



ISSN: 2230-9926

Available online at <http://www.journalijdr.com>

IJDR

International Journal of Development Research

Vol. 11, Issue, 12, pp. 52868-52871, December, 2021

<https://doi.org/10.37118/ijdr.23612.12.2021>



RESEARCH ARTICLE

OPEN ACCESS

INFLUÊNCIA DOS DISRUPTORES ENDÓCRINOS NA PUBERDADE PRECOCE EM MENINAS: REVISÃO SISTEMÁTICA

^{1,*}Camila Neves Brandão and ²Viviane Pina

¹Residente em Pediatria. Hospital Estadual da Criança, Feira de Santana - BA.

²Médica assistente do Hospital Estadual da Criança, Feira de Santana - BA.

ARTICLE INFO

Article History:

Received 28th September, 2021

Received in revised form

11th October, 2021

Accepted 06th November, 2021

Published online 28th December, 2021

Key Words:

Puberdade Precoce,
Disruptores Endócrinos,
Transtornos do Desenvolvimento Sexual,
Saúde da Criança.

*Corresponding author:

Camila Neves Brandão

ABSTRACT

A puberdade precoce em meninas pode ser definida como o desenvolvimento dos caracteres sexuais secundários de forma precoce, ou seja, antes dos oito anos de idade. Pode ser decorrente de diversos fatores como a reativação prematura do eixo hipotálamo -hipófise-gonadal, atividade ovariana autônoma, independente do eixo hipotálamo -hipófise-gonadal, bem como associado à consumo ou exposição de substâncias referidas como “disruptores endócrinos”. O objetivo do estudo foi identificar na literatura peculiaridades sobre a ação dos disruptores endócrinos na apresentação da puberdade precoce em meninas. Trata-se de uma revisão sistemática de literatura realizada nas bases de dados: *Medical Literature Analysis and Retrieval System Online* (MEDLINE), *Literatura Latino-americana e do Caribe em Ciências da Saúde* (LILACS), e *Scientific Electronic Library Online* (SciELO). Foram identificados um total de doze artigos abordando disruptores endócrinos e ocorrência de puberdade precoce em meninas. Dentre os disruptores pesquisados incluíam: ftalatos, parabens, fenóis, fitoestrogênios e substâncias perfluoroalquílicas. Em face de tais evidências, conclui-se que diversos disruptores endócrinos estão associados ao desenvolvimento da puberdade precoce, sendo que a exposição pré-natal foi mais significativa nos estudos encontrados do que exposições pós-natais.

Copyright © 2021, Camila Neves Brandão and Viviane Pina. This is an open access article distributed under the Creative Commons Attribution License, which permits unrestricted use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited.

Citation: Camila Neves Brandão and Viviane Pina. “Influência dos disruptores endócrinos na puberdade precoce em meninas: revisão sistemática”, *International Journal of Development Research*, 11, (12), 52868-52871.

INTRODUCTION

A fase descrita como puberdade compreende um período de transição entre a infância e idade adulta, sendo marcada por intensas modificações hormonais e metabólicas que resultam no desenvolvimento dos caracteres sexuais secundários tanto no sexo feminino, como no masculino, existindo grande especificidade em cada sexo. Nas meninas considera-se a telarca o evento inicial do período puberal, devendo ocorrer idealmente entre 8 e 13 anos de idade. Já no sexo masculino, o aumento do volume testicular é descrito como evento primário, e espera-se que ocorra entre 9 e 14 anos de idade. Assim, define-se puberdade precoce pela ocorrência dos eventos puberais primários antes dos 8 e 9 anos em meninas e meninos respectivamente (Cheuiche *et al.*, 2021). Na maioria dos casos a puberdade precoce decorre de uma reativação prematura do eixo hipotálamo-hipófise-gonadal (HPG), ocasionando não apenas o surgimento precoce dos caracteres sexuais secundários, mas

