

NUTRIÇÃO FUNCIONAL FRENTE AO EXPOSOMA NA ADOLESCÊNCIA: O PAPEL DOS XENOESTROGÊNIOS NA REGULAÇÃO HORMONAL E METABÓLICA

FUNCTIONAL NUTRITION IN THE CONTEXT OF THE EXPOSOME DURING ADOLESCENCE: THE ROLE OF XENOESTROGENS IN HORMONAL AND METABOLIC REGULATION

NUTRICIÓN FUNCIONAL EN EL CONTEXTO DEL EXPOSOMA DURANTE LA ADOLESCENCIA: EL PAPEL DE LOS XENOESTRÓGENOS EN LA REGULACIÓN HORMONAL Y METABÓLICA

Luanna Rodrigues de Oliveira¹
André Manoel Correia dos Santos²

RESUMO: A adolescência constitui uma importante janela de oportunidade para a saúde, marcada por intensa plasticidade biológica e pela reativação do eixo hipotálamo-hipófise-gonadal (HHG). Nesse período, fatores nutricionais, metabólicos e ambientais podem interagir com os processos de maturação puberal. Entre essas exposições, destacam-se os desreguladores endócrinos e os xenoestrogênios, incluindo a zearalenona (ZEA), micotoxina encontrada principalmente em cereais e produtos derivados. O presente estudo teve como objetivo analisar o papel potencial da nutrição funcional frente ao exposoma na adolescência, com ênfase nos possíveis efeitos dos xenoestrogênios sobre a regulação hormonal e metabólica e nos mecanismos nutricionais envolvidos em sua modulação. Trata-se de uma revisão de literatura, de caráter exploratório, fundamentada na análise de estudos técnico-científicos sobre maturação puberal, desreguladores endócrinos, zearalenona, microbiota intestinal, mecanismos epigenéticos e compostos bioativos da alimentação. Os estudos analisados indicam que a exposição a desreguladores endócrinos pode interagir com vias hormonais, metabólicas e neuroendócrinas relacionadas à maturação puberal. A ZEA apresenta atividade estrogênica e capacidade de interação com receptores de estrogênio, enquanto alterações na microbiota intestinal e em mecanismos epigenéticos podem participar dos efeitos associados à exposição a contaminantes. Nesse contexto, componentes da alimentação apresentam possibilidades de modulação de vias de biotransformação, resposta antioxidante e mecanismos metabólicos e epigenéticos. Entretanto, as evidências disponíveis ainda não permitem estabelecer que intervenções nutricionais sejam capazes de neutralizar ou prevenir esses efeitos. Conclui-se que a nutrição funcional pode constituir uma abordagem potencialmente moduladora da interação entre organismo e exposoma durante a adolescência, embora sejam necessários estudos clínicos e populacionais adicionais.

1

Palavras-chave: Adolescência. Exposoma. Desreguladores endócrinos. Zearalenona. Nutrição funcional.

¹Graduanda em Nutrição, Universidade Iguaçu (UNIG).

²Orientador. Professor, Universidade Iguaçu (UNIG) – Campus I.

ABSTRACT: Adolescence represents an important window of opportunity for health, characterized by intense biological plasticity and reactivation of the hypothalamic-pituitary-gonadal (HPG) axis. During this period, nutritional, metabolic, and environmental factors may interact with the processes of pubertal maturation. Among these exposures, endocrine disruptors and xenoestrogens stand out, including zearalenone (ZEA), a mycotoxin found mainly in cereals and derived products. This study aimed to analyze the potential role of functional nutrition in the context of the exposome during adolescence, with emphasis on the possible effects of xenoestrogens on hormonal and metabolic regulation and on the nutritional mechanisms involved in their modulation. This is an exploratory literature review based on the analysis of technical and scientific studies on pubertal maturation, endocrine disruptors, zearalenone, gut microbiota, epigenetic mechanisms, and bioactive food compounds. The studies analyzed indicate that exposure to endocrine disruptors may interact with hormonal, metabolic, and neuroendocrine pathways related to pubertal maturation. ZEA exhibits estrogenic activity and the ability to interact with estrogen receptors, while alterations in the gut microbiota and epigenetic mechanisms may contribute to effects associated with exposure to contaminants. In this context, dietary components may have the potential to modulate biotransformation pathways, antioxidant responses, and metabolic and epigenetic mechanisms. However, the available evidence does not yet establish that nutritional interventions are capable of neutralizing or preventing these effects. Functional nutrition may constitute a potentially modulatory approach to the interaction between the organism and the exposome during adolescence, although further clinical and population-based studies are needed.

Keywords: Adolescence. Exposome. Endocrine-disrupting chemicals. Zearalenone. Functional nutrition.

RESUMEN: La adolescencia constituye una importante ventana de oportunidad para la salud, caracterizada por una intensa plasticidad biológica y por la reactivación del eje hipotálamo-hipófisis-gónadas (HHG). Durante este período, los factores nutricionales, metabólicos y ambientales pueden interactuar con los procesos de maduración puberal. Entre estas exposiciones, destacan los disruptores endocrinos y los xenoestrógenos, incluida la zearalenona (ZEA), una micotoxina presente principalmente en cereales y productos derivados. El presente estudio tuvo como objetivo analizar el papel potencial de la nutrición funcional frente al exposoma durante la adolescencia, con énfasis en los posibles efectos de los xenoestrógenos sobre la regulación hormonal y metabólica y en los mecanismos nutricionales implicados en su modulación. Se trata de una revisión de la literatura, de carácter exploratorio, fundamentada en el análisis de estudios técnico-científicos sobre maduración puberal, disruptores endocrinos, zearalenona, microbiota intestinal, mecanismos epigenéticos y compuestos bioactivos de los alimentos. Los estudios analizados indican que la exposición a disruptores endocrinos puede interactuar con vías hormonales, metabólicas y neuroendocrinas relacionadas con la maduración puberal. La ZEA presenta actividad estrogénica y capacidad de interacción con los receptores de estrógeno, mientras que las alteraciones de la microbiota intestinal y de los mecanismos epigenéticos pueden participar en los efectos asociados a la exposición a contaminantes. En este contexto, los componentes de la alimentación pueden presentar posibilidades de modulación de las vías de biotransformación, la respuesta antioxidante y los mecanismos metabólicos y epigenéticos. Sin embargo, las evidencias disponibles aún no permiten establecer que las intervenciones nutricionales sean capaces de neutralizar o prevenir estos efectos. La nutrición funcional puede constituir un enfoque potencialmente modulador de la interacción entre el organismo y el exposoma durante la adolescencia, aunque se necesitan estudios clínicos y poblacionales adicionales.

Palabras clave: Adolescência. Exposoma. Disruptores endócrinos. Zearalenona. Nutrición funcional.

