

RESSALVA

Atendendo solicitação do(a) autor(a), o texto completo desta dissertação será disponibilizado somente a partir de 06/01/2028.

UNIVERSIDADE ESTADUAL PAULISTA

“Júlio de Mesquita Filho”

INSTITUTO DE BIOCÊNCIAS DE BOTUCATU

**EFEITOS DA EXPOSIÇÃO PERINATAL A UMA
MISTURA DE FTALATOS SOBRE A PRÓSTATA
DORSOLATERAL DE RATOS: ASPECTOS
INFLAMATÓRIOS E OXIDATIVOS**

VINÍCIUS LUÍS ROCHA DA SILVA MARIA

UNIVERSIDADE ESTADUAL PAULISTA

“Júlio de Mesquita Filho”

INSTITUTO DE BIOCIÊNCIAS DE BOTUCATU

**EFEITOS DA EXPOSIÇÃO PERINATAL A UMA
MISTURA DE FTALATOS SOBRE A PRÓSTATA
DORSOLATERAL DE RATOS: ASPECTOS
INFLAMATÓRIOS E OXIDATIVOS**

VINÍCIUS LUÍS ROCHA DA SILVA MARIA

Dissertação apresentada ao Instituto de Biociências, Campus de Botucatu, UNESP, para obtenção do título de Mestre no Programa de Pós-Graduação em Biologia Geral e Aplicada, Área de concentração *Biologia Celular, Estrutural e Funcional*.

Orientador: Wellerson Rodrigo Scarano

Coorientadora: Cristiane Figueiredo Pinho

**BOTUCATU – SP
2026**

M332e

Maria, Vinícius Luís Rocha da Silva

Efeitos da exposição perinatal a uma mistura de ftalatos sobre a
próstata dorsolateral de ratos: aspectos inflamatórios e oxidativos /

Vinícius Luís Rocha da Silva Maria. -- Botucatu, 2026

65 p.

Dissertação (mestrado) - Universidade Estadual Paulista (UNESP),
Instituto de Biociências, Botucatu

Orientador: Wellerson Rodrigo Scarano

Coorientadora: Cristiane Figueiredo Pinho

1. Plastificantes. 2. Citocinas. 3. Metabolismo oxidativo. 4.
Inflamação. I. Título.

Impacto potencial desta pesquisa

1. Título da Tese: Efeitos da exposição perinatal a uma mistura de ftalatos sobre a próstata dorsolateral de ratos: aspectos inflamatórios e oxidativos

O presente trabalho contribui para a compreensão de alguns mecanismos de como os plastificantes podem afetar a próstata e a saúde reprodutiva. Ao mimetizar a exposição humana, os resultados constituem evidências úteis para fomentar políticas públicas sobre a gestão dos plastificantes e a contaminação humana.

Potential impact of this research

1. Thesis Title: Effects of perinatal exposure to a phthalate mixture on the dorsolateral prostate of rats: inflammatory and oxidative aspects

The present study contributes to the understanding of some mechanisms of how plasticizers can affect the prostate and reproductive health. By mimicking human exposure, the results provide useful evidence to promote public policies on the management of plasticizers and human contamination.



UNIVERSIDADE ESTADUAL PAULISTA

Câmpus de Botucatu



CERTIFICADO DE APROVAÇÃO

TÍTULO DA DISSERTAÇÃO: EFEITOS DA EXPOSIÇÃO PERINATAL A UMA MISTURA DE FTALATOS SOBRE A PRÓSTATA DORSOLATERAL DE RATOS: ASPECTOS INFLAMATÓRIOS E OXIDATIVOS

AUTOR: VINÍCIUS LUÍS ROCHA DA SILVA MARIA

ORIENTADOR: WELLERSON RODRIGO SCARANOCORIENTADORA: CRISTIANE FIGUEIREDO PINHO

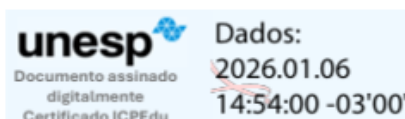
Aprovado como parte das exigências para obtenção do Título de Mestre em Biologia Geral e Aplicada, área: Biologia Celular Estrutural e Funcional pela Comissão Examinadora:

Prof. Dr. WELLERSON RODRIGO SCARANO (Participação Virtual)
Departamento de Biologia Estrutural e Funcional / UNESP / Câmpus de Botucatu - IBB

Pós-doutoranda SILVANA GISELE PEGORIN DE CAMPOS (Participação Virtual)
Departamento de Ciências Biológicas / UNESP / Câmpus de Botucatu

Prof. Dr. LEONARDO DE OLIVEIRA MENDES (Participação Virtual)
Departamento de Ciências da Saúde / Universidade do Oeste Paulista/UNOESTE

Botucatu, 06 de janeiro de 2026.



