



Data de Submissão: 09/11/2024
Data de Aprovação: 28/02/2025

ARTIGO ORIGINAL

A relação entre puberdade precoce e a pandemia da COVID-19

The relationship between precocious puberty and the COVID-19 pandemic

Rafaela Silva Cintra¹, Marcelo Pinho Bittar¹, Paula Cristina Gomes¹

Palavras-chave:

Pediatria,
Puberdade precoce,
SARS-CoV-2.

Resumo

A puberdade precoce é um fenômeno que ocorre quando os caracteres sexuais secundários aparecem antes dos oito anos nas meninas e antes dos nove anos nos meninos. O diagnóstico é feito após observar o aparecimento de sinais puberais e realizar exames complementares para confirmar o tipo de puberdade precoce. O tratamento da puberdade precoce central é feito com análogos de GnRH, visando bloquear a evolução puberal. Foram analisados os dados fornecidos pelo Departamento Regional de Saúde (DRS) antes e durante a pandemia de COVID-19, e foi possível observar um aumento nos casos de puberdade precoce, indicando uma possível relação entre a pandemia da COVID-19 e o aumento de casos. Fatores como estresse, alterações na rotina diária e exposição ao vírus podem ter influenciado o início da puberdade. Estudos mostram que outros aspectos, como nutrição, exposição a produtos químicos e uso de dispositivos eletrônicos, também podem contribuir para o início precoce da puberdade. Em outros países também foi encontrado um aumento na incidência de puberdade precoce durante a pandemia. Todos esses fatores ressaltam a importância de continuar estudando e monitorando a incidência de puberdade precoce e seu impacto em diferentes populações.

Keywords:

Pediatrics,
Puberty,
precocious,
SARS-CoV-2.

Abstract

Precocious puberty is a phenomenon that occurs when secondary sexual characteristics appear before the age of eight in girls and before the age of nine in boys. The diagnosis is made after observing the appearance of pubertal signs and carrying out additional tests to confirm the type of precocious puberty. The treatment of central precocious puberty is done with GnRH analogues, aiming to block pubertal progression. Data provided by the Regional Department of Health (DRS) before and during the COVID-19 pandemic were analyzed, and it was possible to observe an increase in cases of precocious puberty, indicating a possible relationship between the COVID-19 pandemic and the increase in cases. Factors such as stress, changes in daily routine and exposure to the virus may have influenced the onset of puberty. Studies show that other aspects, such as nutrition, exposure to chemicals and use of electronic devices, can also contribute to the early onset of puberty. In other countries, an increase in the incidence of precocious puberty was also found during the pandemic. All of these factors highlight the importance of continuing to study and monitor the incidence of precocious puberty and its impact on different populations.

¹ Centro Universitário Municipal de Franca - Franca - São Paulo - Brasil.

Endereço para correspondência:

Rafaela Silva Cintra.

Centro Universitário Municipal de Franca. Av. Alonso Y Alonso, 2400, São José, Franca, SP, Brasil. CEP: 14401-426. E-mail: rafaelacintra04@hotmail.com



INTRODUÇÃO

A puberdade é um processo de maturação biológica que leva ao aparecimento de caracteres sexuais secundários, aceleração da velocidade de crescimento e aquisição de capacidade reprodutiva. Quando os caracteres sexuais secundários surgem antes dos oito anos em meninas e antes dos nove anos em meninos, ocorre a puberdade precoce¹.

A suspeita clínica da puberdade precoce é feita quando ocorre o aparecimento da telarca — desenvolvimento do tecido glandular mamário — antes dos 8 anos nas meninas e o aumento de volume testicular (testículos maiores ou iguais a 4 mL) antes dos 9 anos nos meninos².

