

FUNDAÇÃO OSWALDO ARANHA
CENTRO UNIVERSITÁRIO DE VOLTA REDONDA
CURSO DE GRADUAÇÃO EM NUTRIÇÃO
TRABALHO DE CONCLUSÃO DE CURSO

GIOVANA DE ANDRADE FERNANDES LOPES

**A AÇÃO DO BISFENOL A E FTALATO NO
DESENVOLVIMENTO DE PUBERDADE PRECOCE**

VOLTA REDONDA

2019

**FUNDAÇÃO OSWALDO ARANHA
CENTRO UNIVERSITÁRIO DE VOLTA REDONDA
CURSO DE GRADUAÇÃO EM NUTRIÇÃO
TRABALHO DE CONCLUSÃO DE CURSO**

**A AÇÃO DOS DISRUPTORES ENDÓCRINOS NO
DESENVOLVIMENTO DA PUBERDADE PRECOCE**

Monografia apresentada ao Curso de Nutrição do UniFOA como requisito à obtenção do título de bacharel em Nutrição.

Acadêmica:

Giovana de Andrade Fernandes Lopes

Orientadora:

Prof.^a Dra. Margareth Lopes Galvão Saron

VOLTA REDONDA

2019

FICHA CATALOGRÁFICA

FOLHA DE APROVAÇÃO

Trabalho de Conclusão de Curso intitulado:

A AÇÃO DO BISFENOL A E FTALATO NO DESENVOLVIMENTO DE PUBERDADE PRECOCE

Elaborado por Giovana de Andrade Fernandes Lopes, apresentado publicamente perante a Banca Avaliadora, como parte dos requisitos para conclusão do Curso de Nutrição.

Aprovada em 29 de Outubro de 2019

Banca Avaliadora:



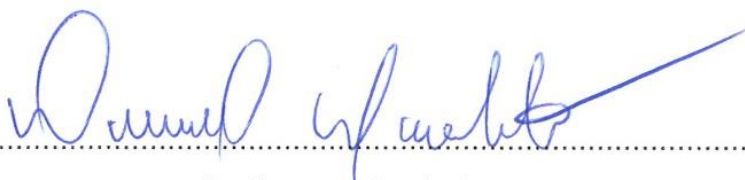
.....
Professora Orientadora

Margareth Lopes Galvão Saron, Doutora, Centro Universitário de Volta Redonda



.....
Professor Avaliador

Ivyna Spinola Caetano Jordão, Mestre, Centro Universitário de Volta Redonda



.....
Professora Avaliadora

Daniel Escorsim Machado, Doutor, Centro Universitário de Volta Redonda

A Deus, aos meus Pais, meus heróis,
dedico.

AGRADECIMENTOS

Agradeço a Deus por em todos os momentos, ter me dado capacidade para chegar até aqui, sem desistir e sempre persistir.

À minha orientadora por Margareth Lopes Galvão Saron, por ter visto capacidade em minhas ideias e nunca ter me desamparado.

À minha família, em especial minha Mãe e meu Pai, para quem sempre vou dedicar todas as minhas conquistas, pois minha força vem de vocês.

Ao meu namorado, Vagner Gratival de Aguiar, que por muita das vezes me consolou e me deu forças e continua fazendo sem medir esforços.

A todos vocês, minha gratidão!

“Ainda que a minha mente e meu corpo enfraqueçam, Deus é a minha força, Ele é tudo o que eu sempre preciso.”
(Salmos 73:26)

RESUMO

O presente estudo trata-se de uma revisão de literatura, realizada no período de junho a setembro de 2019 em duas principais bases de dados, Scielo e Pubmed. Tem por objetivo analisar a relação da exposição humana aos disruptores endócrinos presentes por via indireta na alimentação e sua relação no processo de desenvolvimento da puberdade precoce, abordando o processo fisiológico normal da puberdade e o processo fisiopatológico da puberdade precoce de acordo com suas diferentes manifestações, sendo elas, as variantes do desenvolvimento puberal, puberdade precoce central e puberdade precoce periférica. Contudo, foi elucidada à investigação clínica, laboratorial e de imagem, para o diagnóstico de tal alteração do desenvolvimento. Sabendo-se que a fisiopatologia da puberdade precoce ainda não está completamente esclarecida, o que permite a investigação e a correlação da ingestão indireta de bisfenol A e ftalato contidos em plastificantes, na ocorrência da prematuridade do desenvolvimento puberal. Desta forma, foi feita a análise do mecanismo de ação dos tais “desreguladores endócrinos” e assim constatando-se a ação xenoestrógena dessas substâncias, no qual, verifica-se uma relação direta no desenvolvimento de desordens da puberdade, entre elas, a puberdade precoce.

Palavras-chave Puberdade; Puberdade Precoce; Disruptores Endócrinos.

ABSTRACT

This study is a literature review conducted from June to September 2019 in two main databases, Scielo and Pubmed. It aims to analyze the relationship of human exposure to endocrine disruptors present indirectly in food and its relationship in the process of development of precocious puberty, addressing the normal physiological process of puberty and the pathophysiological process of precocious puberty according to their characteristics different manifestations, namely, variants of pubertal development, central precocious puberty and peripheral precocious puberty. However, it was elucidated to clinical, laboratory and imaging research to diagnose such developmental alteration. It is well known that the pathophysiology of precocious puberty is not yet fully understood, which allows the investigation and correlation of indirect intake of bisphenol A and phthalate contained in plasticizers in the occurrence of premature pubertal development. Thus, the mechanism of action of such “endocrine disruptors” was analyzed and thus the xenoestrogenic action of these substances was found, in which there is a direct relationship in the development of puberty disorders, among them, precocious puberty.

Key words: Puberty; Precocious Puberty; Endocrine Disruptors.

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO	13
2 OBJETIVOS	15
3 METODOLOGIA	16
4 PUBERDADE	17
4.1 Estadiamento da Puberdade.....	19
5 PUBERDADE PRECOCE	21
5.1 Variante do desenvolvimento puberal normal	21
5.1.1 Telarca Precoce Isolada.....	21
5.1.2 Pubarca Precoce Isolada.....	22
5.1.3 Menarca Precoce Isolada.....	22
5.2 Puberdade Precoce Central	23
5.3 Puberdade Precoce Periférica	24
6 DIAGNÓSTICO CLÍNICO DA PUBERDADE PRECOCE	25
7 DIAGNÓSTICO LABORATORIAL E DE IMAGEM DA PUBERDADE PRECOCE	27
8 SISTEMA ENDÓCRINO	31
9 DISRUPTORES ENDÓCRINOS	31
9.1 Mecanismo de Ação dos Disruptores Endócrinos	31
9.1.1 Efeito Agonista.....	32
9.1.2 Efeito Antagonista.....	32
9.2 Classificação dos Disruptores Endócrinos	33
9.2.1 Compostos Sintéticos Empregados na Agricultura e seus subprodutos.....	33
9.2.2 Compostos Sintéticos empregados na indústria.....	33

9.2.3 Compostos Naturais.....	33
10 DISRUPTORES ENDÓCRINOS COM POTENCIAL INTERFERENTE NO DESENVOLVIMENTO DE PUBERDADE PRECOCE.....	34
10.1 Bisfenol A.....	34
10.2 A Correlação do Bisfenol A com a Puberdade Precoce.....	36
10.3 Ftalatos.....	37
10.4 A Correlação do Ftalato com a Puberdade Precoce.....	38
11 CONSIDERAÇÕES FINAIS.....	41
12 REFERÊNCIAS.....	43

LISTA DE TABELAS

Tabela 1. Características dos estágios de maturação sexual.....	20
--	----

LISTA DE SIGLAS

ACTH - Hormônio Adrenocorticotrófico

BPA - Bisfenol A

DEs - Disruptores Endócrinos

DHEA - Dehidropiandrosterona

DHEAS - Sulfato de Dehidropiandrosterona

DEHP - Ftalato di-2-etil-exila

DINP- Ftalato Diisononila

DNA – Dexyribonucleic acid

E2 - Estradiol

FSH - Hormônio Folículo Estimulante

GnRH - Hormônio Liberador de Gonadotrofina

hCG - Gonadotrofina Coriônica Humana

HHG - Hipotálamo-Hipófise-Gonadal

IO - Idade Óssea

LH - Hormônio Luteinizante

MEHP - Ftalato de mono-2-etil-exila

OMS - Organização Mundial de Saúde

PPDG - Puberdade Precoce Dependente de Gonadotrofina

PVC - Policloreto de Vinila

RM - Ressonância Magnética

T - Testosterona

TP- Telarca Precoce

1 INTRODUÇÃO

Conceitua-se por puberdade o processo fisiológico de maturação hormonal e crescimento somático que torna o organismo apto a se reproduzir. Durante a puberdade ocorrem modificações no padrão de secreção de alguns hormônios. É essencialmente a ativação do eixo hipotalâmico-hipofisário-gonadal, que desencadeia, sob o estímulo das gonadotrofinas, a secreção dos esteróides sexuais, predominantemente a testosterona no menino e o estradiol nas meninas, que são responsáveis pelas modificações morfológicas do período puberal (BARBOSA *et al.*, 2006, p. 377)

Contudo, é evidente a incidência de desordens da puberdade, como a manifestação precoce da puberdade.

