

**UNIVERSIDADE ESTADUAL PAULISTA
"JÚLIO DE MESQUITA FILHO"
CIÊNCIAS BIOLÓGICAS**

GIOVANNA QUÉZIA DE OLIVEIRA

**EFEITOS DA EXPOSIÇÃO A POLUENTES AMBIENTAIS
SOBRE A PRÓSTATA:
UM ESTUDO SOBRE OS FTALATOS**

Trabalho de Conclusão de Curso

Bauru

2023

GIOVANNA QUÉZIA DE OLIVEIRA

**EFEITOS DA EXPOSIÇÃO A POLUENTES AMBIENTAIS
SOBRE A PRÓSTATA:
UM ESTUDO SOBRE OS FTALATOS**

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado à
Universidade Estadual Paulista "Júlio de Mesquita
Filho" – Campus de Bauru, para a obtenção do título
de bacharela em Ciências Biológicas.
Orientadora: Profa. Dra. Cristiane Figueiredo Pinho.

Bauru
2023

O48e Oliveira, Giovanna Quézia

Efeitos da exposição a poluentes ambientais sobre a próstata: um estudo sobre os ftalatos / Giovanna Quézia Oliveira. -- Bauru, 2023
44 p. : il.

Trabalho de conclusão de curso (Bacharelado - Ciências
Biológicas) - Universidade Estadual Paulista (Unesp), Faculdade de
Ciências, Bauru

Orientadora: Cristiane Figueiredo Pinho
Coorientador: Sergio Pereira

1. Desreguladores Endócrinos. 2. Toxicologia. 3. Plástificantes. I.
Título.

Sistema de geração automática de fichas catalográficas da Unesp. Biblioteca da Faculdade de
Ciências, Bauru. Dados fornecidos pelo autor(a).

Essa ficha não pode ser modificada.

Agradecimentos

A Deus, fonte de toda sabedoria e força, minha gratidão transborda por ter me guiado a cada passo deste trabalho e jornada. Sua luz iluminou meu caminho, Sua graça sustentou meu esforço e Sua presença foi meu refúgio.

A minha amada mãe Dalete, sua presença é a luz que iluminou meu caminho e seu amor foi a força que impulsionou minhas conquistas. Seus conselhos e seu apoio incondicional moldaram cada passo deste percurso.

Ao Alexandre, meu sincero agradecimento por todo apoio aos meus estudos. Sua ajuda foi fundamental para o meu progresso acadêmico. Sua ajuda foi um pilar essencial para o meu progresso e crescimento.

Quero expressar minha gratidão por todo o apoio, compaixão e companheirismo que você, Miryelle, ofereceu. Sua presença e suporte foram fundamentais em momentos desafiadores.

Agradeço ao meu amado João Victor, cujo apoio foi inabalável e amor constante foram a base de todas as minhas conquistas até aqui. Você é minha fonte de força e alegria, e por isso, dedico a você toda minha gratidão e amor.

Aos meus irmãos, minha gratidão imensa pelo companheirismo e amor que sempre nos uniram. Cada passo dado, cada desafio superado, fortalecidos pela nossa união e apoio mútuo. Nosso vínculo é meu maior tesouro. A Brenda Lauren, Melissa Caroline e Caio Cesar, dedico todo meu amor e admiração.

Às minhas queridas sobrinhas Eloah e Elisa, e cunhada Natália Sampaio, minha gratidão transborda pelo amor incondicional que vocês trouxeram à minha vida. Cada risada, abraço e momento compartilhado foi um presente precioso que encheu meu coração de alegria e me fizeram continuar nesta jornada.

Aos meus queridos companheiros Mag, Snape, Koda e à minha adorável e eterna Kira, minha gratidão por encherem minha vida de amor, alegria e companheirismo. Suas brincadeiras, lealdade e carinho tornam meus dias mais brilhantes. Agradeço por cada momento especial e por serem parte essencial da minha vida.

A Profa. Dra. Cristiane, minha orientadora, minha profunda gratidão por sua orientação excepcional, sabedoria e apoio ao longo deste caminho acadêmico.

***“A única forma de chegar ao
impossível é acreditar que é
possível.”***

(Lewis Carroll)

Resumo

Com o avanço industrial, tecnológico e social, torna-se indiscutível que cada modificação da natureza, com o objetivo de beneficiar o ser humano, gera consequências não somente para o ambiente mas, também, para os indivíduos que a promoveram. O uso de produtos plásticos, por exemplo, se instaurou com base nas necessidades cotidianas da sociedade. Nesse sentido, se destaca a produção mundial cada vez maior de plastificantes, tais como os ftalatos, presentes na composição de materiais de construção, produtos químicos, utensílios hospitalares, embalagens de alimentos, produtos de limpeza doméstica, cosméticos, entre outros. No entanto, esses compostos são considerados tóxicos, sendo classificados como desreguladores endócrinos ambientais, capazes de comprometer a homeostase, a reprodução e o desenvolvimento animal. Órgãos hormônio-dependentes, como a próstata, estão especialmente predispostos a sofrer alterações quando expostos aos ftalatos. Nesse contexto, o presente trabalho tem o objetivo de apresentar os principais tipos de ftalatos dispersos no meio ambiente, bem como destacar seus efeitos sobre a próstata. Para isso, foi realizada uma revisão de literatura acerca dos processos de morfogênese prostática, estresse oxidativo, inflamação e carcinogênese, considerando, ainda, as principais vias e eventos moleculares – dentre eles, a epigenética – afetados por ftalatos.

PALAVRAS-CHAVE: Tóxicos, plastificantes, ftalatos, desreguladores endócrinos, próstata.

Abstract

With the industrial, technological, and social advancements, it's indisputable that every alteration of nature aimed at benefiting humans generates consequences not only for the environment but also for the individuals who promote it. The use of plastic products, for instance, has been established based on society's everyday needs. In this regard, the increasingly global production of plasticizers such as phthalates stands out, present in the composition of construction materials, chemicals, hospital utensils, food packaging, household cleaning products, cosmetics, among others. However, these compounds are considered toxic, classified as environmental endocrine disruptors capable of compromising animal homeostasis, reproduction, and development. Hormone-dependent organs, like the prostate, are particularly prone to alterations when exposed to phthalates. In this context, this work aims to present the main types of phthalates dispersed in the environment, highlighting their effects on the prostate. To achieve this, a literature review was conducted regarding prostatic morphogenesis processes, oxidative stress, inflammation, and carcinogenesis, considering the main molecular pathways and events affected by phthalates, including epigenetics.

KEYWORDS: Toxic, plasticizer, phthalates, endocrine disruptors, prostate.

Lista de abreviaturas

22RV1 - andrógeno-dependentes
AR - receptor de andrógenos
BBzP - butil benzil ftalato
BMP4 - proteína morfogenética óssea tipo 4
CAT - catalase
DBP - di-n-butil ftalato
DCHP - di-ciclo-hexil ftalato
DEHP - di-(2-etil-hexil) ftalato
DEP - dietil ftalato
DEs - desreguladores endócrinos
DHT - di-hidrotestosterona
DiBP - di-iso-butil ftalato
DiDP - di-iso-decil ftalato
DiNP - di-isononil ftalato
DMP - dimetil ftalato
DOP - di-n-octil ftalato
ERs - receptores de estrógenos
ERK5 - proteína quinase regulada por sinal extracelular 5
EROs - espécies reativas de oxigênio
ER α - receptor de estrógenos do subtipo α
GPT - guanosina trifosfato
GSH - glutationa redutase
GSTP1 - glutationa S-transferase pi 1
HPB - hiperplasia prostática benigna
JNK - quinase jun N-terminal
LNCaP - linhagem de células cancerígenas da próstata
MAPK - quinase ativada por mitógenos
MBzP - ftalato de monobenzila
MECPP - mono-2-etil-5-carboxipentil ftalato
MEHHP - mono-(2-etil-5-hidroxihexil) ftalato
MEHP - mono-(2-etil)-hexil ftalato

MEOHP - mono-(2-etil-5 -oxo-hexil) ftalato
miRNAs- microRNAs
MNU - N-metil-N-nitrosourea
mRNA - RNA mensageiro
NADPH - fosfato de dinucleótido de nicotinamida e adenina
NF-kB - fator nuclear KB
Nrf2 - fator 2 relacionado ao eritróide nuclear 2
P38 - proteínas quinases p38 ativadas por mitógeno
PC-3 - célula de câncer de próstata resistente aos androgênios
Pc-fos- proteínas c-fos proto-oncogênica
Pc-jun- proteína c-jun proto-oncogênica
POPs - poluentes orgânicos persistentes
PPAR - receptor proliferador de peroxissoma
PSA - antígeno específico da próstata
PSCA - antígeno de células-tronco da próstata
PTGS2 - prostaglandina-endoperóxido sintase 2
PVC - cloreto de polivinila
SD - Sprague-Dawley
SOD1 - superóxido dismutase 1
SUG - seio urogenital

Sumário

1. TOXICOLOGIA AMBIENTAL E A EXPOSIÇÃO AOS FTALATOS	11
2. PRÓSTATA: BIOLOGIA E AFECÇÕES	16
3. IMPACTOS DOS FTALATOS NA MORFOGÊNESE PROSTÁTICA	21
4. FTALATOS E ESTRESSE OXIDATIVO	23
5. FTALATOS E INFLAMAÇÃO	27
6. CARCINOGÊNESE PROMOVIDA POR FTALATOS	30
7. FTALATOS E EPIGENÉTICA	33
8. CONSIDERAÇÕES FINAIS	35
9. REFERÊNCIAS	36

1. Toxicologia ambiental e a exposição aos ftalatos

O avanço tecnológico e social tem influenciado consideravelmente a qualidade de vida dos seres humanos, possibilitando maior mobilidade por meio do transporte automotivo, o aprimoramento da alimentação com aditivos que contribuem para a preservação e armazenamento dos alimentos, assim como o avanço nas técnicas de cultivo de vegetais. Contudo, esse progresso não vem sem consequências, tais como o consumo excessivo de plásticos, as emissões poluentes dos veículos, os resíduos químicos das atividades agrícolas e industriais, juntamente com o descarte inadequado de produtos químicos e eletrônicos, que desempenham um papel significativo na degradação dos processos naturais (Bradú *et al.*, 2022). Dessa forma, a influência humana na deterioração ambiental torna-se inquestionável, a partir de ações que reduzem a capacidade dos ecossistemas se adaptarem às mudanças climáticas, na qual espécies especialistas são extintas e substituídas por espécies generalistas, além do impacto direto na subsistência de milhões de pessoas, a produção de alimentos, saúde pública e o bem-estar social (PNUMA, 2022).

Os impactos causados no meio ambiente desde a Revolução Industrial que, posteriormente, continuou a ser chamada de 'Era Química', têm acarretado em problemas para o meio ambiente, devido aos eventos tóxicos deixados como resultado de todo esse avanço tecnológico (Truhaut, 1977). Com a crescente preocupação em relação aos efeitos da contaminação do solo, água e ar por agentes químicos, o termo Toxicologia Ambiental foi estabelecido. Trata-se de um campo científico multidisciplinar que estuda as interações tóxicas de produtos químicos com o ecossistema, caracterizando os contaminantes presentes no meio ambiente e examinando seus efeitos nocivos sobre o funcionamento fisiológico de organismos vivos, por meio de danos, doenças e morte (Sisinno & Oliveira-Filho, 2021). Mais recentemente, foram categorizados alguns ramos da Toxicologia Ambiental, como a Ecotoxicologia, que hoje é alvo de atenção da comunidade científica por se referir ao estudo dos efeitos tóxicos de poluentes sobre um ambiente ou comunidade, abrangendo todas as populações de organismos vivos, desde seres humanos até microrganismos (Truhaut, 1977).

Os contaminantes ambientais mais conhecidos são os chamados POPs (Poluentes Orgânicos Persistentes), que são moléculas orgânicas as quais formam características físico-químicas particulares quando liberadas no ambiente. Os POPs se encontram amplamente distribuídos no solo, na água e, principalmente, no ar; apresentam altos níveis

de meia-vida; possuem grandes taxas de bioacumulação (se acumulam no tecido adiposo dos seres vivos e, conseqüentemente, aumentam sua concentração à medida que avançam na cadeia alimentar); e são tóxicos para humanos e demais animais de vida selvagem e doméstica (Stockholm Convention on Persistent Organic Pollutants, 2019). A maior parte de contaminação humana pelos POPs se dá pela alimentação, haja visto a alta detecção de poluentes concentrados em peixes e outros tipos de carne (Guo *et al.*, 2019). O consumo de vegetais também pode representar um fator de contaminação por essas substâncias, uma vez que as plantas, quando presentes em ambientes contaminados (partículas de POPs no ar), absorvem esses elementos por meio de suas folhagens, transferindo-os posteriormente para os alimentos, e quando ingeridos pela população acarretam em perturbações endócrinas, problemas reprodutivos, câncer, doenças cardiovasculares, obesidade e diabetes (Guo *et al.*, 2019).

Ademais, a maioria dos contaminantes ambientais atua como Desreguladores Endócrinos (DEs) que, segundo a *United States Environmental Protection Agency* (US EPA, 2022), são "produtos químicos sintéticos que perturbam as funções normais do sistema endócrino em humanos e na vida selvagem, bloqueando ou imitando hormônios". Estes compostos podem ser classificados como sintéticos ou naturais, interagindo com sítios receptores de hormônios ou, ainda, causando desequilíbrio, interferência ou alteração nas respostas hormonais, independentemente de atuarem diretamente no sítio receptor ou não (Bila & Dezotti, 2007). Segundo a *Commission of the European Communities* (CEC, 1999), existem aproximadamente 560 substâncias conhecidas ou suspeitas de serem DEs, tais como os surfactantes alquilfenóis (nonilfenol), pesticidas (inseticidas, herbicidas, fungicidas), metais pesados (cádmio, mercúrio, chumbo, cromo, arsênio), plastificantes (ftalatos e bisfenol A), parabenos, hidrocarbonetos aromáticos policíclicos, compostos orgânicos de estanho, policlorados de bifenilas, fitoestrógenos, agentes terapêuticos farmacêuticos e estrogênios naturais e sintéticos.