Renan Codeco da Silva

Assistente Técnico Administrativo I da Seção Técnica de Pós-Graduação

Instituto de Biociências de Botucatu

Instituto de Biociências - Câmpus de Botucatu
Rua Doutor Antonio Celso Wagner Zanin, s/nº, 18618689

<https://www.ibb.unesp.br/#/ensino/pos-graduacao/programas-stricto-sensu/pg-biologia-geral-e-aplicada/> - CNPJ: 48031918002259.

“We are a way for the cosmos to know itself”

Carl Sagan

AGRADECIMENTOS

Agradeço à minha família, minha mãe, meu irmão e meus avós maternos, por todo o carinho, amor e apoio. À minha sobrinha e à minha prima, por sempre alegrarem meus finais de semana.

Ao Prof. Dr. Sergio Pereira e à Prof. Dr. Cristiane Figueiredo Pinho, minha gratidão por toda a orientação no início e durante a minha jornada acadêmica, pelos momentos divertidos no laboratório, pelos cafês e pelas confraternizações.

Aos amigos do laboratório LADE, Ana Carolina, André, Anne, Júlia, Letícia, Liara, Livia e Maria Clara e em especial à Ana Clara (Sonic), vocês são amigos que levarei para a vida. Obrigado pelos momentos divertidos durante as rotinas no laboratório, os banquetes, os cafês e por todos os momentos descontraídos fora do laboratório.

Ao meu orientador Prof. Dr. Wellerson Rodrigo Scarano, pela oportunidade e ensinamentos, aos amigos do laboratório LabDECA, Patrick, Vanessa, Mirella, Natália, Matheus, Victória, Gabriel, Isabella, Pedro, Isabela e Marina, por todo apoio durante a realização das técnicas que eu não conhecia e por me receberem no grupo com carinho e de braços abertos.

Aos animais que foram utilizados neste trabalho.

A Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior - CAPES (processo 88887.953414/2024-00) e a Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de São Paulo - FAPESP (processo 2024/04129-2) pelo financiamento na forma de bolsa de Mestrado.

E, por fim, o meu muito obrigado a todos que, direta ou indiretamente, fizeram parte da minha formação.

Resumo

Os ftalatos constituem o principal grupo de plastificantes utilizados pela indústria atualmente, sendo caracterizados, também, como importantes poluentes ambientais. Estudos demonstram que esses compostos são capazes de atuar como desreguladores endócrinos, interferindo com a sinalização hormonal e alterando a homeostase de órgãos hormônio-dependentes, como a próstata. Dessa forma, a exposição aos plastificantes, sobretudo de maneira perinatal, programa o órgão e promove diversas alterações morfológicas e metabólicas, dentre elas o estresse oxidativo e as reações inflamatórias que aumentam a susceptibilidade do desenvolvimento de doenças mais tarde na vida. Essa relação entre a programação *in utero* e o desenvolvimento de doenças mais tarde na vida é a base da teoria DOHaD ou Origens Desenvolvimentistas da Saúde e da Doença. Nesse contexto, o presente estudo tem como objetivo avaliar os efeitos da exposição perinatal a uma mistura composta de seis ftalatos, em diferentes concentrações, sobre a estrutura prostática, bem como analisar marcadores moleculares teciduais envolvidos com os processos de inflamação e estresse oxidativo. Para isso, ratas prenhes da linhagem Sprague-Dawley receberam uma mistura de seis ftalatos, [DEHP (Bis(2-etilexil) ftalato), DEP (Dietil ftalato), DBP (Di-n-butil ftalato), DiBP (Diisobutil ftalato), BBP (Butilbenzil ftalato) e DiNP (Diisononil ftalato)], (por gavagem, do dia gestacional 10 ao dia pós-natal 21, sendo separados nos respectivos grupos Controle (C - óleo de milho), T1 (20 µg/kg/dia da mistura) e T2 (200 mg/kg/dia da mistura). No dia pós-natal 120, a prole foi eutanasiada e a próstata dorsolateral foi processada para as análises morfológicas, de expressão gênica (RT-qPCR) e de perfil oxidativo. Como resultado, observou-se que a mistura de ftalatos foi capaz de desorganizar a arquitetura glandular prostática, ocasionando o surgimento de lesões teciduais proliferativas e pré-malignas. A exposição aos plastificantes também promoveu desorganização do compartimento estromal, com aumento na deposição de fibras colágenas na matriz extracelular no grupo T2 e aumento do recrutamento e ativação de mastócitos em ambos os grupos expostos. A análise de genes relacionados ao processo inflamatório revelou que a mistura ocasionou o aumento dos genes *Ifnb1* e *Ticam1* no grupo T1, em relação ao Controle, bem como aumentou a síntese proteica de IFN-β no grupo T2. A atividade da enzima antioxidante Glutathione-S-Transferase mostrou-se elevada no grupo T2, em relação ao Controle. Dessa maneira, os resultados indicam que a exposição perinatal à referida mistura de ftalatos compromete a integridade prostática, promovendo alterações histológicas e respostas inflamatórias e oxidativas compensatórias.