determinando ainda a aceleração do crescimento linear e maturação óssea, promovendo assim a redução da estatura final. A primeira ativação do eixo se pelo aumento fisiológico pós-natal de gonadotrofinas, com pico entre 1-3 meses de idade podendo se estender até o segundo ano de vida. Após este pico inicial ocorre a redução da concentração de gonadotrofinas por mecanismos endógenos, suprimindo o eixo HPG. Posteriormente, quando tal supressão é liberada, há então o início dos eventos púberes (Theodoropoulou *et al.*, 2021). A puberdade precoce decorrente da alteração do eixo hipotálamo-hipófise-gonadal é dita puberdade precoce central (PPC), podendo ser secundária à lesões no sistema nervoso central (SNC), ou ainda idiopática. Quando a causa da puberdade precoce não se correlaciona com a ativação do eixo precocemente ela é denominada puberdade precoce periférica (PPP), podendo ser decorrente de patologias primárias nas glândulas suprarrenais ou nas gônadas (Arcari *et al.*, 2018). Busca-se neste estudo discutir o papel dos desreguladores endócrinos no desenvolvimento puberal, e na etiologia da puberdade precoce em

meninas. Os desreguladores endócrinos podem ser compreendidos como substâncias exógenas capazes de interferir no funcionamento endócrino do ser humano ou qualquer outro animal (Valadares & Pfeilsticker, 2012). Especificamente em relação ao desenvolvimento puberal a literatura aponta que nos últimos anos observa-se declínio progressivo do início da puberdade, e possível associação do fato com a exposição infantil à substâncias disruptores endócrinos. A ação de tais substâncias são desde interferência na secreção, síntese e transporte hormonal, até na alteração de seu metabolismo ou eliminação. Há grande heterogeneidade de compostos, englobando desde produtos químicos sintéticos, até constituintes naturais de determinadas plantas (Castro & Correia & Fontoura, 2015). Dados da literatura apontam que a puberdade tem ocorrido em idades cada vez mais precoces, exigindo assim, maior compreensão de possíveis fatores correlacionados. Em tal contexto, este estudo teve como objetivo identificar na literatura peculiaridades sobre a ação dos disruptores endócrinos na apresentação da puberdade precoce em meninas.

MATERIAIS E MÉTODOS

Trata-se de uma revisão sistemática de literatura realizada nas bases de dados: *Medical Literature Analysis and Retrieval System Online* (MEDLINE), Literatura Latino-americana e do Caribe em Ciências da Saúde (LILACS), e *Scientific Electronic Library Online* (SciELO). Foram utilizados os descritores em ciências da saúde (DECS): “Puberdade precoce” (*Puberty, Precocious*); AND “disruptores endócrinos” (*Endocrine Disruptors*). A triagem dos estudos considerou um recorte temporal de cinco anos (2016-2021) priorizando estudos que abordem a puberdade precoce correlacionada com a ação de disruptores endócrinos. Foram incluídos estudos originais, com acesso livre ao conteúdo, e que versavam sobre a temática central desta pesquisa. Para melhor abordar os objetivos propostos foi realizada a leitura de todo material bibliográfico resultante das buscas e posteriormente realizada uma síntese das publicações. A análise crítica dos estudos foi feita buscando verificar as evidências encontradas sobre a atuação de disruptores endócrinos e as diferentes apresentações da puberdade precoce.

RESULTADOS

Após busca criteriosa na literatura, segundo os preceitos de revisão sistemática de literatura foram localizados nas bases de dados propostas um total de doze estudos abordando disruptores endócrinos e puberdade precoce. Os estudos foram sucintamente descritos no Quadro 1 abaixo.

DISCUSSÃO

Diversos estudos apontam que nas últimas duas décadas meninas tem entrado na puberdade em idades cada vez mais precoces, o que poderia repercutir negativamente sobre a saúde mental, bem como elevar os riscos de desenvolvimento futuro de neoplasias ovarianas e de mama (Beszterda & Frański, 2018; Bleak & Calaf, 2021). Os ftalatos, ésteres do anidrido ftálico são usados em tubos, dispositivos médicos, bem como em produtos de higiene pessoal. Não é conhecido o mecanismo de desregulação endócrina, mas estudos indicam que atuem como agonistas e antagonistas do receptor de estrogênio ou como antagonistas do receptor de androgênio, podendo ainda interromper a síntese de andrógenos. Acredita-se que a janela crítica para os efeitos disruptores seria ainda a exposição em período pré-natal (Lucaccioni *et al.*, 2020). No ano de 2011 ocorreu em Taiwan um incidente que culminou na contaminação de alimentos com ftalato, incluindo sucos, chás, geleias, suplementos dietéticos e bebidas esportivas. Após tal episódio um estudo com 222 crianças com idade <12 anos foram recrutadas em 3 hospitais no norte, centro e sul de Taiwan. Observou-se que meninas expostas aos alimentos contaminados tiveram maior produção de hormônio foliculo estimulante (FSH), e maior ativação de hormônios sexuais, resultando em eventos púberes precoces (Wen *et al.*, 2017).

