

ASSOCIAÇÃO ENTRE DISRUPTORES ENDÓCRINOS AMBIENTAIS E A PUBERDADE PRECOCE EM CRIANÇAS E ADOLESCENTES: UMA REVISÃO INTEGRATIVA

ASSOCIATION BETWEEN AMBIENTAL ENDOCRINE DISRUPTORS AND PRECOCIOUS PUBERTY IN CHILD AND ADOLESCENT: AN INTEGRATIVE REVIEW

ASOCIACIÓN ENTRE DISRUPTORES ENDOCRINOS AMBIENTALES Y LA PUBERDADE PRECOCE EN NIÑOS Y ADOLESCENTES: UNA REVISIÓN INTEGRATIVA

Maria Clara de Castro Portella¹
Caio Alves Lima Teixeira²
Priscila Silva Rosalino da Conceição³
Maria Aparecida de Almeida Souza Rodrigues⁴

RESUMO: Esse artigo buscou analisar as evidências científicas disponíveis acerca da associação entre a exposição aos disruptores endócrinos ambientais e o desenvolvimento puberal em crianças e adolescentes. A metodologia empregada consistiu em uma revisão integrativa da literatura, conduzida conforme o protocolo PRISMA 2020, com buscas nas bases de dados PubMed e BVS abrangendo estudos publicados entre 2021 e 2026. Ao final do processo de seleção, foram incluídos 20 artigos que atenderam aos critérios de elegibilidade. Os principais resultados encontrados demonstram uma associação positiva entre a exposição pré-natal e pós-natal ao bisfenol A (BPA), ftalatos, substâncias per- e polifluoroalquiladas (PFAS) e poluentes atmosféricos (PM_{2.5}) com a ocorrência de telarca precoce e puberdade precoce central, especialmente no sexo feminino. Os mecanismos fisiopatológicos identificados envolvem mimetismo hormonal, modulação epigenética e a participação do eixo intestino-cérebro via disbiose microbiana. Verificou-se que o efeito sinérgico de misturas químicas em doses baixas potencializa a ativação precoce do eixo reprodutivo. Ao final, as conclusões reforçam que a natureza ubíqua desses contaminantes exige estratégias preventivas de vigilância ambiental e redução do expossoma infantil, destacando-se a necessidade de mais estudos longitudinais e em populações latino-americanas.

Palavras-chave: Disruptores Endócrinos. Puberdade Precoce. Desenvolvimento Puberal. Exposição Ambiental.

¹Discente do curso de Medicina na Universidade de Vassouras.

²Discente do curso de Medicina na Universidade de Vassouras.

³Discente do curso de Medicina na Universidade de Vassouras.

⁴Médica docente do curso de Medicina da Universidade de Vassouras.

ABSTRACT: This article aims to analyze the available scientific evidence concerning the association between exposure to environmental endocrine disruptors and pubertal development in children and adolescents. The methodology employed consisted of an integrative literature review conducted according to the PRISMA 2020 protocol, with searches in the PubMed and BVS databases covering studies published between 2021 and 2026. At the end of the selection process, 20 articles that met the eligibility criteria were included. The main results found demonstrate a positive association between prenatal and postnatal exposure to bisphenol A (BPA), phthalates, per- and polyfluoroalkyl substances (PFAS), and atmospheric pollutants (PM_{2.5}) with the occurrence of early thelarche and central precocious puberty, especially in females. The identified pathophysiological mechanisms involve hormonal mimicry, epigenetic modulation, and the participation of the gut-brain axis via microbial dysbiosis. It was found that the synergistic effect of chemical mixtures at low doses potentiates the early activation of the reproductive axis. Finally, the conclusions reinforce that the ubiquitous nature of these contaminants requires preventive environmental surveillance strategies and a reduction of the childhood exposome, highlighting the need for more longitudinal studies and in Latin American populations.

Keywords: Endocrine Disruptors. Precocious Puberty. Pubertal Development. Ambient Exposure.

RESUMEN: Este artículo pretende analizar las evidencias científicas disponibles acerca de la asociación entre la exposición a los disruptores endocrinos ambientales y el desarrollo puberal en niños y adolescentes. La metodología empleada consistió en una revisión integrativa de la literatura, conducida conforme al protocolo PRISMA 2020, con búsquedas en las bases de datos PubMed y BVS abarcando estudios publicados entre 2021 y 2026. Al final del proceso de selección, se incluyeron 20 artículos que cumplieron con los criterios de elegibilidad. Los principales resultados encontrados demuestran una asociación positiva entre la exposición prenatal y posnatal al bisfenol A (BPA), ftalatos, sustancias per- y polifluoroalquiladas (PFAS) y contaminantes atmosféricos (PM_{2.5}) con la ocurrencia de telarquía precoz y pubertad precoz central, especialmente en el sexo femenino. Los mecanismos fisiopatológicos identificados involucran mimetismo hormonal, modulación epigenética y la participación del eje intestino-cerebro vía disbiosis microbiana. Se verificó que el efecto sinérgico de mezclas químicas en dosis bajas potencia la activación precoz del eje reproductivo. Al final, las conclusiones refuerzan que la naturaleza ubicua de estos contaminantes exige estrategias preventivas de vigilancia ambiental y reducción del exposoma infantil, destacándose la necesidad de más estudios longitudinales y en poblaciones latinoamericanas.

Palabras clave: Disruptores Endocrinos. Pubertad Precoz. Desarrollo Puberal. Exposición Ambiental.

INTRODUÇÃO

A puberdade corresponde a um processo fisiológico complexo, caracterizado pela ativação do eixo hipotálamo-hipófise-gônadas e pelo desenvolvimento progressivo dos caracteres sexuais secundários, culminando na aquisição da capacidade reprodutiva. Nos últimos anos, estudos epidemiológicos têm demonstrado um aumento na incidência de puberdade precoce, especialmente entre meninas, sugerindo que fatores ambientais, além da predisposição genética, possam contribuir para a antecipação do desenvolvimento puberal (DEMIR A, et al., 2025; LEE R, et al., 2024).

Entre esses fatores, destacam-se os disruptores endócrinos, definidos como substâncias químicas exógenas capazes de interferir na síntese, secreção, transporte, metabolismo ou ação

dos hormônios endógenos. Esses compostos estão amplamente distribuídos no ambiente e são encontrados em plásticos, embalagens alimentícias, produtos de higiene pessoal, cosméticos, pesticidas e poluentes atmosféricos, tornando a exposição humana frequente desde o período pré-natal (SYMEONIDES C, et al., 2024; PERALTA M e LIZCANO F, 2024).