I. INTRODUÇÃO

A adolescência constitui uma importante janela de oportunidade para o desenvolvimento humano, caracterizada por elevada plasticidade biológica e por intensas transformações metabólicas, neuroendócrinas e comportamentais. Durante esse período, ocorre a reativação do eixo hipotálamo-hipófise-gonadal (HHG), responsável pela progressão da maturação sexual e por alterações fisiológicas que acompanham a transição da infância para a vida adulta (DORN et al., 2019; NAULÉ; MAIONE; KAISER, 2021; SPAZIANI et al., 2021). Essa plasticidade, embora essencial ao desenvolvimento, também pode tornar o organismo particularmente sensível a estímulos ambientais e nutricionais.

Paralelamente às transformações próprias da puberdade, adolescentes estão inseridos em um cenário marcado por mudanças nos padrões alimentares e comportamentais, incluindo maior consumo de alimentos ultraprocessados, alterações no sono, sedentarismo, uso excessivo de telas e contato com diferentes contaminantes ambientais. Essas exposições podem ocorrer simultaneamente e interagir com fatores metabólicos e individuais, compondo um contexto de múltiplas influências sobre a saúde. Nesse sentido, o conceito de exposoma amplia a compreensão da relação entre ambiente e organismo ao considerar o conjunto de exposições químicas, físicas, nutricionais e comportamentais ao longo da vida e suas possíveis interações com os sistemas biológicos (SANTOS et al., 2024; WU et al., 2026).

Entre os componentes do exposoma, destacam-se os desreguladores endócrinos (endocrine-disrupting chemicals – EDCs), substâncias exógenas capazes de interferir em processos mediados pelo sistema hormonal. Bisfenóis, ftalatos e pesticidas constituem grupos amplamente investigados, enquanto os xenoestrogênios merecem atenção por sua capacidade potencial de mimetizar ou interferir na sinalização estrogênica. Durante períodos de desenvolvimento, alterações nessa sinalização podem apresentar relevância para processos relacionados à maturação sexual, embora a magnitude dos efeitos dependa do composto, da dose, do período de exposição e das características individuais (SANTOS et al., 2024).

Entre os xenoestrogênios de origem alimentar, a zearalenona (ZEA) apresenta particular interesse. Trata-se de uma micotoxina produzida principalmente por espécies do gênero *Fusarium*, frequentemente associada à contaminação de cereais e seus derivados. Sua estrutura e seus metabólitos apresentam atividade estrogênica, permitindo interação com receptores de estrogênio e justificando a investigação de seus possíveis efeitos sobre processos reprodutivos e

metabólicos (KOWALSKA et al., 2021; ROPEJKO; TWARUŻEK, 2021). Estudos experimentais sugerem que a exposição à ZEA pode estar relacionada a alterações em processos celulares e endócrinos; entretanto, a extrapolação desses achados para a exposição humana, especialmente durante a adolescência, deve ser realizada com cautela (JING et al., 2022).

Nesse cenário, a alimentação pode representar uma das interfaces potencialmente modificáveis na relação entre organismo e exposoma. A nutrição funcional, ao considerar a participação de nutrientes e compostos bioativos em diferentes vias fisiológicas, apresenta potencial para contribuir para a manutenção da homeostase metabólica e da capacidade antioxidante, além de participar de mecanismos relacionados à biotransformação e à função intestinal. Compostos presentes em vegetais crucíferos, como o indol-3-carbinol e precursores do sulforafano, além de nutrientes antioxidantes, têm sido investigados quanto à sua capacidade de modular diferentes vias celulares (PANDAV; MALI, 2021; HILL et al., 2023). Entretanto, essas possibilidades não devem ser interpretadas como capacidade comprovada de neutralizar ou eliminar os efeitos dos desreguladores endócrinos.

Diante desse contexto, torna-se relevante compreender a interação entre exposoma, xenoestrogênios, regulação hormonal e nutrição durante a adolescência. Assim, o presente estudo teve como objetivo analisar o potencial da nutrição funcional frente ao exposoma na adolescência, com ênfase nos possíveis efeitos dos xenoestrogênios sobre a regulação hormonal e metabólica e nos mecanismos nutricionais potencialmente envolvidos em sua modulação.

2. METODOLOGIA

Trata-se de uma revisão narrativa da literatura, de caráter exploratório e abordagem qualitativa, desenvolvida com o objetivo de analisar a relação entre adolescência, exposoma, desreguladores endócrinos, xenoestrogênios, zearalenona (ZEA) e nutrição funcional.

A busca bibliográfica foi realizada nas bases de dados PubMed, SciELO e Google Scholar, considerando sua relevância para a recuperação de publicações relacionadas às áreas de saúde, nutrição, endocrinologia, toxicologia e desenvolvimento humano. Foram utilizados termos em português e inglês relacionados aos principais eixos temáticos do estudo, incluindo “adolescência” (adolescence), “puberdade” (puberty), “eixo hipotálamo-hipófise-gonadal” (hypothalamic-pituitary-gonadal axis), “desreguladores endócrinos” (endocrine-disrupting chemicals), “xenoestrogênios” (xenoestrogens), “zearalenona” (zearalenone), “exposoma”

(exposome), “microbiota intestinal” (gut microbiota), “epigenética” (epigenetics), “Kiss1/kisspeptina” (Kiss1/kisspeptin) e “nutrição funcional” (functional nutrition). Os termos foram combinados de acordo com os diferentes eixos temáticos investigados, utilizando operadores booleanos quando aplicável.

Foram priorizadas publicações disponíveis entre 2016 e 2026, sem estabelecimento de limite rígido para estudos anteriores, os quais foram incluídos quando considerados relevantes para a fundamentação de conceitos, mecanismos fisiológicos ou evidências essenciais à discussão. Foram consideradas publicações em português e inglês, incluindo artigos originais, estudos experimentais, estudos observacionais, revisões de literatura, revisões sistemáticas e documentos técnico-científicos pertinentes aos objetivos do estudo.

A seleção das referências foi realizada de forma intencional e orientada pela pertinência temática, considerando publicações relacionadas à adolescência e maturação puberal, funcionamento do eixo hipotálamo-hipófise-gonadal, exposoma, exposições ambientais e alimentares, desreguladores endócrinos, xenoestrogênios, zearalenona, microbiota intestinal, mecanismos epigenéticos e possíveis estratégias nutricionais de modulação metabólica e antioxidante.

Foram excluídas publicações sem relação direta com os objetivos do estudo, materiais — 5 — cuja abordagem não apresentasse contribuição relevante para os eixos temáticos definidos e estudos que não permitissem estabelecer relação pertinente com os mecanismos discutidos. Por se tratar de uma revisão narrativa, não foram aplicados protocolo de revisão sistemática, fluxograma PRISMA ou procedimentos de quantificação do número de estudos identificados, triados e incluídos.

A análise foi realizada de forma qualitativa e integrada, organizando-se os achados nos principais eixos conceituais do trabalho: adolescência e maturação puberal; exposoma e desreguladores endócrinos; xenoestrogênios e zearalenona; mecanismos hormonais, epigenéticos e relacionados à microbiota; e nutrição funcional como possível estratégia moduladora. Foram consideradas as diferenças metodológicas e o nível de evidência das publicações, evitando-se estabelecer relações causais quando estas não estavam suficientemente demonstradas.