A classe dos ftalatos (ésteres ou di-ésteres ftálicos), dentro dos DEs, destaca-se por ser uma família de compostos químicos aromáticos não persistentes, cuja estrutura contém um anel benzeno com dois grupos acetato ligados (ácido 1,2-benzeno dicarboxílico). Sua aplicação se dá durante o processo de fabricação de produtos plásticos, a fim de conferir flexibilidade, maleabilidade e tolerância a temperaturas altas a diversos materiais, como o cloreto de polivinila (PVC) (Zhang *et al.*, 2021).

Ftalatos de alto peso molecular como o di-(2-etil-hexil) ftalato (DEHP), di-isononil ftalato (DiNP), di-iso-decil ftalato (DiDP) e di-n-octil ftalato (DOP) estão amplamente

difundidos em áreas urbanas (Figura 1), por serem utilizados em produtos de consumo popular como embalagens de alimentos, produtos de higiene pessoal, equipamentos médicos, cosméticos, materiais para móveis e tintas.

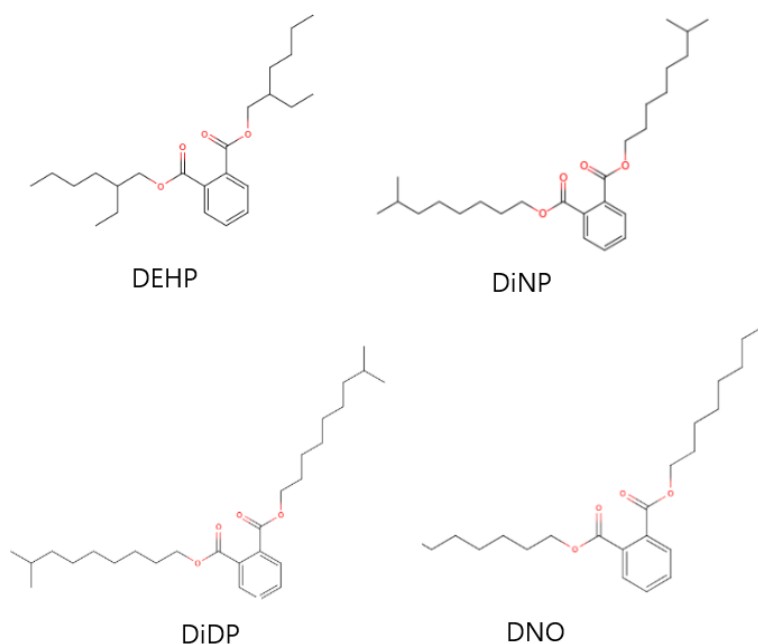


Figura 1: Estrutura dos ftalatos com alto peso molecular. Elaborado por meio da ferramenta MolView.

Por sua vez, os ftalatos de baixo peso molecular, como o dimetil ftalato (DMP), dietil ftalato (DEP), butil benzil ftalato (BBzP), di-iso-butil ftalato (DiBP), di-n-butil ftalato (DBP) e di-ciclo-hexil ftalato (DCHP), representados na Figura 2, estão presentes na composição de materiais de construção como vernizes e soldas de revestimentos (Zhang *et al.*, 2021).

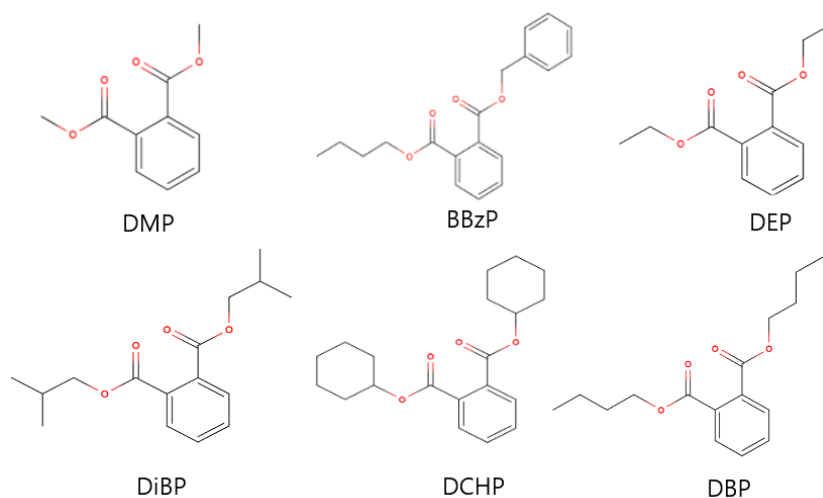


Figura 2: Estrutura dos ftalatos com baixo peso molecular. Elaborado por meio da ferramenta MolView.

Desde o início da utilização mundial de plastificantes pela indústria, datada de 1948, foi contabilizada a produção de milhares de toneladas destes compostos por ano. A produção anual de ftalatos saltou de 1,5 milhão de toneladas em 1975, para 8 milhões de toneladas em 2011 (Dueñas-Moreno *et al.*, 2022). Atualmente, 9 milhões de toneladas são produzidas, anualmente, no mundo. Um estudo analisou o mercado de investidores e concluiu que até o ano de 2032 esse número sofrerá um aumento, resultando em um total de mais de 11 milhões de toneladas (Ceresana, 2023).

Nesse contexto, a situação se torna alarmante devido ao potencial de lixiviação que os ftalatos possuem. Pelo fato de não estarem ligados covalentemente à estrutura do produto plástico final, os ftalatos acabam se soltando e contaminando tanto o ambiente (ar, solo e água), quanto os organismos nele inseridos (Kotowska *et al.*, 2020; Guo *et al.*, 2023). A principal via de exposição humana aos ftalatos é pelo sistema digestivo, mas já foram registrados alguns estudos que observaram níveis consideráveis de contaminação pelo sistema respiratório e pela absorção dérmica (Zhu *et al.*, 2018). Após penetrarem no organismo, esses compostos se acumulam e podem ser identificados em diferentes formas, seja em sua composição original ou como metabólitos, presentes no sangue, soro, urina, cabelo, leite materno e, em alguns casos, até atravessando a barreira placentária (Kotowska *et al.*, 2020)

Em condições naturais, a degradação dos ftalatos é extremamente lenta, com taxas de fotodegradação e hidrólise baixas, como evidenciado pelo BBzP, que possui uma meia-vida de fotólise aquosa de cerca de 100 dias, prolongando-se ainda mais em pH neutro, variando consideravelmente entre os compostos, como os aproximados 3 anos para o DMP e os 2.000 anos para o DEHP (Gao & Wen, 2016). Além disso, o processo metabólico usual dos ftalatos consiste em duas fases: inicialmente, ocorre a metabolização destes compostos em monoésteres, por meio da ação das enzimas esterases e lipases presentes no trato intestinal ou em outros tecidos; em seguida, na segunda fase, a conjugação é promovida pela enzima UDP-glucuronosil-transferase, resultando na formação do conjugado glicuronídeo hidrofílico, que é prontamente excretado na urina (Meeker *et al.*, 2009; Zhang *et al.*, 2021). Seus metabólitos podem afetar a saúde humana, assim como os compostos originais, possuindo potenciais tóxicos diferentes, sendo os mais conhecidos o mono-(2-etil)-hexil ftalato (MEHP), ftalato de mono-(2-etil-5-hidroxi-hexil) (MEHHP), mono-(2-etil-5-oxo-hexil) ftalato (MEOHP) e ftalato de mono-2-etil-5-carboxipentil (MECPP) (Zhang *et al.*, 2021; Guo *et al.*, 2023).

Os ftalatos apresentam atividades estrogênicas e/ou antiestrogênicas, figurando como significativos precursores de patologias associadas ao sistema endócrino, sendo, portanto, identificados como Desreguladores Endócrinos (Zhang *et al.*, 2021). Um exemplo de via de desregulação endócrina causada pelo ftalato DEHP se encontra representado na Figura 3. Ainda nesse contexto, estudos moleculares atuais e pesquisas epidemiológicas têm fornecido evidências que indicam que as propriedades toxicológicas dos ftalatos podem desencadear patogenicidade também em diversos órgãos ou sistemas corporais tais como os rins, o sistema nervoso, o fígado, o coração e, importantemente, os sistemas genitais feminino e masculino (Guo *et al.*, 2023).

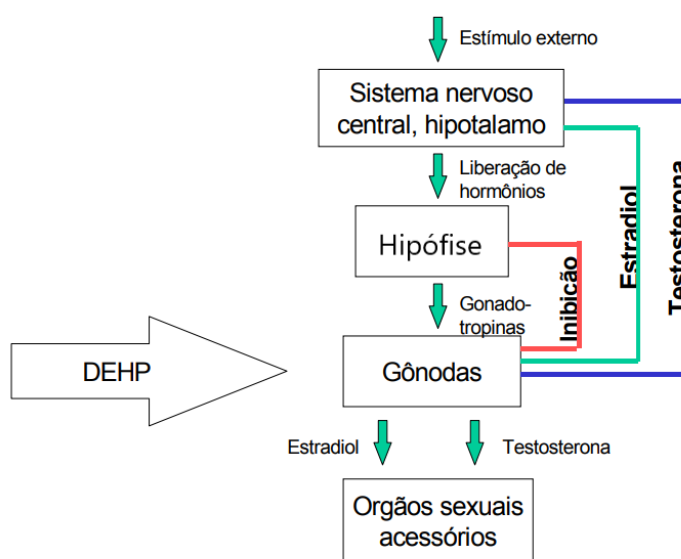


Figura 3: Mecanismo de atuação do DEHP em órgãos sexuais acessórios pela interação com hormônios. Adaptado de Stahlschmidt-Allner *et al.* (1997).

Os resultados da exposição pré e pós-natal aos ftalatos incluem a capacidade de gerar estresse oxidativo, a redução de células germinativas, qualidade prejudicada do esperma, redução da distância anogenital, a criptorquidia, a hipospádia, diminuição dos níveis de testosterona, início tardio da puberdade e alterações morfológicas no epidídimo, ducto deferente, glândula seminal e próstata na idade adulta (Santos *et al.*, 2017). Na próstata, a exposição pode acarretar em proliferação celular, o que leva ao aumento da suscetibilidade a transformações malignas, modulação dos níveis de proteínas hormônio-dependentes (como exemplo dessa modulação a diminuição do comprimento dos botões prostáticos na morfogênese prostática), retardamento no desenvolvimento e maturação de células epiteliais da próstata, interferindo na relação epitelial-estromal parácrina (Risbridger *et al.*, 2005; Cavalca *et al.*, 2022; Mileo *et al.*, 2023).

2. Próstata: Biologia e afecções

A próstata se caracteriza como a maior glândula acessória do sistema genital masculino, presente exclusivamente em mamíferos (Cunha *et al.*, 1987). Ela desempenha um papel fundamental na fertilidade masculina, secretando componentes da parte líquida do sêmen, importantes por conferir motilidade aos espermatozoides e por neutralizar secreções ácidas do ducto deferente e da vagina, fator que se deve a sua composição levemente alcalina, com altos níveis de citrato, cálcio e enzimas (Costanzo, 2018).

No humano, a próstata tem formato arredondado, frequentemente comparado a uma noz, está localizada inferiormente à bexiga urinária, à qual, em seu colo, está aderida, sendo perfurada pela parte prostática da uretra que passa através da glândula e emerge próxima do vértice cego (Gosling *et al.*, 2019; Pawlina & Ross, 2021). A glândula adulta apresenta morfologia compacta e sem lobulação aparente, podendo ser dividida em três zonas com arquitetura histológica distinta (Figura 4), sendo elas: Zona Central, que rodeia os canais ejaculatórios (cerca de 25% do órgão); Zona de Transição, que circunda a parte prostática da uretra (cerca de 5% a 10% do tecido glandular prostático, contendo as glândulas mucosas); Zona Periférica, responsável por 70% do tecido glandular, envolve a zona central e ocupa partes posteriores e laterais da glândula. Além disso, também pode ser observada uma região anterior de estroma fibromuscular não glandular, representando aproximadamente 33% da massa prostática (Dias, 2020).

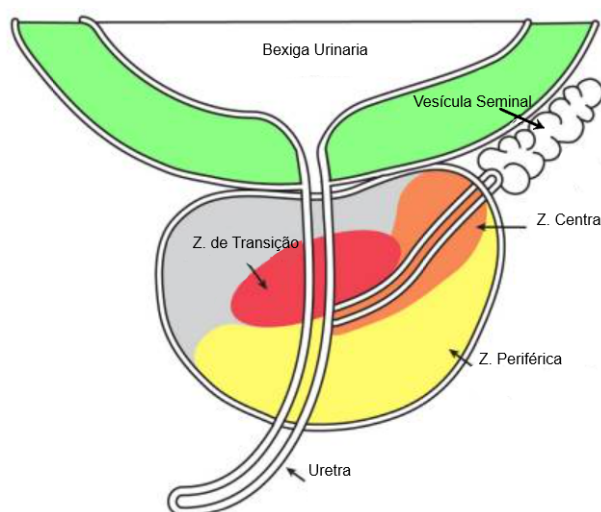


Figura 4: Representação esquemática da próstata humana com vista ventral, sinalizando a zona central, zona periférica e zona de transição. Adaptado de Peng & Joyner (2015).