Diversos estudos recentes têm investigado a relação entre diferentes classes de disruptores endócrinos — como bisfenol A (BPA), ftalatos, substâncias per- e polifluoroalquiladas (PFAS), nonilfenol e material particulado fino (PM_{2.5}) — e as alterações no desenvolvimento puberal. As evidências apontam associação entre a exposição a esses compostos e a maior ocorrência de telarca precoce, puberdade precoce central, alterações hormonais e antecipação do início da puberdade, embora a intensidade dessas associações varie conforme o tipo de exposição, a população estudada e o delineamento metodológico empregado (BIN-ABBAS B e JABARI MA, 2026; WANG Z, et al., 2026; YAN M, et al., 2026; ZHOU X, et al., 2025).

Avanços recentes têm ampliado a compreensão dos mecanismos biológicos envolvidos nessa associação. Segundo Wu H, et al. (2026), estudos experimentais sugerem que os disruptores endócrinos podem atuar por meio da modulação do eixo hipotálamo-hipófise-gônadas, da interação com receptores hormonais, de alterações epigenéticas e do metabolismo energético. Adicionalmente, o estudo de Li H, et al. (2024) reforça que a microbiota intestinal e o eixo intestino-cérebro exercem papel relevante na regulação neuroendócrina do desenvolvimento puberal sob influência de compostos perfluorados.

Apesar do crescimento expressivo da produção científica sobre o tema, persistem divergências quanto aos compostos de maior impacto, às janelas críticas de exposição e aos mecanismos fisiopatológicos predominantes. Essa heterogeneidade evidencia a necessidade de sintetizar criticamente as evidências disponíveis, contribuindo para uma compreensão mais abrangente do tema e para a identificação de lacunas que possam direcionar futuras pesquisas (DEMIR A, et al., 2025; TAYLOR KW, et al., 2023).

Diante desse contexto, o presente estudo teve como objetivo analisar as evidências científicas acerca da associação entre a exposição aos disruptores endócrinos ambientais e o desenvolvimento puberal em crianças e adolescentes, destacando os principais compostos investigados, os mecanismos fisiopatológicos propostos e suas possíveis implicações clínicas.

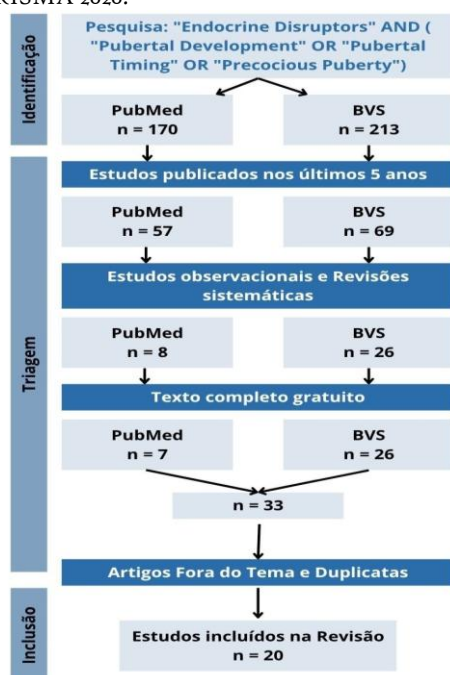
MÉTODOS

Trata-se de uma revisão integrativa da literatura, cujo objetivo foi sintetizar as evidências científicas acerca da associação entre a exposição a disruptores endócrinos ambientais e o desenvolvimento puberal em crianças e adolescentes. A revisão seguiu as etapas propostas por Mendes, Silveira e Galvão (2008), compreendendo: definição da pergunta norteadora, estabelecimento dos critérios de elegibilidade, busca nas bases de dados, seleção dos estudos, extração das informações e síntese crítica das evidências.

A busca foi realizada nas bases de dados PubMed e Biblioteca Virtual em Saúde (BVS), utilizando os descritores "Endocrine Disruptors" e ("Pubertal Development" or "Pubertal Timing" or "Precocious Puberty"), associando os operadores booleanos AND e OR. Foram incluídos artigos publicados nos últimos cinco anos (2021 - 2026), classificados como estudos observacionais e revisões sistemáticas, que estivessem disponíveis para leitura na íntegra. Foram excluídos artigos duplicados, estudos que não respondiam à pergunta norteadora da revisão e publicações cujo conteúdo não apresentava relação direta com o tema proposto. Ao final do processo de seleção, foram incluídos 20 estudos para compor a presente revisão integrativa. O processo de identificação, triagem e inclusão dos estudos foi organizado em um fluxograma elaborado conforme as recomendações da PRISMA 2020 (Figura 1).

4

Figura 1 – Fluxograma do processo de identificação, triagem, elegibilidade e inclusão dos estudos, adaptado das recomendações PRISMA 2020.



Fonte: Elaborado pelos autores PORTELLA, Maria Clara; TEIXEIRA, Caio; adaptado de Page MJ, McKenzie JE, Bossuyt PM, et al. *The PRISMA 2020 statement: an updated guideline for reporting systematic reviews*. BMJ. 2021;372:n71.

RESULTADOS

Entre os estudos incluídos, observaram-se diferentes delineamentos metodológicos, compreendendo revisões sistemáticas, revisão sistemática com meta-análise, umbrella review, revisão temática, revisão de escopo, estudos de coorte prospectivos, estudos caso-controle, estudos transversais, estudo de randomização mendeliana e estudo experimental. As pesquisas foram conduzidas predominantemente em países asiáticos, especialmente China, Coreia do Sul, Taiwan e Vietnã, além de estudos desenvolvidos na Dinamarca, Argentina e Estados Unidos.

Quanto aos agentes investigados, os disruptores endócrinos mais frequentemente avaliados foram bisfenol A (BPA), ftalatos, substâncias per- e polifluoroalquiladas (PFAS), nonilfenol e poluentes atmosféricos, incluindo o material particulado fino (PM_{2.5}). Também foram identificados estudos que avaliaram misturas de compostos químicos, produtos de cuidados pessoais e fitoestrogênios.

Os principais desfechos analisados compreenderam puberdade precoce, telarca precoce, alterações no desenvolvimento puberal, níveis de hormônios reprodutivos, idade de início da puberdade e modificações em marcadores metabólicos relacionados ao eixo reprodutivo. Essas características encontram-se sintetizadas na Tabela 1.