A figura apresentada no estudo foi elaborada pela autora, com base na literatura científica selecionada, utilizando ferramentas de Inteligência Artificial (IA) como recurso

auxiliar para a construção e organização gráfica. A utilização dessas ferramentas esteve restrita ao processo de elaboração visual, sendo o conteúdo científico fundamentado nas referências citadas ao longo do trabalho.

Ferramentas de inteligência artificial generativa foram utilizadas como apoio à organização textual, revisão linguística e planejamento de representações gráficas. A seleção das fontes, a interpretação das evidências, a construção da argumentação científica e as conclusões permaneceram sob responsabilidade da autora, que revisou e validou todo o conteúdo incorporado ao manuscrito. As ferramentas de IA não foram consideradas autoras ou coautoras do trabalho.

3. DESENVOLVIMENTO

3.1 ADOLESCÊNCIA: UMA JANELA CRÍTICA PARA A SAÚDE

3.1.1 Adolescência, maturação puberal e eixo hipotálamo-hipófise-gonadal

A adolescência constitui um período de intensa transformação biológica, marcado pela aquisição da maturidade sexual e pela reorganização de diferentes sistemas fisiológicos. Nesse processo, destaca-se a reativação do eixo hipotálamo-hipófise-gonadal (HHG), cuja atividade permanece relativamente suprimida durante a infância e é retomada progressivamente com a aproximação da puberdade. Esse processo envolve modificações neuroendócrinas e estruturais no hipotálamo, caracterizando a puberdade como um período de elevada plasticidade do sistema nervoso central (NAULÉ; MAIONE; KAISER, 2021).

A ativação do eixo HHG depende do aumento da atividade pulsátil do hormônio liberador de gonadotrofinas (GnRH). A kisspeptina exerce papel central nesse processo ao estimular os neurônios produtores de GnRH por meio do receptor KISS1R. A secreção pulsátil de GnRH, por sua vez, estimula a hipófise anterior a liberar os hormônios luteinizante (LH) e folículo-estimulante (FSH), que atuam sobre as gônadas, promovendo a esteroidogênese e a gametogênese. Os esteroides sexuais produzidos pelas gônadas participam das mudanças características da maturação sexual e exercem mecanismos de retroalimentação sobre o hipotálamo e a hipófise (SPAZIANI et al., 2021; NAULÉ; MAIONE; KAISER, 2021).

A regulação desse sistema não ocorre de maneira isolada. A rede neuronal envolvida na secreção de GnRH integra sinais provenientes de diferentes sistemas, incluindo neurônios produtores de kisspeptina, neurocinina B e dinorfina, além de estímulos metabólicos e

ambientais. Entre esses elementos, os neurônios KNDy apresentam participação relevante na organização da atividade pulsátil relacionada ao GnRH, contribuindo para a coordenação da sinalização neuroendócrina necessária à progressão puberal (NAULÉ; MAIONE; KAISER, 2021).

3.1.2 Adolescência contemporânea, estilo de vida e exposoma

A adolescência constitui um período de intensa plasticidade biológica, no qual fatores nutricionais, metabólicos e ambientais podem interagir com os processos de crescimento e maturação. Essa característica torna essa fase particularmente relevante para a compreensão de trajetórias de saúde, uma vez que alterações nas condições ambientais e no estilo de vida podem ocorrer simultaneamente às profundas modificações neuroendócrinas próprias da puberdade (DORN et al., 2019; NAULÉ; MAIONE; KAISER, 2021).

No contexto contemporâneo, mudanças no padrão alimentar e comportamental incluem maior participação de alimentos ultraprocessados, redução da qualidade global da alimentação, alterações na duração e qualidade do sono, menor nível de atividade física e aumento do tempo destinado ao uso de telas. Somam-se a esses fatores as exposições a contaminantes presentes nos alimentos, na água, no ar e em produtos de consumo. Esse conjunto de elementos evidencia que a saúde do adolescente não pode ser analisada exclusivamente a partir de fatores isolados, mas deve considerar a interação entre diferentes exposições ao longo do desenvolvimento (DORN et al., 2019; SANTOS et al., 2024).

A alimentação ocupa posição relevante nesse contexto, tanto pelo fornecimento de nutrientes necessários ao crescimento quanto por constituir uma possível via de contato com contaminantes ambientais. A presença de substâncias químicas em alimentos e matérias-primas pode ocorrer em diferentes etapas da cadeia produtiva, enquanto materiais utilizados no processamento e armazenamento também podem representar fontes adicionais de exposição. Dessa forma, a qualidade da alimentação durante a adolescência deve ser compreendida para além da composição nutricional, incorporando também aspectos relacionados à segurança e às condições de exposição ambiental (SANTOS et al., 2024; SILVA, 2022).

Essa perspectiva ganha importância durante a adolescência porque a maturação do sistema reprodutivo ocorre em estreita relação com sinais metabólicos e neuroendócrinos. Evidências recentes sugerem que misturas de desreguladores endócrinos podem estar associadas

a alterações da microbiota intestinal e a mecanismos relacionados à ativação puberal, indicando que os efeitos do exposoma podem ultrapassar a interação hormonal direta e envolver vias metabólicas, inflamatórias e neuroendócrinas (WU et al., 2026).

Assim, a adolescência contemporânea pode ser compreendida como um período no qual alimentação, estilo de vida e exposições ambientais se sobrepõem, compondo um cenário complexo de interação entre organismo e ambiente. Essa abordagem fundamenta a discussão dos desreguladores endócrinos e, posteriormente, dos xenoestrogênios de origem alimentar, entre os quais se destaca a zearalenona.

As vias de exposição são múltiplas e podem incluir ingestão, inalação e contato dérmico, estando relacionadas a contaminantes presentes em alimentos, água, ar, materiais plásticos, produtos de consumo e outras fontes ambientais. Essa multiplicidade reforça a importância de compreender a exposição como um fenômeno contínuo e integrado, em vez de restringi-la a uma única substância ou fonte (SANTOS et al., 2024).

Entre os grupos de compostos frequentemente discutidos no contexto dos EDCs encontram-se os bisfenóis, ftalatos e pesticidas, que podem apresentar diferentes mecanismos de interação com o sistema endócrino. Dependendo da substância e do contexto de exposição, esses compostos podem interferir em receptores hormonais, enzimas envolvidas no metabolismo de esteroides ou outras etapas da sinalização endócrina (SANTOS et al., 2024).

Entretanto, a relação entre EDCs e desenvolvimento puberal deve ser interpretada com cautela. A exposição humana geralmente ocorre a misturas de compostos, em concentrações variáveis e durante diferentes períodos do desenvolvimento. Dessa forma, não é adequado atribuir alterações hormonais ou puberais à ação isolada de uma única substância sem considerar a complexidade das exposições simultâneas. Essa perspectiva é particularmente relevante para o conceito de exposoma e para estudos que investigam misturas de EDCs em níveis ambientalmente relevantes (WU et al., 2026).