PALAVRAS-CHAVE: Plastificantes, citocinas, metabolismo oxidativo, inflamação

Abstract

Phthalates constitute the main group of plasticizers currently used by industry and are also characterized as important environmental pollutants. Studies show that these compounds are capable of acting as endocrine disruptors, interfering with hormonal signaling and altering the homeostasis of hormone-dependent organs. Thus, exposure to plasticizers, especially perinatally, programs the organ and promotes various morphological and metabolic changes, including oxidative stress and inflammatory reactions that increase susceptibility to developing diseases later in life. This relationship between *in utero* programming and the development of diseases later in life is the basis of the DOHaD theory (Developmental Origins of Health and Disease). In this context, the present study aims to evaluate the effects of perinatal exposure to a mixture composed of six phthalates, at different concentrations, on the prostatic structure, as well as to analyze tissue molecular markers involved with the processes of inflammation and oxidative stress. For this purpose, Pregnant Sprague-Dawley rats received a mixture of six phthalates, [DEHP (Bis(2-ethylhexyl) phthalate), DEP (Diethyl phthalate), DBP (Di-n-butyl phthalate), DiBP (Diisobutyl phthalate), BBP (Butyl benzyl phthalate), and DiNP (Diisononyl phthalate)], (via gavage, from gestational day 10 to postnatal day 21, and were separated into the respective groups: Control (C - corn oil), T1 (20 µg/kg/day of the mixture), and T2 (200 mg/kg/day of the mixture). On postnatal day 120, the offspring were euthanized, and the dorsolateral prostate was processed for morphological, gene expression (RT-qPCR), and oxidative profile analyses. As a result, it was observed that the phthalate mixture was capable of disorganizing the prostatic glandular architecture, causing the appearance of proliferative and pre-malignant tissue lesions. Exposure to plasticizers also promoted disorganization of the stromal compartment, with an increase in the deposition of collagen fibers in the extracellular matrix in the T2 group and increased recruitment and activation of mast cells in both exposed groups. The analysis of genes related to the inflammatory process revealed that the mixture caused an increase in the *Ifnb1* and *Ticam1* genes in the T1 group, compared to the Control. The activity of the antioxidant enzyme Glutathione S-Transferase was elevated in the T2 group, compared to the Control. In this way, the results indicate that perinatal exposure to the aforementioned mixture of phthalates compromises prostatic integrity, promoting histological changes and compensatory inflammatory and oxidative responses.

KEYWORDS: Plastificants, cytokines, oxidative metabolism, inflammation

Sumário

Capítulo 1.....	10
1. Desreguladores endócrinos ambientais e plastificantes.....	10
2. Próstata: Biologia, afecções e DOHAD.....	12
3. Inflamação prostática e ftalatos.....	16
4. Justificativa.....	18
5. Objetivos.....	18
5.1. Objetivo geral.....	18
5.2. Objetivos específicos.....	19
6. Referências.....	19
Capítulo 2.....	29
1. Introdução.....	29
2. Material e métodos.....	31
2.1. Animais e protocolo experimental.....	31
2.2. Análise histopatológica.....	33
2.3. Coloração Picrosirius e quantificação de colágeno.....	33
2.4. Contagem de mastócitos.....	33
2.5. Análise do perfil oxidativo.....	34
2.5.1 Quantificação de substâncias reativas ao ácido tiobarbitúrico.....	34
2.5.2 Atividade da Superóxido Dismutase (SOD).....	34
2.5.3 Atividade da Catalase.....	34
2.5.4 Atividade da Glutathione S-transferase (GST).....	35
2.5.5 Avaliação da concentração de glutathione reduzida (GSH).....	35
2.6. Análise molecular – RT-qPCR.....	35
2.7. Imuno-Histoquímica.....	36
2.8. Análise estatística.....	36
3. Resultados.....	37
3.1. Análise Histopatológica da próstata dorsolateral.....	37
3.2. Quantificação de Colágeno.....	40
3.3. Contagem de mastócitos.....	40
3.4. Marcadores pró e anti-inflamatórios - PCR.....	41
3.6. Análise do Estresse Oxidativo.....	44
4. Discussão.....	45
6. Conclusão.....	49
7. Referências.....	50