Tabela 1 - Caracterização dos estudos incluídos na revisão integrativa sobre disruptores endócrinos e desenvolvimento puberal.

Autor (Ano)	População estudada	Disruptor(es) investigado(s)	Síntese dos principais resultados
LEE MS, et al. (2021)	Meninas coreanas com e sem puberdade precoce	Compostos presentes em <i>toy slime</i> (ftalatos e outros disruptores endócrinos)	As meninas com puberdade precoce apresentaram maior frequência de exposição a compostos químicos presentes em <i>toy slime</i> , sugerindo que esses produtos podem representar uma importante fonte ambiental de disruptores endócrinos associados à antecipação do desenvolvimento puberal.
ZHOU F, et al. (2022)	Meninas com puberdade precoce e controles saudáveis	Disruptores endócrinos ambientais	Foram identificadas concentrações significativamente mais elevadas de disruptores endócrinos nas meninas com puberdade precoce em comparação ao grupo controle, indicando associação entre exposição ambiental e desenvolvimento puberal precoce.
SU PH, et al. (2023)	Coorte de nascimento	Ftalatos	A exposição aos ftalatos durante a infância esteve associada a alterações

	acompanhada por 15 anos em Taiwan		no desenvolvimento puberal ao longo do seguimento, sugerindo influência desses compostos sobre o tempo de maturação sexual.
TAYLOR KW, et al. (2023)	Estudos incluídos em mapeamento sistemático da literatura	Produtos de cuidados pessoais contendo disruptores endócrinos	O mapeamento identificou ampla produção científica envolvendo compostos presentes em produtos de cuidados pessoais, especialmente BPA, ftalatos e parabenos, demonstrando que essas substâncias figuram entre os principais contaminantes investigados em relação ao desenvolvimento puberal.
ASSENS M, et al. (2024)	Adolescentes do sexo feminino (16 anos) pertencentes a uma coorte de nascimento	Ftalatos (exposição pré-natal)	A exposição pré-natal aos ftalatos esteve associada a alterações dos hormônios reprodutivos e redução do número de folículos ovarianos durante a adolescência, indicando possíveis repercussões persistentes sobre a função ovariana.
CHOE Y, et al. (2024)	Meninas de 8 anos acompanhadas prospectivamente	Mistura de disruptores endócrinos (BPA, ftalatos, PFAS e outros)	A exposição pré-natal e durante a infância a múltiplos disruptores endócrinos esteve associada ao desenvolvimento de telarca precoce, sendo observados efeitos combinados superiores aos das exposições isoladas.
LEE R, et al. (2024)	Revisão sistemática	Poluentes atmosféricos	Identificou associação entre exposição à poluição atmosférica, principalmente material particulado fino e óxidos de nitrogênio, e maior ocorrência de puberdade precoce em crianças e adolescentes.
LI H, et al. (2024)	Meninas com puberdade precoce central	Compostos perfluorados (PFAS)	Foram observadas alterações metabólicas relacionadas aos PFAS em meninas com puberdade precoce central, sugerindo participação desses compostos em vias metabólicas e endócrinas associadas à ativação precoce do eixo reprodutivo.
PERALTA M e LIZCANO F (2024)	Revisão narrativa	BPA, ftalatos, PFAS e outros disruptores endócrinos	Descreveu mecanismos pelos quais diferentes disruptores endócrinos podem interferir no controle da puberdade, incluindo interação com receptores hormonais, alterações epigenéticas, estresse oxidativo e modificações metabólicas.
SYMEONIDES C, et al. (2024)	Umbrella review de meta-análises	Compostos associados ao plástico (BPA, ftalatos, PFAS e análogos)	Demonstrou evidências consistentes relacionando compostos derivados do plástico a alterações endócrinas,

			reprodutivas e do desenvolvimento humano, incluindo desfechos ligados à puberdade.
VU HUYNH QT, et al. (2024)	Crianças vietnamitas	Bisfenol A (BPA) e ftalatos	Crianças com puberdade precoce apresentaram concentrações urinárias mais elevadas de BPA e ftalatos quando comparadas ao grupo controle, reforçando a associação entre esses contaminantes e alterações do desenvolvimento puberal.
DEMIR A, et al. (2025)	Revisão temática	BPA, ftalatos, PFAS, pesticidas, dioxinas e poluentes atmosféricos	Sintetizou evidências recentes sobre diferentes classes de disruptores endócrinos e descreveu os principais mecanismos envolvidos na modulação do eixo hipotálamo-hipófise-gônadas, relacionando esses compostos à antecipação do desenvolvimento puberal.
PALMA-LOZANO D, et al. (2025)	Revisão de escopo	Fitoestrogênios alimentares	Os estudos analisados apresentaram resultados heterogêneos quanto à influência dos fitoestrogênios na puberdade, não permitindo estabelecer associação consistente entre sua ingestão e o início precoce do desenvolvimento puberal.
PALMIERI F, et al. (2025)	Meninas com telarca precoce idiopática	Disruptores endócrinos ambientais	Identificou maior frequência de exposição a disruptores endócrinos entre meninas com telarca precoce idiopática, sugerindo associação entre contaminantes ambientais e desenvolvimento mamário precoce.
ZHOU X, et al. (2025)	Escolares	Componentes do material particulado fino (PM _{2,5})	A exposição prolongada aos componentes do PM _{2,5} esteve associada ao aumento da prevalência de puberdade precoce, sendo observadas diferenças conforme a composição química dos poluentes atmosféricos.
ZUO M, et al. (2025)	Dados populacionais obtidos por randomização mendeliana	Diversos disruptores endócrinos	Forneceu evidências compatíveis com uma relação causal entre determinados disruptores endócrinos e alterações no tempo do desenvolvimento puberal, reduzindo a influência de fatores de confusão presentes em estudos observacionais.
BIN-ABBAS B e JABARI MA (2026)	Meta-análise envolvendo crianças	Bisfenol A (BPA)	Confirmou associação significativa entre exposição pós-natal ao BPA e maior risco de puberdade precoce, fortalecendo a consistência das

			evidências epidemiológicas disponíveis.
WANG Z, et al. (2026)	Meninas da coorte Sheyang Mini Birth	PFAS	A exposição aos PFAS durante os períodos pré-natal e adolescência esteve associada a alterações no desenvolvimento puberal e nos níveis de hormônios reprodutivos, indicando efeitos persistentes dessa exposição em diferentes fases da vida.
WU H, et al. (2026)	Modelo experimental	Mistura de disruptores endócrinos	A exposição crônica a baixas doses de misturas de disruptores endócrinos induziu puberdade precoce por meio de alterações no eixo intestino-cérebro, evidenciando um possível mecanismo fisiopatológico para a ação desses compostos.
YAN M, et al. (2026)	Meninas participantes de estudo caso-controle aninhado	Nonilfenol e bisfenóis	A exposição materna ao nonilfenol e aos bisfenóis durante a gestação esteve associada ao aumento do risco de puberdade precoce nas filhas, destacando o período intrauterino como uma janela crítica de suscetibilidade à ação dos disruptores endócrinos.