Como bem preleciona Vinícius Nahime Brito *et al.* (2016, p. 165):

A definição clássica de puberdade precoce é o desenvolvimento de características sexuais secundárias antes dos 8 anos ou menarca antes dos 9 anos em meninas e qualquer característica secundária antes dos 9 anos em meninos. No entanto, estudos epidemiológicos recentes sugeriram que a idade puberal inicial está diminuindo principalmente em meninas, mas também em meninos.

A puberdade precoce é classificada em três formas distintas, tais como a variante do desenvolvimento puberal normal, no qual se caracteriza por manifestações isoladas da puberdade precoce, como o surgimento de telarca precoce, pubarca precoce ou menarca precoce. Outra forma de manifestação é chamada de puberdade precoce central ou dependente de gonadotrofinas, em que ocorre à ativação prematura do eixo hipotálamo-hipófise-gonadal, sendo a secreção pulsátil de GnRH como na puberdade normal, embora numa idade cronológica inadequada. E a terceira forma de manifestação é designada como puberdade precoce periférica, ocorre antes e independente da ativação do eixo hipotálamo-hipófise-gonadal, decorrendo do aumento da produção de hormônios sexuais masculinos e femininos, tais como androgênios e estrogênios (BESERRA, 2011, p. 64).

Segundo Ângela Clotilde Ribeiro Falanga e Lima *et al.* (2006, p. 02): “A incidência da precocidade sexual é estimada em um 5.000 a 10.000 casos com 2.000 novos diagnosticados por ano”.

O diagnóstico da puberdade precoce inclui-se de uma avaliação clínica bem detalhada, seguida de exames laboratoriais e de imagem, para discriminar a puberdade precoce em central ou periférica e confirmar o diagnóstico, através de exames (LIMA *et al.*, 2006, p. 02).

A fisiopatologia da puberdade precoce ainda não está completamente elucidada, o que nos permite investigar quais os possíveis agentes externos que possam estar envolvidos no surgimento dessa desordem do desenvolvimento.

Diante das possíveis etiologias ligadas à puberdade precoce, encontram-se como alvo da pesquisa, os Disruptores Endócrinos (DEs), substâncias exógenas ao organismo humano que estão presentes em numerosos meios no ambiente. Dos quais podem ser classificados em dois grupos, os compostos sintéticos empregados na agricultura e indústria, e os compostos naturais presentes em alguns elementos naturais, como em algumas plantas (CASTRO-CORREIA; FOUNTOURA, 2015, p. 189).

Os Disruptores Endócrinos trazem o desequilíbrio do sistema endócrino, interferindo na síntese, secreção, transporte, ligação, ação ou eliminação de hormônios naturais do corpo, que são responsáveis pela manutenção, reprodução, desenvolvimento e/ou comportamento dos organismos. Esse desequilíbrio hormonal acontece por essas substâncias ligarem-se aos receptores hormonais, mimetizando ou bloqueando a ação do próprio hormônio natural, exercendo então, ação agonista ou antagonista (BILA; DEZOTTI, 2007, p. 664).

Dentre o abrangente grupo dos disruptores endócrinos, os compostos sintéticos de principal enfoque pertinentes à pesquisa, foram aqueles empregados na indústria, tais como compostos presentes em materiais poliméricos utilizados na indústria alimentícia, presentes nas embalagens de alimentos, bem como em utensílios de cozinhas. São eles, o Bisfenol A (BPA) e o ftalato, substâncias pelas quais têm estreita relação com o desenvolvimento de puberdade precoce.

2 OBJETIVOS

2.1 Objetivo Geral

Investigar a ação da exposição ao bisfenol A e ftalato presentes nos plásticos na ocorrência de puberdade precoce.

2.3 Objetivos Específicos

- Conceituar o mecanismo fisiológico da puberdade;
- Investigar o mecanismo fisiopatológico da puberdade precoce e suas manifestações;
- Investigar a ação do bisfenol A e ftalato contidos na literatura e a ação disruptiva ao sistema endócrino;
- Verificar a relação da exposição aos materiais que contenham essas substâncias e a incidência de puberdade precoce.

3 METODOLOGIA

3.1 Tipo de Pesquisa

O presente estudo é uma revisão de bibliografia, de caráter exploratório e explicativo e de abordagem qualitativa, baseado na seguinte perquisição “Há relação da exposição aos disruptores endócrinos no desenvolvimento da puberdade precoce”.

3.2 Estratégias de Busca

O levantamento bibliográfico foi realizado nas seguintes bases de dados: Publisher Medline (Pubmed) e Scientific Electronic Library Online (Scielo) durante o período de junho a setembro de 2019.

Para a estratégia de busca foram utilizados os seguintes descritores: “Puberdade”, “Puberdade precoce”, “Disruptores endócrinos”, “Ftalato”, “Bisfenol A” os quais foram combinados através dos operadores booleanos OR e AND.

Para a busca no Pubmed, os descritores foram identificados no Medical Subject Headings (Mesh), disponível na U.S National Library of Medicine (<http://www.nlm.nih.gov/mesh/>), e foram utilizadas as seguintes expressões de busca: (“puberty” [MeSh Terms] OR “puberty precocious” [MeSh Terms]) AND “disruptors endocrine” [MeSh Terms]), (“Phthalate” [MeSh Terms] OR “bisphenol A” [MeSh Terms]), (“phthalate” [MeSh Terms] AND “puberty precocious” [MeSh Terms]) e (“bisphenol A” [MeSH Terms] AND “puberty precocious” [MeSH Terms]).

Na base de dados Scielo (<http://scielo.org>) a pesquisa foi feita com os descritores em português, sendo eles “puberdade”, “puberdade precoce”, “disruptores endócrinos e puberdade precoce”.

Além das principais bases de dados na qual fundamentou a pesquisa, foram também utilizados como fonte de pesquisa, Science Direct (<https://www.sciencedirect.com>), Jornal de Pediatria (www.jpmed.com.br), Sociedade de Pediatria do Rio de Janeiro (www.soperj.org.br) e Portal Oficial da Anvisa (<http://portal.anvisa.gov.br>).

4 PUBERDADE

Inicialmente, cumpre classificar as características sexuais em primárias e secundárias, sendo as primárias aquelas relacionadas diretamente com a reprodução, como o desenvolvimento dos ovários, do útero e da vagina, no sexo feminino, e ao desenvolvimento dos testículos, próstata e produção de espermatozoides no sexo masculino. No entanto, as características sexuais secundárias são as ligadas ao dimorfismo sexual externo, isto é, o desenvolvimento de seios, pênis, aumento do volume testicular, pelos púbicos, pelos axilares, pelos faciais e alterações na voz, compreendendo-se ao período púbere (DUARTE, 1993, p. S78).

Contudo, compreende-se por puberdade o período de transição da infância para a idade adulta, decorrendo de alteração física, hormonal, psicológica e marcando a conquista da função reprodutiva (WEI *et al.*, 2017, p. 21).

Este período é marcado por um processo multifatorial, que inclui os aspectos genéticos, metabólicos, étnicos, geográficos, econômicos e ambientais, que resulta na reativação do eixo hipotalâmico-hipofisário-gonadal (HHG) (BRITO *et al.*, 2016, p. 165). O eixo é ativo no útero e nos primeiros seis meses em meninos e dois anos em meninas, conhecido como “*minipuberty*”. Em seguida, torna-se quiescente até o início da puberdade (WEI *et al.*, 2017, p. 21).

No início da puberdade normal, o hipotálamo, estrutura que se localiza no diencéfalo, que liga o sistema nervoso ao sistema endócrino, começa a produzir secreção pulsátil do hormônio liberador de gonadotrofina (GnRH). Este hormônio é responsável por liberar dois principais hormônios proteicos, pela hipófise anterior, que são denominados de LH (Hormônio Luteinizante) e FSH (Hormônio Folículo Estimulante), isto é, gonadotrofinas.

