



UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARÁ  
INSTITUTO DE CIÊNCIAS DA SAÚDE  
FACULDADE DE MEDICINA

FERNANDA DE SOUZA PARENTE

**ASSOCIAÇÃO ENTRE CONSUMO DE SOJA E PUBERDADE PRECOCE  
CENTRAL EM MENINOS: UM ESTUDO DE CASO-CONTROLE.**

BELÉM/PA

2024

FERNANDA DE SOUZA PARENTE

**ASSOCIAÇÃO ENTRE CONSUMO DE SOJA E PUBERDADE PRECOCE  
CENTRAL EM MENINOS: UM ESTUDO DE CASO-CONTROLE.**

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado para  
obtenção de grau em Medicina pela Universidade  
Federal do Pará.

**Orientador:** Prof. Dr. João Soares Felício.

BELÉM/PA

2024

FERNANDA DE SOUZA PARENTE

**ASSOCIAÇÃO ENTRE CONSUMO DE SOJA E PUBERDADE PRECOCE  
CENTRAL EM MENINOS: UM ESTUDO DE CASO-CONTROLE.**

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado para  
obtenção de grau em Medicina pela Universidade  
Federal do Pará.

**Orientador:** Prof. Dr. João Soares Felício.

Banca Examinadora:

---

João Soares Felício  
Orientador

---

Ana Carolina Contente Braga de Souza  
Universidade Federal do Pará

---

Karem Mileo Felício  
Universidade Federal do Pará

Aprovado em: \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_

Conceito: \_\_\_\_\_

## **AGRADECIMENTOS**

Aos meus pais, Núbia e Ronison, que me deram o dom da vida e que me ensinaram o valor do trabalho árduo, da persistência e da dedicação. Se não fosse pelo apoio incondicional de vocês, eu não estaria aqui hoje. Obrigado por cada sacrifício feito em prol do meu sucesso e por sempre acreditarem em mim, mesmo quando eu duvidava de mim mesmo. Para sempre, minhas conquistas serão graças a vocês.

Aos meus irmãos, Henrique e Ronison Filho, companheiros de jornada desde o início, obrigado por serem os meus melhores amigos e minha válvula de escape nos momentos de cansaço e desânimo.

A toda a minha família, avós, tios, primos, que sempre estiveram presentes, torcendo pelo meu sucesso e oferecendo seu apoio incondicional. Cada um de vocês teve um papel importante na minha jornada acadêmica, e por isso sou profundamente grata.

Aos meus companheiros de todo o curso e amigos do Grupo de Pesquisa Clínica em Endocrinologia, que estiveram comigo nos melhores e, principalmente, nos piores momentos e nunca me deixaram desistir. Que os laços da nossa amizade sejam eternos.

Às professoras que tanto me estimularam e contribuíram para o meu desejo de tornar-me uma pessoa e médica melhor e que tanto me ajudaram, Doutora Karem e Doutora Ana Carolina, quero um dia ser uma endocrinologista tão competente quanto vocês, obrigada por terem aceitado participar desta banca.

Finalmente, um agradecimento especial para o Professor João, meu orientador e fonte de muita inspiração. Obrigado por todas as oportunidades e carinho que sempre demonstrou por mim desde que nos conhecemos. Trabalhar com o senhor foi essencial para o meu crescimento pessoal e profissional.

Fernanda de Souza Parente

## RESUMO

A puberdade precoce central (PPC) é definida como a ativação prematura do eixo hipotalâmico-hipofisário-gonadal associado ao crescimento testicular em meninos antes dos 9 anos. Esse processo pode ser estimulado por fatores exógenos, como os fitoestrógenos presentes nos alimentos à base de soja. Portanto, o objetivo deste trabalho foi avaliar a relação entre o consumo de soja e PPC em meninos atendidos no ambulatório de Endocrinologia em um hospital referência da Amazônia. Foi realizado um estudo retrospectivo, caso-controle. Um total de 56 meninos foram divididos em dois grupos: 15 pacientes com diagnóstico de PPC compuseram o grupo caso e 41 pacientes sem diagnóstico de PPC (com início normal da puberdade) formaram o grupo controle. Durante a análise, obteve-se uma associação entre a idade óssea (IO) ( $p = 0.03$ ) e a pubarca ( $p < 0.001$ ) com a PPC. Em relação às características sobre a ingestão de soja, não foram encontradas associações entre os dois grupos, embora a comparação do consumo da soja entre os dois grupos tenha sido significativa. O uso de fórmula à base de soja ( $p = 0.01$ ) e a quantidade diária de ingestão de soja ( $p = 0.04$ ) foram encontrados como importantes fatores de risco para a PPC. Por fim, quando todos os grupos foram avaliados, obteve-se uma correlação entre IO avançada e idade de início do consumo de soja ( $r = - 0.927$ ,  $p < 0.001$ ). Dessa forma, concluímos que o uso da soja está associado à PPC em meninos. Um início mais precoce do consumo e quantidade da ingestão diária podem possivelmente desempenhar um papel no desenvolvimento da doença. Além disso, observou-se que meninos com idade óssea avançada iniciaram mais cedo o consumo de soja, nos fazendo refletir sobre o uso da IO como um preditor de PPC.

**Palavras-chave:** Puberdade Precoce; Fitoestrógenos; Soja.

## ABSTRACT

Central precocious puberty (CPP) is defined as premature activation of the hypothalamic-pituitary-gonadal axis associated with testicular growth in boys before the age of 9 years. This process can be stimulated by exogenous factors, such as phytoestrogens present in soy-based foods. Therefore, the objective of this work was to evaluate the relationship between soy consumption and PPC in boys treated at the Endocrinology clinic in a reference hospital in the Amazon. A retrospective, case-control study was carried out. A total of 56 boys were divided into two groups: 15 patients diagnosed with CPP made up the case group and 41 patients without a diagnosis of CPP (with normal onset of puberty) formed the control group. During the analysis, an association was obtained between bone age (BA) ( $p = 0.03$ ) and pubarche ( $p < 0.001$ ) with CPP. Regarding the characteristics of soy intake, no associations were found between the two groups, although the comparison of soy consumption between the two groups was significant. The use of soy-based formula ( $p = 0.01$ ) and the daily amount of soy intake ( $p = 0.04$ ) were found to be important risk factors for CPP. Finally, when all groups were evaluated, a correlation was obtained between advanced BA and the age at which soybean consumption began ( $r = - 0.927$ ,  $p < 0.001$ ). Therefore, we conclude that soy use is associated with CPP in boys. An earlier onset of consumption and quantity of daily intake may possibly play a role in the development of the disease. Furthermore, it was observed that boys with advanced bone age started consuming soy earlier, making us reflect on the use of BA as a predictor of CPP.