Fonte: Elaborado por PORTELLA, Maria Clara; TEIXEIRA, Caio, 2026.

Os desfechos avaliados apresentaram relativa uniformidade entre os estudos. A puberdade precoce foi o desfecho mais frequentemente investigado, seguido pela telarca precoce, alterações no desenvolvimento puberal, idade de início da puberdade, concentrações de hormônios reprodutivos, número de folículos ovarianos e alterações metabólicas relacionadas à exposição aos disruptores endócrinos. Além disso, revisões sistemáticas, revisões temáticas e estudos de mapeamento de evidências sintetizaram os principais desfechos associados à exposição ambiental a essas substâncias, contemplando diferentes mecanismos biológicos e períodos críticos de susceptibilidade (Tabela 1).

DISCUSSÃO

Bisfenóis (BPA e análogos)

Os bisfenóis constituem uma das classes de disruptores endócrinos mais amplamente estudadas em função de sua elevada produção industrial e da ampla utilização na fabricação de policarbonatos, resinas epóxi, embalagens alimentícias, recipientes plásticos e revestimentos

metálicos. Essa ampla distribuição favorece uma exposição praticamente contínua da população, principalmente por ingestão de alimentos e bebidas acondicionados nesses materiais, mas também por contato dérmico e inalação de partículas ambientais (PERALTA M e LIZCANO F, 2024; SYMEONIDES C, et al., 2024).

Entre os compostos dessa classe, o bisfenol A (BPA) é o mais investigado dada a quantidade de evidências que relacionam sua exposição a alterações do sistema endócrino durante períodos críticos do desenvolvimento. Os estudos incluídos nesta revisão apontam, de maneira consistente, que tanto a exposição pós-natal quanto a exposição durante a gestação podem estar associadas à antecipação do desenvolvimento puberal. A meta-análise realizada por Bin-Abbas B e Jabari MA (2026), que reuniu estudos observacionais envolvendo crianças, identificou associação significativa entre a exposição pós-natal ao BPA e maior risco de puberdade precoce, fortalecendo evidências previamente descritas na literatura.

Resultados semelhantes foram observados por Vu Huynh QT, et al. (2024), que verificaram concentrações urinárias mais elevadas de BPA em crianças vietnamitas diagnosticadas com puberdade precoce quando comparadas ao grupo controle. Embora o delineamento transversal do estudo não permita estabelecer causalidade, os autores observaram associação consistente entre maior carga corporal do composto e ocorrência de desenvolvimento puberal antecipado.

Além da exposição durante a infância, o período gestacional também tem sido apontado como uma janela crítica de suscetibilidade. Yan M, et al. (2026), em um estudo caso-controle aninhado, demonstraram que maiores concentrações maternas de bisfenol e nonilfenol durante a gestação associaram-se ao aumento do risco de puberdade precoce nas filhas. Esse achado reforça a hipótese de que alterações provocadas ainda durante a vida intrauterina podem repercutir sobre a programação do eixo reprodutivo e manifestar-se anos após o nascimento.

Os possíveis mecanismos envolvidos nessa associação também foram descritos. O BPA apresenta estrutura molecular semelhante ao 17β -estradiol, permitindo sua interação com receptores estrogênicos clássicos ($ER\alpha$ e $ER\beta$), receptores estrogênicos de membrana e outros componentes da sinalização hormonal. Essa característica possibilita que o composto exerça atividade estrogênica ou antiestrogênica, modificando a expressão gênica relacionada ao desenvolvimento gonadal e interferindo na secreção de gonadotrofinas, especialmente do hormônio luteinizante (LH) e do hormônio folículo-estimulante (FSH) (PERALTA M e LIZCANO F, 2024; DEMIR A, et al., 2025).

Além da interação direta com receptores hormonais, evidências recentes sugerem que o BPA também participa de mecanismos epigenéticos capazes de modificar a expressão de genes envolvidos na maturação puberal. Alterações na metilação do DNA, modificações de histonas e desregulação de microRNAs têm sido descritas como possíveis vias pelas quais a exposição precoce poderia promover alterações persistentes na função neuroendócrina, mesmo após a interrupção do contato com o contaminante (PERALTA M e LIZCANO F, 2024; DEMIR A; et al., 2025).

Apesar da consistência observada entre os estudos, a maioria das pesquisas utiliza dosagens urinárias únicas para estimar a exposição ao BPA, embora o composto apresente meia-vida relativamente curta e elevada variabilidade intraindividual. Além disso, diferenças metodológicas relacionadas aos biomarcadores utilizados, aos pontos de corte para definição de puberdade precoce e ao controle de fatores de confusão dificultam a comparação direta entre os estudos (BIN-ABBAS B e JABARI MA, 2026; SYMEONIDES C, et al., 2024).

Outro aspecto importante diz respeito à substituição progressiva do BPA por compostos estruturalmente semelhantes, como o bisfenol S (BPS) e o bisfenol F (BPF). Embora essa estratégia tenha sido inicialmente proposta para reduzir os riscos toxicológicos, estudos recentes sugerem que esses análogos também apresentam atividade de desregulação endócrina, porém ainda existem poucas evidências sobre seus efeitos no desenvolvimento puberal infantil (SYMEONIDES C, et al., 2024; DEMIR A, et al., 2025).

Dessa forma, a literatura atual reforça que a avaliação dos bisfenóis deve considerar não apenas o BPA isoladamente, mas também seus substitutos, cuja utilização tem aumentado progressivamente nos últimos anos.

Ftalatos

Os ftalatos constituem uma classe de compostos químicos utilizados principalmente como plastificantes na fabricação de policloreto de vinila (PVC) e de diversos produtos de uso cotidiano, incluindo embalagens alimentícias, materiais hospitalares, cosméticos, brinquedos e produtos de higiene pessoal. Devido à sua ligação não covalente aos polímeros, esses compostos são facilmente liberados para o ambiente, favorecendo a exposição humana por ingestão, inalação e absorção cutânea (PERALTA M e LIZCANO F, 2024; DEMIR A, et al., 2025).