O Hormônio Folículo Estimulante (FSH) atua na maturação das células germinativas que dão origem aos espermatozoides e óvulos. Já o Hormônio Luteinizante (LH) efetua a produção de estrógenos nas meninas e andrógenos nos meninos, o que leva às características sexuais que representam a puberdade.

As gonadotrofinas atuam estimulando o desenvolvimento das gônadas (ovários e testículos), sua concentração aumentada inibe a produção destes mesmos hormônios, através da interação com o hipotálamo, exercendo o fenômeno conhecido como retroalimentação negativa, enquanto os esteroides gonadais T= testosterona e E2= estradiol, inibem tanto o hipotálamo como a hipófise anterior, este processo é conhecido como Gonadarca.

A gonadarca é precedida pela adrenerca, que é um processo independente do ACTH (hormônio adrenocorticotrófico) e responsável pela secreção de andrógenos (DHEA = desidroepiandrosterona e DHEAS= sulfato de DHEA) pela zona reticular suprarrenal. A adrenerca é clinicamente caracterizada pelo desenvolvimento de odor axilar, pelos pubianos e oleosidade da pele, enquanto na gonadarca a manifestação clínica inicial é a telarca em meninas e aumento bilateral do volume testicular em meninos (BRITO *et al.*, 2016, p. 167).

Do ponto de vista clínico, o início da puberdade e sua taxa de progressão é determinado pela observação de mudanças físicas. Nas meninas, o início da puberdade normal ocorre após os oito anos de idade cronológica, sendo os primeiros sinais, o desenvolvimento do broto mamário, alargamento dos grandes e pequenos lábios, aumento e redistribuição da gordura corporal, que predominantemente se concentra nos quadris, crescimento esquelético, seguidos da chegada dos pelos pubianos e pelos axilares. Além disso, ocorre estrogenização do epitélio vaginal, com acidificação do pH vaginal e da descarga de muco, terminando com a menarca (BRITO *et al.*, 2016, p. 166).

Nos meninos, o início da maturação sexual ocorre após os nove anos de idade, inicialmente com aumento do volume testicular, seguindo pelo crescimento de pelos pubianos, aumento da cartilagem peniana, espermatogênese, crescimento da cartilagem cricóide (levando à alteração da voz) e desenvolvimento de pelos faciais. Já o crescimento esquelético e muscular são eventos tardios na puberdade masculina. As concentrações de testosterona se desenvolvem lentamente na infância, começando a aumentar significativamente no estágio 2 de Tanner. O estágio de desenvolvimento puberal feminino e masculino é determinado pela classificação de Marshall e Tanner (BRITO *et al.*, 2016, p. 165).

O surto de crescimento puberal, popularmente conhecido como “estirão do crescimento” é o resultado da produção de hormônios de crescimento estimulada por estrogênio da pituitária, com um efeito anabólico adicional dos androgênios nos rapazes. Isso ocorre mais cedo em meninas, no estágio 2 de Tanner e em comparação com os meninos, nos estágios de Tanner 3-4 (WEI *et al.*, 2017, p. 21).

4.1 Estadiamento da Puberdade

Embora alguns modelos de estadiamento puberal tenham sido propostos já nas décadas de 1940 e 1950, coube ao médico inglês *James Mourilyan Tanner* padronizar um método de estadiamento da maturação sexual que se difundiu a partir dos anos 1960, e é o mais utilizado até hoje (CHIPKEVITCH, 2001, p. 02).

O estadiamento de maturação sexual é feito pela avaliação das mamas e dos pelos púbicos no sexo feminino, e dos genitais e pelos púbicos no sexo masculino. As mamas e as genitais masculinas são avaliadas quanto ao tamanho, forma e características; e os pelos pubianos por suas características, quantidade e distribuição (Tabela 1). O estágio 1 corresponde sempre à fase infantil, impúbere, e o estágio 5 à fase pós-puberal, adulta. Portanto, são os estágios 2, 3 e 4 que caracterizam o período puberal (CHIPKEVITCH, 2001, p. 02).

A escala de Tanner tornou-se uma medida eficaz para caracterizar o grau de maturação sexual da criança e do adolescente, sendo muito utilizado na prática clínica, para a identificação do estágio de desenvolvimento sexual no qual o paciente se encontra. Sendo a análise clínica o primeiro recurso na avaliação de possíveis alterações da puberdade.

É notório que existem influências negativas no desenvolvimento puberal, o que intensificam as investigações de possíveis fatores com potencial interferente na maturação sexual, dentre as alterações da puberdade, podemos destacar a puberdade precoce.

Tabela 1. Características dos estágios de maturação sexual

Genitais (Sexo Masculino)	
G1	Pênis, testículos e escroto de tamanho e proporções infantis.
G2	Aumento inicial do volume testicular (>4ml). Pele escrotal muda a textura e torna-se avermelhada. Aumento do pênis mínimo ou ausente.
G3	Crescimento peniano, principalmente em comprimento. Maior crescimento dos testículos e escroto.
G4	Continua o crescimento peniano, agora principalmente em diâmetro, e com maior desenvolvimento da glândula. Maior crescimento dos testículos e do escroto, cuja a pele se torna mais pigmentada.
G5	Desenvolvimento completo da genitália, que assume tamanho e forma adulta.
Mamas (Sexo Feminino)	
M1	Mama infantil, com elevação somente da papila.
M2	Broto mamário: aumento inicial da glândula mamária, com elevação da aréola e papila, formando uma pequena saliência. Aumenta o diâmetro da aréola, e modifica-se sua textura.
M3	Maior aumento da mama e da aréola, mas sem separação de seus contornos.
M4	Maior crescimento da mama e da aréola, sendo que esta agora forma uma segunda saliência acima do contorno da mama.
M5	Mamas com aspecto adulto. O contorno areolar novamente incorporado ao contorno da mama.
Pelos púbicos (Ambos os sexos)	
P1	Ausência de pelos pubianos. Pode haver uma leve penugem semelhante à observada na parede abdominal.
P2	Aparecimento de pelos longos e finos, levemente pigmentados, lisos ou pouco encaracolados, principalmente na base do pênis ou ao longo dos grandes lábios.
P3	Maior quantidade de pelos, agora mais grossos, escuros e encaracolados, espalhando-se esparsamente pela sínfise púbica.
P4	Pelos do tipo adulto, cobrindo mais densamente a região púbica, mas ainda sem atingir a face interna das coxas.
P5	Pilosidade pubiana igual a do adulto, em quantidade e distribuição, invadindo a face interna das coxas.
P6	Extensão dos pelos para cima da região púbica.

Fonte: CHIPKEVITCH, 2001, p. 02

5 PUBERDADE PRECOCE

Considera-se puberdade precoce, quando há manifestação dos caracteres sexuais secundários antes do início normal da puberdade. A maturação precoce é classificada de acordo com o processo fisiopatológico, sendo designadas em três formas variadas, como as variantes do desenvolvimento puberal normal, puberdade precoce central e puberdade precoce periférica.

5.1 Variante do Desenvolvimento puberal normal

As variantes normais da puberdade representam manifestações isoladas de telarca precoce, pubarca precoce e menarca precoce.

5.1.1 Telarca Precoce Isolada

A telarca precoce é definida pelo desenvolvimento mamário de forma prematura, nas meninas. Pode se manifestar de forma unilateral, isto é, acometendo uma única mama, ou bilateral, com a manifestação nas duas mamas.

Em geral, a telarca precoce é uma variante benigna, na qual seu surgimento pode ocorrer desde o nascimento, pela ativação do eixo hipotalâmico-hipofisário-gonadal, perdurando em média até os dois anos de idade, apresentando um retrocesso espontâneo em meses, com a inativação do eixo hipotalâmico-hipofisário-gonadal “*minipuberty*”, mas pode se estender até a puberdade. Em raros casos, quando a telarca inicia-se de seis a oito anos de idade, pode evoluir para uma puberdade precoce. A velocidade de crescimento e a idade óssea permanecem adequadas para a idade cronológica.

As gonadotrofinas e estrogênio estão dentro dos padrões de normalidade pré-púbere, embora os níveis de FSH possam se apresentar de forma elevada. A fisiopatologia da telarca precoce não é completamente esclarecida. Como o eixo HHG está ativado nos dois primeiros anos de vida, pode ocorrer nos dois primeiros anos. No entanto, a telarca pode ocorrer conseqüente à secreção de gonadotrofinas, especialmente FSH, ou pela secreção de estrogênio de um cisto ovariano, ou até mesmo pela exposição ao estrogênio materno. “Disruptores Endócrinos” têm sido também relacionados ao aparecimento de telarca precoce isolada (BRITO *et al.*, 2016, p. 170).

