

Análise da dispensação do análogo de GNRH diante do aumento dos casos de puberdade precoce no Distrito Federal

Analysis of GNRH analog dispensation in response to the increase in cases of precocious puberty in the Federal District

Fernanda Vieira de Souza Canuto¹ ; Gabriel Sucupira Vieira² ; Joana Pereira Festas² ; Gabriel Corrêa da Silva² ; Levi Durães Batista da Silva² ; Ana Paula Alves da Silva² 

¹Endocrinologista pediátrica e docente na Escola Superior de Ciências da Saúde e coordenadora do internato de pediatria do Centro Educacional Universitário Euroamericano – UNIEURO.

²Discentes do 5º ano do curso de medicina da Escola Superior de Ciências da Saúde – ESCS

Resumo

A puberdade é um conjunto de processos neuroendócrinos responsáveis pelo desenvolvimento das características sexuais secundárias e do amadurecimento sexual dos seres humanos, representando a transição da infância para a adolescência. Para ambos os sexos o início da puberdade é provocado pela secreção do hormônio liberador de gonadotrofina pelo hipotálamo (GnRH), com consequente aumento do hormônio luteinizante (LH) e do hormônio foliculoestimulante (FSH). A puberdade normalmente se inicia nas meninas entre os 8 e 13 anos e nos meninos entre os 9 e os 14 anos, assim a puberdade precoce caracteriza-se pelo início da secreção de GnRH prévia ao período puberal fisiológico. É sabido que fatores psicológicos, comportamentais e socioeconômicos influenciam o processo puberal precoce, logo essa pesquisa evidenciou que entre os anos de 2018 e 2022, em meio a pandemia de COVID-19, houve aumento significativo na dispensação da medicação Triptorelina para o tratamento de pacientes com Puberdade Precoce no Distrito Federal. O aumento total foi de 492,16% quando comparado ao valor anual da liberação em 2018 e em 2022, no Componente Especializado da Farmácia de Alto Custo da Secretaria de Saúde do Distrito Federal. Dessa forma, a pandemia de Covid-19 e suas consequências relacionadas ao isolamento social como desemprego das famílias, alterações de hábitos alimentares e de sono, podem ter influenciado no incremento no número de casos de puberdade precoce na Capital Federal..

Palavras-chave: Pandemia COVID-19; GnRH; Puberdade; Puberdade precoce.

Como citar: Canuto FVS; Vieira GS; Festas JP; Silva GC; Silva LDB; Silva APA. Análise da dispensação do análogo de GNRH diante do aumento dos casos de puberdade precoce no Distrito Federal. RCS Revista Ciências da Saúde - CEUMA, 2024; 2(2): <https://doi.org/10.61695/rsc.v2i2.36>

Autor correspondente:

Fernanda Vieira de Souza Canuto
E-mail: fernandavieirasouza2015@gmail.com.

Fonte de financiamento:

Não se aplica

Parecer CEP

Não se aplica

Procedência:

Não encomendado

Avaliação por pares:

Externa

Recebido em: 09/04/2024

Aprovado em: 18/06/2024

Abstract

Puberty is a set of neuroendocrine processes responsible for the development of secondary sexual characteristics and sexual maturation of human beings, representing the transition from childhood to adolescence. For both sexes, the onset of puberty is caused by the secretion of gonadotropin-releasing hormone by the hypothalamus (GnRH), with a consequent increase in luteinizing hormone (LH) and follicle-stimulating hormone (FSH). Puberty normally begins in girls between the ages of 8 and 13 and in boys between the ages of 9 and 14, thus precocious puberty is characterized by the beginning of GnRH secretion prior to the physiological pubertal period. It is known that psychological, behavioral and socioeconomic factors influence the early pubertal process, so this research showed that between 2018 and 2022, amid the COVID-19 pandemic, there was a significant increase in the dispensing of Triptorelin medication for the treatment of patients with Precocious Puberty in the Federal District. The total increase was 492.16% when comparing the annual value of release in 2018 and 2022, in the specialized component of the high-cost pharmacy of the Federal District Health Department. Thus, the Covid-19 pandemic and its consequences related to social isolation, such as family unemployment, changes in eating and sleeping habits, may have influenced the increase in the number of cases of precocious puberty in the Federal Capital.

Keywords: COVID-19 Pandemic; GnRH; Puberty; Early puberty.

