrinol Diabetes**, v. 9, p.26-31, 2002.

MASON, P.; NARAD, C. Long-term growth and puberty concerns in international adoptees. **Pediatr.Clin North Am.**, v.52, n.5, p. 1351-68, vii, 2005.

MENESES, C.; OCAMPOS, D. L.; DE TOLEDO, T. B. Estagiamento de Tanner: um estudo de confiabilidade entre o referido e o observado. **Adolescência e saúde**, v. 5, n. 3, p. 54-56, 2008.

MIDYETT, L. K.; MOORE, W. V.; JACOBSON, J. D. Are pubertal changes in girls before age 8 benign? **Pediatrics**, v.111, n.1, p. 47-51, 2003.

PALMERT, M. R.; BOEPPLE, P. A. Variation in the timing of puberty: clinical spectrum and genetic investigation. **J Clin Endocrinol Metab**, v.86, n.6, p. 2364-2368, 2001.

PARTSCH, C. J.; HEGER, S.; SIPPELL, W. G. Management and outcome of central precocious puberty. **Clin. Endocrinol.**, v. 56, n.2, p. 129-148, 2002.

PROOS, L. A. Anthropometry in adolescence--secular trends, adoption, ethnic and environmental differences. **Horm. Res.**, v.39 Suppl 3, p. 18-24, 1993.

PROOS, L.A.; HOFVANDER, Y.; TUVEMO, T. Menarcheal age and growth pattern of Indian girls adopted in Sweden.I. Menarcheal age. **Acta Paediatr.Scand.**, v.80, n.8-9, p.852-858, 1991.

ROSENFELD, R. L.; COOE, D. W.; RADOVICK, S. R. Puberty and its Disorders in the Female. In: FLETCHER, J. **Pediatric Endocrinology**. Philadelphia: Saunders, 2008. p. 530-609.

ROUQUAYROL, M. Z.; BARRETO, M. Abordagem descritiva em epidemiologia. In: \_\_\_\_\_. **Epidemiologia & saúde**. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2003. p. 83-121.

ROUQUAYROL, M. Z.; GOLDBAUM, M. Epidemiologia, história natural e prevenção de doenças. In: \_\_\_\_\_. **Epidemiologia & saúde**. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2003. p. 17-35.

SCHIMIDT, M. I.; DUNCAN, B. B. Abordagem descritiva em epidemiologia. In: ROUQUAYROL, M. Z.; BARRETO, M. **Epidemiologia & saúde**. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2003. p. 193-227.

SEAVER, L. H.; IRONS, M. ACMG practice guideline: genetic evaluation of short stature. **Genet.Med.**, v.11, n.6, p. 465-470, 2009

SETIAN, N. Puberdade. In: SETIAN, N. **Endocrinologia pediátrica**. São Paulo: Sarvier, 2002. p. 473-564.

SHEA, K. M. Pediatric exposure and potential toxicity of phthalate plasticizers. **Pediatrics**, v.111, n.6, Pt 1, p. 1467-1474, 2003.

SNEDEKER, S. M. Pesticides and breast cancer risk: a review of DDT, DDE, and dieldrin. **Environ. Health Perspect.**, v. 109, Suppl. 1, p. 35-47, 2001.

SORIANO-GUILLEN, L. et al. Central precocious puberty in children living in Spain: incidence, prevalence, and influence of adoption and immigration. **J. Clin. Endocrinol. Metab.**, v. 95, n. 9, p. 4305-4313, 2010.

SOTO, A. M.; CHUNG, K. L.; SONNENSCHNEIN, C. The pesticides endosulfan, toxaphene, and dieldrin have estrogenic effects on human estrogen-sensitive cells. **Environ. Health Perspect.**, v.102, n.4, p. 380-383, 1994.

STROBEL, A. et al. A leptin missense mutation associated with hypogonadism and morbid obesity. **Nat. Genet.**, v.18, n.3, p. 213-215, 1998.

STYNE, D. M.; GRUMBACH, M. M. Puberty: Ontogeny, neuroendocrinology, physiology and disorders. In: KRONENBERG, H. M.; MELMED, S.; POLONSKY, K. S.; LARSEN, P. R. **Williams textbook of endocrinology**. Philadelphia: Saunders, 2008. cap. 24.