Entre os estudos incluídos nesta revisão, os ftalatos figuraram entre os disruptores endócrinos mais investigados, tanto em exposições pré-natais quanto durante a infância e adolescência. Essa predominância reflete a ubiquidade desses compostos e o crescente interesse em compreender seus efeitos sobre o desenvolvimento reprodutivo.

Em um estudo prospectivo de coorte, Assens M, et al. (2024) avaliaram adolescentes do sexo feminino aos 16 anos e observaram que a exposição pré-natal aos ftalatos esteve associada a alterações nos níveis de hormônios reprodutivos e à redução do número de folículos ovarianos. Esses resultados sugerem que a exposição intrauterina pode produzir efeitos persistentes sobre a função ovariana, mesmo muitos anos após o período gestacional.

Resultados semelhantes foram descritos por Su PH, et al. (2023), que acompanharam uma coorte de nascimento durante 15 anos e identificaram associação entre a exposição aos ftalatos na infância e alterações no desenvolvimento puberal ao longo da adolescência. A natureza longitudinal do estudo reforça a hipótese de que a exposição precoce pode influenciar o tempo de maturação sexual, embora os autores ressaltem que fatores ambientais e comportamentais também podem contribuir para esse processo.

Choe Y, et al. (2024) ressaltou a importância da exposição cumulativa, utilizando modelos estatísticos baseados em regressão de kernel bayesiana. Os autores analisaram simultaneamente diferentes disruptores endócrinos e verificaram que a exposição combinada durante os períodos pré-natal e infantil esteve associada à ocorrência de telarca precoce. Os resultados indicaram que os efeitos observados não se restringem à ação isolada dos ftalatos, mas podem decorrer da interação entre múltiplos contaminantes ambientais.

De maneira semelhante, Vu Huynh QT, et al. (2024) encontraram concentrações urinárias significativamente mais elevadas de ftalatos em crianças vietnamitas diagnosticadas com puberdade precoce quando comparadas ao grupo controle. Embora o delineamento transversal impossibilite estabelecer relação causal, os achados reforçam a consistência da associação observada em diferentes populações e contextos geográficos.

Os mecanismos pelos quais os ftalatos podem interferir no desenvolvimento puberal diferem parcialmente daqueles descritos para os bisfenóis. Enquanto estes apresentam predominante atividade estrogênica, os ftalatos parecem atuar principalmente por alterações na esteroidogênese, redução da expressão de enzimas envolvidas na síntese hormonal e modulação da atividade dos receptores ativados por proliferadores de peroxissomos (PPARs), além de

influenciar processos inflamatórios e epigenéticos relacionados ao desenvolvimento gonadal (PERALTA M e LIZCANO F, 2024; DEMIR A, et al., 2025).

Outro aspecto destacado na literatura refere-se à dificuldade de caracterizar a exposição individual aos ftalatos. Esses compostos apresentam metabolismo rápido e são eliminados em poucas horas, fazendo com que as concentrações urinárias reflitam exposições recentes. Consequentemente, estudos baseados em uma única amostra biológica podem subestimar a exposição crônica, o que representa uma limitação metodológica importante para a interpretação dos resultados (ASSENS M, et al., 2024; SU PH, et al., 2023).

Além disso, os ftalatos raramente estão presentes de forma isolada no ambiente. A coexistência com bisfenóis, PFAS e outros contaminantes torna difícil determinar a contribuição específica de cada composto para as alterações observadas no desenvolvimento puberal. Por isso, estudos recentes têm enfatizado a necessidade de modelos analíticos capazes de avaliar misturas químicas, aproximando as investigações das condições reais de exposição às quais a população está submetida (CHOE Y, et al., 2024; TAYLOR KW, et al., 2023).

Substâncias per- e polifluoroalquiladas (PFAS)

As substâncias per- e polifluoroalquiladas (PFAS) representam um grupo de compostos sintéticos amplamente empregados em produtos industriais e de consumo devido às suas propriedades de resistência à água, ao calor e à gordura. Estão presentes em utensílios antiaderentes, embalagens alimentícias, tecidos impermeáveis, espumas de combate a incêndios e diversos produtos de uso cotidiano. Diferentemente de outros disruptores endócrinos, os PFAS apresentam elevada estabilidade química e resistência à degradação ambiental, razão pela qual são frequentemente denominados “forever chemicals”. Essa persistência favorece sua bioacumulação nos organismos e prolonga o tempo de exposição humana, mesmo após a interrupção do contato direto com as fontes de contaminação. Isso pode explicar, ao menos parcialmente, a associação observada entre exposição precoce e alterações identificadas apenas anos mais tarde (SYMEONIDES C, et al., 2024; DEMIR A, et al., 2025).

Os estudos incluídos nesta revisão reforçam a crescente preocupação com os efeitos desses compostos sobre o desenvolvimento puberal. Wang Z, et al. (2026) observaram que tanto a exposição pré-natal quanto a exposição durante a adolescência aos PFAS estiveram associadas a alterações no desenvolvimento puberal e nos níveis de hormônios reprodutivos. Os autores destacam que diferentes compostos dessa classe apresentaram associações distintas com

marcadores hormonais, sugerindo que os efeitos biológicos podem variar conforme a estrutura química e o período de exposição.

Achados complementares foram descritos por Li H, et al. (2024), que utilizaram abordagem metabolômica para investigar meninas diagnosticadas com puberdade precoce central durante o período da pandemia de COVID-19. O estudo identificou perfis metabólicos específicos associados à exposição aos PFAS, indicando alterações em vias relacionadas ao metabolismo lipídico, à síntese hormonal e ao metabolismo energético. Esses resultados ampliam a compreensão dos possíveis efeitos sistêmicos desses contaminantes e sugerem que alterações metabólicas podem participar da fisiopatologia da puberdade precoce.

Além dos estudos individuais, revisões recentes reforçam a consistência dessas associações. Demir A, et al. (2025) destacam que os PFAS apresentam potencial para interferir em diferentes etapas da regulação endócrina, incluindo a síntese e o transporte de hormônios esteroides, o metabolismo dos hormônios tireoidianos e a expressão de genes relacionados ao desenvolvimento reprodutivo. Da mesma forma, a revisão conduzida por Symeonides C, et al. (2024) identificou evidências consistentes relacionando compostos perfluorados a desfechos adversos sobre a saúde reprodutiva e o desenvolvimento infantil, embora ressalte a necessidade de maior padronização metodológica entre os estudos disponíveis.