O início da puberdade pode ser afetado por fatores genéticos, ambientais, nutricionais e socioeconômicos. Há uma maior prevalência de puberdade precoce nas meninas. Uma revisão demonstrou que em 104 crianças analisadas, 87% delas eram do sexo feminino. Existem dois tipos principais de puberdade precoce, a puberdade precoce central (PPC) que é a mais comum e está associada à ativação precoce do “gonadostato” com secreção de hormônio liberador de gonadotrofinas (GnRH) no hipotálamo, seguida pela secreção das gonadotrofinas hipofisárias, hormônio luteinizante (LH) e de hormônio folículo-estimulante (FSH). Em pacientes do sexo feminino, a PPC comumente é de etiologia idiopática. Outras etiologias são: mutações genéticas e malformações do sistema nervoso central (SNC) como hamartomas e outros tumores. Existe também a puberdade precoce periférica (PPP), quando a estimulação gonadal não é proveniente do eixo hipotálamo-hipófise. Podem levar à puberdade precoce periférica: tumores adrenais, tumores ovarianos, tumores testiculares, síndrome de McCune-Albright e testotoxicose. Em alguns casos de PPP, a exposição a esteroides sexuais pode amadurecer o eixo hipotálamo-hipófise-gonadal (HHG) e levar a uma puberdade precoce central³.

O diagnóstico de puberdade precoce é clínico. Após a suspeita clínica, exames complementares auxiliam a verificar se a puberdade precoce é central ou periférica. São realizadas dosagens de gonadotrofinas, avaliação da maturação óssea e, nas meninas, também é feito o ultrassom pélvico. Uma dosagem de LH maior que 0,3 UI/L por eletroquimioluminescência (ICMA) confirma o diagnóstico de puberdade precoce central².

Em alguns casos, quando a dosagem basal de LH não é confirmatória, mas existe a suspeita de puberdade precoce central, pode ser necessária a realização do teste do GnRH. Aplica-se um análogo GnRH, como a triptorrelina ou a leuprorelina, e faz a dosagem de LH após 1 a 2 horas. O teste é considerado positivo quando o valor encontrado é maior que 5,0 UI/L por eletroquimioluminescência (ICMA)².

Além disso, exames de imagem são importantes na avaliação de pacientes com suspeita de puberdade precoce central. Ao encontrarmos, na radiografia de mãos e punhos, uma idade óssea com 1 a 2 desvios-padrão acima da idade cronológica, e, na ultrassonografia pélvica, um volume uterino maior que 3 cm³, favorece o diagnóstico de puberdade preco-

ce em meninas. No caso dos meninos, o exame do testículo substitui o ultrassom pélvico. A ressonância magnética de sistema nervoso central (SNC), para verificar se existem lesões tumorais ou malformações de SNC, deve ser realizada quando diagnóstico clínico e laboratorial confirmarem puberdade precoce central².

O tratamento é feito com análogos de GnRH, com o objetivo de impedir a evolução puberal, diminuir a velocidade de crescimento e a progressão acelerada da idade óssea. O tempo de tratamento será aquele adequado até a idade cronológica normal para o desenvolvimento da puberdade, considerando idade óssea, idade estatural, previsão de estatura final e aspectos psicossociais².

Um estudo demonstrou que os casos de puberdade precoce central aumentaram aproximadamente três vezes durante o período da pandemia de COVID-19. A puberdade precoce pode afetar diretamente a estatura adulta, pode trazer problemas psicológicos e aumentar o risco de eventos cardiovasculares, câncer de mama e outros⁴.

As fases críticas do desenvolvimento humano, incluindo a vida fetal e neonatal, e o início da puberdade, são caracterizadas pela capacidade de responder a fatores nutricionais e ambientais pela programação epigenética. Alguns fatores de risco para o início da puberdade precoce incluem ser um feto pequeno para idade gestacional, obesidade materna e hiperglicemia materna durante a gravidez. Essas associações foram encontradas em meninas, mas não foram encontradas em meninos^{4,5}.