A composição da próstata, em parte, é formada por pequenas glândulas tubuloalveolares, cujos ductos excretores (ductos prostáticos) se abrem ao longo da uretra prostática (Abrahamsohn, 2016). A porção secretora de tais glândulas se dispõe em três camadas concêntricas: a camada mucosa interna, que secreta diretamente na uretra; uma camada submucosa intermediária; e uma camada periférica contendo as glândulas prostáticas principais, que formam ductos que se abrem nos seios prostáticos, em cada lado da crista uretral (Pawlina & Ross, 2021). O epitélio glandular é majoritariamente simples colunar, com algumas regiões variando para outros padrões, como o epitélio simples cuboide (Pawlina & Ross, 2021). Tal epitélio é constituído por 3 classes de células, as epiteliais luminais e epiteliais basais, que expressam, cada uma, um conjunto de queratinas e marcadores de diferenciação, e as células neuroendócrinas, as quais são uma baixa porção das células prostáticas (Figura 5), mas expressam serotonina e cromogranina A (Cunha *et al.*, 2018, *apud* Wang *et al.*, 2001).

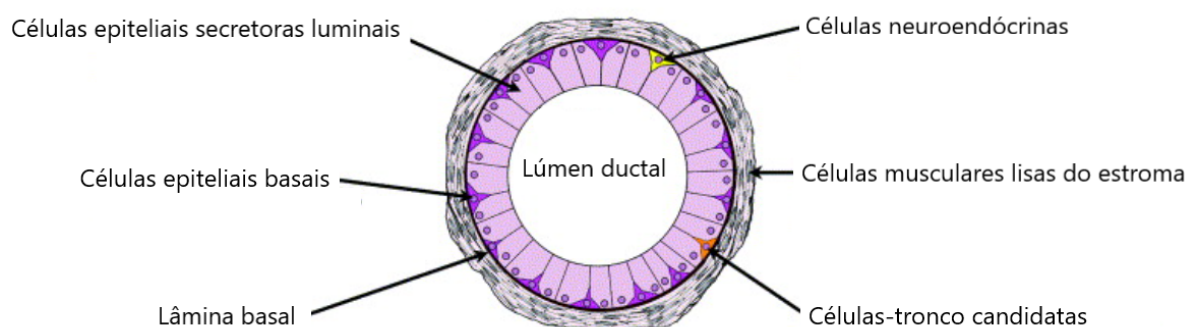


Figura 5: Representação histológica da secção transversal ductal. Adaptado de Marker *et al.* (2003).

A morfogênese prostática é um complexo processo andrógeno-dependente, decorrente das interações entre epitélio e mesênquima, modulado por fatores de crescimento (Pinho *et al.*, 2014). Seus estágios incluem a determinação, a iniciação ou brotamento, a ramificação, a diferenciação e a maturação puberal (Figura 6) (Prins & Putz, 2008; Francis & Swain, 2017). Primeiramente, o desenvolvimento da próstata, em humanos, se inicia com a formação de brotos epiteliais que emergem da parte pélvica do seio urogenital (SUG), estrutura embrionária localizada imediatamente abaixo da bexiga urinária em desenvolvimento, e que é formada a partir da cloaca, sendo revestida internamente por endoderma e, externamente, por mesoderma (Marker *et al.*, 2003). O crescimento, alongamento e projeção dos brotos prostáticos em direção ao mesênquima circundante se dá

graças ao estímulo da testosterona liberada pelos testículos fetais, que é transformada em di-hidrotestosterona (DHT) pela enzima 5α -redutase (Francis & Swain, 2017). Os brotos prostáticos se organizam, então, em cordões sólidos que logo começam a se ramificar e canalizar, dando origem ao lúmen. À medida que crescem, algumas de suas células apicais se polarizam e iniciam a atividade secretora (Aaron *et al.*, 2016). O mesênquima circundante à porção glandular da próstata se diferencia em músculo liso e tecido conjuntivo da próstata (Pinho *et al.*, 2014).

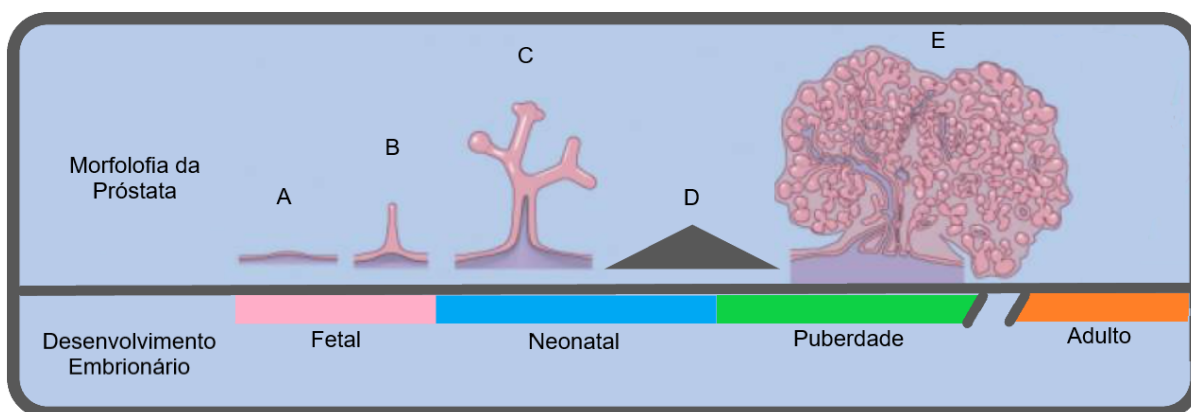


Figura 6: Ilustração do desenvolvimento prostático em roedores, indicando seus estágios. (A) Determinação; (B) Iniciação/brotamento; (C) Morfogênese ramificada; (D) Diferenciação; (E) Maturação puberal. Adaptado de Prins & Putz (2008).

Com maiores concentrações de testosterona e de DHT após o nascimento, momento destacado como a 'Mini-puberdade', a próstata continua seu desenvolvimento, sendo um curto período que, quando se encerra, estabiliza o crescimento prostático e inativa a próstata até a puberdade, momento em que retomará seu amadurecimento, crescendo até 20 gramas por volta dos 20 anos (Cannarella *et al.*, 2021). Os andrógenos influenciam no completo desenvolvimento deste órgão, crescimento durante a puberdade, na diferenciação celular e na função secretora da próstata (Francis & Swain, 2017). Sendo assim, a modulação hormonal pode ter um efeito irreversível permanente tanto sobre a morfogênese da próstata, quanto sobre sua organização celular e função adulta (Taboga *et al.*, 2009).

Esses andrógenos agem nos tecidos-alvo quando se ligam a proteínas receptoras de andrógeno (AR), formando um complexo nuclear andrógeno-receptor, capaz de iniciar a transcrição gênica e resultar na produção de novos RNA mensageiros (mRNAs), que por sua vez são traduzidos em proteínas responsáveis por diversas ações fisiológicas desses hormônios (Costanzo, 2018). Algumas células são completamente dependentes dessas

interações, como as células luminais adultas que sofrem apoptose decorrente da castração. A saturação dos receptores de andrógenos podem elucidar fatores de crescimento disfuncionais em diferentes tecidos prostáticos, os tornando suscetíveis a patologias ocasionadas por desequilíbrios hormonais, como pode ocorrer naturalmente no envelhecimento, ou então, por influência de desreguladores endócrinos (Taboga *et al.*, 2009; Pletcher & Shibata, 2022). Na hiperplasia prostática benigna, por exemplo, ocorre crescimento ocasionado por andrógenos no lobo anterior da próstata, podendo ser ocasionada pela diminuição dos níveis de andrógenos, ocorrendo a mudança no equilíbrio entre divisão e diferenciação das células epiteliais (Berry *et al.*, 2008).

A próstata também é sensível a outras proteínas e hormônios esteroides, como o estrogênio (Prins *et al.*, 2006). Os ERs (receptores de estrógenos), estão presentes em células estromais periductais, e têm a capacidade de auxiliar no desenvolvimento da próstata pós-natal, além de ajudar a regular a proliferação celular junto aos ARs, e por isso podem estar associados a patologias na próstata, como a hiperplasia epitelial (Adams *et al.*, 2002; Hess & Cooke, 2018). Segundo Hess & Cooke (2018), esses receptores são essenciais para a fertilidade masculina e o desenvolvimento de ductulos eferentes, epidídimo e próstata. Além disso, a desregulação dos ERs pode induzir extensas anormalidades reprodutivas masculinas, além da infertilidade (Hess & Cooke, 2018). A exposição excessiva a estrogênios leva a problemas persistentes na próstata: menor crescimento, falhas na diferenciação celular, disfunção secretora e menor resposta aos andrógenos na idade adulta, evento denominado de *imprinting* hormonal (Prins *et al.*, 2001).

O câncer de próstata continua a ser uma preocupação significativa em saúde pública, com um aumento preocupante de novos casos no país. Até o final de 2023, estima-se que serão diagnosticados 71.730 novos casos, representando cerca de 30% do total de casos de câncer registrados neste período (INCA, 2023). Esses números refletem a gravidade dessa condição, evidenciada pela sua posição como a principal causa de mortalidade entre os tipos de câncer, liderando o *ranking* com uma taxa de letalidade de 13,5%, resultando em 16.300 óbitos (INCA, 2023). Globalmente, o câncer de próstata é a segunda principal causa de morte por câncer em homens, perdendo somente para o câncer de pulmão. Estimativas apontam que, entre 41 homens, ao menos um morrerá de câncer de próstata, e aproximadamente 1 em cada 9 homens será diagnosticado com essa condição (American Cancer Society, 2023).

Os genes relacionados à predisposição ao câncer de próstata são exatamente os que participam da via androgênica do metabolismo da testosterona, já que as células do câncer

de próstata são dependentes da via de sinalização de AR e da testosterona (Bluemn & Nelson, 2012; Sekhoacha *et al.*, 2022). O estudo realizado por Beg & Sheikh (2020) aponta que o DEHP e seus metabólitos são capazes de se ancorar profundamente no domínio de ligação ao ligante do AR, formando diversas relações com aminoácidos. Tal estudo destaca, ainda, que essa interferência potencial na ligação pode acarretar falha da sinalização de AR. Bem como antígeno específico da próstata (PSA, utilizado para a detecção de neoplasias na próstata) representa alta relação aos ftalatos e seus metabólitos, na qual níveis elevados de PSA estão ligados à grande exposição de ftalatos (Guo *et al.*, 2023). Os principais efeitos dos ftalatos sobre a homeostase prostática serão descritos nos tópicos a seguir.

3. Impactos dos ftalatos na morfogênese prostática

Como foi descrito no tópico anterior, a morfogênese prostática está altamente relacionada com as vias de sinalização hormonal mediadas por andrógenos e estrógenos, além de seus respectivos receptores AR e ER que, em meio ao desbalanceamento hormonal, causam mudanças organizacionais de natureza permanente no órgão (Basak *et al.*, 2020 *apud* Guillette *et al.*, 1995). Nesse sentido, o estudo realizado por Beg & Sheikh (2020) demonstrou que o DEHP e seus metabólitos se ancoraram profundamente no domínio de ligação do AR, formando diversas relações com vários aminoácidos e, ainda, destaca que essa interferência potencial na ligação pode acarretar falha da sinalização AR e função reprodutiva anormal relacionada aos andrógenos.

Os ftalatos podem competir com hormônios esteroides endógenos, se ligando aos seus receptores, e passando a alterar o metabolismo ou a síntese hormonal, ocasionando até a alteração da expressão genética (Basak *et al.*, 2020). O DEHP se mostrou capaz de inibir a formação de testosterona pelas células de Leydig testiculares, prejudicando a diferenciação de tecidos dependentes de andrógenos na prole de ratos machos (Jones *et al.*, 1993; Martinez–Arguelles *et al.*, 2009). Um outro estudo feito por Christiansen *et al.* (2010) com o DEHP, em baixas doses, determinou efeitos antiandrogênicos adversos no desenvolvimento de roedores, que incluem a expressão de genes regulados por andrógenos e diminuição no peso da próstata.

No trabalho de Santos e colaboradores (2017), foram feitos testes em roedores no período de gestação e lactação, os quais foram expostos a diferentes doses de DBP, que integra a subclasse de DEs que imitam os estrogênios endógenos, com potencial para danificar o sistema reprodutor masculino, devido aos seus efeitos negativos na função testicular e na esteroidogênese (Di Lorenzo *et al.*, 2018). No referido estudo, a exposição às doses de 100 mg/kg e 500 mg/kg de DBP, por gavagem, se mostrou capaz de reduzir os níveis de testosterona da prole, confirmando o papel de antiandrogênico do DBP no desenvolvimento do trato reprodutivo (Santos *et al.*, 2017). A dosagem de 500 mg/kg desse desregulador é considerada elevada, mas foi estabelecida para evidenciar ainda mais os efeitos no desenvolvimento do sistema reprodutor masculino.

Santos e colaboradores (2017) observaram, também, que a dose de 500 mg/kg de DBP provocou diminuição nos níveis de AR, comprometendo o processo de morfogênese prostática na prole masculina exposta não somente durante a gravidez, mas também no

período de lactação. Isso se deu pelo estabelecimento de atrasos na formação dos brotos epiteliais prostáticos iniciais, seu alongamento e ramificação, além de prejuízos na maturação e diferenciação do epitélio prostático e do estroma. O grupo de pesquisa de Santos *et al.*, (2017) correlacionou estes achados à baixa taxa de expressão da proteína morfogenética óssea tipo 4 (BMP4), responsável por modular o fator de crescimento no desenvolvimento do SUG, inibindo tanto o crescimento epitelial quanto a ramificação, papel amplamente exercido durante o brotamento. Nos animais recém-nascidos, houve uma relação direta entre a expressão de AR e BMP4, reduzidos nos animais tratados com ftalato, indicando que o AR pode regular a expressão de BMP4 em células mesenquimais (Santos *et al.*, 2017).