INTRODUÇÃO

A puberdade pode ser entendida como um conjunto de processos neuroendócrinos, mediados por esteroides gonadais e adrenais, que culminam em diversas mudanças corporais, que para o ser humano, representam o início da capacidade reprodutiva (Grillo *at al.*, 2012). Em ambos os sexos, a puberdade é caracterizada por uma secreção de hormônio liberador de gonadotrofina (GnRH) pelo hipotálamo, o que estimula a secreção de hormônio luteinizante (LH) e hormônio folículo-estimulante (FSH) também de forma pulsátil. Tanto o FSH quanto o LH estimulam a produção gonadal de esteróides sexuais que iniciam as modificações corporais e o desenvolvimento de caracteres sexuais secundários (Palmert, 2001). Tal processo fisiológico ocorre, em média, entre os 8 e 13 anos no sexo feminino e entre 9 aos 14 anos no sexo masculino (Campos, 2013).

No que diz respeito aos caracteres sexuais, o primeiro sinal de puberdade nos sexo feminino é o desenvolvimento do broto mamário, denominado telarca, podendo ser seguida de leucorreia e pubarca - com aparecimento de pelos axilares. Já, no sexo masculino, têm-se como primeiro sinal o aumento testicular, podendo estar seguido de crescimento do pênis, pigmentação do escroto e aparecimento de pelos pubianos, axilares e faciais. Ademais, os meninos podem iniciar a mudança vocal e também desenvolver acne (Grillo *at al.*, 2012).

Considerando as médias de idades de aparecimento da puberdade, define-se como puberdade precoce: o aparecimento de características sexuais secundárias antes dos 8 anos em meninas e antes dos 9 anos em meninos (Palmert, 2001). Todo o processo puberal é primariamente genético, mas pode ser modulado por fatores individuais: ambientais, nutricionais, socioeconômicos e psicossociais (Buratti, 2019).

A puberdade precoce pode ser subdividida em central (ou dependente de gonadotrofinas) e periférica (independente de gonadotrofinas) (Antônio, 2012). A puberdade precoce central pode ser idiopática ou pode decorrer de alterações do sistema nervoso central, enquanto que a puberdade precoce periférica pode ter causa genética, tumoral ou de fontes exógenas de hormônios sexuais ou análogos de hormônios sexuais (Buratti, 2019).

Em 80% dos casos, essa precocidade no desenvolvimento é provocada por uma precocidade da ativação do eixo hipotálamo-hipófise-gônada similar ao evento fisiológico, podendo ser chamada de puberdade precoce central ou verdadeira. Nesse caso de puberdade precoce central, geralmente, as primeiras manifestações são a telarca e o aumento testicular, em meninas e em meninos, respectivamente (Clínico, 2010). É possível elencar como fatores de risco relacionados à puberdade precoce: o sexo feminino, os distúrbios metabólicos (principalmente a obesidade), o polimorfismo genético, o sedentarismo e o maior percentual de gordura corporal (Cavalcante, 2014).

Segundo Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas da Puberdade Precoce Central (2017) a atuação dos esteróides sexuais sobre o crescimento de maneira precoce pode tanto acelerar o crescimento quanto provocar uma fusão epifisária precoce, prejudicando a estatura final da criança. No mesmo sentido, Antônio (2012) afirma que com a finalidade de evitar o desenvolvimento precoce, o tratamento estabelecido é medicamentoso e deve ser iniciado precocemente, de modo a bloquear a produção de gonadotrofinas ou de esteróides sexuais ou bloqueando a ação desses hormônios em seus receptores.

Dentre os medicamentos utilizados rotineiramente no tratamento de puberdade precoce central, estão:

- Gosserrelina (comercial Zoladex) - análogo sintético do hormônio liberador de LH, seu uso crônico inibe a secreção de LH hipofisária.
- Leuprorrelina (comercial Lupron) - análogo sintético do GnRH, seu uso crônico bloqueia a produção de LH e FSH, inibindo a produção de esteróides pelas gônadas.
- Triptorrelina (comercial Gonapeptyl) - análogo sintético do hormônio gonadorrelina. Seu uso diminui a produção de hormônios sexuais de forma semelhante à leuprorrelina (Antônio, 2012).

Recentemente, Umano *et al.* (2021) observaram que, entre pacientes de uma clínica de endocrinologia pediátrica, houve um aumento do número de casos de puberdade precoce central

após o início do isolamento social por COVID-19. Stagi et al. (2020) ainda corroboram com esses dados, observando uma maior incidência de novos diagnósticos e um ritmo de progressão puberal mais acelerado no período de quarentena de COVID-19 e após esse período em comparação aos 5 anos anteriores.