Estudos sugerem que a infecção pelo SARS-CoV-2, vírus que causa COVID-19, tem efeito direto no início da puberdade. O vírus atinge o SNC pelo bulbo olfatório e foi evidenciado que o nervo olfatório possui a mesma origem embrionária que os neurônios responsáveis pela produção do hormônio liberador de gonadotrofina (GnRH) no hipotálamo, o que, possivelmente, pode ter contribuído para o aumento dos casos de puberdade precoce. Foi observado, em estudos de ressonância magnética em meninas, uma forte correlação entre aumento do bulbo olfatório e a puberdade precoce. Além disso, o bulbo olfatório também contém neurônios GABAérgicos envolvidos no controle no início da puberdade⁶.

O Sars-CoV-2 também pode ativar os receptores N-Metil-D-aspartato (NMDA) e estudos antigos em animais experimentais evidenciaram que a ativação desses receptores hipotalâmicos pode promover a secreção pulsátil de GnRH e o início da puberdade⁷.

A pesquisa do número de casos de puberdade precoce central entre 2018 e 2023 foi realizada através da análise de dados de dispensação dos medicamentos Leuprorelina e Triptorrelina (tabela 1).

O Acetato de Leuprorelina e a Triptorrelina são agonistas do hormônio liberador das gonadotropinas (GnRH). Eles atuam nos receptores de GnRH na glândula pituitária, causando supressão da secreção do hormônio luteinizante (LH) após uma curta fase estimulatória inicial^{8,9}.

Tabela 1. O uso de medicamentos para puberdade precoce no período de 2018 a 2023.

	Leuprorrelina 3,75 mg	Leuprorrelina 11,25 mg	Triptorrelina 3,75 mg	Triptorrelina 11,25 mg
2018	20.55 unidades	73.97 unidades	0.00 unidades	00.00 unidades
2019	22.62 unidades	71.27 unidades	0.00 unidades	0.00 unidades
2020	32.72 unidades	71.27 unidades	1.15 unidades	1.23 unidades
2021	22.49 unidades	162.41 unidades	3.21 unidades	12.09 unidades
2022	27.49 unidades	74.50 unidades	11.38 unidades	97.55 unidades
2023	28.47 unidades	36.69 unidades	5.60 unidades	127.54 unidades

OBJETIVOS

Este relatório visa analisar se houve um aumento na prescrição dos medicamentos Leuprorrelina e Triptorrelina para inferir se houve aumento nos casos de puberdade precoce durante o confinamento devido à pandemia de COVID-19.

MÉTODOS

Trata-se de um estudo transversal retrospectivo, avaliando a dispensação de medicamentos para tratamento de puberdade precoce central, entre o período de 2018 e 2023.

Os dados foram coletados através do acervo da Secretaria Estadual de Saúde no Departamento Regional de Saúde (DRS) na região do interior do estado de São Paulo. Dessa maneira, não houve o encaminhamento para o Comitê de Ética em Pesquisa (CEP), conforme está justificado na Lei de Arquivos Públicos (Lei 8.159/91), que estabelece a política nacional de arquivos públicos, com a consulta dos dados através de pessoas físicas ou jurídicas, desde que dentro das circunstâncias previstas no texto legal.

A dose efetiva de cada medicamento foi calculada com base na apresentação dos medicamentos e no período de efeito e foi realizada análise da prescrição antes e durante a pandemia da COVID-19.

Os critérios de elegibilidade para seleção do grupo foram: uso de análogos GnRH Leuprorrelina ou Triptorrelina, medicamentos oferecidos pela Secretaria Estadual de Saúde no Departamento Regional de Saúde (DRS) na região do interior do estado de São Paulo. Pacientes que usaram os análogos GnRH para outras finalidades não foram incluídos no estudo.