Capítulo 1

1. Desreguladores endócrinos ambientais e plastificantes

Os processos de urbanização, expansão agrícola e industrialização observados nas últimas décadas têm se pautado grandemente na utilização de produtos químicos sintéticos. Estimativas atuais apontam que mais de 350 mil compostos sintéticos já foram registrados, dos quais grande parte mantém sua identidade confidencial ou descrita de maneira ambígua (Wang *et al.*, 2020). Apesar dos aparentes benefícios trazidos pelo emprego de tais compostos, muitos estudos têm evidenciado os aspectos negativos do seu uso descontrolado, contribuindo para o desenvolvimento de inúmeras alterações metabólicas e doenças nos organismos vivos expostos, dentre eles, o ser humano (Fan *et al.*, 2023; Trasande; Sargis, 2023).

Grande parte dos compostos químicos provenientes da industrialização e lançados no meio ambiente são classificados como Desreguladores Endócrinos (DEs), apresentando efeitos sobre a síntese, secreção, transporte e ação dos hormônios endógenos (Luccio-camelo; Prins, 2011; Sánchez de Badajoz, 2017). Os DEs exercem seus efeitos através de diversos mecanismos, modulando respostas biológicas, como a proliferação celular, a diferenciação, a sobrevivência, a inflamação e o estresse oxidativo, o que desregula a homeostase do organismo, afetando o metabolismo, o comportamento, o sistema imune e a saúde reprodutiva (Yeung *et al.*, 2011; Bertram *et al.*, 2022).

Dentre as substâncias mais utilizadas atualmente estão os compostos plásticos, que começaram a ser produzidos em larga escala após a Segunda Guerra Mundial, alcançando cinco milhões de toneladas em 1950. Seu preço e versatilidade foram essenciais para o grande sucesso e produção acentuadamente aumentada desde então (Geyer *et al.*, 2017). Para atender às diferentes necessidades de sua utilização, os plásticos são misturados com substâncias conhecidas como plastificantes, as quais aumentam a versatilidade dos polímeros plásticos, contribuindo para sua maleabilidade, flexibilidade e durabilidade (Bu *et al.*, 2020).

Os ftalatos ou ésteres de ácido ftálico se destacam como os plastificantes mais utilizados mundialmente (Rodríguez-Bernaldo-de-Quirós *et al.*, 2019). Tais compostos são classificados como DEs e estão presentes na composição de diversos produtos, como

dispositivos médicos, ferramentas, brinquedos, embalagens e componentes automobilísticos. Alguns ftalatos são acrescentados ao cloreto de polivinila (PVC), outros são usados como solventes ou fixadores em adesivos, fragrâncias, tintas e produtos de cuidado pessoal (Bu *et al.*, 2020; Wang; Qian, 2021). Dessa forma, de 2007 a 2017, a produção global de ftalatos aumentou drasticamente, passando de 2,7 milhões de toneladas para 6 milhões por ano, sendo amplamente utilizados em países emergentes, como o Brasil (Bu *et al.*, 2020).

A estrutura dos ftalatos varia dependendo do número de cadeias laterais (Figura 1). Sendo divididos em dois principais grupos, com base em seu peso molecular: Ftalatos de cadeia longa ou alto peso molecular - DEHP (di (2-etilhexil) ftalato), DiNP (Diisononil ftalato), DiDP (Diisodecil ftalato), DnOP (Di-n-octil ftalato), DPhP (Dipropil heptil ftalato) - e ftalatos de cadeia curta ou baixo peso molecular - DMP (dimetil ftalato), DEP (Dietil ftalato), BBzP (Butilbenzil ftalato), DnBP (di n butil ftalato) e DiBP (Diisobutil ftalato) (Benjamin *et al.*, 2015).