13

Entretanto, algumas limitações permanecem. Os PFAS compreendem uma família com milhares de compostos diferentes, dos quais apenas uma pequena parcela foi adequadamente investigada em estudos epidemiológicos. Além disso, diferenças entre populações estudadas, métodos analíticos empregados e biomarcadores utilizados dificultam a comparação direta dos resultados e a identificação dos compostos de maior relevância clínica (DEMIR A, et al., 2025; SYMEONIDES C, et al., 2024).

Poluentes atmosféricos e outros contaminantes ambientais

Evidências recentes indicam que a poluição atmosférica também pode desempenhar papel relevante na antecipação do desenvolvimento puberal. Diferentemente dos compostos químicos isolados, os poluentes atmosféricos representam misturas complexas de partículas, metais pesados e compostos orgânicos provenientes principalmente da atividade industrial, da queima de combustíveis fósseis e das emissões veiculares. Essa característica torna a população exposta de forma contínua, sobretudo em grandes centros urbanos, ampliando o interesse científico sobre seus possíveis efeitos na saúde reprodutiva infantil (LEE R, et al., 2024).

Lee R, et al. (2024) realizaram uma revisão sistemática avaliando a associação entre exposição à poluição atmosférica e puberdade precoce. De maneira geral, os estudos analisados demonstraram que a exposição prolongada a poluentes como material particulado (PM_{2.5} e PM₁₀), dióxido de nitrogênio (NO₂) e ozônio (O₃) esteve associada ao adiantamento do desenvolvimento puberal, principalmente em meninas. Contudo, os autores ressaltam que a magnitude dessa associação variou entre os estudos em função das diferenças metodológicas na avaliação da exposição e dos critérios utilizados para definição dos desfechos puberais.

Esses achados foram reforçados pelo estudo transversal conduzido por Zhou X, et al. (2025), que investigou a exposição de escolares aos diferentes componentes do material particulado fino (PM_{2.5}). Os autores observaram associação entre a exposição crônica a determinados constituintes do PM_{2.5} e maior prevalência de puberdade precoce, sugerindo que não apenas a concentração total do material particulado, mas também sua composição química, pode influenciar o desenvolvimento puberal. O estudo também evidenciou que componentes derivados de processos industriais e da combustão apresentaram associações mais expressivas com os desfechos avaliados.

Os mecanismos propostos para explicar essa relação diferem parcialmente daqueles descritos para os disruptores químicos clássicos. A exposição prolongada aos poluentes atmosféricos favorece o desenvolvimento de estresse oxidativo sistêmico e inflamação crônica de baixo grau, processos capazes de alterar a função neuroendócrina e modificar a secreção hormonal durante períodos críticos do crescimento. Além disso, alguns componentes presentes no material particulado apresentam atividade desreguladora endócrina própria ou atuam potencializando os efeitos de outros contaminantes ambientais, ampliando o impacto biológico da exposição combinada (PERALTA M e LIZCANO F, 2024; DEMIR A, et al., 2025)

Outro aspecto relevante refere-se ao fato de que a poluição atmosférica dificilmente ocorre de forma isolada. Crianças residentes em áreas urbanas estão expostas, simultaneamente, a poluentes do ar, resíduos industriais, pesticidas e compostos químicos presentes em alimentos, água e produtos de consumo. Essa sobreposição de exposições dificulta a identificação do papel específico de cada contaminante e reforça a necessidade de abordagens que considerem o expossoma ambiental como um todo, em vez da análise de substâncias isoladas (LEE R, et al., 2024; SYMEONIDES C, et al., 2024).

Apesar da crescente produção científica sobre o tema, ainda existem limitações importantes. A maioria dos estudos utiliza estimativas ambientais de exposição baseadas na área de residência, sem mensuração individual dos poluentes absorvidos, o que pode introduzir erros de classificação. Além disso, fatores como nível socioeconômico, estado nutricional, alimentação, obesidade, atividade física e características urbanísticas podem atuar como fatores de confusão, além de influenciar simultaneamente a exposição ambiental e o momento da puberdade. Dessa forma, embora as evidências apontem para uma associação consistente entre poluição atmosférica e desenvolvimento puberal precoce, estudos prospectivos com avaliação individualizada da exposição permanecem necessários para melhor compreender essa relação (LEE R, et al., 2024; ZHOU X, et al., 2025).

Misturas de disruptores endócrinos e exposições combinadas

A literatura recente tem demonstrado que, no cotidiano, crianças e gestantes entram em contato com múltiplos disruptores endócrinos ao mesmo tempo, provenientes de alimentos, água, embalagens plásticas, cosméticos, produtos de higiene pessoal, brinquedos, poluição atmosférica e diversos outros componentes ambientais. Dessa forma, a exposição ocorre de maneira contínua e combinada, permitindo interações entre diferentes substâncias capazes de potencializar ou modificar seus efeitos biológicos (TAYLOR KW, et al., 2023; SYMEONIDES C, et al., 2024).

15

Taylor KW, et al. (2023), ao realizarem um amplo mapeamento sistemático das evidências disponíveis sobre produtos de higiene pessoal e desenvolvimento puberal, observaram que a maioria dos estudos investigou compostos isoladamente, principalmente ftalatos, parabenos e bisfenóis. Todavia, os autores ressaltam que esses contaminantes compartilham fontes de exposição e frequentemente coexistem no organismo, tornando insuficiente a avaliação individual de cada substância. Nesse cenário, defendem uma abordagem baseada em classes químicas e em exposições combinadas, capaz de representar de forma mais fiel o cenário ambiental ao qual a população está submetida.

Essa necessidade também foi evidenciada por Choe Y, et al. (2024). Os autores observaram que a associação entre exposição ambiental e telarca precoce tornou-se mais evidente quando os compostos foram avaliados em conjunto, sugerindo que os efeitos decorrentes da exposição combinada podem ser superiores àqueles observados para cada substância individualmente. Esses achados reforçam a importância de métodos estatísticos

capazes de considerar a interação entre múltiplos contaminantes, reduzindo as limitações dos modelos tradicionais de análise.