Dentro desse grupo, os xenoestrogênios merecem atenção por apresentarem capacidade de mimetizar ou interferir na sinalização estrogênica. A interação com receptores de estrogênio pode potencialmente modificar respostas celulares dependentes desses hormônios, especialmente em períodos nos quais o sistema reprodutivo passa por intensa reorganização. Entre os compostos de origem alimentar com atividade estrogênica encontram-se as

micotoxinas estrogênicas ou micotoxinas, destacando-se a zearalenona (KOWALSKA et al., 2021; ROPEJKO; TWARUŻEK, 2021).

A zearalenona apresenta particular interesse nesse contexto por ser produzida principalmente por espécies do gênero *Fusarium* e estar associada à contaminação de diferentes cereais e produtos derivados. Sua estrutura e seus metabólitos apresentam atividade estrogênica, o que fundamenta sua classificação entre os compostos capazes de interferir na sinalização hormonal (KOWALSKA et al., 2021; ROPEJKO; TWARUŻEK, 2021).

3.2 ZEARELENONA: EXPOSIÇÃO ALIMENTAR, ATIVIDADE ESTROGÊNICA E POTENCIAIS REPERCUSSÕES NA MATURAÇÃO PUBERAL

A zearalenona (ZEA) é uma micotoxina não esteroide produzida principalmente por espécies do gênero *Fusarium*, especialmente aquelas associadas à contaminação de cereais. Sua ocorrência está relacionada a condições ambientais e agrícolas que favorecem o desenvolvimento fúngico, incluindo umidade, temperatura e condições inadequadas de armazenamento. Entre os alimentos potencialmente contaminados encontram-se milho, trigo, cevada, arroz e seus derivados, tornando a exposição alimentar uma importante via de contato da população com essa micotoxina (ROPEJKO; TWARUŻEK, 2021; YU et al., 2022).

9

A relevância desse cenário é reforçada por estudos de avaliação da exposição dietética. Em uma investigação envolvendo dados de ocorrência de micotoxinas e padrões alimentares da população brasileira, a exposição crônica à ZEA foi estimada a partir do consumo de arroz, milho, trigo e produtos derivados. Embora não tenham sido observadas ultrapassagens dos níveis considerados seguros para ZEA na população geral analisada, os produtos à base de milho contribuíram de maneira importante para a ingestão total da micotoxina. Esse resultado demonstra que o risco relacionado à ZEA deve ser interpretado considerando simultaneamente concentração do contaminante e padrão alimentar, e não apenas a presença ou ausência da micotoxina em determinado alimento (ANDRADE et al., 2020).

Dados obtidos em estudos brasileiros também demonstram a variabilidade da contaminação. Em amostras de produtos derivados de trigo e milho comercializados no Paraná, a ZEA foi identificada em derivados de milho, enquanto estudos realizados em trigo brasileiro demonstraram frequência de contaminação variável entre regiões produtoras. Em cevada destinada à produção de cerveja, também foram identificados níveis relevantes de ZEA, com

ocorrência simultânea de outras micotoxinas. Esses achados são importantes porque evidenciam a possibilidade de coexposição a diferentes contaminantes, aspecto particularmente relevante quando a exposição é analisada sob a perspectiva do exposoma (ALMEIDA-FERREIRA et al., 2013; DEL PONTE et al., 2016; OLIVEIRA et al., 2018).

Outro elemento que amplia a complexidade da exposição é a presença de formas modificadas ou denominadas “mascaradas” da ZEA. Essas formas podem resultar da conjugação da micotoxina com componentes da planta e apresentar comportamento distinto durante o processamento e a digestão. Estudos demonstram que ZEA e suas formas modificadas podem ocorrer simultaneamente em cereais e produtos derivados, enquanto o destino dessas moléculas durante processos como moagem, panificação e processamento térmico varia de acordo com as características do alimento e do processo empregado. Dessa maneira, o processamento dos alimentos não deve ser interpretado automaticamente como sinônimo de eliminação da exposição (YU et al., 2022).

A interação com os receptores de estrogênio constitui um dos principais mecanismos relacionados aos efeitos endócrinos da ZEA. A ativação desses receptores pode modificar a expressão de genes responsivos aos estrogênios e interferir na regulação de processos relacionados à proliferação celular, diferenciação, esteroidogênese e função reprodutiva. Além da sinalização mediada pelos receptores estrogênicos, estudos experimentais indicam que ZEA e seus metabólitos podem interferir na síntese e secreção de hormônios sexuais e nos mecanismos de feedback envolvidos na regulação do eixo hipotálamo-hipófise-gônadas (HPG), incluindo alterações relacionadas ao hormônio luteinizante (LH) e ao hormônio folículo-estimulante (FSH) (LIU et al., 2019).

Esse aspecto é particularmente importante durante a adolescência. A puberdade representa uma fase de intensa reorganização neuroendócrina, na qual ocorre a ativação progressiva do eixo HPG, culminando no aumento da secreção pulsátil de hormônio liberador de gonadotrofinas (GnRH), com consequente aumento de LH e FSH e estimulação da produção de esteroides sexuais pelas gônadas. Paralelamente, sinais metabólicos e ambientais participam da modulação desse processo (NAULÉ; MAIONE; KAISER, 2021; SPAZIANI et al., 2021). Dessa forma, a exposição a substâncias capazes de mimetizar ou interferir na sinalização estrogênica merece atenção durante esse período de elevada plasticidade biológica (SANTOS et al., 2024).

Essa distinção é fundamental para a interpretação científica do tema. Embora estudos experimentais sustentem a atividade estrogênica e reprodutiva da ZEA, ainda são limitadas as evidências epidemiológicas capazes de estabelecer uma relação causal entre exposição alimentar à ZEA e alterações da puberdade ou desenvolvimento da síndrome dos ovários policísticos (SOP) em adolescentes. Uma revisão sistemática sobre os efeitos dos micotoxinas estrogênicas na reprodução feminina identificou evidências consistentes de alterações reprodutivas em estudos *in vitro* e *in vivo*, incluindo modificações da dinâmica folicular e do ciclo estral, mas não encontrou estudos epidemiológicos que atendessem aos critérios estabelecidos para avaliar diretamente esses desfechos em seres humanos (FRIZZELL et al., 2021).

A possibilidade de interferência sobre a função ovariana é particularmente relevante quando a ZEA é analisada em conjunto com mecanismos envolvidos na fisiopatologia da síndrome dos ovários policísticos (SOP). Evidências experimentais indicam que a exposição à ZEA pode alterar processos relacionados à função ovariana, incluindo a esteroidogênese, a atividade das células da granulosa, a sinalização estrogênica e a homeostase redox. Em células da granulosa ovariana, a exposição à ZEA foi associada à redução da expressão de genes envolvidos na esteroidogênese, como FSHR, CYP19A1 e HSD17B, acompanhada de alterações na produção de estradiol, embora esses achados sejam provenientes de modelos experimentais e não possam ser diretamente extrapolados para humanos (FRIZZELL et al., 2011; KINKADE et al., 2021).