Os níveis plasmáticos de ésteres de ftalato foram analisados em uma amostra de 87 meninas com puberdade precoce e controles pareados por idade e sexo. A utilização de brinquedos de plástico com o material por mais de 2h/dia foi observada em 30,1% das meninas com puberdade precoce, comparado à 12,2% no grupo controle. A utilização de cosméticos com os ésteres ocorreu em 65,1% das meninas com puberdade precoce, comparado à 32,8% do grupo controle. Assim, como o consumo de água engarrafadas foi duas vezes maior no primeiro grupo. Diante dos resultados os autores ressaltam a necessidade de redução de exposição das crianças aos ésteres ftalatos, como uma prioridade de saúde (Hashemipour *et al.*, 2018). Um dado interessante apontado por Binder *et al.* (2018) e que não foi abordado no estudo anteriormente descrito foi a associação da puberdade precoce frente à exposição ao ftalato e fenóis com o peso corporal. No estudo coorte longitudinal de meninas chilenas foram avaliadas a influência de 26 biomarcadores de fenol e ftalato no momento da menarca. Vários biomarcadores foram significativamente associados à idade da menarca, sendo que concentrações mais elevadas de triclosan e monoetilftalato foram associadas à menarca precoce, somente entre meninas obesas ou com sobrepesos. Em meninas com peso normal, e expostas aos disruptores de forma análoga não foi observada maior ocorrência de puberdade precoce (Binder *et al.*, 2018).

Em estudo realizado com 179 meninas e 159 meninos foram medidas as concentrações de ftalatos, parabenos e fenóis na urina coletada de mães durante a gravidez e, mais tarde, quando as crianças atingiam a idade de 9 anos. O início puberal foi avaliado conforme critérios de Tanner, entre 9 e 13 anos. Observou-se que em meninas com início precoce da menarca foram encontrados níveis elevados de triclosan e 2,4-diclorofenol na urina materna durante a gravidez, houve ainda correlação direta entre níveis de ftalato de monoetila na urina materna durante a gravidez e desenvolvimento precoce de pelos pubianos nas meninas. Já nas análises de urina realizadas nas meninas constatou-se que níveis elevados de metil parabeno ou propil parabeno na urina aos 9 anos de idade se correlacionavam à menarca em período mais precoce, do que meninas com níveis mais baixos. Destaca-se que os disruptores endócrinos analisados no estudo estão presentes em produtos de higiene amplamente realizados, como pastas de dente e sabonete (Triclosan, Monoetil ftalato), Metil e propil parabeno, usados como conservantes em cosméticos, ou ainda em desodorizantes ambientais (2,5-diclorofenol) e pesticidas (2,4-diclorofenol) (Abbasi, 2019). Considerando uma coorte multiétnica de meninas, incluindo 1.051 crianças, foram pesquisadas as influências de fenóis e ftalatos na ocorrência de puberdade precoce. A menarca ocorreu em média 7 meses mais jovem em meninas que apresentavam níveis mais elevados de 2,5-diclorofenol, o mesmo ocorrendo com a telarca. Já a pubarca, que independe do estrogênio, não sofreu influência dos disruptores estudados (Wolff *et al.*, 2017). Outro composto amplamente analisado pela literatura considerando seu efeito como disruptor endócrino foi o bisfenol A (BPA), precursor de policarbonatos, plásticos e resinas epóxi. O BPA enquanto plástico, é utilizado em objetos de uso comum como mamadeiras, garrafas plásticas e vasilhames para armazenamento de alimentos. Já as resinas epóxi são utilizadas como revestimento de recipientes alimentícios, canos de água e na fabricação de papel térmico (Lucaccioni *et al.*, 2020). O BPA pode interagir com receptores de estrógenos, passando a modular diferentes vias de sinalização, sendo classificado como um xenoestrogênio, agindo como um agonista ou antagonista de estrogênio dependendo do tecido (Bleak & Calaf, 2021). Buscou-se avaliar a associação entre exposição do BPA e desenvolvimento puberal em 655 meninas em idade escolar (faixa etária entre 9-18anos) matriculadas em escolas de Xangai. As concentrações de BPA na urina foram medidas por cromatografia líquida de alta eficiência e o desenvolvimento puberal foi avaliado por meio do estadiamento de Tanner, sendo a idade de menarca considerada um marco mediano do desenvolvimento puberal. Meninas com maior exposição ao BPA apresentaram menarca mais tardiamente que o grupo controle. Já em relação ao desenvolvimento puberal, observou-se também que meninas com maior exposição do BPA apresentavam desenvolvimento de pelos pubianos mais