TEILMANN, G. et al. Early pituitary-gonadal activation before clinical signs of puberty in 5- to 8-year-old adopted girls: a study of 99 foreign adopted girls and 93 controls. **J. Clin. Endocrinol. Metab.**, v.92, n.7, p. 2538-2544, 2007.

TEILMANN, G. et al. Early puberty in internationally adopted girls: hormonal and clinical markers of puberty in 276 girls examined biannually over two years. **Horm. Res.**, v.72, n.4, p. 236-246, 2009.

TEILMANN, G. et al. Increased risk of precocious puberty in internationally adopted children in Denmark. **Pediatrics**, v.118, n.2, p. e391-e399, 2006.

VIRDIS, R. et al. Precocious puberty in girls adopted from developing countries. **Arch. Dis. Child**, v.78, n.2, p. 152-154, 1998.

WELT, C. K. et al. Recombinant human leptin in women with hypothalamic amenorrhea. **N. Engl. J. Med.**, v.351, n.10, p. 987-997, 2004.

WHITAKER, R.C. The childhood obesity epidemic: lessons for preventing socially determined health conditions. **Arch. Pediatr. Adolesc. Med.**, v.165, n.11, p. 973-975, 2011.

## ANEXOS

## Anexo A

### Classificação do desenvolvimento mamário em meninas (MARSHALL; TANNER, 1969)

M1	Pré-adolescente. Elevação apenas da papila.
M2	Estádio de broto mamário: há elevação da mama e da papila, formando um pequeno broto subareolar, há aumento da aréola.
M3	Aumento maior da mama e da aréola, formando um monte secundário em relação ao restante da mama.
M4	Aumento da mama e com projeção da aréola, formando um monte secundário em relação ao restante da mama.
M5	M5 – Estádio adulto. Projeção apenas da papila devido à recessão de aréola para o contorno da mama.

## Anexo B

### Classificação do desenvolvimento de pelos pubianos em meninas (MARSHALL; TANNER, 1969)

PP-1	Pré adolescente. O velo sobre o púbis não é mais desenvolvido que o da parede abdominal.
PP-2	Crescimento esparso de pelos longos pigmentados lisos ou discretamente curvos principalmente sobre os grandes lábios.
PP-3	Pelos mais grossos, escuros e encaracolados que confluem sobre a junção do púbis
PP-4	O pelo tem a característica do adulto, cobre a área pubiana, mas ainda não totalmente e não há pelos sobre a raiz das coxas.
PP-5	Pelos cobrem todo o púbis, formando um triângulo invertido no padrão feminino clássico e atingindo a face interna das coxas, mas não a linha Alba.

**Anexo C****Classificação do desenvolvimento da genitália masculina (MARSHALL;  
TANNER, 1970)**

<b>G1</b>	Pré-adolescente. Testículo, bolsa e pênis apresentam aspecto infantil.
<b>G2</b>	Os testículos aumentam de volume (comprimento testicular > 2 cm e < 3,2 cm ou volume superior a 3cc) e a pele escrotal muda de textura tornando-se avermelada, fina e pregueada.
<b>G3</b>	Ocorre crescimento do pênis, principalmente em comprimento, mas também em largura. Maior crescimento testicular (> 3 cm e < 4 cm) e da bolsa escrotal.
<b>G4</b>	Maior crescimento do pênis em comprimento e largura, com desenvolvimento da glande. Aumento do testículo (> 4,1 cm e < 4,9 cm) e da bolsa escrotal, que fica mais pigmentada.
<b>G5</b>	Genitália de forma e tamanho de adulto. Comprimento testicular > 5 cm.