A SOP, por sua vez, apresenta etiologia multifatorial, envolvendo interação entre alterações na esteroidogênese, hiperandrogenismo, disfunção ovariana, alterações metabólicas e resistência à insulina. Nesse contexto, os efeitos endócrinos e reprodutivos descritos para a ZEA levantam a hipótese de que a exposição a esse composto possa interagir com vias relacionadas à função ovariana e ao metabolismo hormonal. Entretanto, a evidência disponível permanece predominantemente experimental, e a revisão sistemática de Kinkade et al. (2021) não identificou estudos epidemiológicos que permitissem estabelecer uma associação causal entre exposição a micotoxinas estrogênicas e desfechos reprodutivos em humanos. Portanto, a ZEA não deve ser apresentada como causa estabelecida da SOP, mas como um potencial componente ambiental capaz de interferir em redes de sinalização endócrina e reprodutiva, cuja relevância para a fisiopatologia da SOP ainda requer investigação epidemiológica e translacional (KINKADE et al., 2021; JING et al., 2022).

A dimensão epigenética amplia ainda mais essa discussão. A exposição à ZEA tem sido associada experimentalmente a alterações na metilação do DNA, na expressão de genes relacionados ao metabolismo e aos receptores nucleares e em mecanismos regulatórios associados à cromatina. Em modelos animais expostos durante o período puberal, foram observadas alterações em marcadores de metilação do DNA e de histonas associadas a alterações da sinalização pelo receptor de estrogênio. Embora esses resultados não permitam afirmar que os mesmos mecanismos ocorram em adolescentes humanas expostas ambientalmente, eles fornecem uma importante hipótese mecanística para compreender como uma exposição durante uma janela crítica do desenvolvimento poderia produzir efeitos além do período imediato de contato (ZHANG et al., 2019; FRIZZELL et al., 2019).

Nesse sentido, a adolescência constitui uma janela particularmente importante para investigação, uma vez que a puberdade envolve intensa plasticidade neuroendócrina e metabólica e representa um período de remodelamento dos circuitos hipotalâmicos envolvidos na regulação reprodutiva (DORN et al., 2019; NAULÉ et al., 2021; SPAZIANI et al., 2021). Essa plasticidade pode conferir maior sensibilidade a sinais ambientais capazes de interferir nos mecanismos envolvidos na homeostase hormonal e no desenvolvimento puberal (LOMNICZI et al., 2015; HOCHBERG et al., 2011). A ZEA, por apresentar atividade estrogênica demonstrada experimentalmente, ocorrência relevante em cereais e produtos derivados e capacidade de desencadear efeitos que envolvem, além da interação com receptores hormonais, alterações na esteroidogênese e no equilíbrio redox, constitui um contaminante de interesse para compreender como exposições alimentares podem integrar-se às múltiplas influências ambientais que compõem o exposoma (FRIZZELL et al., 2011; ROPEJKO; TWARUŽEK, 2021; ANDRADE et al., 2020; KINKADE et al., 2021).

Portanto, mais do que considerar a ZEA exclusivamente como uma micotoxina associada à deterioração dos alimentos, sua investigação no contexto da adolescência permite discutir uma dimensão ampliada da segurança alimentar: a possibilidade de exposição crônica a compostos biologicamente ativos durante períodos críticos do desenvolvimento. A integração entre exposição alimentar, atividade estrogênica, estresse oxidativo, alterações epigenéticas e regulação do eixo HPG fornece, dessa forma, uma base mecanística para investigar o potencial papel dos xenoestrogênios alimentares na programação metabólica e reprodutiva da adolescência, sem ultrapassar os limites das evidências atualmente disponíveis.

3.3 EIXO INTESTINO-CÉREBRO E MECANISMOS EPIGENÉTICOS

A relação entre ambiente, metabolismo e regulação neuroendócrina pode envolver mecanismos que ultrapassam a ação direta dos desreguladores endócrinos sobre seus receptores. Nesse contexto, o eixo intestino-cérebro tem recebido atenção crescente por integrar sinais provenientes da microbiota intestinal, do metabolismo e do sistema nervoso central. Alterações na composição e na atividade metabólica da microbiota podem modificar a disponibilidade de metabólitos capazes de atuar sobre processos imunológicos, metabólicos e epigenéticos, estabelecendo uma possível interface entre exposições ambientais e regulação hormonal (WU et al., 2026).

Entre os metabólitos produzidos pela microbiota, destacam-se os ácidos graxos de cadeia curta (AGCCs), como acetato, propionato e butirato. O butirato apresenta particular interesse por sua atuação como modulador epigenético, especialmente pela capacidade de interferir na atividade de enzimas relacionadas à acetilação de histonas. Dessa forma, alterações na produção desses metabólitos podem potencialmente modificar o ambiente epigenético das células e influenciar a expressão de genes envolvidos em diferentes processos fisiológicos (GKIOULEKA et al., 2025; WU et al., 2026).

13

A epigenética constitui, portanto, uma possível interface entre estímulos ambientais e expressão gênica. Durante a puberdade, esse mecanismo apresenta especial relevância porque a ativação do eixo reprodutivo depende de alterações coordenadas na expressão de genes relacionados à maturação sexual. Entre esses genes, destaca-se o *Kiss1*, cuja expressão nos neurônios produtores de kisspeptina participa da ativação da secreção pulsátil de GnRH e, consequentemente, da progressão da maturação puberal (LOMNICZI et al., 2015; NAULÉ; MAIONE; KAISER, 2021).

A expressão de *Kiss1* é regulada por mecanismos epigenéticos que envolvem diferentes modificações da cromatina. Nesse processo, os complexos Polycomb (PcG) e Trithorax (TrxG) participam do equilíbrio entre estados de repressão e ativação gênica. Durante o desenvolvimento puberal, alterações nesse equilíbrio podem contribuir para a mudança progressiva do estado de repressão para um ambiente permissivo à expressão de genes relacionados à ativação do eixo reprodutivo (LOMNICZI et al., 2015).

A possível interação entre microbiota intestinal, metabólitos microbianos, metabolismo do hospedeiro e mecanismos epigenéticos permite compreender a puberdade como um processo

sensível não apenas aos sinais hormonais clássicos, mas também ao ambiente metabólico e nutricional. Evidências recentes sugerem que alterações na composição e na atividade metabólica da microbiota podem influenciar vias relacionadas ao eixo hipotálamo-hipófise-gonadal, à sinalização metabólica e à regulação neuroendócrina da puberdade, incluindo mecanismos potencialmente relacionados à expressão hipotalâmica de Kiss1 e à secreção de GnRH (LOMNICZI; WRIGHT; OJEDA, 2015; GKIOULEKA et al., 2025). Além disso, metabólitos produzidos pela microbiota, como os ácidos graxos de cadeia curta, podem participar da comunicação entre metabolismo, inflamação e mecanismos epigenéticos, estabelecendo possíveis conexões entre qualidade da alimentação, composição da microbiota e regulação do desenvolvimento puberal (GKIOULEKA et al., 2025). Nesse contexto, alterações no padrão alimentar e na composição da microbiota podem representar fatores potencialmente relevantes para a manutenção de um ambiente metabólico favorável à adequada regulação neuroendócrina, embora a natureza causal dessas relações ainda necessite de investigação.