Quadro 1. Estudos selecionados para discussão e principais associações encontradas entre disruptores endócrinos e puberdade precoce

Autores	Disruptores endócrinos	Associações encontradas
(Abbasi, 2019)	Ftalatos, parabenos e fenóis presentes em produtos de higiene, pesticidas e aromatizantes.	Níveis elevados de triclosan e 2,4-diclorofenol elevados em urina materna associado à menarca precoce Níveis elevados de ftalato de monoetila na urina materna durante a gravidez foram associados ao desenvolvimento precoce de pelos pubianos nas filhas. Meninas com níveis elevados de metil parabeno ou propil parabeno na urina aos 9 anos de idade com menarca precoce Meninas com níveis elevados de 2,5-diclorofenol na urina apresentaram desenvolvimento posterior de pelos púbicos
(Binder <i>et al.</i> , 2018)	Fenóis e Ftalato	Concentrações mais altas de monoetilftalato e triclosan foram associadas a menarca precoce entre meninas com sobrepeso ou obesas, mas não entre aquelas com peso normal.
(Hashemipour <i>et al.</i> , 2018)	Ftalatos	Uso de brinquedos com plástico, cosméticos com ésteres de ftalatos, bem como consumo de bebidas engarrafadas foi associado à maior ocorrência de puberdade precoce em meninas.
(Wolff <i>et al.</i> , 2017)	Ftalatos	A menarca ocorreu em média 7 meses mais jovem em meninas que apresentavam níveis mais elevados de 2,5-diclorofenol, o mesmo ocorrendo com a telarca
(Wen <i>et al.</i> , 2017)	Ftalatos	A exposição acidental à alimentos contaminados com ftalatos levou à maior produção de FSH, bem como maior ativação de hormônios sexuais em meninas de Taiwan.
(Kasper-Sonnenberg <i>et al.</i> , 2017)	Ftalatos e BPA	Quando associados, a exposição ao BPA e os ftalatos promoveram atraso no desenvolvimento puberal em meninas, não repercutindo no desenvolvimento puberal masculino.
(Durmaz <i>et al.</i> , 2018)	BPA	Níveis elevados de BPA foram associados à telarca precoce.
(Miao <i>et al.</i> , 2017)	BPA	Níveis mais elevados de BPA desencadearam menarca e pubarca mais tardias. Teltarca não foi avaliada no estudo.
(Hill <i>et al.</i> , 2017)	BPS	Exposição pré-natal ao BPS promoveu atraso puberal em estudo experimental.
(Marks <i>et al.</i> , 2017)	Fitoestrogênios	Níveis mais elevados de enterodiol foram inversamente associados à menarca precoce, enquanto níveis mais elevados de O-DMA foram associados à menarca precoce.
(Sinai <i>et al.</i> , 2019)	Fitoestrogênios (Fórmulas infantis a base de soja - isoflavonas)	Não foram evidenciadas alterações puberais associado ao consumo de fórmula infantil a base de soja.
(Ernst <i>et al.</i> , 2019)	Substâncias perfluoroalquílicas (PFASs)	A exposição pré-natal a PFOS, PFHxS, PFHpS, PFNA e PFDA foi associada a menor idade média de início para os marcos da puberdade individuais e um indicador de puberdade combinado em meninas

Fonte: Elaboração Própria, 2021.