Wu H, et al. (2026) demonstraram que a exposição a misturas de disruptores endócrinos em doses ambientalmente relevantes foi capaz de induzir puberdade precoce em modelo animal, mesmo quando as concentrações individuais dos compostos permaneceram abaixo dos níveis considerados tóxicos. Os autores identificaram alterações na composição da microbiota intestinal e na comunicação entre intestino e sistema nervoso central, sugerindo que o eixo intestino-cérebro constitui um dos mecanismos envolvidos na ativação precoce do eixo hipotálamo-hipófise-gônadas. Esses resultados ampliam a compreensão dos efeitos das misturas químicas e indicam que a interação entre diferentes contaminantes pode desencadear respostas biológicas distintas daquelas observadas para exposições isoladas.

As revisões de maior abrangência incluídas nesta pesquisa corroboram essa tendência. Symeonides C, et al. (2024) destacam que a maioria das evidências disponíveis ainda se concentra em substâncias específicas, havendo escassez de estudos que avaliem exposições simultâneas. De forma análoga, Demir A, et al. (2025) ressaltam que diversos disruptores compartilham mecanismos moleculares semelhantes, atuando concomitantemente sobre receptores hormonais, enzimas da esteroidogênese, vias epigenéticas e processos inflamatórios. Assim, a exposição a múltiplos compostos pode produzir efeitos aditivos, sinérgicos ou até mesmo antagônicos, tornando a resposta biológica mais complexa do que aquela prevista pela análise de um único contaminante.

Apesar disso, a heterogeneidade das combinações de substâncias presentes em diferentes populações, associada à variabilidade temporal da exposição e às diferenças nos biomarcadores utilizados, dificulta a comparação entre estudos e limita a construção de estimativas precisas de risco. Poucos trabalhos incorporam informações sobre dieta, condições socioeconômicas, obesidade, fatores genéticos e exposições ambientais concomitantes, elementos que podem modificar a resposta individual aos disruptores endócrinos (TAYLOR KW, et al., 2023; SYMEONIDES C, et al., 2024).

Dessa forma, a literatura mais recente demonstra uma mudança de paradigma na investigação dos disruptores endócrinos. Em vez da avaliação de compostos isolados, cresce o reconhecimento de que a compreensão dos mecanismos envolvidos na puberdade precoce depende da análise integrada das múltiplas exposições ambientais às quais crianças e gestantes estão submetidas. Essa abordagem aproxima os estudos das condições reais de exposição

humana e representa uma das principais perspectivas para o avanço das pesquisas na área (DEMIR A, et al., 2025).

Lacunas do conhecimento, implicações clínicas e perspectivas futuras

Apesar do avanço significativo das pesquisas sobre disruptores endócrinos e desenvolvimento puberal na última década, nota-se a presença de importantes limitações metodológicas que dificultam a consolidação de relações causais entre a exposição ambiental e a ocorrência de puberdade precoce. A heterogeneidade observada entre os estudos quanto ao delineamento, à população avaliada, aos biomarcadores empregados e aos critérios diagnósticos utilizados para caracterizar o início da puberdade compromete a comparabilidade dos resultados e limita a realização de estimativas mais precisas sobre a magnitude desse risco (SYMEONIDES C, et al., 2024; DEMIR A, et al., 2025).

Outro aspecto frequentemente destacado refere-se à mensuração da exposição. Grande parte dos estudos baseia-se em dosagens únicas de metabólitos urinários ou séricos, estratégia que pode não representar adequadamente a exposição crônica aos disruptores endócrinos, especialmente para compostos de rápida metabolização, como os bisfenóis e os ftalatos. Em contrapartida, substâncias persistentes, como os PFAS, apresentam maior estabilidade biológica, porém ainda carecem de estudos capazes de estabelecer valores de referência associados ao aumento do risco de alterações puberais (ASSENS M, et al., 2024; WANG Z, et al., 2026).

Também merece destaque a predominância de estudos realizados em países asiáticos, europeus e norte-americanos, havendo escassez de investigações conduzidas em populações latino-americanas. Essa limitação reduz a possibilidade de extrapolação dos resultados para diferentes contextos ambientais, sociais e econômicos, considerando que os padrões de exposição aos contaminantes variam conforme hábitos alimentares, processos de urbanização, regulamentações ambientais e características industriais de cada região (LEE R, et al., 2024; SYMEONIDES C, et al., 2024).

Outro desafio identificado é a limitada inclusão do sexo masculino nas pesquisas. A maior parte das evidências concentra-se em meninas, especialmente devido à maior incidência de puberdade precoce feminina e à facilidade de identificação clínica da telarca como marco inicial do desenvolvimento puberal. Essa predominância dificulta a compreensão dos possíveis

efeitos dos disruptores endócrinos sobre a maturação sexual masculina, constituindo uma importante lacuna na literatura atual (DEMIR A, et al., 2025).

Do ponto de vista metodológico, observa-se uma transição importante na forma como as exposições ambientais vêm sendo investigadas. Estudos recentes têm priorizado abordagens capazes de avaliar múltiplos contaminantes simultaneamente, incorporando modelos estatísticos mais robustos, técnicas metabolômicas, análises epigenéticas e ferramentas de avaliação do expossoma ambiental. Essas estratégias permitem compreender de forma mais abrangente a interação entre fatores químicos, biológicos e ambientais envolvidos na regulação puberal, aproximando os resultados das condições reais de exposição da população (CHOE Y, et al., 2024; LI H, et al., 2024; WU H, et al., 2026).

As evidências atualmente disponíveis também possuem implicações relevantes para a prática clínica e para a saúde pública. O reconhecimento dos disruptores endócrinos como potenciais fatores modificáveis associados à puberdade precoce reforça a importância da adoção de estratégias preventivas voltadas à redução da exposição durante períodos críticos do desenvolvimento, especialmente durante a gestação e a infância. Nesse contexto, medidas relacionadas ao uso racional de plásticos, ao controle da contaminação ambiental, ao monitoramento de compostos químicos em alimentos e à educação da população podem contribuir para minimizar riscos potencialmente evitáveis (PERALTA M e LIZCANO F, 2024; BIN-ABBAS B e JABARI MA, 2026).

18

Por fim, os estudos analisados convergem ao indicar que o desenvolvimento puberal resulta da interação entre fatores genéticos, metabólicos e ambientais, sendo improvável que um único disruptor endócrino seja responsável, isoladamente, pelo desencadeamento da puberdade precoce. Dessa forma, futuras pesquisas deverão priorizar coortes prospectivas de longo acompanhamento, com avaliação seriada da exposição aos contaminantes, padronização dos critérios diagnósticos e investigação integrada de diferentes classes de disruptores endócrinos. O aprofundamento desse saber poderá contribuir para o desenvolvimento de estratégias preventivas mais eficazes, além de subsidiar políticas públicas direcionadas à proteção da saúde infantil e reprodutiva.