**Keywords:** Precocious Puberty; Phytoestrogens; Soy.

# SUMÁRIO

|  |    |
|--|----|
| 1. INTRODUÇÃO .....                          | 8  |
| 2. REVISÃO DE LITERATURA .....               | 10 |
| 2.1. Desenvolvimento puberal masculino ..... | 10 |
| 2.2. Puberdade precoce .....                 | 12 |
| 2.3. Fitoestrógenos.....                     | 13 |
| 3. METODOLOGIA .....                         | 16 |
| 3.1 Tipo de Estudo.....                      | 16 |
| 3.2 Local do Estudo .....                    | 16 |
| 3.3 População e Amostra do Estudo.....       | 16 |
| 3.4 Critérios de Inclusão.....               | 16 |
| 3.5 Critérios de Exclusão.....               | 16 |
| 3.6 Coleta de Dados.....                     | 16 |
| 3.7 Análise e Representação dos Dados .....  | 17 |
| 4. RESULTADOS .....                          | 17 |
| 5. DISCUSSÃO.....                            | 20 |
| 6. CONCLUSÃO .....                           | 22 |
| REFERÊNCIAS .....                            | 23 |

## 1. INTRODUÇÃO

A puberdade é um processo biológico complexo, compreendido por uma sucessão de transformações no âmbito físico e psicossocial. É o resultado da interação de fatores genéticos, endócrinos, nutricionais, socioeconômicos e ambientais (SEGOVIA-SIAPCO *et al.*, 2017). Nesta fase, o desenvolvimento de caracteres sexuais secundários, a produção de gametas maduros e o estirão de crescimento resultam em grande dimorfismo sexual, o que culmina com a completa maturação sexual do indivíduo (ROSEN; ROSENFELD, 2011).

A idade normal do início da puberdade é referida como a fase em que 95% das crianças desenvolvem os sinais puberais iniciais. Nos anos de 1991 à 1993 a idade média de crianças apresentando características sexuais secundárias era de 10,88 anos. De 2006 a 2008, a idade caiu para 9,86 anos (YUM; LEE; KIM, 2013). A média do início da puberdade no Brasil é de 9,7 anos em meninas e 10,7 anos em meninos. Todavia, atualmente percebe-se uma tendência a diminuição de 1-2 anos na idade do início da puberdade (ALVES *et al.*, 2007).

Clinicamente, a puberdade fisiológica segue uma série de eventos importantes. Nos meninos, temos: aumento do volume testicular, pubarca e alongamento peniano (MARSHALL; TANNER, 1970). Dessa forma, puberdade precoce em meninos é definida como o aparecimento de quaisquer desses sinais de maturação sexual secundária antes dos nove anos de idade (WOLF; LONG, 2016). É importante lembrar que esses limites partem do pressuposto de não se tratar de disfunções a nível de Sistema Nervoso Central (SNC) ou outras doenças que também podem cursar com puberdade precoce (GRUMBACH, M.M.; STYNE, 2010).

As causas de puberdade precoce são divididas em centrais e periféricas. A mais comum é a ativação precoce da secreção pulsátil de GnRH, conhecida como puberdade precoce central (PPC) (LATRONICO; BRITO; CAREL, 2016).

Os mecanismos envolvidos na supressão da secreção de GnRH na infância por fatores inibitórios e a ativação puberal seguida do início da puberdade ainda não são completamente compreendidos. Diversos neurotransmissores e neuromoduladores estão envolvidos no controle da secreção de GnRH. Os principais neurotransmissores inibitórios são o ácido gama-aminobutírico (GABA), neuropeptídeo Y (NPY), os opióides endógenos, as  $\beta$ -endorfinas, o hormônio liberador de corticotrofina (CRH) e a melatonina. Os principais excitatórios são glicina, glutamato, norepinefrina, dopamina, prostaglandinas, serotonina, fatores de crescimento derivados da glia, tais como fator transformador de crescimento (TGF- $\alpha$ ) e fator de crescimento epidermal (EGF) (MACEDO *et al.*, 2014).

A PPC é definida como a ativação prematura do eixo hipotalâmico-hipofisário-gonadal associado ao desenvolvimento mamário antes dos 8 anos em meninas e o crescimento testicular em meninos antes dos 9 anos acompanhado por uma idade óssea avançada e crescimento linear acelerado (KIM *et al.*, 2011). Esse mecanismo central independe da inibição exercida pelos esteróides sexuais e é marcado pelo aumento de estímulos excitatórios associado a redução de estímulos inibitórios sobre a secreção pulsátil de GnRH pelo hipotálamo (MACEDO *et al.*, 2014).

Enquanto isso, a puberdade precoce periférica ocorre pela liberação de esteróides sexuais autônomos causada por uma desordem primária das gônadas ou da glândula adrenal, sem influência do controle do hipotálamo e da hipófise (ALOTAIBI, 2019).

Sendo assim, a puberdade pode ser influenciada por uma série de fatores endógenos e exógenos, dentre estes podemos citar substâncias químicas definidas como disruptores endócrinos (FISHER, 2004). Essas substâncias podem ser medicamentos, bioprodutos industriais e até mesmo alguns alimentos (ALVES *et al.*, 2007). Entre estes, produtos à base de soja, como leite e fórmulas infantis, ganham cada vez mais importância no contexto atual, principalmente entre os infantes com alergia a leite de vaca mediada por IgE (BAR-EL DADON; REIFEN, 2010).

As fórmulas infantis à base de soja são usadas há mais de 60 anos e proporcionam nutrientes necessários para o crescimento e desenvolvimento normal da criança (KLEIN, 2009). No entanto, as crianças alimentadas por essas fórmulas tiveram concentrações de isoflavonas no sangue significativamente mais elevadas quando comparadas ao aleitamento materno ou fórmulas baseadas em leite de vaca. (ADGENT *et al.*, 2011; SINAI *et al.*, 2018).

A isoflavona pode funcionar como um agonista ou antagonista estrogênico ou modulador de receptores seletivos de estrogênio, dependendo de certas condições (SEGOVIA-SIAPCO *et al.*, 2017). A similaridade estrutural entre o anel fenólico de fitoestrógenos e de estrógenos permite aos fitoestrógenos a capacidade de se ligar a receptores estrogênicos (CHAKRABORTY *et al.*, 2012). Por esse motivo as isoflavonas podem afetar o sistema reprodutivo masculino (SINAI *et al.*, 2018).

Apesar de uma baixa afinidade de ligação, as isoflavonas exibem atividade estrogênica. Visto que seu nível plasmático é de 100-1000 vezes maior do que níveis de estrogênio endógeno. Esse efeito de ligação tem mais afinidade por receptores estrogênicos beta se comparados aos receptores estrogênicos alfa. As isoflavonas, especificamente a genisteína, têm o potencial de exercer efeitos fisiológicos, afetando a via de transdução de sinal e inibindo a atividade de diversas enzimas, como a tirosina quinase, a quinase ativada por mitógeno e DNA

topoisomerase. Ademais, regulam fatores celulares os quais controlam crescimento e diferenciação celular. Devido sua ação hormonal, torna-se alarmante a possibilidade desses fitoestrógenos promoverem o início da puberdade precoce (OLIVEIRA *et al.*, 2021).

Tendo em vista que diversos fatores endógenos e exógenos são capazes de alterar o curso natural do desenvolvimento estrutural e metabólico dos indivíduos, o estudo em questão tem como objetivo primordial compreender de que forma a exposição à soja e seus derivados são capazes de interferir no curso do processo de amadurecimento das características sexuais secundárias em crianças do sexo masculino, culminando ou não com a aceleração do processo de puberdade (KLEIN, 2009).