Como possíveis etiologias, é possível elencar o aumento do índice de massa corpórea, que reflete a maior ingestão de alimentos considerados não-saudáveis e a maior taxa de sedentariedade, o uso exagerado de eletrônicos, distúrbios na higiene do sono e gatilhos psicológicos relacionados à depressão, ansiedade e ao estresse (Menk 2017; Stagi 2020; Umano 2021).

É sabido que o nível socioeconômico das populações não têm um efeito direto sobre o desenvolvimento puberal, mas suas repercussões indiretas tem. Nesse sentido, Goulart *et al.* (2012) em análise de diversos países, conclui que a nutrição mais completa e o maior contato com eletrônicos nas classes sociais mais bem favorecidas são associados ao desenvolvimento puberal mais precoce, em complementação ainda, crianças que crescem em ambiente urbano, com maior acesso ao saneamento básico, sistema de saúde e higiene básica, apresentam desenvolvimento puberal mais precoce em comparação à crianças residentes de ambientes rurais.

Diante do exposto, é de grande relevância conhecer o número de crianças atendidas por quadro de puberdade precoce que recebem o análogo de GnRH da Farmácia de Alto Custo da Secretaria de Estado de Saúde do Distrito Federal (SES-DF) e compreender se houve alteração do número de casos durante a pandemia de COVID-19, que estabelece, a partir do confinamento social, um ambiente favorável à adoção de comportamentos de risco para o desenvolvimento de puberdade precoce.

Objetivo geral da pesquisa foi analisar a dispensação do análogo de GnRh (Triptorrelina), pela Secretaria de Estado de Saúde do Distrito Federal (SES-DF), para pacientes diagnosticados com Puberdade Precoce entre os períodos de janeiro de 2018 a dezembro de 2022. Para isso foram realizados os objetivos específicos a seguir: (1) Descrever a curva de distribuição de triptorrelina do período de janeiro de 2018 a dezembro de 2022 pela Farmácia de Alto Custo da SESDF. (2) Analisar a evolução da distribuição de triptorrelina no período de pandemia entre 2018 a 2022 nos sistemas de informação da Farmácia de Alto Custo da SESDF. (3) Comparar a distribuição de fornecimento de triptorrelina pelas três unidades da farmácia de alto custo da SES-DF com os casos de COVID-19 diagnosticados no mesmo período.

METODOLOGIA

O presente estudo consiste em uma análise observacional, transversal e quantitativa sobre a liberação de análogo de GnRH para crianças acompanhadas na Secretaria de Saúdedo Distrito Federal (SES-DF) entre os períodos de janeiro de 2018 e dezembro de 2022, referente aos períodos antes e durante a pandemia de COVID-19. Como fatores de inclusão, têm-se crianças cadastradas no sistema de informação da farmácia de alto custo e em uso de análogo de GnRh fornecido pela SES-DF para tratamento de puberdade precoce, especificamente a Triptorrelina. Como fatores de exclusão: crianças que não estão cadastradas no sistema de informação da SES-DF para o recebimento da medicação para o bloqueio puberal e pacientes que usam a Triptorrelina para o tratamento de Leiomioma Uterino e Endometriose.

Para a coleta de dados de liberação de análogo de GnRH na SES-DF, foi utilizada a base de dados do Sistema de Informação da Farmácia de Alto Custo da SESDF. Estas informações foram obtidas com base no artigo 5º (XXXIII) da Constituição Federal, nos artigos 10, 11 e 12 da Lei nº 12.527/2011 - a Lei Geral de Acesso a Informações Públicas¹³ - e na Lei Distrital nº 4990, de 12 de dezembro de 2012¹⁴. O serviço de acesso à informação foi consultado pelo site “Participa DF” promovido pela Controladoria Geral do Distrito Federal, a qual intermedia a comunicação entre entidades públicas e a emissão das informações ao cidadão. Devido às informações serem de acesso público, a pesquisa foi isenta de avaliação pelo Comitê de Ética em Pesquisa (CEP).

O pedido foi realizado em anexo a tabela com informações de liberação de frasco/ampola de Triptorrelina (análogo de GnRH) pelas três unidades de Núcleo de Farmácia do Componente Especializado (sendo elas: Asa Sul, Ceilândia e Gama), por mês, entre janeiro de 2018 a dezembro de 2022.