5.1.2 Pubarca Precoce Isolada

Consiste no surgimento de pelos pubianos antes do marco da puberdade. Sua manifestação pode ser decorrente da maturação do eixo HHG, tratando-se de puberdade prematura, no entanto, pode surgir em uma variante isolada, sem sinais de evolução e não estando acompanhado de adrenaquia, como o odor axilar, o aumento da atividade das glândulas sebáceas, que caracteriza o aumento da oleosidade e surgimento de acne.

A pubarca precoce em alguns casos pode vir acompanhada de um avanço discreto da idade óssea, indicando uma maturação do desenvolvimento ósseo prematuro, bem como um pequeno aumento da velocidade de crescimento estatural, especialmente nos dois primeiros anos de evolução, apesar disso, a progressão do desenvolvimento puberal e a estatura final seguem normais, do mesmo modo que os níveis séricos de androgênios adrenais permanecem em níveis de normalidade.

Geralmente, os casos de pubarca precoce não se identificam alterações, sendo consideradas variantes da normalidade. Entretanto, alguns autores recomendam que se faça o diagnóstico diferencial com defeitos enzimáticos da esteroidogênese adrenal, principalmente com a deficiência da 21-hidroxilase (CYP21₂) na forma não clássica, a qual pode se manifestar na mulher adulta como acne e hirsutismo e na criança como pubarca precoce (BORGES *et al.*, 2000, p. 409).

5.1.3 Menarca Precoce Isolada

Compreende-se por menarca precoce quando a primeira menstruação ocorre antes do início normal da puberdade. A grande parte dos autores considera a menarca precoce (≤ 11 anos de idade), porém, ela vem se manifestando cada vez mais cedo com o decorrer dos anos. Contudo, alguns especialistas consideram a menarca precoce quando ocorre antes dos oito anos de idade.

É caracterizada pelo sangramento vaginal isolado sem outros sinais de puberdade ou avanço da idade óssea. Tais episódios são mais frequentes durante o inverno e não têm um caráter cíclico. As concentrações de gonadotrofinas e de estradiol estão na faixa de normalidade pré-púberes. A história clínica detalhada,

bem como os exames da genitália externa, é essencial para descartar possíveis lesões traumáticas, tumores, abuso e manipulações genitais (BESERRA, 2011, p. 67).

5.2 Puberdade Precoce Central

Designa-se por puberdade precoce central, a ativação prematura do eixo hipotálamo-hipófise-gonadal (HHG), considerando-se puberdade precoce dependente de gonadotrofina (PPDG) ou puberdade precoce verdadeira, logo os sinais púberes são secundários à ativação hipotalâmico-hipofisário.

A secreção pulsátil de GnRH (hormônio liberador de gonadotrofina) inicia como na puberdade normal e o curso cíclico assemelha-se ao desenvolvimento puberal normal, embora numa idade cronológica inadequada. Nas meninas, o desenvolvimento do tecido mamário e o aumento da velocidade de crescimento são os eventos iniciais, que estão sob a influência do estradiol. Nos meninos, o aumento do volume dos testículos é a primeira manifestação clínica de puberdade. Em seguida, o pênis aumenta sob a influência da testosterona. Pelos pubianos geralmente surgem depois, tanto em meninas como meninos (BESERRA, 2011, p. 65).

Na puberdade precoce central, as taxas de hormônios esteroides desencadeiam um aumento na velocidade de crescimento precoce, podendo apresentar alta estatura, contudo esse avanço simultâneo da maturidade óssea determina o fechamento prematuro das epífises, comprometendo a estatura final do adulto. Esse quadro de puberdade precoce é mais comum no sexo feminino do que no sexo masculino. Sendo no sexo feminino, 95% de natureza idiopática, enquanto no sexo masculino menos de 50% é de natureza idiopática, sendo em sua prevalência resultante de patologias, como lesões orgânicas na área do hipotálamo e hipófise.

As anormalidades responsáveis pela puberdade GnRH dependente incluem os tumores hipotalâmicos (hamartomas, astrocitomas, neurofibromas), hidrocefalia, trauma crânio-encefálico, anóxia perinatal, quimioterapia e/ou radioterapia do sistema nervoso central, síndrome convulsivas, infecções do SNC ou ainda

maturação hipotalâmica secundária à exposição precoce aos esteroides sexuais endógenos ou exógenos (MONTE; LONGUI; CALLIARI, 2001, p. 325).

5.3 Puberdade Precoce Periférica

Puberdade precoce periférica é determinada como independente de gonadotrofina (GnRH) ou puberdade pseudo-precoce. Manifesta-se com ação independente da maturação do eixo hipotalâmico-hipofisário-gonadal (HHG), e as características sexuais secundárias surgem devido à secreção excessiva de estrógenos e andrógenos.

Sua ocorrência pode ser devido a fatores externos, tais como a ingestão acidental ou terapêutica estrógenos e andrógenos, bem como patologias, como tumores, distúrbios da esteroidogênese adrenal e, raramente, a síndrome de McCune-Albright ou testotoxicose familiar. Tumores secretores podem ser responsáveis pelo desenvolvimento de puberdade precoce periférica. Os tumores de células germinativas secretam gonadotrofina coriônica humana (hCG), que em contrapartida, estimula os testículos aos receptores de LH nos quais produzem testosterona. Tumores deste tipo podem surgir nas gônadas, no sistema nervoso central (glândulas pineal e hipófise), no fígado, no espaço retroperitoneal, ou no mediastino posterior (BESERRA, 2011, p. 66).

Existem tumores que estão relacionados à puberdade precoce periférica isosexual ou heterossexual. É designada puberdade precoce periférica isosexual as características sexuais secundárias fenotipicamente apropriadas, isto é, o desenvolvimento de caracteres sexuais que correspondem ao seu sexo. Entretanto, a puberdade precoce periférica heterossexual é definida pelo desenvolvimento de características sexuais referentes ao sexo oposto.

Dentre as causas de puberdade precoce periférica pode se incluir fatores endógenos como tumores gonadais, tumores adrenais, tumor de células germinativas, hiperplasia adrenal congênita, testotoxicose, dentre outros fatores. No entanto, é perceptível a ação de fontes exógenas no desenvolvimento de maturação precoce, sendo elas substâncias que atuam como interferentes no sistema endócrino, hormônios exógenos ambientais ou até tratamento para outras condições.

6 DIAGNÓSTICO CLÍNICO DA PUBERDADE PRECOCE

Para o diagnóstico clínico de desordens da puberdade, como em sua manifestação precoce, implica ao profissional, o conhecimento sobre o andamento regular padrão dos eventos puberais, como a taxa de crescimento correspondente ao sexo e idade e a progressão da madurez óssea.

Uma progressão de um estágio para outro em menos de seis meses e uma velocidade de altura acima de 6 cm / ano caracterizam uma condição progressiva. Altura, peso e velocidade de crescimento devem ser plotados em curvas de referência, e a altura é geralmente encontrada acima do padrão familiar. A avaliação do paciente com puberdade prematura segue-se com o objetivo principal de identificar condições benignas ou condições patológicas, como tumores, que requerem um manejo imediato e objetivo. Os pacientes que apresentam as seguintes características devem ser sempre avaliados:

- Início precoce e/ou desenvolvimento acelerado de características sexuais secundárias em ambos os sexos;

- Velocidade de altura acima do valor esperado para sexo e idade e/ou altura acima do canal genético familiar (BRITO *et al.*, 2016, p. 169).

Para suceder a investigação do caso de puberdade precoce é necessária uma abordagem de pesquisa detalhada, na qual consta o histórico clínico, abrangendo ocorrências perinatais que possam advir a traumas nessa fase, infecções precedentes, ingestão acidental de medicamentos, uso de cremes ou pomadas, constando-se também da identificação de doenças neurológicas, como disfunções visuais, cefaleia, alterações no apetite e problemas no âmbito psicológico.

A idade de início dos sinais e sintomas não é útil no diagnóstico diferencial. No entanto manifestações clínicas abaixo dos quatro anos de idade sugerem etiologias orgânicas, particularmente hamatomas hipotalâmicos, tratando-se de malformação não neoplásica benigna, de incidência rara. Informações sobre a história familiar, incluindo a idade no início da puberdade e casos similares na família, podem ser úteis no diagnóstico da puberdade precoce central familiar.