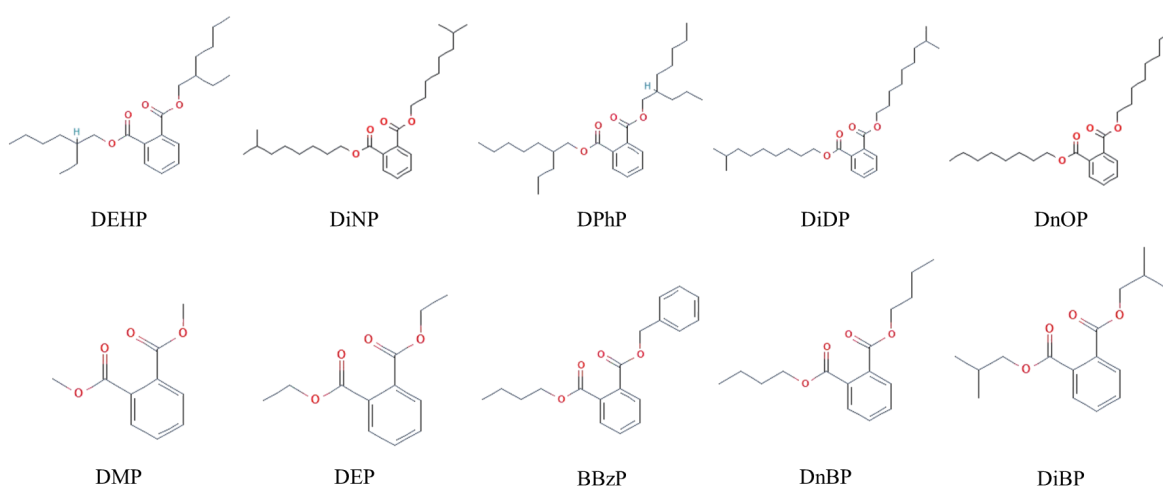


Figura 1: Representação da estrutura química de alguns ftalatos. Estruturas químicas individuais obtidas de National Center For Biotechnology Information (2024).

Como os ftalatos não se ligam covalentemente ao produto final, realizando ligações químicas fracas como ligações de hidrogênio e de Van der Waals (Figura 2), eles tendem a serem facilmente liberados no meio ambiente através da migração, abrasão ou lixiviação (Zhang *et al.*, 2021). O estudo de Souza *et al.* (2022) apontou uma taxa de migração de 0,26 µg/min de DEHP a partir de brinquedos infantis, evidenciando a facilidade com que essas substâncias podem se desprender dos materiais plásticos. Essa fácil liberação, somada ao descarte frequente e inadequado dos produtos plásticos, vem causando o acúmulo dessas substâncias em diferentes ambientes (Souza *et al.*, 2022). A presença de ftalatos já foi

detectada no ar e poeira (Kashyap; Agarwal., 2018), na urina humana (Enke *et al.*, 2013; Rocha *et al.*, 2017), na saliva (Silva *et al.*, 2005), no líquido amniótico (Katsikantami *et al.*, 2020) e no leite materno (Kim *et al.*, 2015; Hung *et al.*, 2021). Além disso, eles podem ser absorvidos por via dérmica, inalatória e oral, a qual constitui a principal rota de exposição (Giovanoulis *et al.*, 2018).

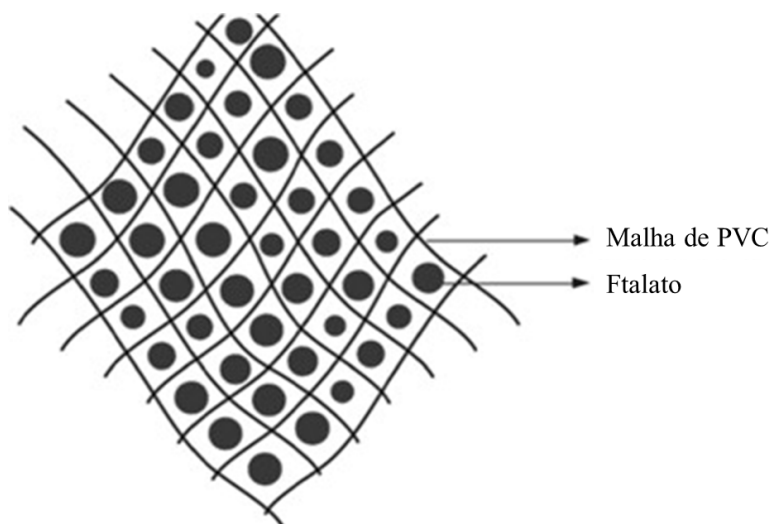


Figura 2: Representação da estrutura do PVC com os ftalatos. Adaptado de Benjamin *et al.*, 2015

Estudos recentes demonstram que os ftalatos apresentam atividade antiandrogênica e antiestrogênica e por isso, modulam importantes receptores celulares, alterando a expressão de reguladores do crescimento das gônadas, esteroidogênese, desregulação do transcriptoma prostático e aumento da suscetibilidade a lesões inflamatórias e pré-neoplásicas (Hannon; Flaws, 2015; Repouskou *et al.*, 2019; Scarano *et al.*, 2019; Pallotti *et al.*, 2020). Seus efeitos nocivos demandam atenção, sobretudo durante o período embrionário, caracterizado pela alta plasticidade celular, e em órgãos mais sensíveis a alterações hormonais, como a próstata.