Os dados fornecidos pela Subsecretaria de Atenção Integral à Saúde correspondem ao número total de frascos-ampolas de Triptorrelina 3,75 mg em suspensão injetável dispensados pelo Núcleo de Farmácia do Componente Especializado para pacientes com indicação de tratamento por Puberdade Precoce. O ciclo de tratamento envolve a dosagem de um frasco-ampola a cada 28 dias. Portanto, o total de ampolas liberadas no mês equivale quantitativamente ao número de usuários que utilizaram a medicação nesse mesmo mês.

Os dados obtidos foram compilados em Planilha do Google, com acesso restrito aos 2 pesquisadores e à orientadora do presente trabalho. Com base na planilha, foi realizada análise estatística e comparativa entre os períodos pré-pandemia de COVID-19 (janeiro de 2018 a março de 2020) e durante a pandemia (março de 2020 a dezembro de 2022). Foi incluída uma linha de

tendência para avaliação temporal. Os dados foram computados em sistema de tabelas, com acesso restrito aos pesquisadores e supervisão do orientador do projeto.

De acordo com a Resolução nº 466 de 2012, "Toda pesquisa com seres humanos envolve risco em tipos e gradações variados". Nesse contexto, a presente pesquisa envolve riscos mínimos tanto para os participantes quanto para os pesquisadores, visto que o estudo empregará técnicas e métodos retrospectivos de pesquisa em que não se realiza nenhuma intervenção ou modificação intencional nas variáveis fisiológicas ou psicológicas e sociais.

O risco existente na pesquisa está relacionado à quebra de sigilo, ainda que involuntário e não intencional. Desse modo, a fim de minimizar esse risco, será limitado o acesso ao banco de dados apenas pelo tempo, quantidade e qualidade das informações para a pesquisa e haverá a garantia de confidencialidade e de privacidade, proteção da imagem e não estigmatização.

A presente pesquisa possui potencial de oferecer benefícios indiretos para seus participantes. Espera-se que esse estudo consiga esclarecer se a pandemia de COVID-19 impactou no aumento de novos casos de puberdade precoce central no Distrito Federal. Além disso, é esperado que essa pesquisa contribua para um melhor entendimento sobre o comportamento epidemiológico da puberdade precoce central nas crianças nas diferentes regiões de saúde do DF. Pretende-se, ainda, que os resultados desse trabalho possam servir de base para estudos posteriores que complementem eventuais déficits desta pesquisa, avançando, assim, no entendimento do tema.

RESULTADOS

Foram estudadas as 3 unidades do Núcleo de Farmácia do Componente Especializado do Distrito Federal, de modo que foi possível realizar uma análise tanto regional, quanto temporal, da liberação de Triptorrelina para tratamento de puberdade precoce no Núcleo da Asa Sul, de Ceilândia e do Gama.

No Gráfico 1, evidencia-se que a variação da liberação de Triptorrelina, por meio de dados absolutos, expressa liberação nula nos meses de janeiro, fevereiro e março de 2018, bem como fevereiro e abril de 2021, além de setembro de 2022, de causa não explorada, expressa pela Subsecretaria de Atenção Integral à Saúde como ausência da liberação. Em análise regional, a unidade Ceilândia (41%) foi responsável pela maior parte da liberação de Triptorrelina, seguida pela Asa Sul (38%) e Gama (21%). A média mensal de liberação da medicação pela Unidade Ceilândia foi de 92,12 ampolas no período de 2018-2022, seguidas unidades Asa Sul com 85,65 ampolas/mês e Gama com 47,87 ampolas/mês.