Assim, a conexão entre exposoma e eixo intestino-cérebro acrescenta uma dimensão importante à compreensão dos efeitos dos desreguladores endócrinos. Em vez de considerar apenas a interação direta entre xenoestrogênios e receptores hormonais, essa perspectiva permite investigar possíveis mecanismos metabólicos e epigenéticos capazes de mediar ou modificar suas repercussões sobre a maturação puberal.

3.4 NUTRIÇÃO FUNCIONAL COMO ESTRATÉGIA MODULADORA

A nutrição pode representar um importante componente na interação entre organismo e exposoma, especialmente durante a adolescência, período marcado por elevada demanda metabólica e intensa reorganização neuroendócrina. Nesse contexto, a alimentação não deve ser compreendida apenas como fonte de energia e nutrientes, mas também como um conjunto de estímulos bioativos capazes de participar da regulação de vias metabólicas, antioxidantes, inflamatórias e epigenéticas. Essa perspectiva aproxima-se do conceito de nutrição funcional, no qual determinados componentes alimentares são investigados quanto à sua capacidade potencial de modular processos fisiológicos relacionados à saúde (GKIOULEKA et al., 2025; HILL et al., 2023).

Entre os mecanismos de interesse encontra-se a biotransformação hepática de compostos exógenos, processo que envolve diferentes etapas destinadas à modificação química e posterior

eliminação de substâncias. As reações de fase II incluem processos de conjugação, entre os quais se destaca a glucuronidação, na qual determinadas moléculas ou seus metabólitos são conjugados ao ácido glicurônico, geralmente aumentando sua solubilidade e favorecendo sua excreção. Esse sistema desempenha papel importante no metabolismo de diversos compostos endógenos e exógenos, incluindo hormônios esteroides e xenobióticos. Entretanto, sua atuação não deve ser interpretada como um mecanismo específico de eliminação de desreguladores endócrinos, uma vez que o metabolismo e a depuração de cada composto dependem de suas características químicas, das enzimas e vias metabólicas envolvidas e de fatores fisiológicos individuais (MICHNOVICZ; BRADLOW, 1991).

Nesse cenário, compostos presentes em vegetais da família Brassicaceae despertam interesse devido à presença de moléculas bioativas relacionadas à modulação de enzimas de biotransformação e de mecanismos celulares de proteção. O indol-3-carbinol (I₃C), encontrado em vegetais crucíferos, é convertido em diferentes metabólitos no organismo e tem sido investigado por sua influência sobre o metabolismo dos estrogênios e sobre vias relacionadas à resposta celular (PANDAV; MALI, 2021; HILL et al., 2023). Estudos anteriores também observaram alterações no metabolismo e na excreção de estrogênios após o consumo de I₃C, embora esses achados não permitam extrapolar diretamente seus efeitos para a exposição a xenoestrogênios em adolescentes (MICHNOVICZ; BRADLOW, 1991).

15

Outro composto de interesse é o sulforafano, derivado de precursores encontrados em vegetais crucíferos. Estudos experimentais têm investigado sua capacidade de modular sistemas celulares relacionados à resposta antioxidante e à expressão de enzimas envolvidas na proteção celular. Dessa forma, seu interesse no contexto do exposoma está menos relacionado à ideia de “eliminação de toxinas” e mais à possibilidade de participação na manutenção de mecanismos endógenos de defesa e adaptação celular (HILL et al., 2023).

Entre essas vias, destaca-se o sistema Nrf2-ARE, considerado um importante mecanismo de resposta celular ao estresse oxidativo. A ativação de Nrf2 pode favorecer a expressão de genes relacionados à defesa antioxidante e à manutenção da homeostase redox. Compostos bioativos provenientes da alimentação têm sido estudados quanto à capacidade de influenciar essa via, sugerindo um possível papel da dieta na modulação das respostas celulares diante de diferentes estímulos ambientais (HILL et al., 2023; JING et al., 2022).

A alimentação também pode atuar indiretamente sobre o exposoma por meio da microbiota intestinal. A oferta adequada de fibras e de alimentos vegetais pode favorecer a diversidade e a atividade metabólica da microbiota, contribuindo para a produção de metabólitos, incluindo ácidos graxos de cadeia curta. Entre eles, o butirato apresenta interesse por sua participação em mecanismos relacionados à sinalização celular e à regulação epigenética. Assim, a qualidade da alimentação pode potencialmente influenciar uma das interfaces entre metabolismo, microbiota e regulação gênica discutidas anteriormente (GKIOULEKA et al., 2025; WU et al., 2026).