2. Próstata: Biologia, afecções e DOHAD

A próstata é uma importante glândula exócrina constituinte do sistema genital masculino, estando presente exclusivamente em mamíferos (McNeal, 1988). Tal órgão é responsável pela síntese e secreção do fluido prostático, componente do sêmen rico em proteínas, ácido cítrico, zinco, cálcio e enzimas como PSA (antígeno específico prostático) e PAP (fosfatase ácida prostática), que contribuem para a liquefação seminal, a viabilidade e a motilidade dos espermatozoides (Hall, 2020).

A próstata apresenta arquitetura glandular composta por ácinos formados por três

6. Referências

- ALEXANDER, R. B. *et al.* Elevated levels of proinflammatory cytokines in the semen of patients with chronic prostatitis/chronic pelvic pain syndrome. *Urology*, v. 52, n. 5, p. 744–749, nov. 1998.
- AQUINO, A. M. *et al.* 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**, v. 341, p. 140020, nov. 2023.
- ASLAM, H. *et al.* Spectrum of prostatic lesions. **International Archives of Medicine**, v. 6, n. 1, p. 36, 2013.
- BARKER, D. J. P. Intrauterine programming of adult disease. **Molecular Medicine Today**, v. 1, n. 9, p. 418–423, dez. 1995.
- BARKER, D. J. The fetal and infant origins of adult disease. **BMJ**, v. 301, n. 6761, p. 1111–1111, 17 nov. 1990.
- BEGHDADI, W. Mast cells as cellular sensors in inflammation and immunity. **Frontiers in Immunology**, v. 2, 2011.
- BENJAMIN, S. *et al.* A monograph on the remediation of hazardous phthalates. **Journal of**

Hazardous Materials, v. 298, p. 58–72, nov. 2015.

BERTRAM, M. G. *et al.* Endocrine-disrupting chemicals. **Current Biology**, v. 32, n. 13, p. R727–R730, jul. 2022.

BRESER, M. L. *et al.* Immunological Mechanisms Underlying Chronic Pelvic Pain and Prostate Inflammation in Chronic Pelvic Pain Syndrome. **Frontiers in Immunology**, v. 8, 31 jul. 2017.

BU, S. *et al.* Analysis of global commonly-used phthalates and non-dietary exposure assessment in indoor environment. **Building and Environment**, v. 177, p. 106853, jun. 2020.

CAMARGO, A. CL. *et al.* Deregulation of ABCG1 early in life contributes to prostate carcinogenesis in maternally malnourished offspring rats. **Molecular and Cellular Endocrinology**, v. 580, p. 112102, jan. 2024.

CANNARELLA R, *et al.* Endocrinology of the Aging Prostate: Current Concepts. **Frontiers in Endocrinology**: 12554078, 2021.

CAVALCA, A. M. B. *et al.* Effects of a phthalate metabolite mixture on both normal and tumoral human prostate cells. **Environmental Toxicology**, v. 37, n. 10, p. 2566–2578, 21 jul. 2022.

COHEN, R. J. *et al.* Central Zone Carcinoma of the Prostate Gland: A Distinct Tumor Type With Poor Prognostic Features. **Journal of Urology**, v. 179, n. 5, p. 1762–1767, maio 2008.

CUNHA, G. R. *et al.* The Endocrinology and Developmental Biology of the Prostate. **Endocrine Reviews**, v. 8, n. 3, p. 338–362, ago. 1987b.

DAI, X.-Y. *et al.* Role of Toll-like Receptor/MyD88 Signaling in Lycopene Alleviated Di-2-ethylhexyl Phthalate (DEHP)-Induced Inflammatory Response. **Journal of Agricultural and Food Chemistry**, v. 70, n. 32, p. 10022–10030, 2 ago. 2022.

DE MARZO, A. M. *et al.* Inflammation in prostate carcinogenesis. **Nature Reviews Cancer**, v. 7, n. 4, p. 256–269, abr. 2007.

ENKE, U. *et al.* Phthalate exposure in pregnant women and newborns – The urinary metabolite excretion pattern differs distinctly. **International Journal of Hygiene and**

Environmental Health, v. 216, n. 6, p. 735–742, nov. 2013.