Incluindo no exame físico informações sobre altura, peso e estágio puberal (BRITO *et al.*, 2016, p. 170).

Com a finalidade de executar um diagnóstico diferencial de puberdade precoce, é necessário além do exame físico bem detalhado, a realização de um exame neurológico é igualmente imprescindível.

7 DIAGNÓSTICO LABORATORIAL E DE IMAGEM DA PUBERDADE PRECOCE

Na análise laboratorial, primariamente, para caracterizar a puberdade precoce é necessário discriminar se ela é central ou periférica, sendo a avaliação hormonal de gonadotrofinas LH e FSH (basais e/ou estimuladas) o exame de escolha para iniciar a investigação (DAMIANI, 2002, p. 85).

O teste de estímulo com hormônio liberador de gonadotrofinas GnRH continua sendo o exame mais importante para detectar a ativação do eixo hipotálamo-hipófise-gonadal (DAMIANI, 2002, p. 88).

Outro exame pertinente ao diagnóstico é a dosagem dos hormônios sexuais (estradiol e testosterona), porém as taxas de estradiol não apresentam boa sensibilidade aos ensaios, sendo assim, apenas colaboram para o diagnóstico de puberdade precoce quando apresentam taxas elevadas, no entanto, taxas normais não eliminam a existência de um diagnóstico de puberdade precoce. Entretanto, as taxas de testosteronas são mais fidedignas ao diagnóstico no sexo masculino.

Além disso, a análise de outros hormônios é igualmente necessária para o diagnóstico, como a avaliação da função da glândula adrenal, para excluir hiperplasia adrenal congênita ou tumores da adrenal, com isso é feita a dosagem da 17 alfa hidroxiprogesterona. Os precursores androgênicos produzidos na adrenal também são solicitados em meninos, como Androstenediona e Dehidroepiandrosterona (DHEA). Em situações onde tumor adrenal for suspeitado, o Sulfato de Dehidroepiandrosterona é um excelente marcador.

Os exames da função da tireóide também são interessantes para o diagnóstico, bem como dosagem de prolactina, já que quando alterados podem sensibilizar os receptores gonadais de gonadotrofinas, levando a um quadro de puberdade precoce.

Exames de imagem também fazem parte do diagnóstico de puberdade precoce, sendo muito utilizados. Como a análise da idade óssea (IO), que é um exame de radiografia da mão e punho, no qual constata a maturidade óssea, determinada pela comparação dos centros de ossificação com o padrão cronológico normal. Além da análise da IO, a ressonância magnética (RM) do crânio é solicitada, principalmente para o sexo masculino. A ultrassonografia pélvica e abdominal é feita

no sexo feminino, para verificação do volume ovariano, presença de cistos, alterações uterinas, além de possíveis anormalidades da adrenal (DAMIANI, 2002, p. 90).

8 SISTEMA ENDÓCRINO

O sistema endócrino se constitui por um conjunto de glândulas que se localizam em diversas áreas do corpo, dentre as glândulas endócrinas constituintes estão, as gônadas (ovários e testículos), glândulas adrenais ou suprarrenais, paratireoides, tireóides, pâncreas, hipófise ou glândula pituitária. Essas glândulas são responsáveis por secretar hormônios na corrente sanguínea. Os hormônios são substâncias responsáveis por desempenhar funções metabólicas do organismo, sendo sua ação a regulação das atividades intercelulares, tecidos alvos e órgãos.

A glândula central que compõe esse sistema é a hipófise, que se localiza na base do crânio, abaixo do cérebro. Essa glândula é segmentada em duas partes, hipófise anterior ou adeno-hipófise e hipófise posterior ou neuro-hipófise. A adeno-hipófise tem o papel de sintetizar hormônios que atuam na regulação de outras glândulas endócrinas, bem como o hormônio folículo estimulante (FSH) e o hormônio luteinizante (LH), produzindo também um hormônio responsável pelo crescimento. No entanto, a neuro-hipófise é encarregada de fazer a retenção e excreção de água pelos rins (RIBEIRO; LADEIRA; VIEGAS, 2017, p. 12).

As glândulas paratireoides localizam-se atrás da tireóide, e são responsáveis pela estabilidade metabólica de cálcio e fósforo no organismo. Já a tireóide, atua na regulação do metabolismo, secretando dois hormônios, a tiroxina e triiodotironina (RIBEIRO; LADEIRA; VIEGAS, 2017, p. 12).

O timo é uma glândula que está associada ao sistema linfático, e atua exercendo contribuição para as células de defesa do sistema imune. Já as glândulas suprarrenais ou adrenais, estão situadas acima dos rins, e são divididas em medula e córtex. A medula é responsável por secretar na corrente sanguínea os hormônios adrenalina e noradrenalina. O córtex produz hormônios esteroides sexuais como a testosterona, hormônios corticóides como a aldosterona e glicocorticóides como o cortisol.

O pâncreas é uma glândula anfícina, isto é, exerce função exócrina e endócrina. Sua função endócrina é a secreção dos hormônios insulina e glucagon, que atuam na homeostase da glicose sanguínea.

As gônadas masculinas (testículos) sintetizam hormônios sexuais, além da produção de espermatozoides, o seu funcionamento é induzido pelo hormônio folículo estimulante (FSH), hormônio luteinizante (LH) e pela testosterona. Já as gônadas femininas (ovários), exercem função de síntese e liberação do óvulo após maduro, além de produzirem hormônios sexuais femininos. A sua atividade é desenvolvida através do FSH, LH, estrogênio e progesterona.

9 DISRUPTORES ENDÓCRINOS

Algumas definições são propostas para essas substâncias, denominadas em inglês “*Endocrine Disrupting Chemicals*”. Alguns autores entendem que são somente substâncias que interagem com receptores de hormônios, enquanto outros entendem como qualquer substância que cause desequilíbrio, interferência ou alteração no sistema endócrino, independente se atua diretamente no sítio receptor ou não.

No entanto, de acordo com a “*Environmental Protection Agency*”, um Disruptor Endócrino é definido como um agente exógeno que interfere com a síntese, secreção, transporte, ligação, ação ou eliminação de hormônio natural no corpo é responsável pela manutenção, reprodução, desenvolvimento e/ou comportamento dos organismos (BILA; DEZOTTI, 2007, p. 662).

Dentre os constituintes deste grupo de substâncias, se encontram os químicos sintéticos e componentes naturais presente em algumas plantas. Dispondo eles da capacidade de interferência na função do sistema endócrino.

9.1 Mecanismos de Ação dos Disruptores Endócrinos

A atuação de um determinado hormônio se inicia através da sua ligação a um receptor específico. O complexo resultante liga-se a regiões específicas do DNA presente no núcleo da célula, o que determina a ação dos genes. As substâncias químicas podem também se ligar ao receptor hormonal e, conseqüentemente, mimetizar ou bloquear a ação do próprio hormônio.

Após complexos processos bioquímicos em cadeia, o hipotálamo secreta hormônios que controlam a liberação de outros hormônios pela hipófise. Estas glicoproteínas por sua vez, induzem a síntese e a atividade de hormônios de tecidos específicos presentes nas glândulas internas. Os hormônios produzidos nestas glândulas são transportados, pela corrente sanguínea, até tecidos-alvos, iniciando uma mudança na atividade celular nos seus receptores. Esta mudança de atividade é transmitida por vários caminhos, através da membrana plasmática, dependendo do tipo de hormônio (GHISELLI; JARDIM, 2007, p. 07).

Esses processos são conduzidos por sistemas de *feedback*, isto é, quando ocorre alguma desordem hormonal, como por exemplo concentrações muito elevadas de um determinado hormônio, ocorre um estímulo contrário ao que levou a desordem. Apesar de muitas destas vias serem influenciadas por agentes externos ao corpo, a maior parte das alterações endócrinas constatadas estão designadas as atividades das gônadas (ovários e testículos).

Um receptor hormonal possui elevada sensibilidade e afinidade por um hormônio específico, produzido no organismo. Por conta disso, concentrações extremamente baixas de um determinado hormônio geram um efeito, produzindo uma resposta natural. Entretanto, estes receptores hormonais também podem se ligar a outras substâncias químicas. Isso explica o porquê de determinados interferentes endócrinos presentes no organismo, mesmo em baixíssimas concentrações, serem capazes de gerar um efeito, provocando conseqüentemente uma resposta. A alteração no sistema endócrino ocorre quando o interferente endócrino interage com os receptores hormonais, modificando a sua resposta natural. Dois processos distintos podem ser desencadeados (GHISELLI; JARDIM, 2007, p. 04).