Nesse sentido, um outro estudo importante foi conduzido por Mylchreest *et al.* (2000) com o ftalato DBP, utilizando ratas da linhagem *Sprague-Dawley* (SD), que receberam, por gavagem, as doses de 0, 0,5, 5, 50 ou 100 mg/kg/dia ou uma super dose de 500 mg/kg/dia. Os seguintes resultados foram obtidos: o grupo de animais que recebeu a dose de 100mg/kg/dia teve diminuição da distância anogenital, malformações do trato reprodutivo, degeneração dos túbulos seminíferos, hiperplasia de células intersticiais e adenoma nos testículos. No grupo exposto à superdose de 500 mg/kg/dia, foi possível notar pequenos órgãos reprodutivos em machos, ausência da próstata ventral em um dos indivíduos, e outros 4 tinham testículos intra-abdominais pequenos, relacionando as malformações às grandes doses de DBP (Mylchreest *et al.*, 2000).

4. Ftalatos e estresse oxidativo

A oxidação é um processo natural e contínuo que se manifesta fisiologicamente, crucial para o funcionamento biológico (Barreiros *et al.*, 2006). A formação de espécies reativas de oxigênio (EROs) resulta da transferência de elétrons durante reações químicas, sendo subprodutos do metabolismo aeróbico que, em condições normais, desempenham funções vitais, como a atuação como moléculas sinalizadoras no sistema de defesa contra infecções (Barra *et al.*, 2010; Schieber & Chandel, 2014). As EROs mais conhecidas são os ânions superóxido, o peróxido de hidrogênio e os radicais hidroxila, os quais possuem elétrons desemparelhados, as tornando extremamente reativas (Agarwal *et al.*, 2014; Schieber & Chandel, 2014).

As EROS desempenham um papel muito importante de sinalização, que em excesso podem gerar desregulação das vias de sinalização sensíveis ao redox (Dröge, 2003). São consideradas um problema para o organismo quando estão em desequilíbrio, ou seja, há uma produção exacerbada de EROS, levando o sistema de defesa antioxidante ao sobrecarregamento, o que resulta em estresse oxidativo (Virant-Klun *et al.*, 2022). Os danos celulares causados pelas EROs podem variar desde a quebra das cadeias de DNA e RNA, até a modificação dos aminoácidos das enzimas, inativando-as, além da oxidação dos lipídios na membrana, interferindo no transporte ativo e passivo, ruptura da membrana e, por conseguinte, morte celular (Barreiros *et al.*, 2006). Por exemplo, a espécie reativa $\text{OH}^\cdot$ (hidroxila) adicionada à guanina no DNA, tem como produto inicial o radical 8-hidroxiguanina que, após reações, se torna um composto altamente mutagênico (Figura 7) (Barreiros *et al.*, 2006).

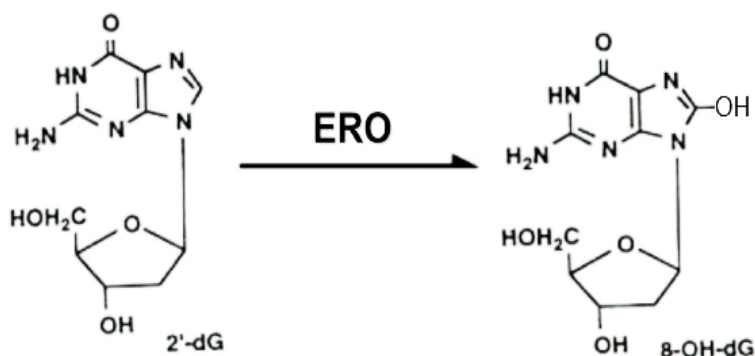


Figura 7: Formação de 8-Hidroxi-Guanina a partir da adição de Hidroxila ao DNA. Adaptado de Ribeiro *et al.* (2007).

As EROs detêm, então, o potencial de provocar importantes alterações teciduais, aumentando a apoptose, induzindo alterações epigenéticas, modificando a proporção do cromossomo Y:X do esperma e a composição da proteína espermática (Virant-Klun *et al.*, 2022). Há várias modalidades pelas quais o organismo pode ser suscetível ao estresse oxidativo, seja por influência de fatores endógenos ou exógenos, tais como exposição a poluentes e substâncias químicas nocivas (Silva & Jasiulionis, 2014). Nesse sentido, os DEs constituem um dos responsáveis exógenos pelo aumento dos níveis de EROS, o que resulta em todos esses distúrbios em diversos órgãos, como por exemplo na próstata (Virant-Klun *et al.*, 2022). Essas alterações pelo desequilíbrio redox podem ser observadas na Figura 8.

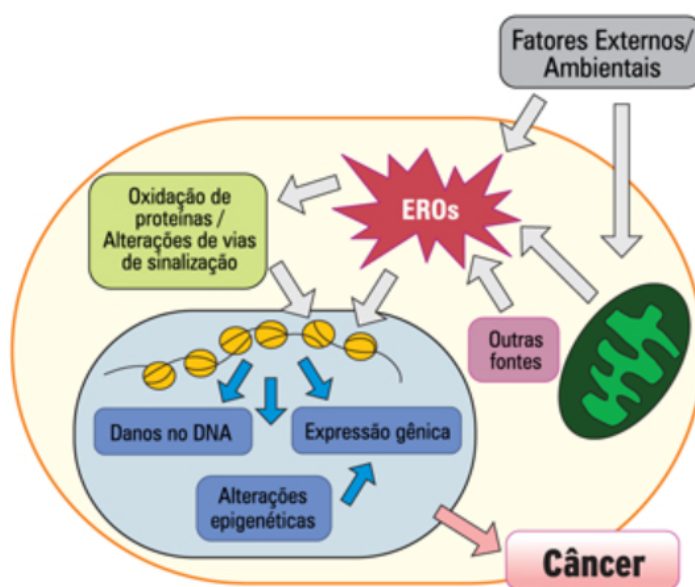


Figura 8: Representação esquemática do desequilíbrio redox ocasionado por fatores endógenos e exógenas na célula (Silva & Jasiulionis, 2014).

Os ftalatos estão envolvidos em diversos danos relacionados ao estresse oxidativo no sistema genital masculino, podendo lesionar diretamente ou indiretamente a próstata, por danificar os testículos e alterar o balanço hormonal do qual a glândula é dependente, causando déficit na produção de enzimas esteroideogênicas nas células de Leydig e elevando os níveis de EROs (Virant-Klun *et al.*, 2022). Em seu trabalho, Chang *et al.* (2019) relatam a capacidade de alguns ftalatos se ligarem ao receptor de estrógenos do subtipo α (ER α) das células estromais prostáticas, estimulando a expressão de fatores de crescimento e, assim, fomentando a proliferação de células epiteliais e estromais. Esse aumento na ativação de ER α promoveu o estabelecimento de focos inflamatórios na próstata e progressão de lesões

hiperplásicas, caracterizadas por alta proliferação celular (Chang *et al.*, 2019). O desbalanço do processo oxidativo-antioxidante pode ser acarretado pela influência do ftalato DEHP e seus metabólitos, pois o mesmo provoca alterações na atividade e expressão de enzimas antioxidantes (como a SOD1 - superóxido dismutase 1), que elevaria o nível de EROS pelo desequilíbrio, causando morte das células e danos ao DNA (Chang *et al.*, 2019).

Thomas *et al.*, (2023) também defenderam que os ftalatos DEHP e MEHP têm o potencial de alterar de forma significativa as proteínas envolvidas em processos-chave que regulam o estresse oxidativo, agravando ou até mesmo gerando doenças prostáticas. Em seu estudo, a exposição de células estromais benignas da próstata ao MEHP resultou na desregulação de proteínas. Essa desregulação foi apontada como responsável pela presença de peroxissomos, ativados pelo receptor proliferador de peroxissoma (PPAR). O PPAR é conhecido por catalisar a produção de EROS, especialmente o peróxido de hidrogênio, desencadeando uma cascata de respostas pró-inflamatórias. Esses processos - incluindo o estresse oxidativo, a proteostase e a sinalização imunológica inata - foram identificados como críticos tanto para a hiperplasia prostática benigna, quanto para o câncer de próstata. (Thomas *et al.*, 2023). As EROS também podem ser provocadas pela ação do DEHP, que pode induzir ou mediar a ativação da via de sinalização JNK (Quinase jun N-Terminal)/p38 (proteínas quinases p38 ativadas por mitógeno), responsável pela regulação da expressão gênica, proliferação celular e apoptose, além de influenciar outras vias e receptores (Huang *et al.*, 2019).

Outros importantes trabalhos relatam que o estresse oxidativo está, em sua maior parte, relacionado ao início e progressão das neoplasias malignas prostáticas, dado que as EROS promovem ativação de fatores de transcrição dependentes de redox e aumento no conteúdo de NADPH (*Nicotinamide Adenine Dinucleotide Phosphate Hydrogen* - molécula energética carregadora de elétrons para atividades bioquímicas), através da ativação da via das pentoses fosfatos (Kalinina *et al.*, 2022). As células cancerígenas podem sofrer múltiplas cascatas de sinalização alteradas, envolvendo vias como MAPK (*mitogen-activated protein kinase* - quinase ativada por mitógenos), Nrf2 (fator 2 relacionado ao eritroide nuclear 2), NF-kB (fator nuclear-kB de transcrição induzível que regula genes relacionados a respostas imunes) e AR, atuando como responsável pelas alterações nas vias citadas, o estresse oxidativo (DeCS, 2017; Kalinina *et al.* 2022).

Interessantemente, o estudo *in vitro* de Cavalcanti *et al.* (2022) apontou o aumento do estresse oxidativo celular em células tumorais prostáticas humanas da linhagem LNCaP, em resposta a 24h de exposição a uma mistura ambientalmente relevante de 6 ftalatos (monoetil

ftalato, MEP; mono- n -butil ftalato, MBP; monoisobutil ftalato, MiBP; monobenzil ftalato, MBzP; mono(2-etil-hexil) ftalato, MEHP; e monoisononil ftalato, MiNP). A mistura citada incrementou a expressão de genes que codificam importantes enzimas antioxidantes celulares, tais como SOD1, CAT (catalase), GSH (glutathione redutase). A desregulação do sistema antioxidante também se mostrou associada ao aumento da expansão celular e do potencial de migração, modulando o comportamento tumoral (Cavalca *et al.*, 2022).

5. Ftalatos e inflamação

Pode-se definir inflamação como a reação de um tecido vivo vascularizado a uma injúria local física, química ou biológica (Bechara & Szabó, 2006). Trata-se de um processo imunológico normal, que visa restaurar a homeostase imunológica, buscando o retorno do tecido lesado ao seu estado normal (Coico & Sunshine, 2000). A inflamação ocorre através de três etapas principais: aumento do suprimento sanguíneo para a região afetada; aumento da permeabilidade capilar, causada pela retração das células endoteliais que revestem os vasos, ocasionando outra rota para moléculas maiores escaparem; migração de leucócitos, sobretudo em estágios iniciais (Male *et al.*, 2013). No sítio de inflamação, o dano tecidual e ativação do complemento causam a liberação de peptídeos quimiotáticos (quimiocinas), que vão para as vênulas e sinalizam às células fagocitárias circundantes, que logo irão migrar para o local sinalizado (Male *et al.*, 2013).

A quimiotaxia é o processo de migração unidirecional das células, decorrente do acúmulo de leucócitos no local de adesão, sendo determinada pela liberação de mediadores químicos, seguindo um gradiente de concentração (Figura 9). Essa migração pode ser provocada por substâncias quimiotáticas de tecidos traumatizados, enzimas presentes no plasma ou isoladas de microrganismos (Bechara & Szabó, 2006).

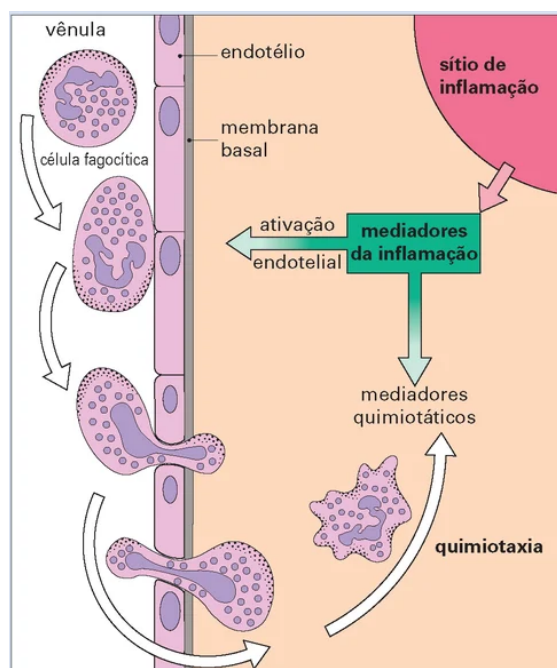


Figura 9: Ilustração do processo inflamatório (Male *et al.*, 2013).