**Anexo D****Classificação do desenvolvimento de pelos pubianos em meninos (MARSHALL;  
TANNER, 1970)**

PP-1	Pré-adolescente. O velo sobre o púbis não é mais desenvolvido que o da parede abdominal.
PP-2	Crescimento esparso de pêlos longos, levemente pigmentados, lisos ou discretamente curvos, principalmente na base do pênis
PP-3	Pêlos mais grossos, escuros e encaracolados que confluem sobre a sínfise do púbis
PP-4	O pêlo tem a característica do adulto, cobre área pubiana
PP-5	Pêlos com características e quantidades do homem adulto, formando um triângulo, invertido, atingem a face interna das coxas

## Anexo E

### Classificação da Puberdade Precoce

Puberdade Precoce Dependente de Gonadotrofinas (PPDG)
Puberdade Precoce Independente de gonadotrofina (PPIG)
Variantes do desenvolvimento puberal normal <ul style="list-style-type: none"><li>▪ Telarca precoce isolada</li><li>▪ Pubarca precoce isolada</li><li>▪ Menarca precoce isolada</li></ul>

## Anexo F

### Desenvolvimento Puberal - 1

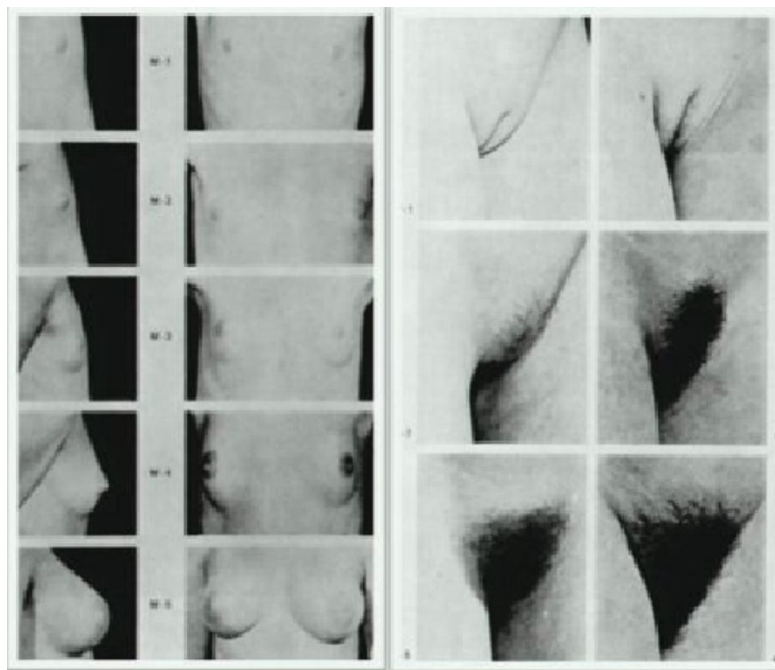


Fig. 1- Estágios puberais no sexo feminino (mamas e pelos pubianos) segundo os critérios de Marshall e Tanner (1969).

## Anexo G

### Desenvolvimento Puberal - 2



Testículos intra-púberes

Diâmetro > 2,5 cm

Volume > 4 mL

Fig.2 - Estágios puberais no sexo masculino (volume testicular e pelos pubianos) segundo os critérios de Marshall e Tanner (1970).

## Anexo H

### Termo de Consentimento Informado



UNIVERSIDADE FEDERAL DO CEARÁ  
FACULDADE DE MEDICINA  
HOSPITAL UNIVERSITÁRIO WALTER CANTÍDIO  
SERVIÇO DE ENDOCRINOLOGIA E DIABETES

#### Termo de Consentimento Informado Análogo de GnRH

Eu,....., abaixo identificado (a) e firmado (a), declaro ter sido informado (a) claramente sobre todas as indicações e contra-indicações, principais efeitos colaterais e riscos relacionados ao uso do análogo de GnRH para bloqueio da puberdade precoce ou acelerada.

Estou ciente de que este medicamento tem suas normas de controle, como o comparecimento, nos dias aprazados, para a aplicação injetável pela enfermeira responsável, e avaliação médica trimestral, bem como realização de exames dentro do protocolo clínico e de pesquisas médicas.

Os termos médicos foram explicados e todas as minhas dúvidas foram esclarecidas pelo médico .....

Expresso também minha concordância e espontânea vontade em submeter me ao referido tratamento/protocolo de pesquisas, assumindo a responsabilidade e os riscos por eventuais efeitos indesejáveis decorrentes.

Assim, declaro que fui claramente informado(a) que o medicamento pode trazer os seguintes benefícios: retardar a puberdade para idade apropriada de início dos caracteres sexuais, corrigindo assim perda possível de estatura pelo avanço de idade óssea, colocando o (a) paciente na curva de crescimento familiar. O atraso da menarca pode evitar alterações psicológicas.