FAN, Y. *et al.* Association of Endocrine-Disrupting Chemicals with All-Cause and Cause-Specific Mortality in the U.S.: A Prospective Cohort Study. **Environmental Science & Technology**, v. 57, n. 7, p. 2877–2886, 2 fev. 2023.

FENG, Q.; HE, B. Androgen Receptor Signaling in the Development of Castration-Resistant Prostate Cancer. **Frontiers in Oncology**, v. 9, 4 set. 2019.

FONTELLES, C. C. *et al.* Paternal overweight is associated with increased breast cancer risk in daughters in a mouse model. **Scientific Reports**, v. 6, n. 1, 24 jun. 2016.

GE, X.-R. *et al.* Phthalate drives splenic inflammatory response via activating HSP60/TLR4/NLRP3 signaling axis-dependent pyroptosis. **Environmental Pollution**, v. 346, p. 123610, abr. 2024.

GEYER, R.; JAMBECK, J. R.; LAW, K. L. Production, use, and fate of all plastics ever made. **Science Advances**, v. 3, n. 7, 7 jul. 2017.

GILMORE, T. D. Multiple Myeloma: Lusting for NF- κ B. **Cancer Cell**, v. 12, n. 2, p. 95–97, ago. 2007.

GIOVANOULIS, G. *et al.* Multi-pathway human exposure assessment of phthalate esters and DINCH. **Environment International**, v. 112, p. 115–126, mar. 2018.

GUPTA, S. C. *et al.* Regulation of survival, proliferation, invasion, angiogenesis, and metastasis of tumor cells through modulation of inflammatory pathways by nutraceuticals. **Cancer and Metastasis Reviews**, v. 29, n. 3, p. 405–434, 25 ago. 2010.

GUREL, B. *et al.* Chronic Inflammation in Benign Prostate Tissue Is Associated with High-Grade Prostate Cancer in the Placebo Arm of the Prostate Cancer Prevention Trial. **Cancer Epidemiology, Biomarkers & Prevention**, v. 23, n. 5, p. 847–856, 1 maio 2014.

HALL, J. E. **Guyton and Hall Textbook of Medical Physiology**. [s.l.] Elsevier, 2020.

HANAHAHAN, D.; WEINBERG, R. A. Hallmarks of Cancer: The Next Generation. **Cell**, v. 144, n. 5, p. 646–674, mar. 2011.

HANNON, P. R.; FLAWS, J. A. The Effects of Phthalates on the Ovary. **Frontiers in Endocrinology**, v. 6, 2 fev. 2015.

HAYASHI, N. *et al.* Morphological and Functional Heterogeneity in the Rat Prostatic Gland1. **Biology of Reproduction**, v. 45, n. 2, p. 308–321, 1 ago. 1991.

HAYWARD, S. W.; CUNHA, G. R.; DAHIYA, R. Normal Development and Carcinogenesis of the Prostate. **Annals of the New York Academy of Sciences**, v. 784, n. 1, p. 50–62, abr. 1996.

HE, W. W.; KUMAR, M. V.; TINDALL, D. J. A frame-shift mutation in the androgen receptor gene causes complete androgen insensitivity in the testicularfeminized mouse. **Nucleic Acids Research**, v. 19, n. 9, p. 2373–2378, 1991.

HLISNÍKOVÁ, H. *et al.* Effects and Mechanisms of Phthalates' Action on Reproductive Processes and Reproductive Health: A Literature Review. **International Journal of Environmental Research and Public Health**, v. 17, n. 18, p. 6811, 18 set. 2020.

HU, C. *et al.* The role of inflammatory cytokines and mapk signaling in chronic prostatitis/chronic pelvic pain syndrome with related mental health disorders. **Journal of Urology**, v. 195, n. 4S, abr. 2016.

HUANG, F. W. *et al.* Club-like cells in proliferative inflammatory atrophy of the prostate. **The Journal of Pathology**, v. 261, n. 1, p. 85–95, 7 ago. 2023.

HUNG, S.-C. *et al.* Phthalate Exposure Pattern in Breast Milk within a Six-Month Postpartum Time in Southern Taiwan. **International Journal of Environmental Research and Public Health**, v. 18, n. 11, p. 5726, 26 maio 2021.

ITTMANN, M. Anatomy and Histology of the Human and Murine Prostate. **Cold Spring Harbor Perspectives in Medicine**, v. 8, n. 5, p. a030346, 16 out. 2017.

JUNG, G. *et al.* The association between prostatitis and risk of prostate cancer: a National Health Insurance Database study. **World Journal of Urology**, v. 40, n. 11, p. 2781–2787, 6 out. 2022.