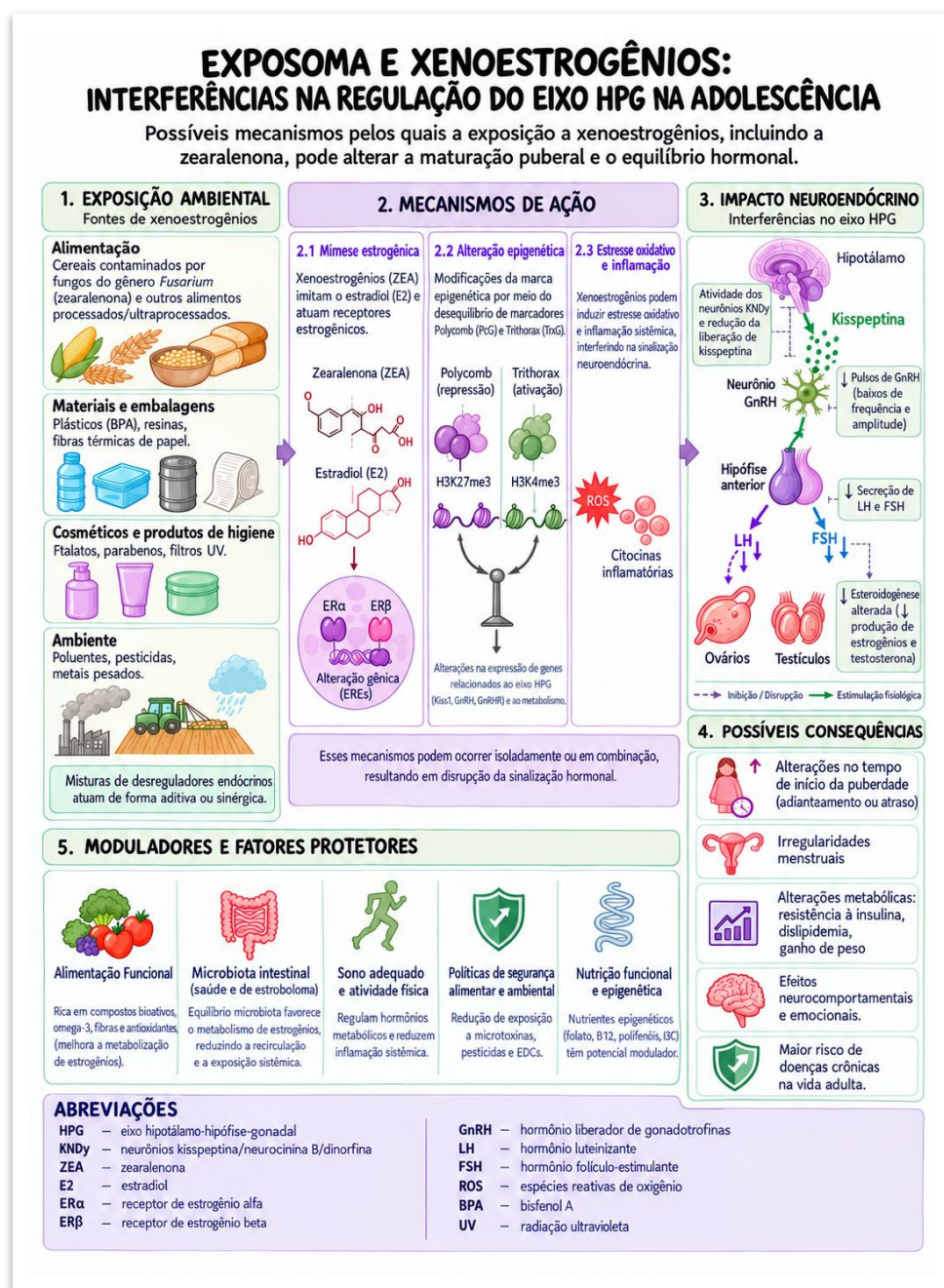
Essa distinção é particularmente importante quando se considera a adolescência. A intervenção nutricional deve priorizar uma alimentação adequada, variada e segura, com oferta suficiente de energia, proteínas, vitaminas, minerais, fibras e compostos bioativos, associada à redução de exposições alimentares evitáveis e à adoção de práticas adequadas de armazenamento, preparo e manipulação dos alimentos. Uma alimentação nutricionalmente adequada durante a adolescência contribui para o crescimento, o desenvolvimento e a manutenção da homeostase metabólica, enquanto práticas de segurança dos alimentos constituem medidas relevantes para reduzir riscos associados a contaminantes presentes na cadeia alimentar (GKIOULEKA et al., 2025; ANDRADE et al., 2020). Nesse sentido, a nutrição

pode contribuir para a construção de um ambiente metabólico favorável durante uma fase crítica do desenvolvimento, mas não deve ser apresentada como estratégia capaz de neutralizar ou eliminar exposições ambientais, devendo ser compreendida como parte complementar de uma abordagem mais ampla de prevenção, segurança alimentar e redução de riscos.

Portanto, diante das evidências disponíveis, a nutrição funcional apresenta potencial de atuar como componente modulador da resposta do organismo ao exposoma, especialmente por meio da interação entre biotransformação, equilíbrio redox, microbiota e mecanismos epigenéticos. Entretanto, os efeitos específicos sobre a exposição a xenoestrogênicos e sobre a maturação puberal ainda requerem investigação, sobretudo em estudos clínicos e populacionais com adolescentes. Essa lacuna reforça a necessidade de pesquisas que integrem nutrição, toxicologia, endocrinologia, microbiota e epigenética para melhor compreender as possíveis estratégias nutricionais de proteção ao longo do desenvolvimento. A síntese esquemática dos mecanismos de interferência dos xenoestrogênicos no eixo HHG, bem como as respectivas

interfaces passíveis de modulação metabólica e protetora discutidas ao longo deste estudo, encontra-se detalhada na Figura 1.

Figura 1. Mecanismos de interferência do exposoma e xenoestrogênicos na regulação do eixo hipotálamo-hipófise-gonadal (HHG) na adolescência e potenciais fatores moduladores.



Fonte: Elaborada pelos autores (2026), com auxílio de ferramentas de inteligência artificial generativa para organização gráfica, com base na literatura científica consultada. **Símbolos:** HHG: eixo hipotálamo-hipófise-gonadal; KNDy: neurônios kisspeptina/neurocinina B/dinorfina; ZEA: zearalenona; BPA: bisfenol A; GnRH: hormônio liberador de gonadotrofinas; LH: hormônio luteinizante; FSH: hormônio foliculo-estimulante; ERα/ERβ: receptores de estrogênio alfa e beta; EREs: elementos responsivos ao estrogênio; ROS: espécies reativas de oxigênio; PcG: complexo Polycomb; TrxG: complexo Trithorax; I3C: indol-3-carbinol.

4. CONCLUSÃO

A adolescência constitui uma importante janela de oportunidade, marcada por intensa plasticidade biológica e reorganização do eixo hipotálamo-hipófise-gonadal. Nessa fase, a exposição simultânea a fatores ambientais, alimentares e comportamentais, compreendida sob a perspectiva do exposoma, pode interagir com mecanismos envolvidos na regulação hormonal e metabólica. Entre esses fatores, os xenoestrogênios, incluindo a zearalenona (ZEA), apresentam potencial de interferência na sinalização estrogênica e nos processos relacionados à maturação puberal, embora as evidências disponíveis ainda apresentem limitações quanto à extrapolação dos achados experimentais para a população humana.

Nesse contexto, a nutrição funcional apresenta-se como uma abordagem potencialmente moduladora, por meio da adequação nutricional e da oferta de nutrientes e compostos bioativos relacionados à homeostase metabólica, à resposta antioxidante, à função intestinal e à biotransformação. Entretanto, não existem evidências suficientes para afirmar que a nutrição funcional seja capaz de neutralizar ou eliminar os efeitos da ZEA ou de outros desreguladores endócrinos. Conclui-se que a integração entre exposoma, nutrição, metabolismo e epigenética amplia a compreensão dos fatores que podem influenciar a saúde durante a adolescência. O avanço desse campo depende, contudo, da produção de evidências científicas mais robustas, da qualificação profissional e da implementação de políticas públicas capazes de reconhecer o adolescente como sujeito prioritário das estratégias de promoção e proteção da saúde.

18

A integração de todas essas vias complexas evidencia que os impactos do exposoma sobre o desenvolvimento puberal ultrapassam o modelo clássico de toxicidade isolada, envolvendo uma rede interdependente de mimese hormonal, estresse oxidativo, disfunção neuroendócrina e reprogramação epigenética. Frente a esse cenário, os componentes da nutrição funcional, associados a modificações no estilo de vida e ao fortalecimento de políticas públicas de segurança alimentar, emergem como potenciais eixos de resiliência biológica e atenuação de danos.