## **2. REVISÃO DE LITERATURA**

### **2.1.Desenvolvimento puberal masculino**

O pulso gerador de GnRH e do eixo hipotalâmico-hipofisário-gonadal são funcionais até o fim do primeiro trimestre da gestação. Após o nascimento, o eixo hipotalâmico-hipofisário-gonadal é ativado até o 6º mês de vida, com as concentrações de gonadotrofinas e esteróides sexuais tendo um pico entre 4 a 12 semanas de vida. Subsequentemente, a pulsatilidade do GnRH é marcadamente reduzida e o eixo hipotalâmico-hipofisário-gonadal torna-se quiescente durante a infância. O início da puberdade é caracterizado pela liberação pulsátil de GnRH pelo hipotálamo que estimula a hipófise a secretar LH, o qual estimula a produção de testosterona testicular pelas células de Leydig (ZAWATSKI; LEE, 2013).

Curtas liberações de LH ocorrem no período da noite no início da puberdade, acompanhadas por elevações noturnas de testosterona. O GnRH também aumenta a secreção de FSH, o qual promove a maturação dos túbulos seminíferos e da espermatogônia. Concentrações plasmáticas de LH, testosterona e inibina B são positivamente associadas com progressão da idade e puberal (ZAWATSKI; LEE, 2013). As células de Sertoli secretam inibina B que exerce um feedback negativo na secreção de FSH. Os níveis de globulina ligadora de hormônios sexuais (SHBG) declina consideravelmente na puberdade conforme sugere-se que altos níveis de andrógenos regulam negativamente os níveis de SHBG (ALOTAIBI, 2019).

Os determinantes para ativação puberal do eixo hipotalâmico-hipofisário-gonadal não são completamente identificados e compreendidos. Entretanto, fatores como o crescimento somático, gordura corporal, dieta, estresse, fotoperiodismo, ritmo circadiano, esteróides gonadais, gasto energético e sinais olfatórios influenciam a via neuronal que modula o início

da puberdade. Um vasto número de neurotransmissores e neuropeptídeos são capazes de sinalizar para os neurônios produtores de GnRH. Por esse motivo é possível que os disruptores endócrinos influenciem não só diretamente no desenvolvimento e na função testicular, mas também na síntese e secreção de GnRH (EBLING, 2005; FISHER, 2004).

As kisspeptinas são uma família de peptídeos codificadas pelo gene KISS-1, localizado no cromossomo 1q32, as quais ligam-se ao GPR54, receptor do KISS-1, um membro da família rodopsina de receptores acoplados à proteína G. Da kisspeptina é produzido o peptídeo precursor de aminoácido de sequência 145. Este precursor é clivado em 54 aminoácidos, gerando o kisspeptídeo-54 que é bioativo (ROSEWEIR; MILLAR, 2008). Terminais axonais do KISS-1 inervam densamente o infundíbulo hipofisário e a lâmina terminal do hipotálamo. Ademais, o GPR54 é expresso em neurônios produtores de GnRH e na adenohipófise (OAKLEY; CLIFTON; STEINER, 2009). A íntima relação entre a expressão de neurônios KISS-1 e o GnRH estabelecida pela via de ligação entre KISS-1 e GPR54 ratifica o papel crucial do complexo ligante-receptor kisspeptina/GPR54 na ativação puberal do eixo hipotalâmico-hipofisário-gonadal (ZAWATSKI; LEE, 2013).

A puberdade engloba a gonadarca e a adrenerca, dois processos controlados independentemente. A adrenerca ocorre com a maturação da zona reticulada da adrenal e regulação para cima da atividade da 17-20-liase e da 17 $\alpha$ -hydroxylase, resultando no aumento da produção adrenal de andrógenos, DHEA, DHEAS e androstenediona. Os andrógenos da adrenal começam a elevar-se entre 6 a 8 anos, 2 anos ou mais antes da gonadarca. E são responsáveis pelo estirão de crescimento e estágios iniciais do crescimento de pêlos pubianos (BORDINI; ROSENFELD, 2011). O processo de distribuição de pêlo pubiano na puberdade inicia com a pigmentação de pêlos na base peniana e eventual dispersão para a porção medial da coxa e a linha alba. O pêlo axilar é usualmente notado no intermédio da puberdade, seguido pelo crescimento de pêlos em outras áreas sensíveis aos andrógenos, incluindo peito, dorso superior, abdome e coxas. Acne, maior oleosidade da pele, engrossamento da voz e odor corporal tipicamente adulto são efeitos também mediados por andrógenos (ZAWATSKI; LEE, 2013).

O crescimento linear começa a acelerar no estágio 2 da genital e dos pêlos pubianos em meninos e alcança um pico de velocidade de crescimento de aproximadamente 9.5 cm/ano durante os estágios mais tardios da puberdade (estágios 3 e 4) e o volume testicular de 10-12 cc (BORDINI; ROSENFELD, 2011). Com o crescimento e a maturação do esqueleto, ocorre também o aumento de massa corporal magra e proporções de água, de músculo e de osso

(ROGOL, 2009). Essas alterações físicas são mediadas por esteróides sexuais, GH, hormônio tireoidiano, genética e atividade física (ZAWATSKI; LEE, 2013).

A gonadarca é estimulada pelo aumento da pulsatilidade do GnRH e subsequente aumento da secreção de LH e FSH, portanto, sugere-se o início da puberdade com uma proporção maior que 1 de LH:FSH. Em meninos as primeiras mudanças físicas são o aumento do volume testicular ( $\geq 3$  cc) e do eixo longitudinal ( $\geq 2.5$ cm). Esse aumento inicial do tamanho testicular deve-se ao crescimento mediado por FSH dos túbulos seminíferos. Conforme a testosterona é produzida ocorre o aumento do saco escrotal e do volume testicular. A progressão da puberdade é marcada pelo crescimento testicular, peniano e do saco escrotal até alcançar tamanho e formato de adultos (ZAWATSKI; LEE, 2013). A espermarca ocorre durante a puberdade intermediária com uma significativa estimulação de gonadotrofinas e testosterona (NIELSEN et al., 1986). A morfologia, motilidade e concentrações de espermatozoides adultos não são atingidas até a proximidade da maturidade sexual (KULIN et al., 1989). Durante os estágios 3 e 4 do desenvolvimento puberal, a ginecomastia ocorre em 65% dos meninos. A ginecomastia normalmente regride dentro de 1 ano, mas pode persistir por mais tempo em meninos com obesidade (BIRO et al., 1990).

## **2.2.Puberdade precoce**

A puberdade precoce pode ser causada pela ativação prematura do eixo hipotalâmico-hipofisário-gonadal, resultando em secreção de esteróides sexuais e o surgimento precoce de características sexuais secundárias, sendo denominada puberdade precoce central. Pode também ser resultado da secreção de esteroide sexual prematura autonômica devido a uma desordem primária das gônadas ou da glândula adrenal independentemente do controle hipotalâmico-hipofisário, denominada puberdade precoce periférica. Além da aquisição de características sexuais secundárias, ocorre a maturação rápida de ossos e a aceleração do crescimento (ALOTAIBI, 2019).

Na PPC, os caracteres sexuais secundários coincidem com o sexo do paciente, ou seja, é isossexual. Na PPP são possíveis padrões isossexual e heterossexual, ou seja, feminilização de meninos e virilização de meninas, e uma progressão discordante de caracteres sexuais secundários, sendo a menarca uma possível primeira manifestação. Em ambas formas, os esteróides sexuais determinam a aceleração do crescimento e da maturação esquelética, ocasionando na fusão prematura das epífises ósseas e comprometimento da estatura final. Sendo o exame laboratorial fundamental na diferenciação dessas formas de puberdade precoce (MACEDO et al., 2014).