A inflamação mediada por ftalatos pode ocorrer pelo efeito em cascata de EROS, citado no capítulo anterior, mas também pode ocorrer por influência e regulação que determinados ftalatos têm sobre o processo de regulação de proteínas pró-inflamatórias (Liu *et al.*, 2022). Em seu trabalho com células de macrófagos murinos da linhagem RAW 264.7, Park e colaboradores (2019) evidenciam os efeitos que o MEHP tem sobre o processo de inflamação. Nesse caso, as células expostas durante 24 horas a uma dose de 50 μ M de MEHP, tiveram um aumento na resposta inflamatória pela interação com reguladores epigenéticos vitais e a ativação de inflamassomas. O evento ocorreria pelo fato de que o MEHP é capaz de inibir os genes de sirtuína (importante proteína desacetilase dependente de NAD⁺, responsável pela regulação de fatores pró-inflamatórios), encarregada pela desacetilação de NF- κ B (Liu *et al.*, 2017; Park *et al.*, 2019; Sabet *et al.*, 2022).

Também foi demonstrado no estudo de Park e colaboradores (2019), a possibilidade do MEHP gerar a hiperacetilação de NF- κ B e influenciar na acetilação de p65 em Lys 310 (acetyl-NF- κ B-p65). Outra citocina importante que sofreu acetilação e superprodução é o fator pró-inflamatório IL-1 β (interleucina 1 β) que, por consequência, eleva os níveis de inflamassomas NLRP3 e ACS. Foi designada ao MEHP a responsabilidade pelo aumento significativo na produção de citocinas ao regular a sirtuína e NF- κ B, ocasionando a inflamação pela produção exacerbada de inflamassomas (Figura 10).

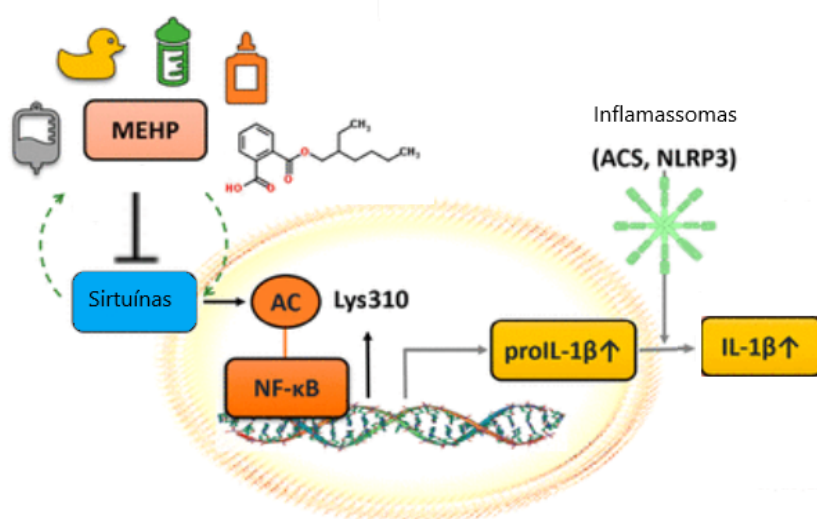


Figura 10: Esquema de indução ao processo inflamatório gerado por MEHP. Adaptado de Park *et al.*, 2019.

Em um estudo realizado por Scarano *et al.*, (2009) foi observado que a exposição perinatal ao DBP se mostrou capaz de provocar efeitos tardios, incrementando a presença de

focos inflamatórios na próstata, todos com características semelhantes, incluindo a prevalência de linfócitos e plasmócitos, junto ao aumento de vasos sanguíneos no estroma, onde as células inflamatórias se dispuseram. Tais achados partiram de um estudo com ratos da linhagem Wistar, no qual fêmeas prenhes receberam a dose de 100 mg/kg/dia de DBP, por gavagem, até o final da lactação da prole. O grupo de pesquisa observou também que esses focos inflamatórios estavam associados a regiões de epitélio alterado, apresentando proliferação celular acentuadamente aumentada (atipia reativa inflamatória) e displasia. Sendo assim, concluiu-se que os processos inflamatórios induzidos pelo DBP podem exercer influência sobre a patogênese de distúrbios adaptativos e pré-neoplásicos na próstata de ratos adultos, possivelmente por meio da ativação de vias alternativas do AR (Scarano *et al.*, 2009).

Outro estudo de Scarano *et al.* (2019) detectou a influência de alguns ftalatos sobre focos inflamatórios na próstata de roedores. Os pesquisadores utilizaram ratas prenhes da linhagem SD, expostas do 10º dia gestacional até o 21º dia pós-natal da prole (fim da lactação) a uma mistura de ftalatos (DEHP, DEP, DBP, DiBP, BBzP e DiDP). Como resultado, os ratos expostos à dose de 20 µg/kg/dia no começo da vida, apresentaram maior incidência de focos inflamatórios na próstata, durante a vida adulta. O destaque fica por conta de que a dose administrada a esses animais foi considerada compatível com as concentrações de ftalatos ingeridas cotidianamente por humanos (Zhou *et al.*, 2017).

Peixoto *et al.* (2015) ainda reafirmam os potenciais inflamatórios de DBP em seu estudo com ratas prenhes da linhagem Wistar, expostas às doses de 100 e 500 mg/kg do referido desregulador endócrino. Em suas análises da morfologia prostática, o grupo relatou o incremento no surgimento de focos inflamatórios, atipia epitelial reativa, hiperplasia e displasia em animais tratados com DBP nas diferentes doses. Foi destacado, no grupo de maior dosagem de ftalato, níveis ainda maiores de alterações inflamatórias no tecido prostático.

6. Carcinogênese promovida por ftalatos

O Instituto Nacional do Câncer (INCA) define o câncer como um termo que abrange mais de 100 diferentes tipos de doenças malignas, as quais possuem como característica comum o crescimento desordenado de células, que podem acarretar na invasão de tecidos adjacentes ou até órgãos distantes, prejudicando sua fisiologia (INCA, 2022). O processo de carcinogênese é complexo e ocorre em 3 etapas: 1. Iniciação, na qual as células sofrem modificações em seus genes, este evento pode ocorrer por influência de um carcinógeno ou por ser um evento aleatório; 2. Promoção, que está envolvida com agentes promotores (como por exemplo a testosterona), seu contato prolongado com esses agentes resulta, no que era uma célula iniciada, em uma célula maligna, esse promotores não têm capacidade de provocar o câncer em si, somente células iniciadas sofrem a influência desses promotores; e, por fim, 3. Progressão, o alastramento dessas células cancerosas promovidas no tecido, na qual sua multiplicação estará descontrolada e irreversível, neste ponto o câncer já está consolidado no órgão, podendo apontar suas primeiras manifestações clínicas (Figura 11) (Medrado, 2014; Gale, 2022; INCA, 2022).

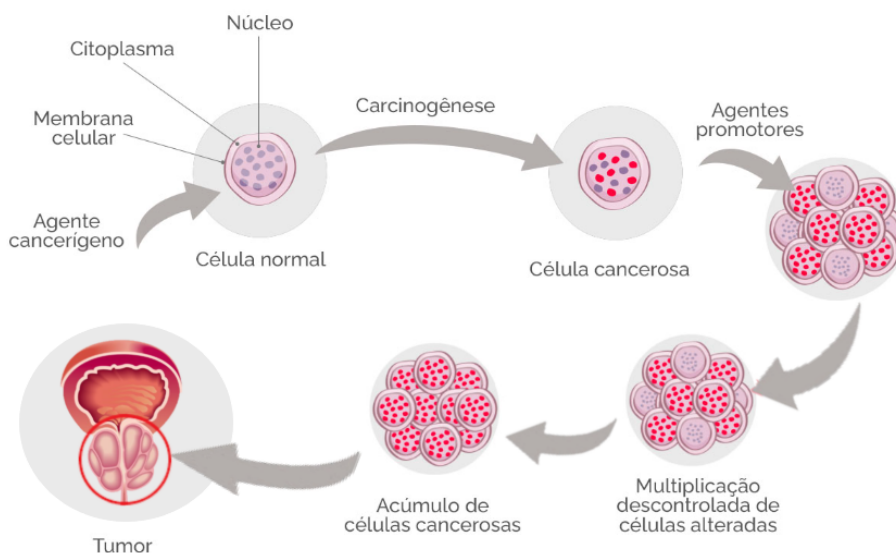


Figura 11: Progressão do processo carcinogênico prostático. Adaptado de Martins (2018) e INCA (2022).

O câncer de próstata é uma doença normalmente atribuída ao envelhecimento, já que seu diagnóstico é característico entre homens de 45 a 60 anos, principalmente, através

da detecção de PSA aumentado (Sekhoacha *et al.*, 2022; Guo *et al.*, 2023). Os eventos de promoção e progressão tumoral são mediados por hormônios, sobretudo andrógenos e estrógenos, que regulam o crescimento epitelial (Guo *et al.*, 2023). Por este motivo, os DEs são potenciais carcinógenos, entre eles os ftalatos, que apresentam capacidade de interagir com AR, ER e vias de sinalização de proteínas quinases ativadas por mitógenos (MAPK), como as vias ERK1/2 (envolvida na regulação do crescimento e diferenciação celular), ERK5 (associada à proliferação e diferenciação celular no câncer), JNK e p38 como mediadoras de inflamação, apoptose celular, proliferação e diferenciação (Zhu *et al.*, 2018).

A evolução do câncer de próstata manifesta-se por meio de fases distintas: a Iniciação, caracterizada pelo encurtamento da telomerase na extremidade do cromossomo, e a Progressão, evidenciada por marcadores que indicam sua presença (Sekhoacha *et al.*, 2022). Esse processo resulta da proliferação descontrolada das células, desencadeando a instauração de um processo inflamatório local (Figura 12). A inflamação, por sua vez, induz um estado de estresse oxidativo que afeta o comprimento dos telômeros prostáticos, favorecendo assim as condições para o desenvolvimento do câncer e sua propensão à disseminação para outros tecidos (Sekhoacha *et al.*, 2022).

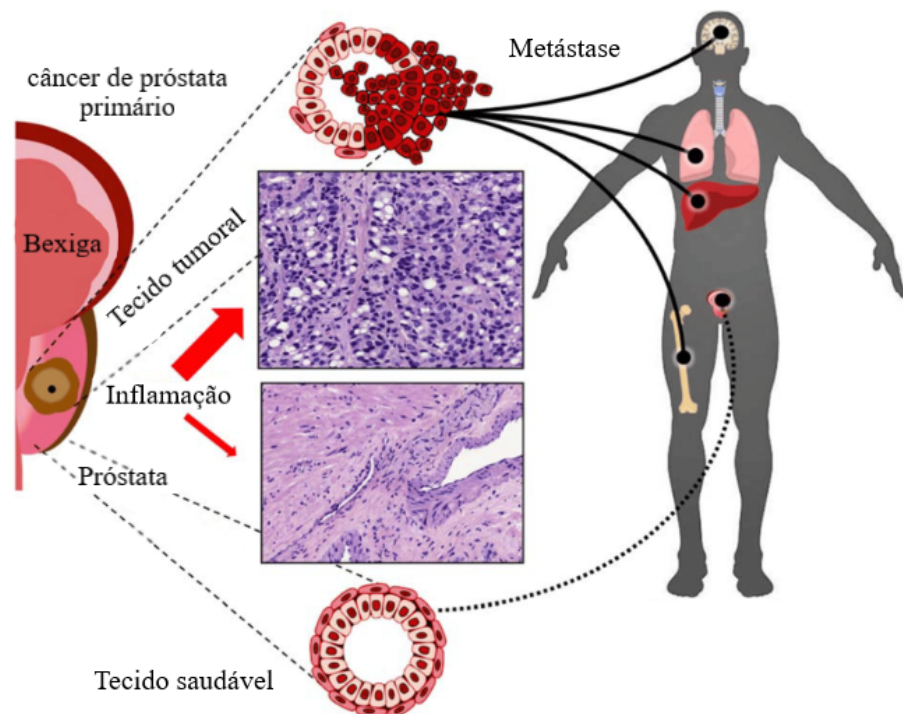


Figura 12: Progressão do câncer de próstata. Adaptado de Archer *et al.* (2020).

No trabalho já citado de Peixoto *et al.* (2015), em que ratas prenhes foram expostas à dose de 500 mg/mL de DBP, associado ao carcinógeno MNU (N-metil-N -nitrosourea), foi observado um aumento significativo de cerca de 70% na proliferação de células epiteliais prostáticas, além de focos de inflamação. Nesse contexto, outro estudo importante foi realizado por Zhu *et al.* (2018), a partir de células tumorais prostáticas das linhagens PC-3 (independentes de andrógenos) e 22RV1 (andrógeno-dependentes) submetidas ao tratamento com baixas doses de DEHP, DBP e BBzP, por 6 dias, a fim de entender a interação que os ftalatos destacados teriam com a via MAPK/AP-1, a qual constitui um fator de transcrição vital na regulação da proliferação celular no câncer. A regulação positiva na expressão de pc-fos (proteínas c-fos proto-oncogênica) e pc-jun (proteína c-jun proto-oncogênica), ambas responsáveis pela proliferação celular, foi observada nas duas linhagens celulares, após exposição aos ftalatos. Também houve aumento no nível de fosforilação das proteínas ERK5 e p38, sugerindo que os desreguladores endócrinos DBP, DEHP e BBzP, mesmo em doses baixas, foram capazes de mediar a proliferação e consequente crescimento das células do câncer de próstata pela via MAPK/AP-1.