Fui claramente informado (a) que o medicamento é considerado seguro, eficaz e reversível mas pode trazer os seguintes efeitos colaterais como, alergia, induração no local de aplicação, ganho de peso, cefaléia, febre, dores generalizadas, acne, seborréia, vaginite, síncope, nervosismo, sonolência, labilidade emocional, epistaxe, alopecia, estrias na pele, incontinência urinária, alterações metabólicas e alterações psicológicas decorrentes do uso mensal de medicação injetável.

Estou ciente de que posso desistir do tratamento ou recusar a participação em pesquisas com o análogo de GnRH a qualquer momento, sem que este fato implique qualquer forma de constrangimento entre mim e o médico responsável pelo atendimento, que se dispõe a continuar me acompanhando em quaisquer circunstâncias.

Autorizo o Ministério da Saúde, as secretarias de Saúde e o Hospital Universitário Walter Cantídio da Universidade Federal do Ceará a fazer uso de informações relativas ao meu tratamento, como apresentações em congressos e publicações científicas, desde que assegurado o anonimato.

Declaro ter compreendido e concordado com todos os termos deste Consentimento Informado.

Assim, o faço por livre e espontânea vontade e por decisão conjunta, minha e do médico assistente.

## Anexo I

### Ficha de coleta de dados



UNIVERSIDADE FEDERAL DO CEARÁ  
FACULDADE DE MEDICINA  
HOSPITAL UNIVERSITÁRIO WALTER CANTÍDIO  
SERVIÇO DE ENDOCRINOLOGIA E DIABETES  
AMBULATÓRIO DE NEUROENDOCRINOLOGIA

#### PUBERDADE PRECOCE –Diretrizes Clínicas –Ficha de coleta de dados

##### I-Dados Pessoais

- 1.1-nome: \_\_\_\_\_ DN: \_\_\_\_\_  
 1.2-Prontuário: \_\_\_\_\_  
 1.3-Data 1ª consulta: \_\_\_\_\_  
 1.4-Sexo:(1)Feminino (2)Masculino \_\_\_\_\_  
 1.5-Cor:(1)Branca (2)Parda (3)Amarelo (4)Negro (5)Índio \_\_\_\_\_  
 1.6-Idade (meses): \_\_\_\_\_  
 1.7-Grau de Instrução: (1)Ensino Infantil (2)Ensino Fundamental I (1ª a 4ªS)  
 (3)Ensino Fundamental II (5ª a 8ª) \_\_\_\_\_  
 1.8-Composição familiar: \_\_\_\_\_  
 1.9-Renda familiar: (1)<1SM (2)1SM (3)1-2SM (4)2-4SM  
 (5)4-6SM (6)6-8SM (7)8-10SM (8)>10SM \_\_\_\_\_  
 1.10-Tipo de escola: (1)Pública (2)Privada \_\_\_\_\_

##### II- HDA

- 2.1-Início Puberal:  
 (1) 1ºMamas (2) 1ºPelos pubianos (3) 1ºPelos axilares (4) 1ºAumento pênis  
 (5) 1ºAumento Testículo(6)Mama e Pelos ao mesmo tempo(7)Testículo e Pelos ao  
 mesmo tempo(8) 1º odor axilar (9) Odor axilar e pelos axilares \_\_\_\_\_  
 2.2- Data de início (meses): \_\_\_\_\_  
 2.3- Menarca (1)Sim (2)Não /Data: \_\_\_\_\_ / \_\_\_\_\_  
 2.4-Evolução  
 (1)Só Mamas (2)Só Pelos (3)Só testículo (4)M→P (5)P→M  
 (6)T→P (7)P→T \_\_\_\_\_  
 2.5-Tempo de Evolução de um estágio para o outro  
 (1)<6meses (2)>6meses \_\_\_\_\_  
 2.6-Ginecomastia (1)Sim (2)Não \_\_\_\_\_