A dose efetiva anual para cada medicamento foi calculada por dose diária conforme segue:

- **Leuprorrelina 3,75 mg:** Dose efetiva anual = Número de unidades $\times \frac{30}{365}$
- **Leuprorrelina 11,25 mg:** Dose efetiva anual = Número de unidades $\times \frac{90}{365}$
- **Triptorrelina 3,75 mg:** Dose efetiva anual = Número de unidades $\times \frac{30}{365}$
- **Triptorrelina 11,25 mg:** Dose efetiva anual = Número de unidades $\times \frac{90}{365}$

RESULTADOS

De acordo com os dados coletados na DRS da Secretaria de Estado da Saúde, região do interior do estado de São Paulo foi possível coletar os seguintes dados em relação à dose efetiva anual para os medicamentos:

O gráfico 1 mostra a dose efetiva anual dos medicamentos ao longo dos anos. Nele é possível ver que houve um aumento muito significativo da prescrição dos medicamentos, o que permite inferir um aumento nos casos de puberdade precoce. Vários fatores podem ter influenciado esse desfecho, como: alimentação inadequada, o uso excessivo de dispositivos eletrônicos e estresse¹⁰.

No período pré-pandemia (2018-2019), o consumo de análogos GnRH se mantinha relativamente estável. Já no período de pandemia (2020-2023), foi evidenciado um aumento notável dos medicamentos, sugerindo um aumento nos casos de puberdade precoce ou mudanças nas práticas de prescrição durante e após o confinamento.

A COVID-19 fez com que houvesse a necessidade súbita de mudanças no comportamento social e isolamento domiciliar. Nesse período, a rotina das crianças sofreu inúmeras mudanças com significativa carga de estresse emocional. A pandemia também exerceu impacto no desenvolvimento da obesidade, devido ao sedentarismo e a alterações na rotina alimentar. Todos esses fatores podem ter contribuído para o aumento da puberdade precoce como observado no gráfico acima¹¹.

DISCUSSÃO

Os dados analisados sugerem que houve um aumento de tratamentos de puberdade precoce durante e após o confinamento. Vários estudos nacionais e internacionais trazem vários fatores que provavelmente contribuíram para o aumento da puberdade precoce no período analisado; porém, os fatores mencionados como possíveis causas desse aumento não foram avaliados pelo presente estudo.

Em 2020 foi observado um aumento de consultas devido à suspeita de puberdade precoce comparado ao número de consultas para essa finalidade no período pré-pandemia — o que corrobora com os resultados observados neste estudo. Os