Os ftalatos também podem estabelecer relação com o câncer de próstata de diversas maneiras, como por exemplo na interferência na expressão de MicroRNAs (miRNAs) (Zhu *et al.*, 2019). Os miRNAs são pequenas estruturas de RNAs não codificantes, de 21 a 23 nucleotídeos, que possuem importantes papéis em processos que influenciam o câncer, como proliferação celular, apoptose e metástase, podendo operar por meio de complexos silenciadores induzidos por RNA, direcionando-se aos RNAs mensageiros para reprimir a tradução ou promover a clivagem destrutiva (Cho, 2007). Em seu trabalho, Zhu *et al.* (2019) tratam células das linhagens LNCaP e PC-3 com diferentes doses de BBzP ($0, 10^{-4}$, $0, 10^{-5}$, $0, 10^{-6}$, $0, 10^{-7}$ e $0, 10^{-8}$ mol/L) durante 6 dias. Dessa forma, conseguiram detectar que o BBzP foi capaz de alterar a expressão de genes relacionados ao ciclo celular e promover a proliferação de células cancerígenas na próstata, além da indução de BBzP na proliferação de células cancerígenas da próstata pelo eixo miR-34a/c-myc (proteína c-myc oncogene prototípico, que desempenha papel na regulação de genes do ciclo celular) (Jackstadt & Hermeking, 2015).

7. Ftalatos e epigenética

As modificações epigenéticas podem ser definidas como alterações hereditárias na funcionalidade do gene, sem que haja modificação na sequência de nucleotídeos, podendo ser herdáveis de forma mitótica ou transgeracional e, em algumas razões, reversíveis (Zhang & Ho, 2010). Os mecanismos mais comuns de modulação epigenética que regulam a expressão gênica do sistema endócrino consistem na metilação do DNA (Figura 13) e na modificação de histonas e RNAs (miRNAs) (Zhang & Ho, 2010; Ho *et al.*, 2017). A herança epigenética transgeracional pode ser transmitida para gerações posteriores devido à passagem pelos gametas, após a exposição ambiental ancestral durante a gestação de uma mulher (Mohan *et al.*, 2013).

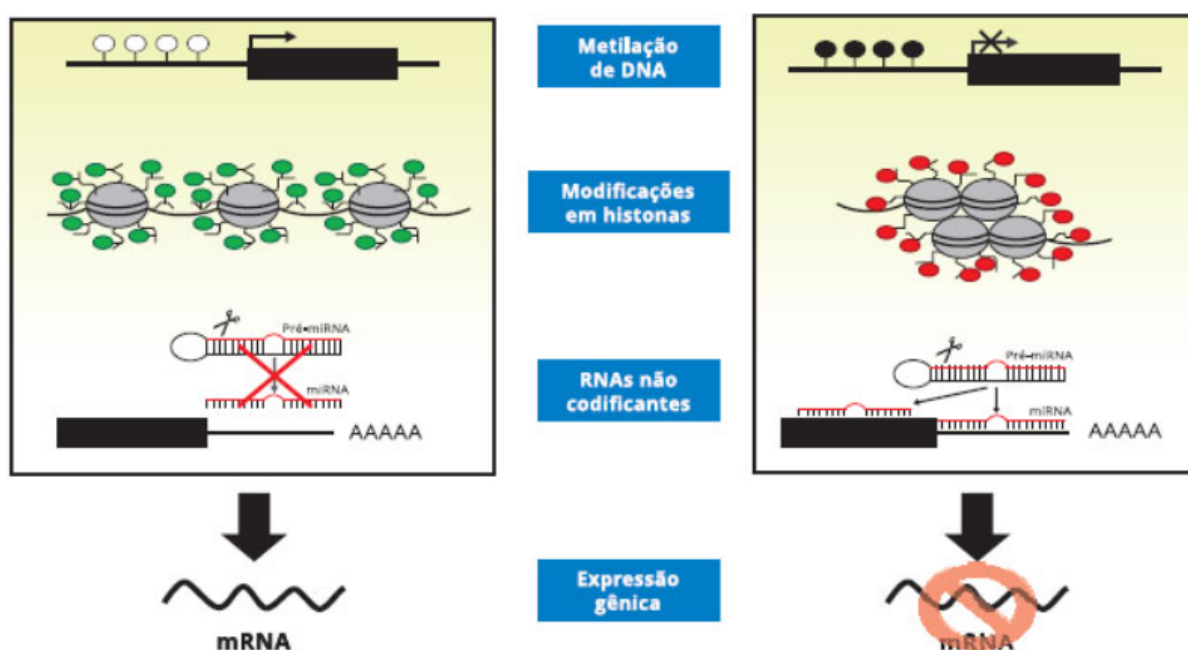


Figura 13: Mecanismos da regulação epigenética. (Pereira, 2015)

No estudo de Chen *et al.* (2015), foram utilizadas ratas SD fêmeas prenhes, nas quais foi administrado um tratamento intragástrico de DEHP, na dose de 750 mg/kg/dia. Foi estabelecido o sistema de gerações para analisar os efeitos na prole, nas quais somente as fêmeas prenhes originais receberam administração intragástrica com DEHP. Em um primeiro momento, foi possível notar a criptorquidia (30% de incidência na primeira geração de ratos e 12,5% de incidência na segunda geração) e aumento nas taxas de deformidade espermática na terceira e quarta gerações. Tal evento se deu pois o DEHP afeta a impressão

genômica por meio de alterações no modelo de modificação da metilação da transferase do DNA, inibindo assim a expressão de genes-chave, ocasionando anomalias no desenvolvimento do sistema reprodutor masculino, como por exemplo nas gerações citadas, induziu a criptorquidia ao longo das gerações.

Na pesquisa de Xia *et al.* (2018), foi observado que a exposição de ratas prenhes e lactantes ao DEHP aumenta a expressão dos mRNAs GSTP1 (glutathione S-transferase pi 1 envolvida com a supressão tumoral), PTGS2 (prostaglandina-endoperoxídeo sintase 2, realiza a sinalização inflamatória) e PSCA (antígeno de células-tronco da próstata realiza a transdução de sinal e regulação do crescimento celular) no início da vida, o que foi significativamente associado ao surgimento de lesões pré-neoplásicas na próstata de animais envelhecidos. Os dados ainda mostraram que a exposição ao DEHP alterou a metilação do DNA do gene PSCA, podendo ser um fator predisponente para a carcinogênese da próstata na idade adulta. Seu estudo foi elaborado com ratas SD que, quando prenhes, foram divididas em grupos e tratadas aleatoriamente com uma mistura de DEHP e óleo de milho, dose de 0,01, 0,1 e 1 mg/kg de peso corporal/dia, uma vez ao dia, por gavagem.

Scarano *et al.* (2019) mostraram que os ftalatos tiveram a capacidade de ocasionar modulações epigenéticas na próstata de ratos, a partir da regulação negativa de um conjunto de genes e miRNAs, como os miR-141-3p e miR-184, associados aos processos de desenvolvimento prostático, diferenciação e sinalização celular. Aquino *et al.* (2023) corroboraram com essa informação em seu estudo, que evidenciou a relação de possíveis biomarcadores e eventos moleculares induzidos por ftalatos, com o aumento da suscetibilidade à oncogênese, através de modulação epigenética. Para tal, Aquino *et al.*, (2023) utilizaram ratas SD, expostas às doses de 20 µg/kg/dia e 200 mg/kg/dia de DEHP. Tais ratas foram alimentadas com DEHP do início da gestação ao fim do período de lactação. Dessa forma a prole masculina foi exposta por via materna aos ftalatos, através da placenta e do leite. A mistura de ftalatos durante o desenvolvimento gestacional e lactacional foi capaz de induzir tumores em seus descendentes idosos. As modulações pós-traducionais e o aumento da desregulação nos sinais celulares estariam relacionados ao desenvolvimento e diferenciação da próstata, uma vez que esses alvos estão envolvidos em termos ontológicos associados à interferência no ciclo celular, como ciclo celular mitótico, microtúbulos, atividade GTPase e ligação ao GTP (guanosina trifosfato) (Aquino *et al.*, 2023).

8. *Considerações Finais*

Com base na série de estudos aqui apresentados, fica evidente a influência significativa dos ftalatos em várias questões relacionadas à saúde animal, especialmente em problemas associados à próstata. A constatação de que esses compostos podem desencadear modificações na morfologia da próstata, induzir processos inflamatórios e influenciar mudanças epigenéticas reforça a correlação direta entre a exposição aos ftalatos e o aumento do risco de afecções, tais como o câncer de próstata. Os consistentes resultados desses trabalhos ressaltam a urgência de mais estudos sobre a temática, bem como a necessidade de regulamentações governamentais mais rigorosas para limitar a exposição a esses compostos, visando preservar a saúde masculina, em particular a saúde prostática.

9. Referências

- Aaron, L., Franco, O. E., & Hayward, S. W. (2016). Review of Prostate Anatomy and Embryology and the Etiology of Benign Prostatic Hyperplasia. *Urologic Clinics of North America*, 43(3), 279–288. <https://doi.org/10.1016/j.ucl.2016.04.012>
- Abrahamsohn, P. (2016). Histologia. Grupo Gen - Guanabara Koogan. [https://app.minhabiblioteca.com.br/reader/books/9788527730105/epubcfi/6/10\[%3Bvnd.vst.idref%3Dcopyright\]/4/28/8/1:1\[%2C\].](https://app.minhabiblioteca.com.br/reader/books/9788527730105/epubcfi/6/10[%3Bvnd.vst.idref%3Dcopyright]/4/28/8/1:1[%2C].)
- Adams, J., Leav, I., Lau, K., Ho, S., & Pflueger, S. (2002). Expression of estrogen receptor beta in the fetal, neonatal, and prepubertal human prostate. *The Prostate*, 52(1), 69–81. <https://doi.org/10.1002/pros.10103>
- Agarwal, A., Virk, G., Ong, C., & Stefan. (2014). Effect of Oxidative Stress on Male Reproduction. *The World Journal of Men's Health*, 32(1), 1–1. <https://doi.org/10.5534/wjmh.2014.32.1.1>
- American Cancer Society. (2023). Key Statistics for Prostate Cancer | Prostate Cancer Facts. Cancer.org. <https://www.cancer.org/cancer/types/prostate-cancer/about/key-statistics.html>
- Aquino, A. M., Alonso-Costa, L. G., Santos, S. A. A., Rocha, V. A., Barbisan L. F., Bedrat, A., Justulin, L. A., Flaws, J. A., Lemos, B., & Scarano, W. R. (2023). Integrated transcriptome and proteome analysis indicates potential biomarkers of prostate cancer in offspring of pregnant rats exposed to a phthalate mixture during gestation and lactation. *Chemosphere*, 341, 140020–140020. <https://doi.org/10.1016/j.chemosphere.2023.140020>
- Archer, M., Dogra, N., & Kyprianou, N. (2020). Inflammation as a Driver of Prostate Cancer Metastasis and Therapeutic Resistance. *Cancers*, 12(10), 2984–2984. <https://doi.org/10.3390/cancers12102984>
- Barra, K., Brunoro, M., Rita, Paula, Rodrigues, P., & Bressan, J. (2010). Estresse oxidativo: conceito, implicações e fatores modulatórios. *Brazilian Journal of Nutrition*, 23(4), 629–643. <https://doi.org/10.1590/s1415-52732010000400013>
- Barreiros, A. L. B. S., David, J. M., & David, J. P. (2006). Estresse oxidativo: relação entre geração de espécies reativas e defesa do organismo. *Química Nova*, 29(1), 113–123. <https://doi.org/10.1590/s0100-40422006000100021>
- Basak, S., Das, M. K., & Duttaroy, A. K. (2020). Plastics derived endocrine-disrupting compounds and their effects on early development. *Birth Defects Research*, 112(17), 1308–1325. <https://doi.org/10.1002/bdr2.1741>
- Bechara, G., & Szabó, M. (2006). PROCESSO INFLAMATÓRIO: Alterações Vasculares e Mediação Química. https://www.fcav.unesp.br/Home/departamentos/patologia/GERVASIOHENRIQUEBECHARA/inflam_aspectosvasculares2006.pdf
- Beg, M. A., & Sheikh, I. A. (2020). Endocrine Disruption: Structural Interactions of Androgen Receptor against Di(2-ethylhexyl) Phthalate and Its Metabolites. *Toxics*, 8(4), 115–115. <https://doi.org/10.3390/toxics8040115>

Bergwerf, H. (2014). MolView. MolView. <https://molview.org/?cid=6140>

Berry, P. A., Maitland, N. J., & Collins, A. T. (2008). Androgen receptor signalling in prostate: Effects of stromal factors on normal and cancer stem cells. *Molecular and Cellular Endocrinology*, 288(1-2), 30–37. <https://doi.org/10.1016/j.mce.2008.02.024>

Bila, D. M., & Dezotti, M. (2007). Desreguladores endócrinos no meio ambiente: efeitos e consequências. *Química Nova*, 30(3), 651–666. <https://doi.org/10.1590/s0100-40422007000300027>

Bluemn, E. G., & Nelson, P. S. (2012). The androgen/androgen receptor axis in prostate cancer. *Current Opinion in Oncology*, 24(3), 251–257. <https://doi.org/10.1097/cco.0b013e32835105b3>

Bradru, P., Biswas, A., Nair, C., Sreevalsakumar, S., Patil, M., Kannampuzha, S., Mukherjee, A. G., Wanjari, U. R., Renu, K., Vellingiri, B., & Gopalakrishnan, A. V. (2022). Recent advances in green technology and Industrial Revolution 4.0 for a sustainable future. *Environmental Science and Pollution Research*. <https://doi.org/10.1007/s11356-022-20024-4>

Cannarella, R., Condorelli, R. A., Barbagallo, F., Sandro La Vignera, & Calogero, A. E. (2021). Endocrinology of the Aging Prostate: Current Concepts. *Frontiers in Endocrinology*, 12. <https://doi.org/10.3389/fendo.2021.554078>