##### III-Antecedentes

- 3.1-Intercorrências na gestação (1)Sim (2)Não (3)Não referido \_\_\_\_\_  
 3.2-Amamentação (1)Sim (2)Não (3)Não referido \_\_\_\_\_  
 3.3-Dieta(paciente) (1)Ruim (2)Regular (3)Boa \_\_\_\_\_  
 3.4-Uso de Medicação(paciente):  
 (1)Anovulatório (2)Anticonvulsivantes 3)Glicocorticóides  
 (4)Outros (5)não \_\_\_\_\_

##### IV-Antecedentes familiares

- 4.1-Filho(a) biológico(a) (1)Sim (2)Não \_\_\_\_\_  
 4.2-Altura pai (cm) \_\_\_\_\_  
 4.3-Altura mãe(cm) \_\_\_\_\_  
 4.4-Número de irmãos/relação \_\_\_\_\_ / \_\_\_\_\_  
 4.5-Consaguineidade pais (1)Sim (2)Não \_\_\_\_\_  
 4.6-Menarca da mãe (anos) \_\_\_\_\_  
 4.7-História familiar de PP:(1)Familiarespaternos(2)Familiaresmaternos (3)não \_\_\_\_\_  
 4.8- Estatura Alvo(cm) \_\_\_\_\_

**V-IOA**

- 5.1-Cefaléia (1)Sim (2)Não.....  
 5.2-Alteração visual (1)Sim (2)Não.....  
 5.3-Aumento velocidade de crescimento (1)Sim (2)Não.....  
 5.4-Mudança de comportamento (1)Sim (2)Não.....

**VI-Exame Físico (1ª consulta→início do tratamento)**

- 6.1-Peso (Kg)..... →  
 6.2-Estatura (cm)..... →  
 6.3-DP..... →  
 6.4-IPE..... →  
 6.5-Tanner  
     6.5.1-Mamas (1)M1 (2)M2 (3)M3 (4)M4 (5)M5 ..... →  
     6.5.2Pelos (1)P1 (2)P2 (3)P3 (4)P4 (5)P5..... →  
     6.5.3-Testículos (1)G1 (2)G2 (3)G3 (4)G4 (5)G5..... →  
 6.6-Distribuição de pelos (1)Ginecóide (2)Andróide.....  
 6.7-Pelos axilares (1)Sim (2)Não..... →  
 6.8-Clitorismia (1)Sim (2)Não..... →  
 6.9-Balley & Pinneau inicial..... →  
 6.10-Alteração ex. Tireóide (1)Sim (2)Não..... →

**VII-Exames complementares (os mais próximos do início do tratamento):**

- 7.1- Idade Óssea- Data..... / /  
 7.2- Us pélvica: Data..... / /  
     7.2.1-Volume útero(cm³) .....  
     7.2.2-Vol. OD(cm³).....  
     7.2.3-Vol OE (cm³).....  
     7.2.4-Folículos ovarianos:(1)<10mm (2)>10mm (3)Não.....  
     7.2.5-Eco endometrial (1)Sim (2)Não.....  
 7.3-Curva de LH e FSH com LH-RH. Data..... / /  
     7.3.1-LH basal.....  
     7.3.2-LH pico.....  
     7.3.3-FSH basal.....  
     7.3.4-FSH pico.....  
     7.3.5-Método.....  
 7.4- Hormônios tireoidianos Data..... / /  
     7.4.1-T4 livre: resultado/valor de referência/método.....  
     7.4.2- TSH: resultado/valor de referência/método.....  
 7.5- Curva com cortrosina: (1) positiva (17OH>10)(2) negativa.....  
 7.6- Imagem: (1) TC hipófise (2) RNM hipófise (3) TC SR  
     7.6.1- Resultado/data.....  
 .....  
 .....  
 .....  
 7.7- Estradiol: resultado/método.....  
 7.8- Testosterona: resultado/método.....  
 7.9- Eletroencefalograma: (1) anormal (2)normal (3)não realizado.....

**VIII-Tratamento**

- 8.1-Data de início.....  
 8.2-Idade (meses).....  
 8.3-Medicação utilizada.....

- 8.4-LH (1)Hora (2)2 horas.....
- 8.4.1-Após 1ªdose.....
- 8.4.2-Após 6ª dose.....
- 8.4.3- Após dose.....
- 8.5-FSH
- 8.5.1-Após 1ªdose.....
- 8.5.2-Após 6ª dose.....
- 8.5.3- Após dose.....
- Método.....
- 8.6-STV após início medicação (1)Sim (2)Não.....
- 8.7-Mudança intervalo de aplicação do A-GnRH (1)Sim (2)Não.....
- 8.7.1-Qual a data?.....