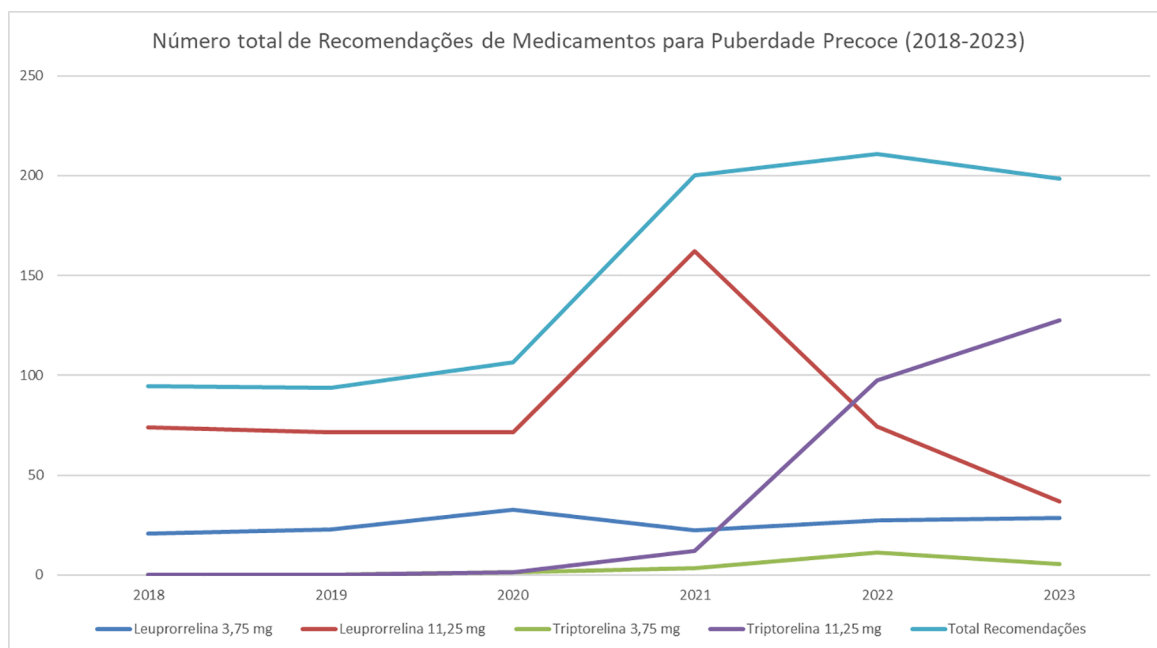


Gráfico 1. Número total de recomendações de medicamentos para Puberdade Precoce (2018-2023).

autores relacionaram o aumento dos casos de puberdade precoce às profundas mudanças no estilo de vida durante o confinamento¹².

Estudos anteriores mostraram a associação de puberdade precoce e o meio ambiente, tipo de nutrição e fatores genéticos, além de alteração nos níveis de melatonina, serotonina, leptina e kisspeptina durante a pandemia. O aumento nos níveis de kisspeptina e leptina podem ter sido causados por mudanças na dieta, durante o isolamento domiciliar, redução das atividades ao ar livre e aumento de Índice de Massa Corporal¹³.

O uso de aparelhos eletrônicos por longos períodos, menos tempo de atividade física, aumento do índice de massa corpórea (IMC), mãe com menarca precoce, uso de cosméticos, consumo de comidas instantâneas e processadas, exposição ao tabagismo e menor escolaridade dos pais são fatores de risco para a puberdade precoce¹⁴.

A luz dos aparelhos eletrônicos inibe a secreção de melatonina, hormônio que regula o ciclo sono-vigília. Os seus receptores são expressos no hipotálamo, na hipófise e no ovário, além disso, têm efeito regulador sobre o eixo hipotálamo-hipófise-ovário. A melatonina se liga a receptores hipotalâmicos e inibe a secreção de GnRH, inibindo, assim, o eixo gonadal¹⁴.

Além disso, experimentos animais demonstraram que a redução de melatonina pode acelerar o desenvolvimento puberal e que a administração de melatonina pode suprimir a secreção de GnRH. Adicionalmente, animais expostos à luz emitida por telas de LED apresentaram maturação puberal mais rápida e a exposição a campos eletromagnéticos foi associada à diminuição da produção de melatonina. Diante

disso, conclui-se que o uso de dispositivos eletrônicos reduz os níveis de melatonina e causa alterações endócrinas que acarretam o início mais precoce da puberdade¹³.

Uma análise no Centro Terciário de Endocrinologia evidenciou um aumento de meninas encaminhadas de 2019 a 2021 com puberdade precoce durante o confinamento da pandemia SARS-CoV-2, e uma comparação entre o grupo diagnosticado pré e pós-pandemia demonstrou acréscimo significativo do IMC no período após o bloqueio restritivo¹⁵.

Ao averiguar em números absolutos, a Turquia relatou que os diagnósticos de puberdade precoce central aumentaram três vezes no período pandêmico, 2020-2021, em comparação ao período pré-pandêmico, 2019-2020. Além disso, o ambulatório de endocrinologia da Universidade da Campânia Luigi Vanvitelli também evidenciou aumento na incidência de PPC, constatou que foi 2,5 vezes maior em 2020-2021 comparado a 2017-2020¹⁵.

Dentre vários efeitos ambientais, foi descrita a hiperinsulinemia, que tem seu efeito na puberdade precoce. A resistência insulínica pode levar ao aumento da biodisponibilidade dos hormônios sexuais, reduzindo os níveis de proteínas de ligação aos hormônios sexuais. Dessa forma, há um aumento dos hormônios sexuais livres que pode levar ao início da puberdade precoce¹⁵.