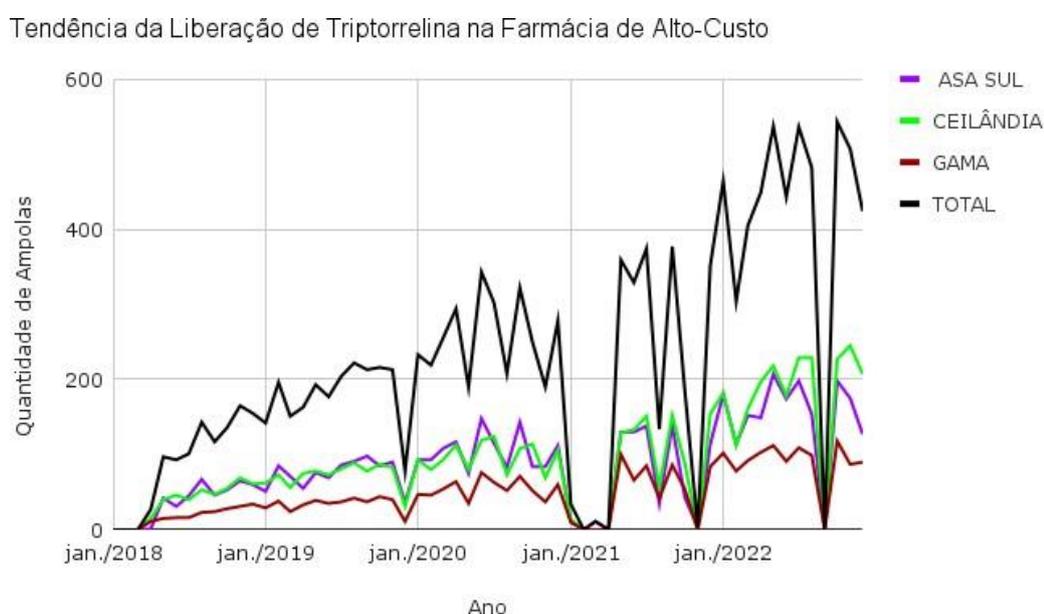


Gráfico 01 - Liberação de Triptorrelina nos períodos de 2018 a 2022

Já em uma análise temporal, entre janeiro e dezembro de 2018 foram liberados um total de 1.034 frascos, sendo nula a liberação nos meses de janeiro a março, e o mês de maior liberação em novembro (165). No mesmo período em 2019 foram liberadas 2.168 ampolas, com a maior liberação da medicação no mês de agosto (222). Para o período de 2020, houve liberação total de 3.084 ampolas, com liberação maior no mês de setembro (322). Durante 2021, houve liberação nula nos meses de fevereiro e abril, enquanto a maior liberação foi no mês de setembro (377). Por fim, no ano de 2022, houve liberação nula no mês de setembro e a maior liberação do ano ocorreu no mês de outubro (543).

A variação de liberação da medicação conjunta em todas as unidades por semestre no período de 2018 a 2022 flutuou entre 217 ampolas no primeiro semestre de 2018, 1.022 ampolas

no primeiro semestre de 2019, 1.534 ampolas no primeiro semestre de 2020, 733 no primeiro semestre de 2021 e 2.602 no primeiro semestre de 2022.

Diante do Gráfico 2 de Tendência da Liberação de Triptorrelina na Farmácia de Alto Custo, foi possível observar que há uma tendência de crescimento, com aumento total de 492,16% entre o valor total anual de dispensa da medicação em 2018 e em 2022 em todo o serviço de farmácia especializado do DF. Por região, houve um aumento de 545,9% na Unidade Gama, 512,9% na Unidade Ceilândia e 448,5% na Unidade Asa Sul.