9.1.1 Efeito Agonista

Esse processo ocorre quando uma substância química “Disruptor Endócrino” se liga a um receptor hormonal gerando uma resposta, atuando então como um mimetizador, ou seja, imitando a ação de um determinado hormônio.

9.1.2 Efeito Antagonista

Se a substância química se ligar ao receptor, mas nenhuma resposta for produzida, ela estará agindo como um bloqueador, isto é, estará impedindo a interação de um hormônio natural com seu respectivo receptor.

Existem outras formas de atuação dos interferentes endócrinos, como na síntese e extirpação de hormônios em seus referentes receptores e interações multi-hormonais. No entanto, esses processos são complexos, motivo pelo qual ainda não foram completamente esclarecidos.

A ação dos DEs pode ser por ligação nos receptores localizados no núcleo celular ou na membrana plasmática, esteroides ou não esteroides, incluindo os neurotransmissores e também por sistemas enzimáticos.

9.2 Classificações Dos Disruptores Endócrinos

As substâncias com potencial Disruptor Endócrino podem ser classificadas em dois grupos: Substâncias Sintéticas e Substâncias Naturais. Dentre as tais se depreendem a seguir.

9.2.1 Compostos Sintéticos empregados na agricultura e seus subprodutos

Pesticidas são substâncias utilizadas na agricultura para deter qualquer praga que possa ameaçar as plantações, como metoxicloro, cloropirifos, diclorodifeniltricloroetano. Dentre esses produtos, encontram-se outros tipos de pesticidas com ação interferente ao sistema endócrino, como os fungicidas, usados para inibição e eliminação de fungos, como por exemplo, a Vinclozolina, os herbicidas usados para o combate de ervas-daninhas que ameaçam plantações, como a atrazina e alacloro, e os moluscidas que são uma classe de pesticidas com ação específica para contenção de moluscos como lesmas e caracóis.

9.2.2 Compostos Sintéticos empregados na Indústria

Dentre os principais químicos sintéticos utilizados nas indústrias, podemos citar os solventes industriais e seus derivados, como (bifenilos policlorados – PCB, dioxinas), alquilfenóis e seus subprodutos, hidrocarbonetos aromáticos policíclicos, em plásticos (bisfenol A - BPA, ftalatos), metais pesados e em vários produtos farmacêuticos (dietilestibestrol) e em conservantes (parabenos) (CASTRO-CORREIA; FOUNTOURA, 2015, p. 191).

9.2.3 Compostos naturais

Encontram-se também um grupo de DEs em alguns elementos naturais, como os fitoestrógenos presentes em algumas plantas, como as isoflavonas, que podemos destacar (genisteína) da soja, que possui ação estrogênica, mimetizando a atividade dos estrógenos naturais do organismo humano.

10 DISRUPTORES ENDÓCRINOS COM POTENCIAL INTERFERENTE NO DESENVOLVIMENTO DA PUBERDADE PRECOCE

Nos últimos anos, nota-se um expressivo aumento de desordens do desenvolvimento fisiológico normal e na ocorrência de patologias pediátricas anteriormente consideradas raras. Em muitas destas situações a fisiopatologia não está esclarecida e esse desconhecimento permite especular que na sua gênese possam estar envolvidos os fenômenos de desregulação endócrina (CASTRO-CORREIA; FOUNTOURA, 2015, p. 189).

As crianças constituem o grupo de maior susceptibilidade a ação dos disruptores endócrinos, visto que se encontram-se em maior exposição a esses agentes tóxicos, devido ao contato direto com o solo e plantas em atividades recreativas, trazendo com frequência as mãos e objetos até a boca.

O volume de alimentos e líquidos ingeridos em relação ao peso corporal é maior do que nos adultos, trazendo conseqüentemente uma maior ingestão por via oral dessas substâncias. Além disso, as crianças têm o metabolismo mais acelerado e a frequência respiratória mais alta, o que resulta em uma maior inalação em ambientes contaminados. São mais vulneráveis também pelo fato de necessitarem de um equilíbrio hormonal para o crescimento e desenvolvimento saudável.

A exposição pode começar desde muito cedo, em fase fetal, por via transplacentária ou em fase perinatal, o que geram conseqüências deletérias ao desenvolvimento infantil.

Dentre as substâncias que possuem capacidade disruptiva ao sistema endócrino, duas substâncias são relacionadas ao uso de polímeros (plásticos), os quais são identificados o Bisfenol A e o Ftalato. Tais substâncias estão muito presentes no âmbito da alimentação, por ingestão indireta.

10.1 Bisfenol A (BPA)

O Bisfenol A (BPA) 2,2-bis (4-hidroxifenil) Propano, é um composto aromático conhecido como um dos químicos industriais e xenoestrógenos mais utilizados em todo o mundo e possui capacidade de interferir ou mimetizar hormônios estrogênicos com respostas biológicas associadas.

A exposição humana ambiental a este disruptor endócrino, principalmente por ingestão oral, é considerada um fenômeno generalizado, particularmente em países desenvolvidos, uma vez que análises de amostras de tecidos e fluidos revelou a presença de BPA na maioria dos indivíduos analisados. A ingestão de alimentos contaminados deve contribuir em mais de 90% para a exposição ambiental geral do BPA para todos os grupos etários. No entanto, o Bisfenol A também é detectado em águas residuais, água potável, ar e partículas de poeira (RIBEIRO; LADEIRA; VIEGAS, 2017, p. 15).

O BPA é utilizado na produção de uma variedade de polímeros, tais como o policarbonato (caracterizado pela transparência e resistência ao calor) ou resinas epoxídicas, na produção de papel térmico, etc., e é, portanto, empregado na fabricação de uma variedade de aplicações internas e produtos de consumo. Atualmente, o BPA é detectado em uma variedade de itens como papel para impressoras térmicas, equipamentos eletrônicos, tubulações de água, equipamentos de segurança esportiva, dispositivos médicos, utensílios de mesa, recipientes plásticos, no revestimento de latas atualmente utilizadas para alimentos e bebidas, selantes dentais entre outros (RIBEIRO; LADEIRA; VIEGAS, 2017, p. 08).

Essa substância tem grande potencial de contaminação, devido sua facilidade de segregação do material em que se faz parte, como em alterações da temperatura, tendo como exemplo, o aquecimento de plásticos no momento da cocção, que faz com que essa substância se despregue do material em questão e se difunde ao alimento que posteriormente vá ser ingerido.

De acordo com vários estudos, indicam-se os possíveis efeitos deletérios do bisfenol A para o desenvolvimento infantil. Por precaução, segundo reunião realizada pela OMS (Organização Mundial de Saúde) em 2010, alguns países incluindo o Brasil, optaram por proibir a importação e fabricação de mamadeiras que contenham Bisfenol A, considerando a maior susceptibilidade dos indivíduos usuários deste produto. Esta proibição está vigente desde janeiro de 2012 e foi feita por meio da Resolução RDC n.41/2011. Assim, mamadeiras em policarbonato não podem ser comercializadas no Brasil. Para as demais aplicações, o BPA ainda é permitido, mas a legislação estabelece limite máximo de migração específica desta

substância para o alimento que foi definido com base nos resultados de estudos toxicológicos (AGENCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA).

Apesar disso, ainda se encontram com facilidade mamadeiras com essa substância, o que pode trazer consequências futuras no desenvolvimento da criança exposta.

10.2 A Correlação do Bisfenol A com a Puberdade Precoce

Dos disruptores endócrinos (DEs) associados à puberdade precoce, destaca-se o Bisfenol A (BPA), substância com possível efeito desregulador do desenvolvimento puberal, e o mecanismo neuroendócrino responsável por gerar os caracteres sexuais secundários tornam-se mais suscetível à ação externa. Seu possível papel perturbador na puberdade precoce pode ser observado na puberdade precoce central ou na telarca prematura isolada.

Alguns estudos também mostram uma relação entre o BPA urinário e o peso corporal, na prematuridade da puberdade, o que pode ser entendido pelo efeito obesogênico do BPA. Estudos realizados em ratos e posteriormente em humanos confirmam a relação do BPA com a obesidade, no entanto, sabe-se que a obesidade exerce influência na indução da puberdade, devido sua interferência no metabolismo de lipídeos e glicídios.