A puberdade precoce é comumente definida como puberdade que inicia antes dos 8 anos em meninas e 9 anos em meninos e é ocasionada pela interação de fatores genéticos, ambientais, socioeconômicos e nutricionais (MACEDO et al., 2014). O diagnóstico clínico da puberdade precoce é feito com a identificação do desenvolvimento puberal progressivo, concentrações púberes de LH em condição basal ou após estímulo com GnRH e avanço da idade óssea. Sendo a ressonância magnética de encéfalo utilizada para estabelecer diagnósticos diferenciais de formas orgânicas ou idiopáticas (BRADLEY et al., 2020).

### **2.3.Fitoestrógenos**

Houve um crescente interesse nos potenciais malefícios para a saúde de químicos disruptores endócrinos do sistema reprodutivo. A soja é a fonte dietética mais relevante das isoflavonas, uma importante classe de fitoestrógenos. Apesar do consumo de alimentos com soja ou suplementos de fitoestrógenos ser associado com efeitos benéficos à saúde, os potenciais efeitos adversos no desenvolvimento, na fertilidade e nos sistemas endócrino e reprodutivo são alarmantes (CEDERROTH; ZIMMERMANN; NEF, 2012).

Atualmente, a soja e os produtos à base de soja tornaram-se uma parte importante da alimentação da população. Enquanto a população asiática consome soja de longa data, principalmente na forma não processada, como tofu; os ocidentais comumente ingerem como suplementação alimentar ou como fonte de óleo comestível e de proteína substituta. A proteína e o óleo de soja estão em numerosos alimentos, como fórmula infantil com base em soja e mais inesperadamente em produtos de padaria, como biscoitos, donuts e bolos; fast foods nos pães de hambúrguer e cachorro quente, farinha para fritar nuggets, batata frita e massa de pizza; barras de cereal e molhos de salada, tornando-se cada vez mais desafiador para pessoas com alergia à soja encontrarem um produto sem soja na composição (CEDERROTH; ZIMMERMANN; NEF, 2012).

A exposição a esses alimentos pode alterar a fertilidade por interferir em diversos aspectos da reprodução como no desenvolvimento sexual, no início da puberdade, nos comportamentos sexuais, nas funções endócrinas de ovário e testículo, na produção de gametas, na gravidez e na lactação. Essa ação se deve à habilidade dos fitoestrógenos e isoflavonas de ligar-se e ativar os receptores de estrogênio. Por esse motivo, são considerados disruptores endócrinos, pois a definição deste é de agentes exógenos que interferem na síntese, secreção, transporte, metabolismo, ligação ou eliminação de hormônios naturais do corpo que são responsáveis pela homeostase, reprodução, desenvolvimento e comportamento (CEDERROTH; ZIMMERMANN; NEF, 2012).

A soja é composta por macronutrientes como as proteínas, carboidratos e lipídeos. O conteúdo de proteína varia entre 40% a 50% dependendo da variedade (GARCÍA et al., 1997; GRIESHOP; FAHEY, 2001). A maior parte da componente proteico é formado por proteínas de armazenamento como as 7S globulinas ( $\beta$ -conglícinina) e 11S globulina (glicínina), as quais representam 80% do conteúdo proteico total (GARCÍA et al., 1997). Outras proteínas e peptídeos presentes em menores quantidades incluem enzimas como lipoxigenase, chalcona sintase e catalase. A soja também contém uma grande variedade de micronutrientes e fitoquímicos incluindo ácido fítico (1.0-2.2%), esteróis (0.23-0.46%) e saponinas (0.17-6.16%) (KANG et al., 2010).

Um importante grupo de componente presente na soja o qual desperta interesse expressivo é a classe de fitoestrógenos chamada isoflavonas. As isoflavonas correspondem a aproximadamente 3,5 mg por grama de proteína na soja tradicional (MESSINA; NAGATA; WU, 2006). Os fitoestrógenos são compostos não-esteroidais capazes de ligar-se e ativar receptores alfa e beta devido sua conformação estrutural semelhante ao estradiol (KUIPER et al., 1997). Os receptores estrogênicos beta estão situados predominantemente em ossos, pulmões, próstata, bexiga, pele e cérebro. Enquanto os receptores estrogênicos alfa estão localizados largamente em glândulas mamárias, testículo, útero, rins e hipófise (EVERS et al., 2013).

Os fitoestrógenos estão naturalmente presentes na composição de frutas e vegetais e são categorizados em 3 classes: isoflavonas, lignanas e coumestanos. As formas de isoflavonas são Genistina, Daidzeína e Gliciteína equivalentes a 50%, 40% e 10%, respectivamente, do conteúdo total de isoflavonas presentes na soja (MESSINA, 2014). Genisteína e Daidzeína são as isoflavonas predominantes da soja e são a fonte dietética mais importante de fitoestrógenos dos seres humanos, roedores e gado. A Genisteína e Daidzeína são iniciadas pela conversão do aminoácido essencial L-fenilalanina em p-Cumaroil-Coenzima A. Entrando na via da fenilpropanóide e sendo determinada pela ação de diversas enzimas. Por fim, Genistina e Daidzina são glicosiladas, maloniladas ou acetiladas para seus glicoconjugados correspondentes, os quais são armazenados em vacúolos (CEDERROTH; ZIMMERMANN; NEF, 2012).

A meia-vida das isoflavonas é de 4 a 8 horas, conseqüentemente 24 horas depois da ingestão de isoflavonas, praticamente toda isoflavona é absorvida e excretada (ROWLAND et al., 2003). Após ingestão oral, o pico da concentração de isoflavona no plasma ocorre de 7,2 a 7,4 horas e suas concentrações dependem da dose (KŘÍŽOVÁ et al., 2019). A ingestão de alimentos ricos em isoflavona são seguidos por sua hidrolização no trato intestinal, absorção no intestino

delgado e no colón das formas não-conjugadas por difusão passiva. Posteriormente, sofrem conjugação por enzimas hepáticas, seguida por excreção biliar e urinária. As isoflavonas podem ser desconjugadas novamente e seguidas por excreção biliar no trato intestinal, segundo reabsorvidas e novamente metabolizadas. Formas conjugadas e não-conjugadas de isoflavonas circulam pela corrente sanguínea (XU et al., 1995).

A hidrólise e desconjugação da isoflavona no trato intestinal depende da presença de enzimas intestinais e bactérias, como: lactobacilos, bacteroides e bifidobacteria. A flora intestinal sofre alterações da infância à vida adulta. O intestino é estéril ao nascimento, no entanto, dentro da primeira semana de vida, inicia seu desenvolvimento da flora. Predominantemente, lactobacilos surgem durante os primeiros dias de vida. Ao fim da primeira semana de vida, as bifidobactérias tornam-se predominantes nos infantes em aleitamento materno. Nas crianças em uso de fórmula infantil é significativo o número de bifidobactérias e de bacteroides. (KLEIN, 2009).

Estudos recentes indicam que infantes de 4 meses são capazes de absorver níveis significativos de isoflavonas. No entanto, a eficiência de absorção permanece incerta, assim como sua metabolização. Fatores como o trânsito intestinal lento nessas crianças também podem resultar em menor absorção das isoflavonas. (SETCHELL et al., 1997). As fórmulas infantis com base em soja proporcionam uma grande quantidade de genisteína. Os infantes ingerem fórmulas com base em soja tem aproximadamente 1000 vezes mais exposição ao estrogênio e concentrações de genisteína urinária 500 vezes maior do que outros infantes (ADGENT et al., 2018).