CONCLUSÃO

A presente revisão integrativa evidenciou que a exposição aos disruptores endócrinos está consistentemente associada a alterações no desenvolvimento puberal, especialmente ao

adiantamento da puberdade em meninas. Entre as substâncias mais investigadas destacam-se os bisfenóis, os ftalatos e as substâncias per- e polifluoroalquiladas (PFAS), além dos poluentes atmosféricos, cujos efeitos têm sido relacionados à modulação hormonal, alterações metabólicas, mecanismos epigenéticos e processos inflamatórios capazes de interferir na regulação do eixo hipotálamo-hipófise-gônadas. Embora os mecanismos biológicos ainda não estejam completamente elucidados, observa-se crescente convergência entre estudos epidemiológicos, revisões sistemáticas e investigações experimentais quanto ao potencial dessas exposições ambientais em modificar o tempo de desenvolvimento puberal.

Também foi possível identificar uma mudança no direcionamento das pesquisas mais recentes, que passaram a considerar a exposição simultânea a múltiplos contaminantes como uma representação mais fiel das condições ambientais atuais. Entretanto, permanecem importantes limitações relacionadas à heterogeneidade metodológica dos estudos, à ausência de padronização dos biomarcadores de exposição, à predominância de pesquisas realizadas em populações femininas e à escassez de investigações conduzidas em países de baixa e média renda, incluindo a América Latina.

Diante desse cenário, reforça-se a necessidade de estudos prospectivos de longo prazo, com avaliação integrada de diferentes classes de disruptores endócrinos, utilização de métodos analíticos capazes de mensurar exposições combinadas e padronização dos critérios de avaliação do desenvolvimento puberal. Além de ampliar a compreensão dos mecanismos envolvidos, essas evidências poderão subsidiar estratégias preventivas, orientar políticas públicas voltadas ao controle da exposição ambiental e contribuir para a proteção da saúde infantil e reprodutiva.

REFERÊNCIAS

1. ASSENS M, et al. Prenatal phthalate exposure and pubertal development in 16-year-old daughters: reproductive hormones and number of ovarian follicles. *Human Reproduction*, 2024; 39(11): 2501-2511.
2. BIN-ABBAS B, JABARI MA. Postnatal Bisphenol A exposure and risk of precocious puberty in children: updated systematic review and meta-analysis. *Frontiers in Public Health*, 2026; 14: 1776405.
3. CHOE Y, et al. Prenatal and childhood exposure to endocrine-disrupting chemicals and early thelarche in 8-year-old girls: A prospective study using Bayesian kernel regression. *Environmental Research*, 2024; 263: 120056.
4. DEMIR A, et al. Thematic Review of Endocrine Disruptors and Their Role in Shaping Pubertal Timing. *Children*, 2025; 12(1).

5. LEE MS, et al. Precocious puberty in Korean girls with and without exposure to endocrine-disrupting chemicals in toy slime: a comparative analysis. *BMC Endocrine Disorders*, 2021; 21(1): 190.
6. LEE R, et al. Exposure to air pollution and precocious puberty: a systematic review. *Ewha Medical Journal*, 2024; 47(2): e20.
7. LI H, et al. Perfluorinated compounds linked to central precocious puberty in girls during COVID-19: an untargeted metabolomics study. *Frontiers in Endocrinology*, 2024; 15: 1491411.
8. PALMA-LOZANO D, et al. Phytoestrogenic Food Intake and the Early Development of Pubertal Characteristics: A Scoping Review and Evidence Assessment. *SAGE Open Pediatrics*, 2025; 12: 30502225251361989.
9. PALMIERI F, et al. Disruptores endócrinos como factor de riesgo de telarca precoz idiopática en niñas. Estudio de casos y controles. *Archivos Argentinos de Pediatría*, 2025; 123(3).
10. PERALTA M, LIZCANO F. Endocrine Disruptors and Metabolic Changes: Impact on Puberty Control. *Endocrine Practice*, 2024; 30(4): 384-397.
11. SU PH, et al. Phthalates exposure and pubertal development in a 15-year follow-up birth cohort study in Taiwan. *Frontiers in Endocrinology*, 2023; 14: 1065918.
12. SYMEONIDES C, et al. An Umbrella Review of Meta-Analyses Evaluating Associations between Human Health and Exposure to Major Classes of Plastic-Associated Chemicals. *Annals of Global Health*, 2024; 90(1): 52.
13. TAYLOR KW, et al. Systematic evidence mapping informs a class-based approach to assessing personal care products and pubertal timing. *Environment International*, 2023; 181: 108307.
14. VU HUYNH QT, et al. The relationship between bisphenol A and phthalates with precocious puberty in Vietnamese children. *Journal of Pediatric Endocrinology and Metabolism*, 2024; 37(7): 644-651.
15. WANG Z, et al. Associations between prenatal and adolescent per- and polyfluoroalkyl substances (PFAS) exposure and pubertal development as well as endocrine hormones in girls from the Sheyang Mini Birth Cohort. *Environmental Research*, 2026; 296: 123995.
16. WU H, et al. The gut-brain axis mediates precocious puberty induced by environmentally relevant low-dose endocrine- disrupting chemical mixtures. *Frontiers in Endocrinology*, 2026; 16: 1728811.
17. YAN M, et al. Associations of maternal exposure to nonylphenol and bisphenols with precocious puberty in girls: A nested case-control study. *Environmental Research*, 2026; 293: 123730.

18. ZHOU F, et al. A preliminary study on the relationship between environmental endocrine disruptors and precocious puberty in girls. *Journal of Pediatric Endocrinology and Metabolism*, 2022; 35(8): 989-997.
19. ZHOU X, et al. Long-Term Exposure to Fine Particulate Matter (PM_{2.5}) Components and Precocious Puberty Among School-Aged Children: Cross-Sectional Study. *JMIR Public Health and Surveillance*, 2025; 11: e62861.
20. ZUO M, et al. The causal role of endocrine disrupting chemicals in pubertal timing: a Mendelian randomization study. *Journal of Pediatric Endocrinology and Metabolism*, 2025; 38(7): 753-760.