O bisfenol A é um xenoestrógeno que atua competindo com o hormônio estradiol natural, pelos seus receptores de estrogênio. Além disso, pode atuar de forma antagonista na presença de estrogênios, como 17 β -estradiol, e pode interferir nos receptores nucleares de estrogênio. A possibilidade de causar simultaneamente puberdade precoce e ter um papel negativo na fertilidade parece confirmar seu duplo aspecto. Isso significa que ele se comporta como agonista ou antagonista através das vias de sinalização dependentes de receptores endócrinos, clássicas ou alternativas. Além disso, sua interferência com hormônios esteroides parecem ser expressa por antagonizar a ação dos andrógenos e hormônios da tireoide (LEONARDI *et al.*, 2017, p. 07).

O mecanismo patológico da puberdade precoce causada pela exposição ao BPA está relacionado à sua atividade semelhante ao estrogênio 17 β -estradiol, que

desencadeia um processo de *feedback* positivo para a atividade do gerador de pulso GnRH, com maior secreção central de LH e FSH, apesar do fraco efeito como xenoestrógeno, estudos em animais mostraram os efeitos do BPA no eixo hipotálamo-hipófise-gonadal através de alterações na diferenciação sexual cerebral, maior secreção de GnRH e alterações no aumento de LH induzido por estradiol. Em estudo recente, Mueller et.al. mostraram que o BPA é capaz de induzir a puberdade precoce estimulando fatores implicados na ativação puberal, como KISS1, gene que codifica um neuropeptídeo conhecido como “*kisspeptina*” (LEONARDI *et al.*, 2017, p. 16).

Investigações feitas com o BPA, também comprovaram uma relação com a telarca prematura isolada, fenômeno que pode anteceder o quadro de puberdade precoce central. O desenvolvimento do tecido glandular mamário é acompanhado de um aumento expressivo de hormônios sexuais, sobretudo do estrogênio, o que pode explicar uma relação do BPA com esse evento isolado.

Um dos estudos que investigaram o BPA no desenvolvimento de telarca prematura foi realizado em 2014 com 251 meninas com idades entre 2 a 4 anos de idade. Chen et al. selecionaram apenas pacientes com pelo menos a fase 2 da telarca de acordo com os critérios de Tanner e sem outros sinais de desenvolvimento puberal. Os resultados obtidos mostraram uma concentração sérica e BPA significativamente maior em meninas com telarca prematura, em comparação com 33 controles saudáveis de idade e sexo. Além disso, dentro do grupo de estudo, houve uma distribuição diferente dos valores de BPA com base na idade das meninas: as meninas mais jovens tinham valores muito mais altos do que as meninas de quatro anos. Isso destaca o possível efeito nocivo de maior exposição nos estágios iniciais da vida (LEONARDI *et al.*, 2017, p. 18).

10.3 Ftalatos

Os ftalatos são diésteres do ácido ftálico e são amplamente utilizados como plastificantes para aumentar a flexibilidade e durabilidade dos plásticos (policloreto de vinila PVC) utilizados na fabricação de utensílios de cozinha e recipientes para alimentos. Esses ftalatos não são quimicamente ligados à matriz polimérica, o que pode permitir a migração desses produtos químicos para substâncias alimentares.

Outra fonte de contaminação de alimentos é o contato com tintas de impressão de embalagens que contêm ftalatos. Esses compostos são classificados como desreguladores endócrinos e podem afetar o sistema endócrino, o que conseqüentemente afeta as funções vitais dos organismos vivos (MOREIRA; ANDRÉ; CARDEAL, 2013, p. 09).

Dois ftalatos têm recebido atenção, o ftalato de di-2-etil-exila (DEHP) e o ftalato de diisononila (DINP). O DEHP é muito utilizado na fabricação de equipamentos médicos, e mostrou-se ser mais tóxico que o DINP, usado para fabricação de brinquedos infantis (ALVES *et al.*, 2007, p. 1009).

Os principais meios de contaminação por ftalato é decorrente dos alimentos que são contaminados por sua embalagem, principalmente os alimentos gordurosos, devido sua característica lipofílica. Além da ingestão por alimentos, a sucção de brinquedos que contenham esse composto é outra via de contaminação.

A exposição relacionada a equipamentos médicos se torna importante pela presença de DEHP em materiais como bolsa de armazenar sangue, equipamentos de infusão parenteral e aparelhos de oxigenação extracorpórea (ALVES *et al.*, 2007, p. 1007).

Nos seres humanos, os ftalatos são metabolizados para metabólitos monoéster após ingestão. Embora o organismo humano tenda a desintoxicar substâncias nos alimentos ingeridos, às vezes ocorre a bioativação, como no caso dos ftalatos e substâncias mais ativas. Os ftalatos monoésteres são produzidos pelo metabolismo de Fase I. Os ftalatos de ramificação curta são principalmente excretados como ftalatos monoéster, enquanto os ftalatos ramificados passam por outros processos de biotransformação, por hidroxilação, oxidação e conjugação antes da excreção. Estes químicos estão associados a diferentes doenças endócrinas, dentre elas a Puberdade Precoce (DURMAZ *et al.*, 2018, p. 179).

10.4 A Correlação do Ftalato com a Puberdade Precoce

Alguns componentes do ftalato podem interferir no desenvolvimento mamário por simular a ação do estradiol. Estudo realizado em neonatos que necessitaram de oxigenação extracorpórea (ECMO) comprovou que os níveis séricos de DEHP

nestas crianças foram significativamente proporcionais à área de superfície do equipamento, demonstrando que quanto maior a exposição, maior a mensuração sérica. No entanto, nenhum efeito tóxico do DEHP foi demonstrado nas crianças expostas. Para avaliar os efeitos em longo prazo após uma exposição aguda, Rais-Bahrani e outros, estudaram adolescentes submetidos à oxigenação extracorpórea quando neonatos. O artigo concluiu que um contato isolado com o DEHP na infância não modifica o desenvolvimento puberal. Embora a exposição aguda não tenha causado problemas, a exposição crônica mostrou ter grande impacto sobre meninas (ALVES *et al.*, 2007, p. 1011).

Uma análise, realizada em Porto Rico, do soro de 41 meninas com telarca precoce e 35 meninas controle identificou níveis elevados de ftalatos em 68% das meninas com telarca precoce e em apenas 14% do grupo controle. No Brasil, o uso de ftalato é permitido na produção de embalagens que possuam contato com alimentos (ALVES *et al.*, 2007, p. 1012).

Em um recente estudo mostrou a interação entre a telarca prematura com a exposição ao ftalato. O referido estudo teve por objetivo determinar os níveis urinários de ftalato de di-2-etil-exila (DEHP) metabólitos em outros metabólitos do ftalato em meninas com telarca precoce.

A análise foi feita com dois grupos, o grupo telarca precoce (TP), constituído por 29 meninas não obesas, recém-diagnosticadas, com idade de 04 a 08 anos sem outros sinais de puberdade precoce. Sendo estas acompanhadas regularmente por um pediatra, submetidas a diversas avaliações para excluir qualquer condição patológica que possa ter levado a telarca precoce isolada (DURMAZ *et al.*, 2018, p. 181)..

O outro grupo, designado grupo controle, composto de 25 meninas saudáveis e não obesas, de idade compatível, 04 a 08 anos, sem histórico de telarca precoce e qualquer outro distúrbio endócrino, e sem os sinais dos caracteres sexuais secundários após o exame físico, foram monitoradas por 12 meses, a fim de avaliar qualquer sinal puberal durante esse tempo. Foram então excluídos quaisquer sinais (DURMAZ *et al.*, 2018, p. 181)..

As concentrações urinárias de metabólito do ftalato foram medidas por cromatografia líquida/ massa em tandem espectroscopia (LC-MS/MS). As concentrações urinárias de ftalato de mono-(2-etil-hexila) (MEHP) no grupo com telarca precoce ($33,96 \pm 6,88$ $\mu\text{g/g}$ creatinina) foram significativamente maiores comparado ao grupo controle ($11,54 \pm 1,39$ $\mu\text{g/g}$ creatinina, $p=0,002$) (DURMAZ *et al.*, 2018, p. 181).

No grupo de telarca precoce, a porcentagem de MEHP também foi notavelmente maior em comparação com o grupo controle ($17,84 \pm 3,31$ vs. $6,44 \pm 1,13$, $p=0,001$). No entanto, DEHP é mais eficientemente convertido em MEHP em meninas com telarca prematura, cuja importância ainda não está completamente elucidada (DURMAZ *et al.*, 2018, p. 181).