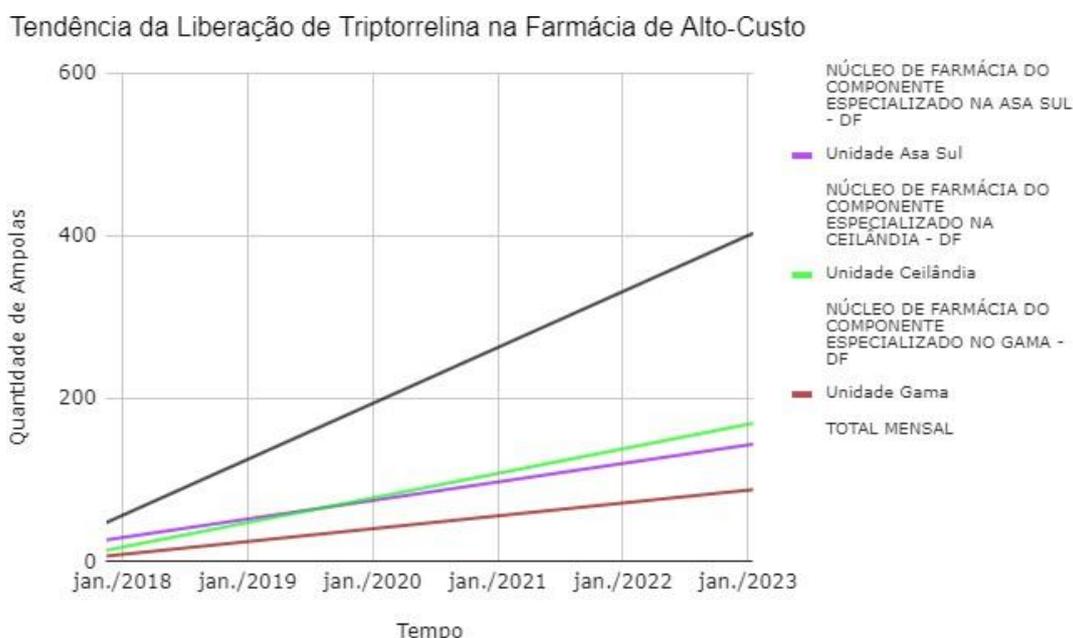


Gráfico 02 - Tendência da Liberação de Triptorrelina nos períodos de 2018 a 2022

Apesar da tendência de crescimento, também foi observado um declínio de crescimento da curva entre 2019 e 2020 de 42,2% comparado ao aumento anterior de 109,7% entre 2018 e 2019 e uma redução de 30% no uso da medicação em 2021, com um subsequente retorno do crescimento de 136% em 2022.

O Gráfico 3 demonstra uma comparação entre Liberação de Triptorrelina e casos de COVID-19 no Distrito Federal, no período de janeiro de 2019 a dezembro de 2022. Estão representados, ainda, os períodos em que foi estabelecido isolamento social, pela faixa azul.

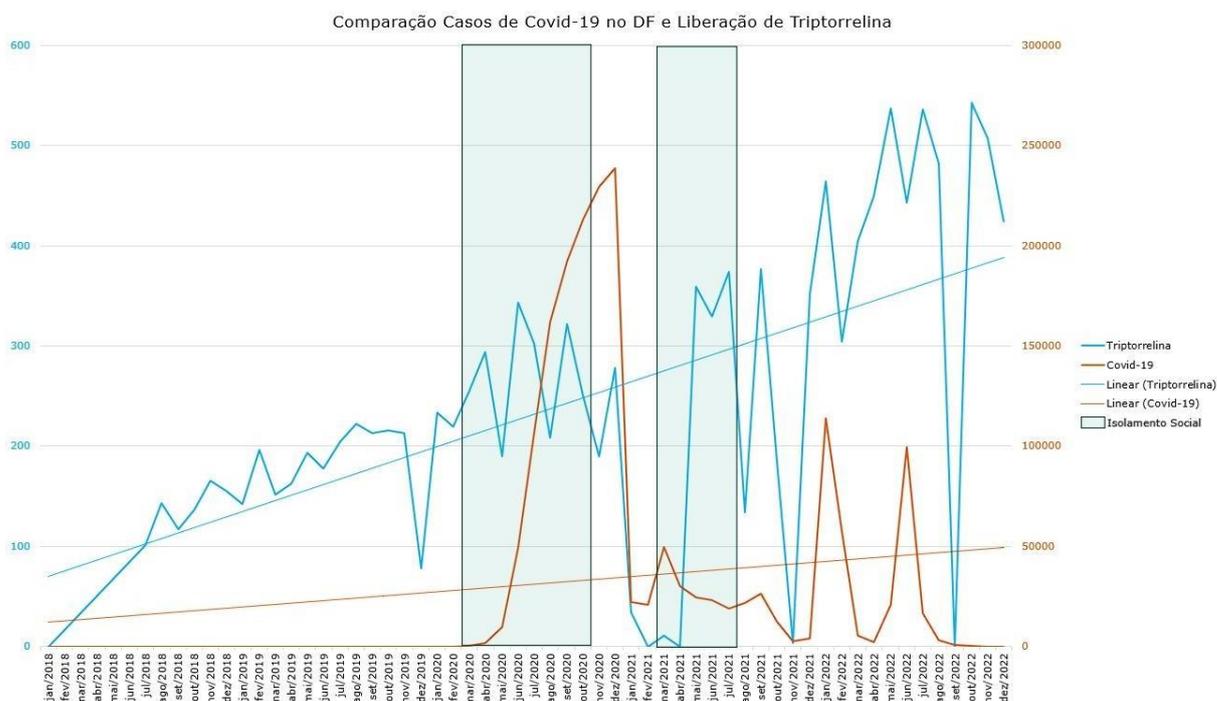


Gráfico 03 - Liberação de Triptorrelina e Casos de COVID-19 entre 2018 e 2022

Diante do exposto, pode-se afirmar que, à medida que os casos de COVID-19 diminuíram, houve também uma queda na liberação da medicação, a qual retornou após o segundo pico de casos de COVID-19. Observa-se, ainda, que os picos de liberação da medicação tiveram maior valor absoluto após o início da pandemia por COVID-19, em comparação aos anos anteriores, mantendo linha de tendência crescente.