tardamente do que o grupo controle. O desenvolvimento das mamas não foi analisado no estudo (Miao *et al.*, 2017). Em estudo realizado com 25 meninas apresentando telarca prematura, comparativamente à grupo controle, observou-se que meninas com telarca prematura apresentam níveis urinários de BPA mais elevados, do que o grupo controle, sugerindo que a exposição ao BPA poderia ser um dos fatores desencadeadores do desenvolvimento mamário precoce (Durmaz *et al.*, 2018). Exposições pré-púberes com ftalatos e BPA foram associadas com o tempo da puberdade em crianças, particularmente em meninas. Em estudo com crianças de 8 a 13 anos totalizando uma amostra de 408 indivíduos buscou-se analisar a relação entre exposição ao ftalato pré-púber e a carga corporal de BPA e a maturação sexual. Meninas expostas aos metabólitos di-hexil-etil ftalato (DEHP), mono-n-butil ftalato, ftalato de monobenzilae ftalato de monoetila (MEP) cursaram com atraso no desenvolvimento puberal. Não foram identificadas associações entre tal exposição e a puberdade em meninos (Kasper-Sonnenberg *et al.*, 2017). Considerando outros estudos que já apontavam a relação entre os ftalatos e a puberdade precoce (Binder *et al.*, 2018; Wolff *et al.*, 2017), bem como os estudos que descreveram atrasos na puberdade associada à exposição ao BPA (Durmaz *et al.*, 2018; Hill *et al.*, 2017) pode-se supor que o BPA suplanta os efeitos dos ftalatos quando em exposição associada, repercutindo um atraso no desenvolvimento puberal. O bisfenol S (BPS) é quimicamente semelhante ao BPA, e amplamente utilizado em produtos de papel de contato com alimentos e alimentos enlatados. Biologicamente os compostos de BPS atuam como um agonista para o receptor de estrogênio (ER) α , ER β e membrana. O desenvolvimento do sistema reprodutivo feminino sofre influência direta da exposição ao estrogênio. Em estudo experimental realizado observou-se que similarmente ao BPA, exposições perinatais ao BPS podem interromper o desenvolvimento do trato reprodutivo feminino do camundongo, logo, poderia estar associado também à alterações puberais humanas (Hill *et al.*, 2017).

Estudos avaliaram ainda a influência de fitoestrogênios na ocorrência da puberdade precoce. Os fitoestrogênios estão presentes em plantas e podem atravessar a placenta, podendo influenciar o desenvolvimento puberal. A associação entre a exposição in útero a fitoestrogênios e menarca precoce foi investigada por estudo realizado por Marks *et al.* (2017), em estudo longitudinal. As concentrações de seis fitoestrogênios foram medidas em amostras de urina materna coletadas durante a gravidez em 367 díades mãe-filha. Níveis mais elevados de enterodiol foram inversamente associados à menarca precoce, enquanto níveis mais elevados de O-DMA foram associados à menarca precoce (Marks *et al.*, 2017). Em crianças com alergia ao leite de vaca utiliza-se com frequência fórmulas infantis à base de soja ou fórmulas hipoalergênicas (fórmulas extensivamente hidrolisadas / fórmulas à base de aminoácidos). Por possuírem fitoestrogênios (isoflavonas), propôs-se que tais compostos poderiam atuar como disruptores endócrinos, aumentando a ocorrência de puberdade precoce em meninas alimentadas por fórmulas à base de soja. Em estudo caso-controle incluindo um total de 89 crianças (45 meninas) não foi observada correlação entre o consumo de soja e a ocorrência de puberdade precoce. Tal fato pode estar associado ao momento de exposição (pós-natal) (Sinai *et al.*, 2019). Ainda sobre a exposição pré-natal a disruptores endócrinos e a influência de tal exposição no desenvolvimento puberal outro estudo analisou o efeito das substâncias perfluoroalquílicas (PFASs) sobre o sistema reprodutor feminino. As PFASs são produtos químicos sintéticos utilizados em produtos de consumo diário para induzir maior resistência ao óleo, sujeira e água. Tais substâncias possuem a capacidade de cruzar a barreira placentária, o que pode potencializar os efeitos adversos da exposição. Foram analisados diversos tipos de PFASs, a exposição pré-natal a PFOS, PFHxS, PFHpS, PFNA e PFDA foi associada a menor idade média de início para os marcos da puberdade individuais e um indicador de puberdade combinado em meninas (Ernst *et al.*, 2019).