11 CONSIDERAÇÕES FINAIS

São numerosos os disruptores endócrinos que possuem mediação no desenvolvimento da puberdade precoce. Contudo, pouco se pode fazer para evitar a exposição de muitas das substâncias, por esta razão, duas das substâncias foram conceituadas relevantes, por possuírem ligação direta na alimentação, e por serem substâncias nas quais podem ser atribuídas medidas de prevenção e de controle de exposição.

O bisfenol A (BPA) e ftalato são substâncias empregadas na composição de materiais poliméricos de fácil acesso. Os plásticos que contêm tais substâncias são comercializados no Brasil e no mundo em grande escala. De maneira geral, existe um alto consumo dessas substâncias oriundas da alimentação.

São alvos do alto consumo dessas substâncias, principalmente os adeptos da ingestão de alimentos industrializados, visto que essas substâncias estão presentes na fabricação de embalagens de alimentos e latas, sendo então, os alimentos embalados e enlatados um grande foco de consumo. Entretanto, o BPA e ftalato também estão presentes em muitos utensílios de cozinha, como alguns tipos de garrafões retornáveis (20 litros) de água mineral, embalagens plásticas, copos de liquidificador, determinados copos plásticos, dentre outros.

É notório que na fase fetal e perinatal, há uma maior susceptibilidade de exposição, desta forma, torna-se alarmante a utilização de produtos que contenham esses compostos por gestantes e crianças. Sobretudo, o propósito é de conscientização acerca do risco e da abundante sobrecarga de exposição advindo da alimentação, com a intenção de evitar o consumo de alimentos industrializados e da substituição dos recipientes plásticos por outros materiais, como o vidro.

O impacto dos disruptores endócrinos na saúde humana vem sendo estudado nos últimos anos, concluindo-se que atua interferindo a síntese, secreção, transporte, metabolismo ou excreção de diferentes hormônios. Além das diversas patologias associadas e das perturbações fisiológicas, constatou-se uma estreita relação com a puberdade precoce, preponderantemente por mimetizar os hormônios sexuais ou bloquear os devidos receptores hormonais, ligando-os ao início pubertário precoce.

Os mecanismos e a correlação do BPA e do ftalato na incidência de puberdade precoce, ainda não estão completamente elucidados, sendo ainda ponto de debate na comunidade científica. Todavia, com os estudos até o dado momento, sabe-se que há uma repercussão do desvio do desenvolvimento normal da puberdade para sua manifestação precoce.

12 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA. **Bisfenol A**. Disponível em: <http://portal.anvisa.gov.br/alimentos/embalagens/bisfenol-a>. Acesso em 12/08/2019.

ALVES, Crésio *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. 05, p. 1005-1014, maio, 2007. Disponível em: https://www.scielo.org/scielo.php?pid=S0102-311X2007000500003&script=sci_arttext&lng=pt. Acesso em: 30/08/2019.

BARBOSA, Kiriague Barra Ferreira *et al.* Influência dos estágios de maturação sexual no estado nutricional, antropometria e composição corporal de adolescentes. **Rev. Bras. Saúde Mater. Infant.**, Recife, v. 6, n. 04, p. 375-382, novembro, 2006. Disponível em: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1519-38292006000400003. Acesso em: 07/07/2019.

BESERRA, Izabel Calland Ricarte. Puberdade Precoce. **Rev. de Pediatria SOPERJ**, Rio de Janeiro, 2011, p. 62-67. Disponível em: http://revistadepediatricsoperj.org.br/detalhe_artigo.asp?id=561. Acesso em: 07/07/2019.

BILA, Daniele Maia; DEZOTTI, Márcia. Desreguladores endócrinos no meio ambiente: efeitos e consequências. **Quím. Nova**, v. 30, n. 03, junho, 2007, p. 651-666. Disponível em: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0100-40422007000300027. Acesso em: 07/07/2019.

BORGES, Maria F. *et al.* Pubarca precoce: estudo retrospectivo clínico e laboratorial. **Arq. Bras. Endocrinol Metab.** São Paulo, v. 44, n. 05, outubro, 2000, p. 405-412. Disponível em: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0004-27302000000500007. Acesso em: 08/07/2019.

BRITO, Vinícius Nahime *et al.* Central precocious puberty: revisiting the diagnosis and therapeutic management. **Arch. Endocrinol. Metab.**, São Paulo, v. 60, n. 02, p. 163-170, abril, 2016. Disponível em: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S2359-39972016000200163&lng=pt&nrm=iso#aff2. Acesso em: 07/07/2019.

CASTRO-CORREIA, Cíntia; FOUNTOURA, Manuel. A influência da exposição ambiental a disruptores endócrinos no crescimento e desenvolvimento de crianças e adolescentes. **Revista Portuguesa de Endocrinologia, Diabetes e Metabolismo. Espanha S.L.**, v. 10, dezembro, 2015, p. 186-192. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1646343914000674#!>. Acesso em: 07/07/2019.

CHIPKEVITCH, Eugenio. Avaliação clínica da maturação sexual na adolescência. **Jornal de Pediatria**. Rio de Janeiro, p. 1-8, 2001. Disponível em: <http://www.jped.com.br/conteudo/01-77-S135/port.pdf>. Acesso em: 09/07/2019.

DAMIANI, Durval. Diagnóstico Laboratorial da Puberdade Precoce. **Arq. Bras. Endocrinol Metab**. São Paulo, v. 46, n. 01, fevereiro, 2002, p. 85-90. Disponível em: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0004-27302002000100012. Acesso em: 09/07/2019.

DUARTE, Maria de Fátima da Silva. Maturação física: uma revisão da literatura, com especial atenção à criança brasileira. **Cad. Saúde Pública**, Rio de Janeiro, v. 9, 1993, p. 571-584. Disponível em: http://www.scielo.br/scielo.php?pid=S0102-311X1993000500008&script=sci_abstract&tlng=pt. Acesso em: 08/07/2019.

DURMAZ, Erdem *et al.* Urinary phthalate metabolite concentrations in girls with premature thelarche. **Environmental Toxicology and Pharmacology**, v. 59, p. 172-181, abril, 2018. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1382668918300450?via%3Dihub>. Acesso em: 03/09/2019.

GHISELLI, Gislaine; JARDIM, Wilson Figueiredo. Interferentes endócrinos no ambiente. **Quim. Nova**, São Paulo, v. 30, n. 03, fevereiro, 2007, p. 1-12. Disponível em: <http://www.scielo.br/pdf/%0D/qn/v30n3/31.pdf>. Acesso em: 10/07/2019.

LEONARDI, Alberto *et al.* The Effect of Bisphenol A on Puberty: A Critical Review of the Medical Literature. **International Journal of Environmental Research and Public Health**, v. 14, setembro, 2017, p. 1-20. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5615581/>. Acesso em: 20/08/2019.

LIMA, Ângela Clotilde Ribeiro Falanga e *et al.* Avaliação ultra-sonográfica da genitália interna de meninas com puberdade precoce central idiopática antes e durante o tratamento com análogo de GnRH. **Rev. Bras. Ginecol. Obstet.**, São Paulo, v. 28, n. 07, p. 02, julho, 2006. Disponível em: <http://www.scielo.br/pdf/rbgo/v28n7/06.pdf>. Acesso em: 07/07/2019.

MONTE, Osmar; LONGUI, Carlos Alberto; CALLIARI, Luis Eduardo P. Puberdade precoce: dilemas no diagnóstico e tratamento. **Arq. Bras. Endocrinol Metab.**, São Paulo, v. 45, n. 04, agosto, 2001, p. 321-330. Disponível em: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0004-27302001000400003. Acesso em: 09/07/2019.

MOREIRA, Miriany Avelino; ANDRÉ, Leiliane Coelho; CARDEAL, Zenilda de Lourdes. Analysis of Phthalate Migration to Food Simulants in Plastic Containers during Microwave Operations. **International Journal of Environmental Research and Public Health**, v. 11, janeiro, 2013, 1-21. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3924457/>. Acesso em: 23/08/2019.

RIBEIRO, Edna; LADEIRA, Carina; VIEGAS, Susana. Occupational Exposure to Bisphenol A (BPA): A Reality That Still Needs to Be Unveiled. **Toxics**, v. 5, setembro, 2017, p. 1-16. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5634705/>. Acesso em: 10/08/2019.

WEI, Christina. *et al.* The investigation of children and adolescents with abnormalities of pubertal timing. **Annals of Clinical Biochemistry**, v. 54, p. 20-32, janeiro, 2017. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27555666>. Acesso em: 08/07/2019.