O desenvolvimento precoce de caracteres secundários pode estar associado ao aumento do risco de câncer de mama, câncer de endométrio, obesidade, diabetes *mellitus* tipo 2, doenças cardiovasculares, além de alterações na saúde óssea, baixa estatura final e distúrbios comportamentais. Dessa maneira, cabe ao profissional de saúde estabelecer a melhor abordagem de tratamento³.

Fatores psicológicos, como medo e ansiedade, podem ter influenciado no surto de casos de puberdade precoce, por meio da estimulação dos receptores N-metil-D-aspartato (NMDA), que promovem a secreção pulsátil de GnRH através de entradas de neurotransmissores como o glutamato. O aumento dos níveis de ansiedade poderia ter desencadeado a ativação dos receptores GABA A, que atuam na ativação de vias típicas do início da puberdade⁴⁵.

Entre os anos 2017-2020, em um ambulatório de endocrinologia da Turquia, foram diagnosticados 66 pacientes com PPC (22/ano), já no ano de abril de 2020 a março de 2021, 58 pacientes foram diagnosticados com PPC. Dessa forma, observa-se que a incidência de PPC mais que dobrou após o início da pandemia. Também, no Japão, o diagnóstico de PPC quase dobrou em um hospital de endocrinologia pediátrica de 7,3% para 14,3%⁶.

Dessa forma, percebe-se que todos os fatores relatados acima, como o sedentarismo, aumento do uso de telas, distúrbios do sono e estresse, podem ter contribuído para o aumento da incidência de puberdade precoce. No presente estudo, não há dados suficientes para demonstrar quais fatores justificam a maior incidência de puberdade precoce.

CONCLUSÃO

Os dados analisados indicam um aumento no consumo dos medicamentos durante e após a pandemia de COVID-19, sugerindo uma possível elevação do número de casos de PPC. Esse fenômeno pode estar relacionado a uma combinação de fatores ambientais e psicológicos associados ao período do confinamento, como: o estresse, sedentarismo, mudanças na dieta, entre outros, que podem ter influenciado a produção hormonal precoce. Recomendamos a realização de estudos longitudinais e análises detalhadas para investigar como esses fatores interagem e impactam o início prematuro da puberdade, já que no presente estudo não foi analisada a real causa e efeito dos fatores mencionados.

AGRADECIMENTOS

Agradecemos ao matemático Rubens de Figueiredo Camargo, que auxiliou com a produção dos gráficos a partir dos dados estatísticos. E, também, à Farmacêutica F. A. Derrucci, que nos auxiliou com os dados do DRS.