Cavalca, A. M. D., Musa, A., Mosele, F. C., Justulin, L. A., Delella, F. K., Flaws, J. A., & Scarano, W. R. (2022). Effects of a phthalate metabolite mixture on both normal and tumoral human prostate cells. *Environmental Toxicology*, 37(10), 2566–2578. <https://doi.org/10.1002/tox.23619>

CEC - Commission of the European communities. (1999). On the implementation of the Community strategy for endocrine disrupters - a range of substances suspected of interfering with the hormone systems of humans and wildlife. <https://Eur-Lex.europa.eu/LexUriServ/LexUriServ.do?Uri=COM:1999:0706:FIN:EN:PDF>. <https://echa.europa.eu/information-on-chemicals>

Ceresana. (2023). Plasticizers Market Report. Ceresana Market Research. <https://ceresana.com/en/produkt/plasticizers-market-report>

Chang, W.-H., Yuh Shyan Tsai, Jia Yu Wang, Chen, H.-L., Yang, W.-H., & Ching Chang Lee. (2019). Sex hormones and oxidative stress mediated phthalate-induced effects in prostatic enlargement. *Environment International*, 126, 184–192. <https://doi.org/10.1016/j.envint.2019.02.006>

Chen, J., Wu, S., Wen, S., Shen, L., Peng, J., Yan, C., Cao, X., Zhou, Y., Chen, L., Lin, T., He, D., Hua, Y., & Wei, G. (2015). The Mechanism of Environmental Endocrine Disruptors (DEHP) Induces Epigenetic Transgenerational Inheritance of Cryptorchidism. *PLOS ONE*, 10(6), e0126403–e0126403. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0126403>

Cho, W. C. (2007). OncomiRs: the discovery and progress of microRNAs in cancers. *Molecular Cancer*, 6(1), 60–60. <https://doi.org/10.1186/1476-4598-6-60>

Christiansen, S., Boberg, J., Axelstad, M., Dalgaard, M., Vinggaard, A. M., Metzdorff, S. B., & Hass, U. (2010). Low-dose perinatal exposure to di(2-ethylhexyl) phthalate induces anti-androgenic effects in male rats. *Reproductive Toxicology*, 30(2), 313–321. <https://doi.org/10.1016/j.reprotox.2010.04.005>

Coico, R., & Sunshine, G. (2000). *Inmunologia* (6a. ed.). Grupo Gen - Guanabara Koogan. <https://app.minhabiblioteca.com.br/reader/books/978-85-277-2341-1/pageid/5>

Costanzo, L. S. (2018). *Physiology* (6th ed.). Elsevier. [https://app.minhabiblioteca.com.br/reader/books/9788595151642/epubcfi/6/8\[%3Bvnd.vst.idref%3DB9788535290349000152\]!/4/2/22\[p0045\]/3:121\[%20In%2Cc.\]](https://app.minhabiblioteca.com.br/reader/books/9788595151642/epubcfi/6/8[%3Bvnd.vst.idref%3DB9788535290349000152]!/4/2/22[p0045]/3:121[%20In%2Cc.])

Cunha, G. R., Donjacour, A. A., Cooke, P. S., Mee, S., Bigsby, R. M., Higgins, S. J., & Sugimura, Y. (1987). The Endocrinology and Developmental Biology of the Prostate. *Endocrine Reviews*, 8(3), 338–362. <https://doi.org/10.1210/edrv-8-3-338>

Cunha, G. R., Vezina, C. M., Isaacson, D., Ricke, W. A., Timms, B. G., Cao, M., Franco, O. E., & Baskin, L. S. (2018). Development of the human prostate. *Differentiation*, 103, 24–45. <https://doi.org/10.1016/j.diff.2018.08.005>

DeCS - Descritores em Ciências da Saúde (2017). DeCS. Bvsalud.org. <http://decs.bvsalud.org>.

Di Lorenzo, M., Forte, M., Valiante, S., Laforgia, V., & Maria De Falco. (2018). Interference of dibutyl phthalate on human prostate cell viability. *Ecotoxicology and Environmental Safety*, 147, 565–573. <https://doi.org/10.1016/j.ecoenv.2017.09.030>

Dias, J. S. (2020). Anatomia da Próstata. Institutodaprostata.com. <https://www.institutodaprostata.com/pt/blog/anatomia-da-prostata>

Dröge, W. (2003). Oxidative Stress and Aging. *Advances in Experimental Medicine and Biology*, vol 543(978-1-4613-4753-8), 191–200. https://doi.org/10.1007/978-1-4419-8997-0_14

Dueñas-Moreno, J., Mora, A., Pabel Cervantes-Avilés, & Jürgen Mählkecht. (2022). Groundwater contamination pathways of phthalates and bisphenol A: origin, characteristics, transport, and fate – A review. *Environment International*, 170, 107550–107550. <https://doi.org/10.1016/j.envint.2022.107550>

Francis, J. C., & Swain, A. (2017). Prostate Organogenesis. *Cold Spring Harbor Perspectives in Medicine*, 8(7), a030353–a030353. <https://doi.org/10.1101/cshperspect.a030353>

Gale, R. P. G. (2022). Desenvolvimento e propagação do câncer. Manuais MSD. <https://www.msdmanuals.com/pt-br/casa/c%C3%A2ncer/considera%C3%A7%C3%B5es-gerais-sobre-o-c%C3%A2ncer/desenvolvimento-e-propaga%C3%A7%C3%A3o-do-c%C3%A2ncer>

Gao, D., & Wen, Z. (2016). Phthalate esters in the environment: A critical review of their occurrence, biodegradation, and removal during wastewater treatment processes. *Science of the Total Environment*, 541, 986–1001. <https://doi.org/10.1016/j.scitotenv.2015.09.148>

Gosling, J. A., Humpherson, J. R., Whitmore, I., & Willan, P. L. T. (2017). Anatomia humana (6th ed.). Elsevier Editora Ltda. [https://app.minhabiblioteca.com.br/reader/books/9788595150652/epubcfi/6/8\[%3Bvnd.vst.idref%3DB9788535287677000127\]!/4/2/28\[p0060\]/1:16\[%2020%2C08\]](https://app.minhabiblioteca.com.br/reader/books/9788595150652/epubcfi/6/8[%3Bvnd.vst.idref%3DB9788535287677000127]!/4/2/28[p0060]/1:16[%2020%2C08])

Guillette, L. J., Crain, D. A., Rooney, A. A., & Pickford, D. B. (1995). Organization versus activation: the role of endocrine-disrupting contaminants (EDCs) during embryonic development in wildlife. *Environmental Health Perspectives*, 103(suppl 7), 157–164. <https://doi.org/10.1289/ehp.95103s7157>

Guo, T., Meng, X., Liu, X., Wang, J., Yan, S., Zhang, X., Wang, M., Ren, S., & Huang, Y. (2023). Associations of phthalates with prostate cancer among the US population. *Reproductive Toxicology*, 116, 108337–108337. <https://doi.org/10.1016/j.reprotox.2023.108337>

Guo, W., Pan, B., Sugunadevi Sakthiah, Gökhan Yavaş, Ge, W., Zou, W., Tong, W., & Hong, H. (2019). Persistent Organic Pollutants in Food: Contamination Sources, Health Effects and Detection Methods. *International Journal of Environmental Research and Public Health*, 16(22), 4361–4361. <https://doi.org/10.3390/ijerph16224361>

Hess, R. A., & Cooke, P. S. (2018). Estrogen in the male: a historical perspective. *Biology of Reproduction*, 99(1), 27–44. <https://doi.org/10.1093/biolre/iy043>

Ho, S., Cheong, A., Adgent, M. A., Veevers, J., Suen, A. A., Tam, N. N. C., Leung, Y.-K., Jefferson, W. N., & Williams, C. J. (2017). Environmental factors, epigenetics, and developmental origin of reproductive disorders. *Reproductive Toxicology*, 68, 85–104. <https://doi.org/10.1016/j.reprotox.2016.07.011>

Huang, Y., Wu, C., Ye, Y., Zeng, J., Zhu, J., Li, Y., Wang, W., Zhang, W., Chen, Y., Xie, H., Zhang, H., & Liu, J. (2019). The Increase of ROS Caused by the Interference of DEHP with JNK/p38/p53 Pathway as the Reason for Hepatotoxicity. *International Journal of Environmental Research and Public Health*, 16(3), 356–356. <https://doi.org/10.3390/ijerph16030356>

INCA. (2022). Como surge o câncer? Gov.br. <https://www.gov.br/inca/pt-br/assuntos/cancer/como-surge-o-cancer>

INCA - Instituto Nacional de Câncer. (2023). Estatísticas de câncer. Instituto Nacional de Câncer - INCA. <https://www.gov.br/inca/pt-br/assuntos/cancer/numeros>

INCA - Instituto Nacional de Câncer. (2022). Estimativa 2023 Incidência de Câncer no Brasil. <https://www.inca.gov.br/sites/ufu.sti.inca.local/files//media/document//estimativa-2023.pdf>

Jones, H. B., Garside, D. A., Liu, R., & Roberts, J. (1993). The Influence of Phthalate Esters on Leydig Cell Structure and Function in Vitro and in Vivo. *Experimental and Molecular Pathology*, 58(3), 179–193. <https://doi.org/10.1006/exmp.1993.1016>

Kalinina, E. V., Gavriluk, L. A., & Pokrovsky, V. S. (2022). Oxidative Stress and Redox-Dependent Signaling in Prostate Cancer. *Biochemistry*, 87(5), 413–424. <https://doi.org/10.1134/s0006297922050030>

Liu, T., Zhang, L., Joo, D., & Shao Cong Sun. (2017). NF-κB signaling in inflammation. *Signal Transduction and Targeted Therapy*, 2(1). <https://doi.org/10.1038/sigtrans.2017.23>

Liu, Z., Lu, Y., Zhong, K., Wang, C., & Xu, X. (2022). The associations between endocrine disrupting chemicals and markers of inflammation and immune responses: A systematic review and meta-analysis. *Ecotoxicology and Environmental Safety*, 234, 113382–113382. <https://doi.org/10.1016/j.ecoenv.2022.113382>

Male, D., Brostoff, J., Roth, D. B., & Roitt, I. M. (2014). *Imunologia*. Elsevier Brasil. [https://app.minhabiblioteca.com.br/reader/books/9788595151451/epubcfi/6/10\[%3Bvnd.vst.idref%3DaB978853527308350002X\]!/4/2/22/10/1:7\[sar%2Cio\]](https://app.minhabiblioteca.com.br/reader/books/9788595151451/epubcfi/6/10[%3Bvnd.vst.idref%3DaB978853527308350002X]!/4/2/22/10/1:7[sar%2Cio])

Marker, P. C., Donjacour, A. A., Dahiya, R., & Cunha, G. R. (2003). Hormonal, cellular, and molecular control of prostatic development. *Developmental Biology*, 253(2), 165–174. [https://doi.org/10.1016/s0012-1606\(02\)00031-3](https://doi.org/10.1016/s0012-1606(02)00031-3)

Martinez–Arguelles, D. B., Culty, M., Zirkin, B. R., & Papadopoulos, V. (2009). In Utero Exposure to Di-(2-Ethylhexyl) Phthalate Decreases Mineralocorticoid Receptor Expression in the Adult Testis. *Endocrinology*, 150(12), 5575–5585. <https://doi.org/10.1210/en.2009-0847>

Martins, A. (2018, April 17). Câncer da próstata localizado: prostatectomia vs vigilância. MGFamiliar. <https://www.mgfamiliar.net/blog/caon/>

Medrado, L. (2014). Carcinogênese. Saraiva. <https://app.minhabiblioteca.com.br/reader/books/9788536520827/pageid/2>

Meeker, J. D., Sathyanarayana, S., & Swan, S. H. (2009). Phthalates and other additives in plastics: human exposure and associated health outcomes. *Philosophical Transactions of the Royal Society B*, 364(1526), 2097–2113. <https://doi.org/10.1098/rstb.2008.0268>

Mileo, A., Chianese, T., Fasciolo, G., Venditti, P., Capaldo, A., Rosati, L., & Falco, M. D. (2023). Effects of Dibutyl Phthalate and Steroid Hormone Mixture on Human Prostate Cells. *International Journal of Molecular Sciences*, 24(18), 14341–14341. <https://doi.org/10.3390/ijms241814341>

Mohan, M., Tracey, R., Guerrero-Bosagna, C., & Skinner, M. K. (2013). Plastics Derived Endocrine Disruptors (BPA, DEHP and DBP) Induce Epigenetic Transgenerational Inheritance of Obesity, Reproductive Disease and Sperm Epimutations. *PLOS ONE*, 8(1), e55387–e55387. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0055387>

Mylchreest, E., Wallace, D. G., Cattley, R. C., & Foster, P. M. D. (2000). Dose-Dependent Alterations in Androgen-Regulated Male Reproductive Development in Rats Exposed to Di(n-butyl) Phthalate during Late Gestation. *Toxicological Sciences*, 55(1), 143–151. <https://doi.org/10.1093/toxsci/55.1.143>

US EPA - *United States Environmental Protection Agency*. (2022). System of Registries | US EPA. https://sor.epa.gov/sor_internet/registry/termreg/searchandretrieve/glossariesandkeywordlists/search.do;jsessionid=6oDShuINJICwvTSsyWQVzOkOJ2M7zRtdRdEAYfklhLPaYYfh47xJ!-1713865563?details=&vocabName=Chesapeake%20Bay%20Glossary&filterTerm=endocrine%20disruptors&checkedAcronym=false&checkedTerm=false&hasDefinitions=false&filterTerm=endocrine%20disruptors&filterMatchCriteria=Contains