O desenvolvimento de células responsivas ao estrogênio começa no útero e tem continuidade no período pós-natal. Fetos e infantes de ambos sexos apresentam tecido responsivo a estrogênio (KUIRI-HÄNNINEN; SANKILAMPI; DUNKEL, 2014). A concentração de estrogênio maternal eleva abruptamente durante a gestação. Bebês do sexo masculino e feminino exibem um aumento da estrogenização de tecido mamário e genitália externa com o avançar da gestação (ADGENT et al., 2018).

### **3. METODOLOGIA**

#### **3.1 Tipo de Estudo**

Foi realizado um estudo observacional, retrospectivo, com análise de prontuários que avaliou a relação entre a ocorrência de puberdade precoce e o consumo de produtos à base de soja na infância.

#### **3.2 Local do Estudo**

O estudo foi realizado no Hospital Universitário João de Barros Barreto (HUJBB), localizado na cidade de Belém- PA, através de análises dos prontuários dos pacientes do Ambulatório de Endocrinologia do hospital.

#### **3.3 População e Amostra do Estudo**

Foram analisadas crianças do sexo masculino atendidas no serviço de Endocrinologia do HUJBB durante o período de janeiro de 2005 a dezembro de 2015.

#### **3.4 Critérios de Inclusão**

Pacientes com diagnóstico de puberdade precoce central idiopática (PPCI) que tiveram ou não alimentos à base de soja introduzidos em sua alimentação durante a infância e que já tinham finalizado o tratamento para PP. Estes fizeram a composição do grupo de casos da pesquisa.

Em seguida foram selecionados indivíduos normais com mais de 18 anos pertencentes à população geral que já tinham passado pelo processo de puberdade e não tinham tido diagnóstico de puberdade precoce central idiopática. Estes fizeram parte do grupo controle.

Foram incluídos somente aqueles que assinaram o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE) ou o Termo de Assentimento Livre e Esclarecido (TALE).

#### **3.5 Critérios de Exclusão**

Foram excluídos pacientes que durante o período do estudo usaram corticosteroides sistêmicos mais de quatro vezes ao ano, pacientes com disfunção tireoidiana descontrolada, deficiência do hormônio do crescimento, doenças crônicas, doenças inflamatórias, síndromes genéticas e desnutrição de ambos os grupos.

#### **3.6 Coleta de Dados**

Foi realizada a análise de prontuários dos pacientes atendidos no serviço de endocrinologia do HUJBB durante o período de janeiro de 2005 a dezembro de 2015, onde

foram colhidas as informações sobre sexo, idade, fatores de risco para PP, condições clínicas pré-existentes, medicações usadas no tratamento de PP, história clínica e testes de imagem.

Foi avaliado também o componente alimentar, no qual constava: tempo de amamentação exclusiva, inclusão ou não de alimentos ou fórmulas infantis à base de soja na nutrição do infante, quando ocorreu e quanto tempo durou a exposição a essas substâncias.

Também houve a análise do seguimento do quadro de puberdade precoce a partir da averiguação do momento e de como ocorreu (isolada ou não) a pubarca, bem como do desenvolvimento da genitália externa de acordo com os critérios de Tanner, da ativação do eixo hipotalâmico-hipofisário-adrenal-gonadal, dos gráficos de curvas de crescimento e de peso, do Índice de Massa Corpórea (IMC), da altura inicial, do alvo genético e da altura atingida após o fim do tratamento, dos testes diagnósticos (exame de estímulo de GnRH e dosagem de gonadotrofinas basais IMFA e IMCA), da idade óssea (IO) e do diagnóstico de PP bem como do tratamento instituído e o período do mesmo. As informações coletadas foram armazenadas e organizadas em um banco de dados em planilha Excel.

### **3.7 Análise e Representação dos Dados**

Variáveis categóricas foram descritas em forma de frequência relativa e frequência absoluta, os testes de Qui-quadrado e Fisher foram usados para compará-las. Os dados referentes a variáveis numéricas foram testados para sua normalidade com o teste Shapiro-Wilk e foram descritas como média e desvio padrão (DP) quando possuíam distribuição normal e como mediana e em quartis quando possuíam distribuição não normal. O teste t de Student foi usado para comparar as médias aritméticas de dois grupos com variáveis numéricas de distribuição normal e o teste de Mann-Whitney foi executado se os dados apresentassem distribuição não paramétrica. O teste t de amostras pareadas e o Teste de Wilcoxon foram usados para comparar diferenças entre os grupos pareados na primeira e na última consulta, com distribuição normal e não normal, respectivamente. Para a análise de relação entre as variáveis foi utilizado o teste de correlação de Pearson ou Spearman. Todos os testes foram realizados no software SigmaPlot 12.0®. Sendo considerados valores estatisticamente significativos, testes de hipóteses com  $p < 0,05$ .

## **4. RESULTADOS**

Foram analisados os dados de 56 pacientes do sexo masculino, os quais foram divididos em grupo puberdade precoce (PP) - com 15 pacientes - e grupo controle - com 41 pacientes. Comparou-se as características puberais, fatores de risco para PP e histórico alimentar entre os

dois grupos, encontrando associação entre idade óssea, pubarca e PP. Outros resultados estão apresentados na Tabela 1.

**Tabela 1** – Características clínicas e fatores de risco.

| Características          | Grupo PP (N=15) | Grupo controle (N=41) | p-valor          |
|--------------------------|-----------------|-----------------------|------------------|
|                          | Média ± DP      | Média ± DP            |                  |
| Idade (anos)             | 9,76 ± 1,5      | 10,5 ± 2,3            | NS (0.09)        |
| Idade óssea (anos)       | 12,0 ± 2,3      | 9,8 ± 3,01            | <b>0.03</b>      |
| Altura (cm)              | 141 ± 10        | 138 ± 13              | NS (0.41)        |
| IMC (kg/m <sup>2</sup> ) | 18,5 ± 6,0      | 19,4 ± 4,3            | NS (0.86)        |
| Pubarca (anos)           | 8,15 ± 1,8      | 10,3 ± 1.2            | <b>&lt;0.001</b> |
| Menarca da mãe (anos)    | 12 ± 1.5        | 12.5 ± 2.0            | NS (0.63)        |
| AME > 6 meses(sim/não)   | 6/9             | 18/23                 | NS (0.79)        |
| Duração do AME (meses)   | 5 ± 2,4         | 4.5 ± 2,3             | NS (0.63)        |

PP: puberdade precoce; IMC: índice de massa corporal; AME: aleitamento materno exclusivo; DP: desvio padrão; NS: não significante.

As particularidades do consumo de soja pelos pacientes são mostradas na Tabela 2. Apesar de não haver associação entre as características de ingestão da proteína de soja e a PP, a comparação do consumo da soja entre os dois grupos é significativa, como apresentado na Figura 1.