#### IX Evolução durante o tratamento (avaliação após 6 meses)

- 9.1-Tanner
- 9.1.1-Mamas: (1) Estacionaram (2) Regrediram (3) Aumentaram.....
- 9.1.2- Pelos: (1) Estacionaram (2) Regrediram (3) Aumentaram.....
- 9.1.3-Testículos: (1) Estacionaram (2) Regrediram (3) Aumentaram.....
- 9.2-Idade óssea (meses) a mais próxima/Data..... / /
- 9.3-Ultra-sonografia pélvica - Data..... / /
- 9.3.1-Volume útero(cm<sup>3</sup>).....
- 9.3.2-Vol. OD(cm<sup>3</sup>).....
- 9.3.3-Vol OE (cm<sup>3</sup>).....
- 9.3.4-Foliculos ovarianos:(1)<10mm (2)>10mm (3)Não.....
- 9.3.5-Eco endometrial (1)Sim (2)Não.....
- 9.3.6-Relação corpo/colo (1)≥ 1 (2)< 1.....
- 9.4- Velocidade de Crescimento (cm/6meses).....

#### X-Suspensão de tratamento.

- 10.1-Data de suspensão..... / /
- 10.2-Idade (meses).....
- 10.3- Tanner
- 10.3.1-Mamas(1)M1 (2)M2 (3)M3 (4)M4 (5)M5.....
- 10.3.2-Pelos (1)P1 (2)P2 (3)P3 (4)P4 (5)P5.....
- 10.3.3-Testículos(1)G1 (2)G2 (3)G3 (4)G4(5)G5.....
- 10.4-Idade óssea (meses).....
- 10.5-Idade cronológica (meses).....
- 10.6-Motivo da suspensão.....
- 10.7-Tempo(meses) após a suspensão do trat. que ocorreu a menarca.....
- 10.8-Velocidade de crescimento 1º ano de trat/ 1º ano de suspensão de tratamento(cm)..... /
- 10.9-Balley & Pinneau.....
- 10.10-Estatura final (Veloc. Cresc. <1cm/ano).....

#### XI- Diagnóstico

- 11.1-.....
- 11.2-.....
- 11.3-.....

## Anexo J

### Projeto de Pesquisa - Aprovação

HUWC/UFC Comitê de Ética em Pesquisa Cód CEP- 027.03.11
---



**UNIVERSIDADE FEDERAL DO CEARÁ**  
**HOSPITAL UNIVERSITÁRIO WALTER CANTÍDIO**  
**COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA**

Rua Capitão Francisco Pedro, 1290 – Rodolfo Teófilo – 60.430-370 – Fortaleza-CE  
 FONE: (85) 3366-8589 / 3366-8613 E-MAIL: [cephuwc@huwc.ufc.br](mailto:cephuwc@huwc.ufc.br)

Protocolo nº:027.03.11

Pesquisador(a) Responsável: Celso Junior Wanderley Cavalcante

Departamento / Serviço: Ambulatório de Endocrinologia do HUWC

Título do Projeto: “Puberdade Precoce Central em crianças atendidas no Serviço de Endocrinologia do HUWC em Fortaleza: fatores de risco e perspectivas em Saúde Pública.”

O Comitê de Ética em Pesquisa do Hospital Universitário Walter Cantídio analisou na reunião do dia 11/04/11, o projeto de pesquisa supracitado e baseando-se nas normas que regulamentam a pesquisa em seres humanos, do Conselho Nacional de Saúde (Resoluções CNS 196/96, 251/97, 292/99, 303/00, 304/00, 347/05, 346/05), resolveu classificá-lo como: **APROVADO**.

Salientamos a necessidade de apresentação de relatório ao CEP-HUWC da pesquisa dentro de 12 meses (data prevista: 11/04/11).

Fortaleza, 13 de abril de 2011.

*Maria de Fátima de Souza*

Dra. Maria de Fátima de Souza  
 Coordenadora do CEP - HUWC