CONSIDERAÇÕES FINAIS

Em relação ao BPA os estudos encontrados reafirmam a atuação do composto como disruptor endócrino, e sua associação com o desenvolvimento puberal. Entretanto, a exposição ao BPA associou-se ao atraso da menarca e desenvolvimento dos pelos pubianos, e não ao desenvolvimento precoce destes. Apenas em relação à telarca houve associação entre o BPA e maior precocidade no desenvolvimento. Um ponto importante observado foi que em exposição cruzada à ftalatos e ao BPA houve atraso no desenvolvimento puberal, o que pode indicar que o BPA suplanta os efeitos dos ftalatos, não permitindo a ocorrência de puberdade precoce estimulada pelos ftalatos. Os fitoestrogênios parecem ter efeitos distintos no desenvolvimento puberal, sendo que a exposição analisada pelos estudos ocorreu em período pré-natal. Enquanto compostos como o enterodiol associam-se ao retardo da puberdade, o O-DMA foi correlacionado à ocorrência de puberdade precoce. Já em estudos com exposição pós-natal (fórmulas infantis a base de soja) não houve correlação significativa. Os compostos de PFASs também foram correlacionados com a puberdade precoce. No nosso estudo também identificamos associação negativa entre o consumo de fórmula infantil à base de soja e início precoce da puberdade. Em face de tais evidências, conclui-se que diversos disruptores endócrinos estão associados ao desenvolvimento da puberdade precoce, sendo que a exposição pré-natal foi mais significativa nos estudos encontrados do que exposições pós-natais.