Okay, T. S. (2003). Hormônio Anti-Mülleriano: importância na prática pediátrica. *Revista da Associação Médica Brasileira*, 49(1), 16–17. <https://doi.org/10.1590/s0104-42302003000100024>

Park, M. S., Gutiérrez-García, A. G., & Choudhury, M. (2019). Mono-(2-ethylhexyl) Phthalate Aggravates Inflammatory Response via Sirtuin Regulation and Inflammasome Activation in RAW 264.7 Cells. *Mahua Choudhury Chemical Research in Toxicology*, 32(5), 935–942. <https://doi.org/10.1021/acs.chemrestox.9b00101>

Pawlina, W., & Ross, M. H. (2021). *Ross Histologia - Texto e Atlas* (8th ed.). Wolters Kluwer. <https://app.minhabiblioteca.com.br/books/9788527737241>

Peixoto, A. R., Souza, M., Brandt, J. Z., Delella, F. K., Gonçalves, B. F., Campos, S. G. P., Taboga, S. R. T., Fávaro, W. J., Domeniconi, R. F., & Scarano, W. R. (2015). Gestational and lactational exposition to Di-N-butyl-phthalate (DBP) increases inflammation and preneoplastic lesions in prostate of wistar rats after carcinogenic N-methyl-N-nitrosourea (MNU) plus testosterone protocol. *Environmental Toxicology*, 31(10), 1185–1195. <https://doi.org/10.1002/tox.22126>

Peng, Y.-C., & Joyner, A. L. (2015). Hedgehog signaling in prostate epithelial–mesenchymal growth regulation. *Developmental Biology*, 400(1), 94–104. <https://doi.org/10.1016/j.ydbio.2015.01.019>

Pereira, A. (2015). Epigenetics of asthma: a review. *Brazilian Journal of Allergy and Immunology*, 3(1). <https://doi.org/10.5935/2318-5015.20150003>

Pinho, C. F., Ribeiro, M. A., Rinaldi, J. C., Felisbino, S. L., Pinheiro, P. F., Domeniconi, R. F., Fochi, R. A., Bôer, P. A., & Scarano, W. R. (2014). Gestational protein restriction delays prostate morphogenesis in male rats. *Reproduction, Fertility and Development*, 26(7), 967–967. <https://doi.org/10.1071/rd13132>

Pletcher, A., & Shibata, M. (2022). Prostate organogenesis. *Development*, 149(12). <https://doi.org/10.1242/dev.200394>

PNUMA - Nações Unidas para o Meio Ambiente. (2022). Poluição Plástica. UNEP - UN Environment Programme. <https://www.unep.org/pt-br/poluicao-plastica>

Prins, G. S., Birch, L., Habermann, H., Chang, W. Y., Tebeau, C., Putz, O., & Bieberich, C. J. (2001). Influence of neonatal estrogens on rat prostate development. *Reproduction, Fertility and Development*, 13(4), 241–241. <https://doi.org/10.1071/rd00107>

Prins, G. S., & Putz, O. (2008). Molecular signaling pathways that regulate prostate gland development. *Differentiation*, 76(6), 641–659. <https://doi.org/10.1111/j.1432-0436.2008.00277.x>

Jackstadt, R., & Hermeking, H. (2015). MicroRNAs as regulators and mediators of c-MYC function. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA) - Gene Regulatory Mechanisms*, 1849(5), 544–553. <https://doi.org/10.1016/j.bbagrm.2014.04.003>

Ribeiro, M. L., Priolli, D. G., Duarte, D., Paiva, D. A., Júnior, J. P., & Augusto, C. (2007). Avaliação do dano oxidativo ao DNA de células normais e neoplásicas da mucosa cólica de doentes com câncer colorretal. *Revista Brasileira de Coloproctologia*, 27(4), 391–402. <https://doi.org/10.1590/s0101-98802007000400005>

Risbridger, G. P., Almahbobi, G. A., & Taylor, R. A. (2005). Early prostate development and its association with late-life prostate disease. *Cell and Tissue Research*, 322(1), 173–181. <https://doi.org/10.1007/s00441-005-1121-9>

Sabet, N., Soltani, Z., & Khaksari, M. (2022). The effects of exercise on kidney injury: the role of SIRT1. *Molecular Biology Reports*, 49(5), 4025–4038. <https://doi.org/10.1007/s11033-022-07122-9>

Santos, T. de M., Silveira, L. T. R., Rinaldi, J. C., Scarano, W. R., & Domeniconi, R. F. (2017). Alterations in prostate morphogenesis in male rat offspring after maternal exposure to Di- n -butyl-phthalate (DBP). *Reproductive Toxicology*, 69(0890-6238), 254–264. <https://doi.org/10.1016/j.reprotox.2017.03.010>

Santos, T. M., Ribeiro, L. T. R., Rinaldi, J. C., Scarano, W. R., & Domeniconi, R. F. (2017). Alterations in prostate morphogenesis in male rat offspring after maternal exposure to Di- n -butyl-phthalate (DBP). *Reproductive Toxicology*, 69(0890-6238). <https://doi.org/10.1016/j.reprotox.2017.03.010>

Scarano, W. R., Bedrat, A., Alonso-Costa, L. G., Musa, A., Fantinatti, B. E. A., Justulin, L. A., Barbisan L. F., Freire, P. P., Flaws, J. A., & Lemos, B. (2019). Exposure to an Environmentally Relevant Phthalate Mixture During Prostate Development Induces MicroRNA Upregulation and Transcriptome Modulation in Rats. *Toxicological Sciences*, 171(1), 84–97. <https://doi.org/10.1093/toxsci/kfz141>

Scarano, W. R., Toledo, F. C., Guerra, M. T., Campos, G. P., Júnior, L. A. J., Felisbino, S. L., Anselmo-Franci, J. A., Taboga, S. R., & Kempinas, W. D. G. (2009). Long-term effects of developmental exposure to di-n-butyl-phthalate (DBP) on rat prostate: Proliferative and inflammatory disorders and a possible role of androgens. *Toxicology*, 262(3), 215–223. <https://doi.org/10.1016/j.tox.2009.06.011>

Schieber, M., & Chandel, N. S. (2014). ROS Function in Redox Signaling and Oxidative Stress. *Current Biology*, 24(10), R453–R462. <https://doi.org/10.1016/j.cub.2014.03.034>

Sekhoacha, M., Riet, K. N., Motloun, P., Gumenku, L., Adegoke, A. M., & Mashele, S. S. (2022). Prostate Cancer Review: Genetics, Diagnosis, Treatment Options, and Alternative Approaches. *Molecules*, 27(17), 5730–5730. <https://doi.org/10.3390/molecules27175730>

Shappell, S. B., Thomas, G. V., Roberts, R. L., Herbert, R., Ittmann, M., Rubin, M. A., Humphrey, P. A., Sundberg, J. P., Rozengurt, N., Barrios, R., Ward, J. M., & Cardiff, R. D. (2004). Prostate Pathology of Genetically Engineered Mice: Definitions and Classification. The Consensus Report from the Bar Harbor Meeting of the Mouse Models of Human Cancer Consortium Prostate Pathology Committee. *Cancer Research*, 64(6), 2270–2305. <https://doi.org/10.1158/0008-5472.can-03-0946>

Silva, C. T., & Jasiulionis, M. G. (2014). Relação entre estresse oxidativo, alterações epigenéticas e câncer. *Ciência E Cultura*, 66(1), 38–42. <https://doi.org/10.21800/s0009-67252014000100015>

Sisinno, C. L. S., & Oliveira-Filho, E. C. (2021). *Princípios de Toxicologia Ambiental* (1st ed.). Interciência.

Stahlschmidt-Allner, P., Bernhard Allner, Jörg Römbke, & Knacker, T. (1997). Endocrine disrupters in the aquatic environment. *Environmental Science and Pollution Research*, 4(3), 155–162. <https://doi.org/10.1007/bf02986325>

Stockholm Convention on Persistent Organic Pollutants. (2019). The Persistent Organic Pollutants. Pops.int. <https://www.pops.int/TheConvention/ThePOPs/tabid/673/Default.aspx>

Taboga, S. R., Leite, S., & Góes, R. M. (2009). Modulação androgênica e estrogênica na próstata: uma abordagem em modelos experimentais de roedores com enfoque na biologia estrutural. *Arquivos Brasileiros de Endocrinologia E Metabologia*, 53(8), 946–955. <https://doi.org/10.1590/s0004-27302009000800007>

The Nature Conservancy Brasil. (2022). Quatro maneiras em que as mudanças climáticas tornam outros problemas ainda piores. TNC. https://www.tnc.org.br/conecte-se/comunicacao/noticias/como-as-mudancas-climaticas-tornam-outros-problemas-piores/?gad_source=1&gclid=CjwKCAiA9ourBhAVEiwA3L5RFn6CrqyzKliyoixCoytYYtOiY22AaFKBswYZK2KGTPLvi3_H0BhkVRoC2F8QAvD_BwE

Thomas, S., Ricke, W. A., & Li, L. (2023). Toxicoproteomics of Mono(2-ethylhexyl) phthalate and Perfluorooctanesulfonic Acid in Models of Prostatic Diseases. *Chemical Research in Toxicology*, 36(2), 251–259. <https://doi.org/10.1021/acs.chemrestox.2c00328>

Tomás, S., Ricke, W. A., & Li, L. (2023). Toxicoproteomics of Mono(2-ethylhexyl) phthalate and Perfluorooctanesulfonic Acid in Models of Prostatic Diseases. *ACS*. <https://pubs.acs.org/doi/full/10.1021/acs.chemrestox.2c00328>

Truhaut, R. (1977). Ecotoxicology: Objectives, principles and perspectives. *Ecotoxicology and Environmental Safety*, 1(2), 151–173. [https://doi.org/10.1016/0147-6513\(77\)90033-1](https://doi.org/10.1016/0147-6513(77)90033-1)

Kotowska, U., Kapelewska, J., & Sawczuk, R. (2020). Occurrence, removal, and environmental risk of phthalates in wastewaters, landfill leachates, and groundwater in Poland. *Environmental Pollution*, 267(0269-7491), 115643–115643. <https://doi.org/10.1016/j.envpol.2020.115643>

Virant-Klun, I., Senka Imamovic-Kumalic, & Pinter, B. (2022). From Oxidative Stress to Male Infertility: Review of the Associations of Endocrine-Disrupting Chemicals (Bisphenols, Phthalates, and Parabens) with Human Semen Quality. *Antioxidants*, 11(8), 1617–1617. <https://doi.org/10.3390/antiox11081617>

Wang, W., Oi, A., Lam Hang Chu, & Ming Hung Wong. (2018). Phthalates contamination in China: Status, trends and human exposure-with an emphasis on oral intake. *Environmental Pollution*, 238, 771–782. <https://doi.org/10.1016/j.envpol.2018.02.088>

Wang, Y., Hayward, S. W., Cao, M., Thayer, K. A., & Cunha, G. R. (2001). Cell differentiation lineage in the prostate. *Differentiation*, 68(4-5), 270–279. <https://doi.org/10.1046/j.1432-0436.2001.680414.x>

Xia, B., Wang, Y., Wang, X., Wu, J., Song, Q., Sun, Z., & Zhang, Y. (2018). In utero and lactational exposure of DEHP increases the susceptibility of prostate carcinogenesis in male offspring through PSCA hypomethylation. *Toxicology Letters*, 292, 78–84. <https://doi.org/10.1016/j.toxlet.2018.04.022>

Yang, H., Zhang, W., Pan, H., Feldser, H. G., Lainez, E., Miller, C., Leung, S., Zhong, Z., Zhao, H., Sweitzer, S., Considine, T., Riera, T. V., Suri, V., White, B. S., Ellis, J. L., Vlasuk, G. P., & Loh, C. (2012). SIRT1 Activators Suppress Inflammatory Responses through Promotion of p65 Deacetylation and Inhibition of NF-κB Activity. *PLOS ONE*, 7(9), e46364–e46364. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0046364>

Zhang, X., & Ho, S. (2010). Epigenetics meets endocrinology. *Journal of Molecular Endocrinology*, 46(1), R11–R32. <https://doi.org/10.1677/jme-10-0053>

Zhang, Y., Guo, J., Xue, J., Bai, C.-L., & Guo, Y. (2021). Phthalate metabolites: Characterization, toxicities, global distribution, and exposure assessment. *Environmental Pollution*, 291, 118106–118106. <https://doi.org/10.1016/j.envpol.2021.118106>

Zhou, C., Gao, L., & Flaws, J. A. (2017). Exposure to an Environmentally Relevant Phthalate Mixture Causes Transgenerational Effects on Female Reproduction in Mice. *Endocrinology*, 158(6), 1739–1754. <https://doi.org/10.1210/en.2017-00100>

Zhu, M., Huang, C., Ma, X., Wu, R., Zhu, W., Li, X., Liang, Z., Deng, F., Wu, J., Geng, S., Xie, C., & Zhong, C. (2018). Phthalates promote prostate cancer cell proliferation through activation of ERK5 and p38. *Environmental Toxicology and Pharmacology*, 63, 29–33. <https://doi.org/10.1016/j.etap.2018.08.007>

Zhu, M., Wu, J., Ma, X., Huang, C., Wu, R., Zhu, W., Li, X., Liang, Z., Deng, F., Zhu, J., Xie, W., Yang, X., Jiang, Y., Wang, S., Geng, S., Xie, C., & Zhong, C. (2019). Butyl benzyl phthalate promotes prostate cancer cell proliferation through miR-34a downregulation. *Toxicology in Vitro*, 54, 82–88. <https://doi.org/10.1016/j.tiv.2018.09.007>