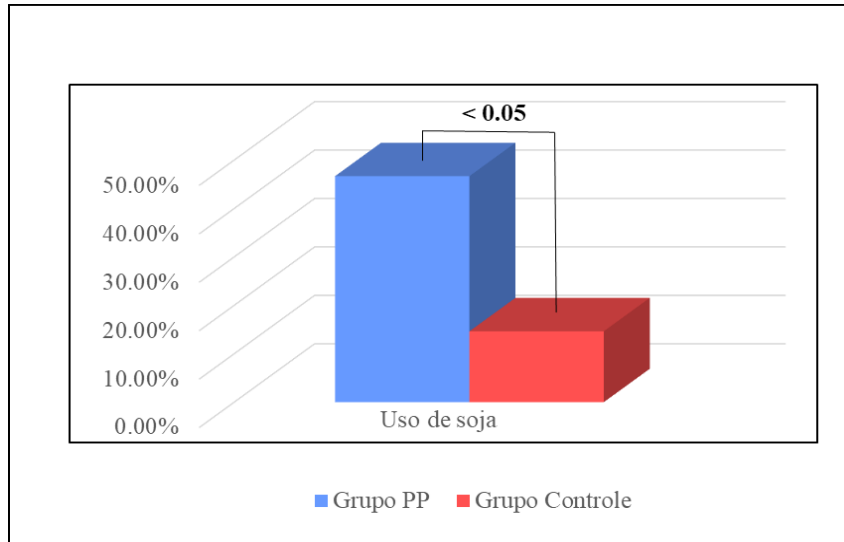
**Tabela 2** – Características sobre a ingestão da proteína da soja

|   | Grupo PP (15) | Grupo controle (41) | p-valor   |
|---|---------------|---------------------|-----------|
| Duração da ingestão de soja (anos)          | 5.2 ± 4.4     | 2.4 ± 3.9           | NS (0.43) |
| Idade de início da ingestão de soja (anos)  | 1.3 ± 1.7     | 4.6 ± 3.8           | NS (0.22) |
| Idade de término da ingestão de soja (anos) | 6.5 ± 4.4     | 8.0 ± 4.3           | NS (0.58) |
| Quantia diária de ingestão de soja (g/dia)  | 5.8 ± 2.15    | 10.7 ± 3.0          | NS (0.11) |
| Quantia total de ingestão de soja (kg)      | 11.9 ± 9.7    | 5.6 ± 5.7           | NS (0.31) |

|  |       |           |           |
|--|-------|-----------|-----------|
| <b>Frequência de ingestões diárias</b> | 2 ± 1 | 1.8 ± 0.8 | NS (0.75) |
|--|-------|-----------|-----------|

PP: puberdade precoce; NS: não significante.

**Figura 1** - Comparação quanto ao uso de soja em ambos os grupos. (46.67% vs 14.63%).



As correlações entre possíveis fatores de risco e presença de PP sugeriram que o uso de fórmula à base de soja, bem como a quantidade diária de ingestão de soja, são importantes fatores de risco para PP em meninos (Tabela 3).

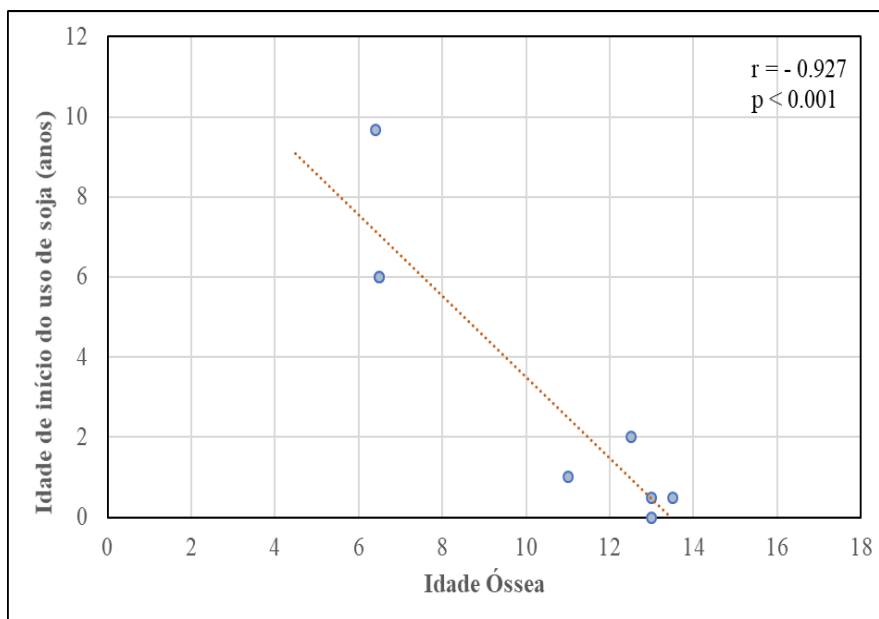
**Tabela 3** – Correlação entre a presença de PP e fatores de risco em garotos.

| <b>Fator de risco</b>                          | <b>R</b> | <b>p-valor</b> |
|--|----------|----------------|
| <b>Uso de fórmula à base de soja (sim/não)</b> | 0.33     | <b>0.01</b>    |
| <b>Duração do AME (meses)</b>                  | -0.07    | NS (0.56)      |
| <b>IMC</b>                                     | -0.08    | NS (0.56)      |
| <b>AME &gt; 6 meses (sim/não)</b>              | -0.03    | NS (0.79)      |
| <b>Ingestão total de soja (kg)</b>             | 0.40     | NS (0.31)      |
| <b>Ingestão diária de soja (g/dia)</b>         | -0.72    | <b>0.04</b>    |
| <b>Menarca da mãe (anos)</b>                   | -0.09    | NS (0.63)      |

PP: puberdade precoce; IMC: índice de massa corpórea; AME: aleitamento materno exclusivo; NS: não significante.

Por fim, quando todos os grupos foram avaliados, encontrou-se correlação entre idade óssea avançada e idade de início do consumo de soja ( $r = -0.927$ ,  $p < 0.001$ ), conforme mostrado na Figura 2 e Tabela 4, sugerindo que meninos com IO avançada iniciaram o consumo de soja de forma mais precoce que os meninos com IO normal.

**Figura 2** – Correlação entre a idade de início do uso de soja e a idade óssea.



**Tabela 4** – Comparação da idade de início do uso de soja estratificando de acordo com a idade óssea.

|                                       | IO avançada     | IO normal       | p-valor  |
|---------------------------------------|-----------------|-----------------|----------|
| Idade de início do uso de soja (anos) | $0.75 \pm 0.86$ | $5.66 \pm 3.56$ | $< 0.05$ |

IO: idade óssea

## 5. DISCUSSÃO

Durante a comparação das características clínicas e fatores de risco entre os dois grupos, encontrou-se que a idade óssea e a pubarca estavam associadas à PPC em meninos. De acordo com Segovia et al., em estudo transversal com 248 meninos, foi constatado que a pubarca se manifesta mais precocemente naqueles que consomem maiores quantidades de soja, assim como neste trabalho.

Por outro lado, particularidades como o IMC, a menarca da mãe e o AME, que foram fatores de risco significativos em estudos com meninas (FELÍCIO et al., 2021; PANG et al., 2022), não

apresentaram a mesma importância em neste estudo, sugerindo que a presença de diferenças metabólicas entre os sexos possa influenciar nos fatores de risco para desenvolvimento de PP.

Em relação ao consumo de soja, não foi verificada associação com a PPC em meninos. Entretanto, ao comparar a ingestão entre os dois grupos, o grupo PP teve um consumo significativamente maior em relação ao grupo controle. Além disso, ao correlacionar fatores de risco em garotos com diagnóstico de PPC, encontramos uma associação significativa entre uso de fórmulas à base de soja e quantidade diária de soja consumida.