Em 2021, houve uma redução de 30% no uso da medicação Triptorrelina e uma redução de 78,75% nos casos de COVID-19. Em 2022, houve um retorno do crescimento da liberação de Triptorrelina em 136%, enquanto nos casos de COVID-19, houve um aumento de 24,7%. Os períodos supracitados expressam os momentos de correlação nos gráficos de liberação da medicação e de casos de COVID-19. Esses dados demonstram correlação aparente entre a incidência de puberdade precoce e o período da pandemia, porém apenas os referidos gráficos não são suficientes para estabelecer uma relação de causalidade.

DISCUSSÃO

A Triptorrelina é um análogo sintético do hormônio liberador de gonadotropina (GnRH) que inibe reversivelmente a secreção do GnRH, provocando temporariamente aumento dos hormônios luteinizante e folículo-estimulante, além dos esteróides sexuais e sequencialmente, uma redução

sustentada do LH, do FSH e da esteroidogênese gonadal, sendo indicada para o tratamento da Puberdade Precoce, da Endometriose e do Leiomioma Uterino (Brasil, 2017; Dias, 2021).

No Distrito Federal, o uso da Triptorrelina como análogo de GnRH usado para o tratamento de puberdade precoce foi protocolado em junho de 2017, de forma que no início do escopo em 2018, a medicação já era regulamentada e protocolada como opção terapêutica. (Brasil, 2017)

Apesar de o isolamento social provocado pela pandemia de Covid-19 constituir um ambiente propício para o desenvolvimento de comportamentos considerados de risco para o desenvolvimento de puberdade precoce, a avaliação quantitativa feita neste estudo, na ausência de mais informações clínicas não foi suficiente para estabelecer causalidade entre o período de pandemia e o aumento na dispensa de triptorrelina pela farmácia de alto custo Distrito Federal (Street, 2021).

A análise dos dados colhidos nessa pesquisa sugere que no período pré-pandemia (2018 e 2019), já havia uma tendência no aumento dos casos, não sendo possível elencar uma causa, seja por tendência populacional, por comportamentos de risco ou por maior difusão do uso da medicação. Contudo, durante o período da pandemia (2020 e 2021) houve inicialmente uma redução no crescimento da liberação da medicação em 2020 e mais tardiamente uma redução em seu uso de maneira concreta em 2021. Esse fenômeno pode ter sido causado pela menor busca pelo sistema de saúde ou pelo subdiagnóstico durante a quarentena de Covid-19.

No período subsequente, de 2022, foi observado um aumento considerável do uso da medicação, que pode ser explicado pela maior procura pelo sistema de saúde uma vez que os protocolos de isolamento social se tornaram mais flexíveis. Nesse sentido, a amostra observada entre o período de 2018 e 2022, mostra um aumento significativo no último ano, que pode ter sido consequência do longo período de isolamento. Assim, é importante evidenciar que apesar da ausência de uma relação de causa e efeito, o estudo demonstra que houve sim um incremento significativo no número de pacientes que solicitaram a medicação para o tratamento de Puberdade Precoce durante e logo após a Pandemia de Covid-19.

Vários estudos como Stagi (2020); Street (2021); e Umano (2021) realizados ao redor do mundo na tentativa de correlacionar o aumento dos casos de puberdade precoce e do isolamento social. Uma importante hipótese a ser considerada é a de que a infecção por Covid-19 poderia atuar como gatilho para a puberdade precoce central. Essa hipótese poder ser sustentada devido ao comum acometimento do bulbo olfatório durante a infecção, que é o causador do sintoma de anosmia, constituindo uma porta de entrada do vírus para o sistema nervoso central.

Associado a isso, a origem embrionária comum entre os neurônios do bulbo olfatório e os neurônios produtores do GnRH pode contribuir para essa hipótese associada à infecção pelo vírus SARS-COV-2. Contudo, essa hipótese precisa ser melhor estudada e abordada. Outros fatores associados ao isolamento social que podem predispor o aumento de casos de Puberdade Precoce Central incluem alterações no padrão de sono, fatores psicológicos, padrão alimentar, uso de eletrônicos, deficiência de vitamina D e exposição aos disruptores endócrinos. (Street, 2021).

Todos esses fatores constituem possíveis etiologias da Puberdade Precoce Central associada à pandemia de Covid-19, mas nenhum deles é confirmadamente comprovado, demandando estudos mais específicos e mais aprofundados na fisiopatologia relacionada (Umano, 2021; Street, 2021).