REFERÊNCIAS

- Abbasi, J. (2019). Chemicals in Consumer Products Associated With Early Puberty. *JAMA*, 321 (16). <https://doi.org/10.1001/jama.2019.1111>
- Arcari, A. J., Freire, A. v., Ballerini, M. G., Ropelato, M. G., Escobar, M. E., & Gryngarten, M. G. (2018). Desarrollo sexual precocenninlfas. *Rev. Hosp. NiñosB.Aires*, 60 (270), 244–249. <http://revistapediatria.com.ar/ultimo-numero/edicion-270-desarrollo-sexual-precoc-ninas/>
- Beszterda, M., & Frański, R. (2018). Endocrine disruptor compounds in environment: As a danger for children health. *Pediatric Endocrinology Diabetes and Metabolism*, 24 (2). <https://doi.org/10.18544/PEDM-24.02.0107>
- Binder, A. M., Corvalan, C., Calafat, A. M., Ye, X., Mericq, V., Pereira, A., & Michels, K. B. (2018). Childhood and adolescent phenol and phthalate exposure and the age of menarche in Latina girls. *Environmental Health*, 17 (1). <https://doi.org/10.1186/s12940-018-0376-z>
- Bleak, T., & Calaf, G. (2021). Breast and prostate glands affected by environmental substances (Review). *Oncology Reports*, 45 (4). <https://doi.org/10.3892/or.2021.7971>
- Castro Correia, C., & Fontoura, M. (2015). A influência da exposição ambiental a disruptores endócrinos no crescimento e desenvolvimento de crianças e adolescentes. *Revista Portuguesa de Endocrinologia, Diabetes e Metabolismo*, 10 (2), 186–192. <https://doi.org/10.1016/j.rpedm.2014.10.002>
- Cheuiche, A. V., da Silveira, L. G., de Paula, L. C. P., Lucena, I. R. S., & Silveiro, S. P. (2021). Diagnosis and management of precocious sexual maturation: an updated review. *Eur J Pediatr*, 180 (10), 3073–3087. <https://dx.doi.org/10.1007/s00431-021-04022-1>
- Durmaz, E., Asci, A., Erkekoglu, P., Balci, A., Bircan, I., & Koçer-Gumusel, B. (2018). Urinary bisphenol A levels in Turkish girls with premature thelarche. *Human & Experimental Toxicology*, 37 (10). <https://doi.org/10.1177/0960327118756720>
- Ernst, A., Brix, N., Lauridsen, L. L. B., Olsen, J., Pamer, E. T., Liew, Z., Olsen, L. H., & Ramlau-Hansen, C. H. (2019). Exposure to Perfluoroalkyl Substances during Fetal Life and Pubertal Development in Boys and Girls from the Danish National Birth Cohort. *Environmental Health Perspectives*, 127 (1). <https://doi.org/10.1289/EHP3567>
- Hashemipour, M., Kelishadi, R., Amin, M. M., & Ebrahim, K. (2018). Is there any association between phthalate exposure and precocious puberty in girls? *Environmental Science and Pollution Research*, 25 (14). <https://doi.org/10.1007/s11356-018-1567-4>
- Hill, C. E., Sapouckey, S. A., Suvorov, A., & Vandenberg, L. N. (2017). Developmental exposures to bisphenol S, a BPA replacement, alter estrogen-responsiveness of the female reproductive tract: A pilot study. *Cogent Medicine*, 4 (1). <https://doi.org/10.1080/2331205X.2017.1317690>
- Kasper-Sonnenberg, M., Wittsiepe, J., Wald, K., Koch, H. M., & Wilhelm, M. (2017). Pre-pubertal exposure with phthalates and bisphenol A and pubertal development. *PLOS ONE*, 12 (11). <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0187922>
- Lucaccioni, L., Trevisani, V., Marrozzini, L., Bertocelli, N., Predieri, B., Lugli, L., Berardi, A., & Iughetti, L. (2020). Endocrine-Disrupting Chemicals and Their Effects during Female Puberty: A Review of Current Evidence. *International Journal of Molecular Sciences*, 21 (6). <https://doi.org/10.3390/ijms21062078>
- Marks, K. J., Hartman, T. J., Taylor, E. v., Rybak, M. E., Northstone, K., & Marcus, M. (2017). Exposure to phytoestrogens in utero and age at menarche in a contemporary British cohort. *Environmental Research*, 155. <https://doi.org/10.1016/j.envres.2017.02.030>
- Miao, M., Wang, Z., Liu, X., Liang, H., Zhou, Z., Tan, H., Yuan, W., & Li, D.-K. (2017). Urinary bisphenol A and pubertal development in Chinese school-aged girls: a cross-sectional study. *Environmental Health*, 16 (1). <https://doi.org/10.1186/s12940-017-0290-9>
- Sinai, T., Ben-Avraham, S., Guelmann-Mizrahi, I., Goldberg, M. R., Naugolni, L., Askapa, G., Katz, Y., & Rachmiel, M. (2019). Consumption of soy-based infant formula is not associated with early onset of puberty. *European Journal of Nutrition*, 58 (2). <https://doi.org/10.1007/s00394-018-1668-3>
- Theodoropoulou, S., Papadopoulou, A., Karapanou, O., Priftis, K., Papaevangelou, V., & Papadimitriou, A. (2021). Study of Xbal and PvuII polymorphisms of estrogen receptor alpha (ERα) gene in girls with precocious/early puberty. *Endocrine*, 73 (2), 455–462. <https://dx.doi.org/10.1007/s12020-021-02695-0>
- Valadares, L. P., & Pfeilsticker, A. C. V. (2012). Desreguladores endócrinos e desenvolvimento puberal humano. *Brasília Med*, 49 (3), 189–194.
- Wen, H.-J., Chen, C.-C., Wu, M.-T., Chen, M.-L., Sun, C.-W., Wu, W.-C., Huang, I.-W., Huang, P.-C., Yu, T.-Y., Hsiung, C. A., & Wang, S.-L. (2017). Phthalate exposure and reproductive hormones and sex-hormone binding globulin before puberty – Phthalate contaminated-foodstuff episode in Taiwan. *PLOS ONE*, 12 (4). <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0175536>
- Wolff, M. S., Pajak, A., Pinney, S. M., Windham, G. C., Galvez, M., Rybak, M., Silva, M. J., Ye, X., Calafat, A. M., Kushi, L. H., Biro, F. M., & Teitelbaum, S. L. (2017). Associations of urinary phthalate and phenol biomarkers with menarche in a multiethnic cohort of young girls. *Reproductive Toxicology*, 67. <https://doi.org/10.1016/j.reprotox.2016.11.009>