Alguns autores defendem a segurança do consumo de soja, relatando a não associação entre o consumo de fórmulas infantis à base de soja e os parâmetros de crescimento de puberdade (GIAMPIETRO et al., 2004; SINAI et al. 2019). Outros estudos apontam que este consumo poderia até mesmo estar relacionado ao início tardio da puberdade (XIONG et al., 2022).

De acordo com Messina et al., numa revisão recente em populações asiáticas, a recomendação de ingestão razoável para crianças entre os 2 e os 12 anos de idade estaria entre 5 a 10 g/dia de proteína de soja. No entanto, a maioria dos estudos analisados nesta revisão não conseguiu relatar uma ingestão precisa de soja e a prevalência da puberdade precoce central. Nossos dados sugerem que a quantidade diária de 5,8 g/dia – incluída na faixa de segurança de Messina – estaria inclusive associada à PP.

Por fim, encontrou-se uma correlação inversa entre idade de início do consumo de soja e idade óssea, o que permite concluir que meninos com IO avançada iniciaram o consumo de soja de forma mais precoce que meninos com IO normal. Em contraste com os nossos dados, um estudo realizado por Giampietro et al., concluiu que mesmo nas crianças com um alto consumo de soja, a idade óssea era normal. Entretanto, o trabalho não acompanhou essas crianças durante o período puberal.

Por outro lado, corroborando os achados deste trabalho, um estudo caso-controle em meninas com PPC encontrou uma correlação entre duração da ingestão de soja e idade óssea (FELÍCIO et al., 2021). Além disso, concluiu-se que a IO avançada seria o preditor mais eficaz do teste de estimulação do hormônio liberador de LH, usado para diagnóstico de PPC em meninas (XU, LI E LI, 2018). Dessa forma, é possível supor que tanto a idade de início quanto a duração do consumo estão relacionadas ao avanço da idade óssea, que é um preditor do desenvolvimento e diagnóstico de PCC.

Entretanto, como limitação deste estudo, tivemos principalmente o seu desenho e o número de participantes. Um grande estudo de coorte prospectivo poderia ser o padrão-ouro para esclarecer os efeitos causais da ingestão de soja na puberdade precoce. Dados sobre isoflavonas séricas e urinárias, status socioeconômico e prevalência de baixo peso ao nascer não estavam

disponíveis nesta análise. Como utilizou-se dados retrospectivos, outra limitação é a possibilidade de imprecisão, que foi minimizada pela verificação rigorosa dos prontuários de cada paciente e pela confirmação desses dados com entrevista posterior.

## **6. CONCLUSÃO**

Concluimos que o uso da soja está associado à PPC em meninos. Um início mais precoce do consumo e quantidade da ingestão diária podem possivelmente desempenhar um papel no desenvolvimento da doença. Além disso, observou-se que meninos com idade óssea avançada iniciaram mais cedo o consumo de soja, nos fazendo refletir sobre o uso da IO como um preditor de PPC. No entanto, futuros estudos prospectivos são necessários para esclarecer esta questão.

## REFERÊNCIAS

- ADGENT, Margaret A. *et al.* Early-life soy exposure and age at menarche. **Paediatric And Perinatal Epidemiology**, [S.L.], v. 26, n. 2, p. 163-175, 16 dez. 2011. Wiley.
- ADGENT, Margaret *et al.* A Longitudinal Study of Estrogen-Responsive Tissues and Hormone Concentrations in Infants Fed Soy Formula. **The Journal Of Clinical Endocrinology & Metabolism**, [S.L.], v. 103, n. 5, p. 1899-1909, 1 mar. 2018. The Endocrine Society.
- ALOTAIBI, Mohammed F.. Physiology of puberty in boys and girls and pathological disorders affecting its onset. **Journal Of Adolescence**, [S.L.], v. 71, p. 63-71, fev. 2019. Elsevier BV.
- ALVES, Crésio *et al.* Exposição ambiental a interferentes endócrinos com atividade estrogênica e sua associação com distúrbios puberais em crianças. **Cadernos de Saúde Pública**, [S.L.], v. 23, n. 5, p. 1005-1014, maio 2007. FapUNIFESP (SciELO).
- BIRO, Frank M. *et al.* Hormonal studies and physical maturation in adolescent gynecomastia. **The Journal Of Pediatrics**, [S.L.], v. 116, n. 3, p. 450-455, mar. 1990. Elsevier BV.
- BORDINI, B.; ROSENFELD, R. L.. Normal Pubertal Development: part ii. **Pediatrics In Review**, [S.L.], v. 32, n. 7, p. 281-292, 1 jul. 2011. American Academy of Pediatrics (AAP).
- BRADLEY, Stephen H *et al.* Precocious puberty. **Bmj**, [S.L.], p. 1-7, 13 jan. 2020. BMJ.
- CEDERROTH, Christopher Robin; ZIMMERMANN, Céline; NEF, Serge. Soy, phytoestrogens and their impact on reproductive health. **Molecular And Cellular Endocrinology**, [S.L.], v. 355, n. 2, p. 192-200, maio 2012. Elsevier BV.
- CHAKRABORTY, Tandra *et al.* Relationships between urinary biomarkers of phytoestrogens, phthalates, phenols, and pubertal stages in girls. **Adolescent Health, Medicine And Therapeutics**, [S.L.], p. 17, jan. 2012. Informa UK Limited.
- DADON, S. Bar-El; REIFEN, R.. Soy as an Endocrine Disruptor: cause for caution?. **Journal Of Pediatric Endocrinology And Metabolism**, [S.L.], v. 23, n. 9, p. 855-861, jan. 2010. Walter de Gruyter GmbH.
- EBLING, Francis J P. The neuroendocrine timing of puberty. **Reproduction**, [S.L.], v. 129, n. 6, p. 675-683, jun. 2005. Bioscientifica.
- EVERS, N.M. *et al.* Human T47D-ER $\beta$  breast cancer cells with tetracycline-dependent ER $\beta$  expression reflect ER $\alpha$ /ER $\beta$  ratios in rat and human breast tissue. **Toxicology In Vitro**, [S.L.], v. 27, n. 6, p. 1753-1761, set. 2013. Elsevier BV.
- FELÍCIO, J. S. *et al.* Association of Soy and Exclusive Breastfeeding With Central Precocious Puberty: A Case-Control Study. **Frontiers in Endocrinology**, v. 12, p. 667029, 5 jul. 2021.
- FISHER, Jane s. Environmental anti-androgens and male reproductive health: focus on phthalates and testicular dysgenesis syndrome. **Reproduction**, [S.L.], v. 127, n. 3, p. 305-315, mar. 2004. Bioscientifica.

GARCÍA, M. C. et al. Composition and characterization of soyabean and related products. *Critical Reviews In Food Science And Nutrition*, [S.L.], v. 37, n. 4, p. 361-391, jun. 1997. Informa UK Limited.

GIAMPIETRO, P.G. *et al.* Soy Protein Formulas in Children: no hormonal effects in long-term feeding. *Journal Of Pediatric Endocrinology And Metabolism*, [S.L.], v. 17, n. 2, p. 191-196, jan. 2004. Walter de Gruyter GmbH.

GRIESHOP, Christine M.; FAHEY, George C.. Comparison of Quality Characteristics of Soybeans from Brazil, China, and the United States. *Journal Of Agricultural And Food Chemistry*, [S.L.], v. 49, n. 5, p. 2669-2673, maio 2001. American Chemical Society (ACS).