REFERÊNCIAS

ABREU, A. P.; KAISER, U. B. Pubertal development and regulation. *The Lancet Diabetes & Endocrinology*, v. 4, n. 3, p. 254-264, 2016. DOI: 10.1016/S2213-8587(15)00418-0.

ANDRADE, P. D.; DIAS, J. V.; SOUZA, D. M.; BRITO, A. P.; VAN DONKERSGOED, G.; PIZZUTTI, I. R.; CALDAS, E. D. Mycotoxins in cereals and cereal-based products: incidence and probabilistic dietary risk assessment for the Brazilian population. *Food and Chemical Toxicology*, v. 143, p. 111572, 2020. DOI: 10.1016/j.fct.2020.111572.

DORN, L. D.; HOSTINAR, C. E.; SUSMAN, E. J.; PERVANIDOU, P. Conceptualizing puberty as a window of opportunity for impacting health and well-being across the life span. *Journal of Research on Adolescence*, v. 29, n. 1, p. 155–176, 2019. DOI: 10.1111/jora.12431.

FRIZZELL, C.; NDOSSI, D.; VERHAEGEN, S.; DAHL, E.; ERIKSEN, G.; SØRLIE, M.; ROPSTAD, E.; MULLER, M.; ELLIOTT, C. T.; CONNOLLY, L. Endocrine disrupting effects of zearalenone, alpha- and beta-zearalenol at the level of nuclear receptor binding and steroidogenesis. *Toxicology Letters*, v. 206, n. 2, p. 210–217, 2011. DOI: 10.1016/j.toxlet.2011.07.015.

GKIOULEKA, M.; KARALEXI, M.; SERGENTANIS, T. N.; NOUVAKIS, D. The epigenetic role of nutrition among children and adolescents: a systematic literature review. *Children*, v. 12, n. 2, p. 143, 2025. DOI: 10.3390/children12020143.

Gore, A. C.; CREWS, D.; DOAN, L. L.; LA MERRILL, M.; PATISAUL, H.; ZOTA, A. Introdução aos disruptores endócrinos (DEs): um guia para governos e organizações de interesse público. *Endocrine Society; IPEN*, 2014.

HILL, C. R.; SHAFAEI, A.; BALMER, L.; LEWIS, J. R.; HODGSON, J. M.; MILLAR, A. H.; BLEKKENHORST, L. C. Sulfur compounds: from plants to humans and their role in chronic disease prevention. *Critical Reviews in Food Science and Nutrition*, v. 63, n. 27, p. 8616–8638, 2023. DOI: 10.1080/10408398.2022.2057915.

HOCHBERG, Z.; FEIL, R.; CONSTANCIA, M.; FRAGA, M.; JUNIEN, C.; CAREL, J.-C.; BOILEAU, P.; LE BOUC, Y.; DEAL, C. L.; LILLYCROP, K.; SCHARFMANN, R.; SHEPPARD, A.; SKINNER, M.; SZYF, M.; WATERLAND, R. A.; WAXMAN, D. J.; WHITELAW, E.; ONG, K.; ALBERTSSON-WIKLAND, K. Child health, developmental plasticity, and epigenetic programming. *Endocrine Reviews*, v. 32, n. 2, p. 159–224, 2011. DOI: 10.1210/er.2009-0039.

JING, S.; LIU, C.; ZHENG, J.; DONG, Z.; GUO, N. Toxicity of zearalenone and its nutritional intervention by natural products. *Food & Function*, v. 13, n. 20, p. 10374–10400, 2022. DOI: 10.1039/D2FO01545E.

KINKADE, C. W.; RIVERA-NÚÑEZ, Z.; GORCZYCA, L.; ALEKSUNES, L. M.; BARRETT, E. S. Impact of Fusarium-derived mycoestrogens on female reproduction: a systematic review. *Toxins*, v. 13, n. 6, p. 373, 2021. DOI: 10.3390/toxins13060373.

LOMNICZI, A.; WRIGHT, H.; OJEDA, S. R. Epigenetic regulation of female puberty. *Frontiers in Neuroendocrinology*, v. 36, p. 90–107, 2015. DOI: 10.1016/j.yfrne.2014.08.003.

MICHNOVICZ, J. J.; BRADLOW, H. L. Altered estrogen metabolism and excretion in humans following consumption of indole-3-carbinol. *Nutrition and Cancer*, v. 16, n. 1, p. 59–66, 1991. DOI: 10.1080/01635589109514141.

NAULÉ, L.; MAIONE, L.; KAISER, U. B. Puberty, a sensitive window of hypothalamic development and plasticity. *Endocrinology*, v. 162, n. 1, p. bqaa209, 2021. DOI: 10.1210/endocr/bqaa209.

PANDAV, T.; MALI, A. Indole-3-carbinol: a review on current trends and future prospects. *International Journal of Pharmacognosy*, v. 8, n. 9, p. 373–384, 2021.

ROPEJKO, K.; TWARUŻEK, M. Zearalenone and its metabolites—general overview, occurrence, and toxicity. *Toxins*, v. 13, n. 1, p. 35, 2021. DOI: 10.3390/toxins13010035.

SANTOS, A. C. P.; MATRAK, J. V. M.; FERREIRA DOS SANTOS, M. T. K.; MENDES, T. R. C.; PEDROSA, V. C. V. Impacto da exposição a disruptores endócrinos na infância e adolescência: implicações no desenvolvimento puberal e no risco de doenças metabólicas a longo prazo. In: PRÊMIO DR. ELIAS MOTA. [S. l.]: Editora Omnis Scientia, 2024. DOI: 10.47094/978-65-284-0273-1/12.

SILVA, J. V. B. Uma visão geral sobre micotoxinas, seus efeitos patogênicos e biomarcadores de exposição. 2022. Dissertação (Mestrado em Patologia) – Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto, Universidade de São Paulo, Ribeirão Preto, 2022. DOI: 10.11606/D.17.2022.tde-03012023-125011.

SPAZIANI, M.; TARANTINO, C.; TAHANI, N.; GIANFRILLI, D.; SBARDELLA, E.; LENZI, A.; RADICIONI, A. F. Hypothalamo-pituitary axis and puberty. *Molecular and Cellular Endocrinology*, v. 520, p. 111094, 2021. DOI: 10.1016/j.mce.2020.111094.

TATAY, E.; ESPÍN, S.; GARCÍA-FERNÁNDEZ, A.-J.; RUIZ, M.-J. Oxidative damage and disturbance of antioxidant capacity by zearalenone and its metabolites in human cells. *Toxicology in Vitro*, v. 45, pt. 3, p. 334–339, 2017. DOI: 10.1016/j.tiv.2017.04.026.

WU, H. et al. The gut-brain axis mediates precocious puberty induced by environmentally relevant low-dose endocrine-disrupting chemical mixtures. *Frontiers in Endocrinology*, v. 16, p. 1728811, 2026. DOI: 10.3389/fendo.2025.1728811.