REFERÊNCIAS

1. Lima V, Mota M, Matheus, Alarcon J, Clara A, Arruda JT. Relação entre puberdade precoce e obesidade infantil. Revista Educação em Saúde [Internet]. 2019; [citado 2024 Mar 2]; 7. Disponível em: <http://periodicos.unievangelica.edu.br/index.php/educacaoemsaude/article/view/4307>.
2. Gomes RM, Cunha SB. Puberdade Precoce Central No 738 Agosto/2022 [Internet]. De Mello NF, Maior M da CLS, Vidal ÁT, editores. [Citado 09 Jun 2024]. Disponível em: https://www.gov.br/conitec/pt-br/midias/relatorios/2022/20220804_PCDT_738_PuberdadePrecoceCentral.pdf.
3. Sociedade de Pediatria de São Paulo (SPSP). Revista Pediatra Atualize-se [Internet]. São Paulo: SBP; 2021; [acesso em 2024 Mar 07]. Disponível em: <https://www.spsp.org.br/site/asp/boletins/AtualizeA6N4.pdf>.
4. Shi L, Jiang Z, Zhang L. Childhood obesity and central precocious puberty. Front Endocrinol [Internet]. 2022; [cited 2024 Feb 08]; 13. Available from: <https://www.frontiersin.org/journals/endocrinology/articles/10.3389/fendo.2022.1056871/full>.
5. Huang A, Reinehr T, Roth CL. Connections between obesity and puberty. Curr Opin Endocr Metab Res [Internet]. 2020; [cited 17 Mar 2024]; 14:160-8. Available from: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC7543977/pdf/nihms-1625727.pdf>.
6. Hoskyns RB, Howard SR. Effects of the COVID-19 pandemic on the incidence of central precocious puberty; a narrative review. J Pediatr Endocrinol Metab [Internet]. 2023; [cited 2024 amr 2]; 37(2):102-9. Available from: <https://doi.org/10.1515/jpem-2023-0507>.
7. Alves LC, Buck COB, Sebastianes FM, Simioni PU, Alves SCC. Aumento de casos de puberdade precoce durante a pandemia de COVID-19: uma revisão integrativa. Cuad Ed Desar [Internet]. 2023; [citado 20 Ago 2024]; 15(11):13525-48. Disponível em: <https://cuadernoseducacion.com/ojs/index.php/ced/article/view/2210>.
8. Dias CR. Formulário Terapêutico Distrital triptorrelina via intramuscular (IM). 5.2 modo de uso governo do distrito federal secretaria de estado de saúde subsecretaria de atenção integral à saúde diretoria de assistência farmacêutica [Internet]. [Citado 20 Ago 2024]. Disponível em: <https://www.saude.df.gov.br/documents/37101/532346/Triptorrelina.pdf/2d454742-1bc4-38e4-f5cf-7e6ebb5362bd?t=1648998843989>.
9. Ministério da Saúde (BR). Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e Insumos Estratégicos em Saúde. Acetato de leuprorrelina subcutânea 45mg para tratamento de puberdade precoce central. Brasília: Ministério da Saúde, 2021. [Acesso em 2024 Set 10]. Disponível em: https://www.gov.br/conitec/pt-br/midias/relatorios/2021/20211103_relatorio_666_leuprorrelina_puberdade.pdf.
10. Zhang J, Zhou W, Zhang Y, Liu C, Yu F, Jiang Y. Relationship between Body Mass Index and Bone Turnover Markers in Girls with Idiopathic Central Precocious Puberty. Int J Clin Pract [Internet]. 2023; [cited 2024 Sep 10]; 2023:1-7. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37153692/>.
11. Alves LC, Buck CO, Sebastianes FM, Simioni PU, Alves SC. Aumento de casos de puberdade precoce durante a pandemia de COVID-19: uma revisão integrativa. Cuad Educ [Internet]. [Citado 2 Jul 2024]. Disponível em: <https://cuadernoseducacion.com/ojs/index.php/ced/article/download/2210/1757/5198>.
12. Chioma L, Chiarito M, Bottaro G, Paone L, Todisco T, Bizzarri C, et al. COVID-19 pandemic phases and female precocious puberty: The experience of the past 4 years (2019 through 2022) in an Italian tertiary center. Front Endocrinol (Lausanne) [Internet]. 2023; [cited 2024 Sep 10]; 14. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36926039/>.
13. Fu D, Li T, Zhang Y, Wang H, Wu X, Chen Y, et al. Analysis of the Incidence and Risk Factors of Precocious Puberty in Girls during the COVID-19 Pandemic. Int J Endocrinol [Internet]. 2022; [cited 2024 Sep 10]; 2022:e9229153. Available from: <https://www.hindawi.com/journals/ije/2022/9229153/>.
14. Barberi C, Di Natale V, Assirelli V, Bernardini L, Candela E, Cassio A. Implicating factors in the increase in cases of central precocious puberty (CPP) during the COVID-19 pandemic: Experience of a tertiary centre of pediatric endocrinology and review of the literature. Front Endocrinol (Lausanne) [Internet]. 2022; [cited 3 Aug 2024]; 13. Available from: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC9747748/pdf/fendo-13-1032914.pdf>.
15. Prosperi S, Chiarelli F. Early and precocious puberty during the COVID-19 pandemic. Front Endocrinol [Internet]. 2023; [cited 3 Aug 2024]; 13. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC9868951/>.