CONCLUSÃO

Em conclusão, os dados avaliados nesta pesquisa evidenciaram que no período entre 2018 e 2022, houve aumento significativo na liberação da Triptorrelina para o tratamento de Puberdade Precoce no Distrito Federal, acentuada no período de pandemia. A literatura internacional, especialmente italiana e americana, corroboram a hipótese de que o confinamento social pode estar relacionado ao aumento do diagnóstico e tratamento da Puberdade Precoce, mas este estudo, na ausência de informações clínicas dos pacientes, não foi suficiente para esclarecer essa relação de causalidade (Street, 2021, Umano, 2021 e Verzani, 2021). Pretende-se com este artigo, que novos estudos acerca desse tema sejam realizados, a fim de se elucidar a correlação entre o aumento identificado e o período pandêmico.

REFERÊNCIAS

Antônio FP, Prado KJ, Paixão P, Silva PC, Farias RC, Souza ST, Oliveira ZI. Puberdade Precoce Central. *Uso Racional De Medicamentos Na Pediatria: Doenças na Infância*. 2012; 16(2): 96. http://icts.unb.br/jspui/bitstream/10482/18112/1/LIVRO_UsoRacionalMedicamentosPediatria.pdf#page=97.

Brasil. Lei n. 12.527, de 18 de novembro de 2011. Regula o acesso a informações. *Diário oficial* 18 nov. 2011. https://www.planalto.gov.br/ccivil_03/ato2011-2014/2011/lei/l12527.htm?utm_test=test.

Brasil, Ministério da Saúde, Secretaria de Atenção à Saúde e Secretaria de Ciência e Tecnologia e Insumos Estratégicos. Portaria Conjunta nº 3, de 08 de junho de 2017. Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas da Puberdade Precoce Central. *Diário Oficial da União*. 09 jun. 2017; Seção 1. https://www.gov.br/conitec/pt-br/midias/protocolos/20220308_portaria-conjunta-no-13-pcdt-puberdade-precoce-central-1.pdf

Buratti A, Jesus GM, Nakamoto JM, Aguiar MA. Puberdade precoce central e periférica. *Diálogos Interdisciplinares*. 2019; 8(3). <https://revistas.brazcubas.br/index.php/dialogos/article/view/616>.

Campos JR, Rabelo DA. *Tratado de Pediatria da SBP*. Manole, São Paulo. 2013. <https://epage.pub/doc/tratado-de-pediatria-sbp-4-ed-2017-3o87o4r1vy>

Cavalcante CJ, Correia LL, Damiani D. Puberdade precoce: condições associadas. *Revista Brasileira em Promoção da Saúde*. 2014; 27(2): 153-62. <https://doi.org/10.5020/2325>

Federal Distrito. Lei nº 4990, de 12 de dezembro de 2012. Regula o acesso a informações no Distrito Federal previsto no art. 5º, XXXIII, no art. v. 37, 2011. https://www.sinj.df.gov.br/sinj/Norma/72983/Lei_4990_12_12_2012.html

Goulart LM. A influência do nível socioeconômico no desenvolvimento pubertário. 2012. <https://hdl.handle.net/10316/80816>

Grillo CD, Cadete MM, Ferreira RA, Guimarães PR, Miranda SD. *Saúde do adolescente*. Belo Horizonte: Nescon /UFMG. 2011. <https://doi.org/10.5020/2325>

Menk T, Macedo DB, Bessa DS, Latronico AC, Mendonça BB, et al. Assessment of stress levels in girls with central precocious puberty before and during long-acting gonadotropin-releasing hormone agonist treatment: a pilot study. *Journal of Pediatric Endocrinology and Metabolism*, 2017; 30 (6): 657- 62. <https://doi.org/10.1515/jpem-2016-0425>

Palmert MR, Boepple PA. Variation in the timing of puberty: clinical spectrum and genetic investigation. *J Clin Endocrinol Metab*. 2001; 86(6): 2364-8. <https://doi.org/10.1210/jcem.86.6.7603>

Stagi S, Masi S, Bencini E, Losi S, Paci S, Parpagnoli M, et al. Increased incidence of precocious and accelerated puberty in females during and after the Italian lockdown for the coronavirus 2019 (COVID-19) pandemic. *Italian Journal of Pediatrics*. 2020; 46: 1-10. 020) 46:165. <https://doi.org/10.1186/s13052-020-00931-3>

Umano GR, Maddaluno I, Riccio S, Lanzaro F, Antignani R, Festa A, et al. Central precocious puberty and sleep patterns in COVID-19 outbreak. *Hormone Research in Paediatrics*. 2022; 148-49. 2) 48:60. <https://doi.org/10.1186/s13052-022-01256-z>