KANG, Jie et al. Non-isoflavone Phytochemicals in Soy and Their Health Effects. *Journal Of Agricultural And Food Chemistry*, [S.L.], v. 58, n. 14, p. 8119-8133, 25 jun. 2010. American Chemical Society (ACS).

KIM, Jihye *et al.* High serum isoflavone concentrations are associated with the risk of precocious puberty in Korean girls. *Clinical Endocrinology*, [S.L.], v. 75, n. 6, p. 831-835, 9 nov. 2011. Wiley.

KLEIN, Karen Oerter. Isoflavones, Soy-based Infant Formulas, and Relevance to Endocrine Function. *Nutrition Reviews*, [S.L.], v. 56, n. 7, p. 193-204, 27 abr. 2009. Oxford University Press (OUP).

KřížOVÁ, Ludmila *et al.* Isoflavones. *Molecules*, [S.L.], v. 24, n. 6, p. 1076, 19 mar. 2019. MDPI AG.

KUIPER, George G. J. M. et al. Comparison of the Ligand Binding Specificity and Transcript Tissue Distribution of Estrogen Receptors  $\alpha$  and  $\beta$ . *Endocrinology*, [S.L.], v. 138, n. 3, p. 863-870, 1 mar. 1997. The Endocrine Society.

KULIN, Howard E. *et al.* The Onset of Sperm Production in Pubertal Boys. *American Journal Of Diseases Of Children*, [S.L.], v. 143, n. 2, p. 190, 1 fev. 1989. American Medical Association (AMA).

KUIRI-HÄNNINEN, Tanja; SANKILAMPI, Ulla; DUNKEL, Leo. Activation of the Hypothalamic-Pituitary-Gonadal Axis in Infancy: minipuberty. *Hormone Research In Paediatrics*, [S.L.], v. 82, n. 2, p. 73-80, 2014. S. Karger AG.

LATRONICO, Ana Claudia; BRITO, Vinicius Nahime; CAREL, Jean-Claude. Causes, diagnosis, and treatment of central precocious puberty. *The Lancet Diabetes & Endocrinology*, [S.L.], v. 4, n. 3, p. 265-274, mar. 2016. Elsevier BV.

MACEDO, Delanie B. *et al.* Avanços na etiologia, no diagnóstico e no tratamento da puberdade precoce central. *Arquivos Brasileiros de Endocrinologia & Metabologia*, [S.L.], v. 58, n. 2, p. 108-117, mar. 2014. FapUNIFESP (SciELO).

MARSHALL, W. A.; TANNER, J. M.. Variations in the Pattern of Pubertal Changes in Boys. *Archives Of Disease In Childhood*, [S.L.], v. 45, n. 239, p. 13-23, 1 fev. 1970. BMJ.

MESSINA, Mark; NAGATA, Chisato; WU, Anna H.. Estimated Asian Adult Soy Protein and Isoflavone Intakes. *Nutrition And Cancer*, [S.L.], v. 55, n. 1, p. 1-12, jul. 2006. Informa UK Limited.

MESSINA, Mark. Soy foods, isoflavones, and the health of postmenopausal women. *The American Journal Of Clinical Nutrition*, [S.L.], v. 100, n. 1, p. 423-430, 4 jun. 2014. Oxford University Press (OUP).

MESSINA, Mark *et al.* Health impact of childhood and adolescent soy consumption. **Nutrition Reviews**, [S.L.], v. 75, n. 7, p. 500-515, 29 jun. 2017. Oxford University Press (OUP).

NIELSEN, C. Thøger *et al.* Longitudinal study of testosterone and luteinizing hormone (LH) in relation to spermatogenesis, pubic hair, height and sitting height in normal boys. **Acta Endocrinologica**, [S.L.], v. 113, n. 4, p. 98-106, dez. 1986. Bioscientifica.

OLIVEIRA, Flávia Ramos Kazan *et al.* Association between a soy-based infant diet and the onset of puberty: a systematic review and meta-analysis. **Plos One**, [S.L.], v. 16, n. 5, p. 1-18, 18 maio 2021. Public Library of Science (PLoS).

OAKLEY, Amy E.; CLIFTON, Donald K.; STEINER, Robert A.. Kisspeptin Signaling in the Brain. **Endocrine Reviews**, [S.L.], v. 30, n. 6, p. 713-743, 1 out. 2009. The Endocrine Society.

PANG, B. *et al.* Identification and Optimization of Contributing Factors for Precocious Puberty by Machine/Deep Learning Methods in Chinese Girls. **Frontiers in Endocrinology**, v. 13, p. 892005, 2022.

ROGOL, Alan D.. Sex Steroids, Growth Hormone, Leptin and the Pubertal Growth Spurt. **Pediatric Neuroendocrinology**, [S.L.], p. 77-85, 2009. KARGER.

ROSEWEIR, A.K.; MILLAR, R.P.. The role of kisspeptin in the control of gonadotrophin secretion. **Human Reproduction Update**, [S.L.], v. 15, n. 2, p. 203-212, 5 nov. 2008. Oxford University Press (OUP).

ROWLAND, Ian *et al.* Bioavailability of phyto-oestrogens. *British Journal Of Nutrition*, [S.L.], v. 89, n. 1, p. 45-58, jun. 2003. Cambridge University Press (CUP).

SEGOVIA-SIAPCO, Gina *et al.* Soy isoflavone consumption and age at pubarche in adolescent males. **European Journal Of Nutrition**, [S.L.], v. 57, n. 6, p. 2287-2294, 15 jul. 2017. Springer Science and Business Media LLC.

SETCHELL, Kenneth Dr *et al.* Exposure of infants to phyto-oestrogens from soy-based infant formula. **The Lancet**, [S.L.], v. 350, n. 9070, p. 23-27, jul. 1997. Elsevier BV.

SINAI, Tali *et al.* Consumption of soy-based infant formula is not associated with early onset of puberty. **European Journal Of Nutrition**, [S.L.], v. 58, n. 2, p. 681-687, 20 mar. 2018. Springer Science and Business Media LLC.

XIONG, J. *et al.* Prospective association of dietary soy and fibre intake with puberty timing: a cohort study among Chinese children. **BMC medicine**, v. 20, n. 1, p. 145, 4 abr. 2022.

XU, Xia *et al.* Bioavailability of Soybean Isoflavones Depends upon Gut Microflora in Women. **The Journal Of Nutrition**, [S.L.], v. 125, n. 9, p. 2307-2315, 1 set. 1995. Oxford University Press (OUP).

XU, Y.-Q.; LI, G.-M.; LI, Y. Advanced bone age as an indicator facilitates the diagnosis of precocious puberty. **Jornal De Pediatria**, v. 94, n. 1, p. 69–75, 2018.

YUM, Taewoo; LEE, Sanghouck; KIM, Yunje. Association between precocious puberty and some endocrine disruptors in human plasma. **Journal Of Environmental Science And Health, Part A**, [S.L.], v. 48, n. 8, p. 912-917, jul. 2013. Informa UK Limited.

ZAWATSKI, William; LEE, Mary M. Male pubertal development: are endocrine-disrupting compounds shifting the norms?. **Journal Of Endocrinology**, [S.L.], v. 218, n. 2, p. 1-12, 24 maio 2013. Bioscientifica.