KASHYAP, D.; AGARWAL, T. Concentration and factors affecting the distribution of phthalates in the air and dust: A global scenario. **Science of The Total Environment**, v. 635,

p. 817–827, set. 2018.

KATSIKANTAMI, I. *et al.* Phthalate metabolites concentrations in amniotic fluid and maternal urine: Cumulative exposure and risk assessment. **Toxicology Reports**, v. 7, p. 529–538, 2020.

KEITH, I. M. *et al.* Cell relationship in a wistar rat model of spontaneous prostatitis. **The Journal of Urology**, p. 323–328, jul. 2001.

KHALIFA, M. *et al.* Dose-dependent toxic effects of di-(2-ethylhexyl) phthalate in male rats: Focus on behavioral alterations and inducing TLR4/NF- κ B signaling pathway. **Toxicology and Applied Pharmacology**, v. 468, p. 116515, jun. 2023.

KIM, S. *et al.* Concentrations of phthalate metabolites in breast milk in Korea: Estimating exposure to phthalates and potential risks among breast-fed infants. **Science of The Total Environment**, v. 508, p. 13–19, mar. 2015.

KRYSTEL-WHITTEMORE, M.; DILEEPAN, K. N.; WOOD, J. G. Mast Cell: A Multi-Functional Master Cell. **Frontiers in Immunology**, v. 6, 6 jan. 2016.

LAFRONT C, *et al.* The estrogen signaling pathway reprograms prostate cancer cell metabolism and supports proliferation and disease progression. *J Clin Invest*, v. 134 n. 11, :e170809, 2024.

LIN, D. *et al.* Targeting Ferroptosis Attenuates Inflammation, Fibrosis, and Mast Cell Activation in Chronic Prostatitis. **Journal of Immunology Research**, v. 2022, p. 1–12, 17 jun. 2022.

LIU, Z. *et al.* The associations between endocrine disrupting chemicals and markers of inflammation and immune responses: A systematic review and meta-analysis. **Ecotoxicology and Environmental Safety**, v. 234, p. 113382, abr. 2022.

LUCCIO-CAMELO, D. C.; PRINS, G. S. Disruption of androgen receptor signaling in males by environmental chemicals. **The Journal of Steroid Biochemistry and Molecular Biology**, v. 127, n. 1–2, p. 74–82, out. 2011.

MARKER, P. C. *et al.* Hormonal, cellular, and molecular control of prostatic development. **Developmental Biology**, v. 253, n. 2, p. 165–174, jan. 2003.

MCNEAL, J. E. Normal Histology of the Prostate. **The American Journal of Surgical Pathology**, v. 12, n. 8, p. 619–633, ago. 1988.

MOROVÁ, M. *et al.* A Mixture of Diethylhexyl, Diisononyl and Dibutyl Phthalate Decreased Anogenital Distance, Postnatal Testosterone Levels, and Changed Social Behavior in Wistar Rats. **Physiological Research**, p. S489–S498, 22 jan. 2021.

NATIONAL CENTER FOR BIOTECHNOLOGY INFORMATION (NCBI). PubChem. Bethesda, MD, 2024. Disponível em: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/>.

OLIVEIRA SOUZA, J. M. *et al.* Levels of Phthalates and Bisphenol in Toys from Brazilian Markets: Migration Rate into Children's Saliva and Daily Exposure. **SSRN Electronic Journal**, 2022.

OLIVEIRA, D. S. M. *et al.* The mouse prostate: a basic anatomical and histological guideline. **Bosnian Journal of Basic Medical Sciences**, 10 fev. 2016.

ORHAN, I. *et al.* Seminal plasma cytokine levels in the diagnosis of chronic pelvic pain syndrome. **International Journal of Urology**, v. 8, n. 9, p. 495–499, set. 2001.

PALLOTTI, F. *et al.* Mechanisms of Testicular Disruption from Exposure to Bisphenol A and Phthalates. **Journal of Clinical Medicine**, v. 9, n. 2, p. 471, 8 fev. 2020.

PATTABIRAMAN, G. *et al.* Mast cell function in prostate inflammation, fibrosis, and smooth muscle cell dysfunction. **American Journal of Physiology-Renal Physiology**, v. 321, n. 4, p. F466–F479, 1 out. 2021.

PEIXOTO, A. R. *et al.* 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**, v. 31, n. 10, p. 1185–1195, 2 mar. 2015.

PERERA, F.; HERBSTMAN, J. Prenatal environmental exposures, epigenetics, and disease. **Reproductive Toxicology**, v. 31, n. 3, p. 363–373, abr. 2011.

PORTELA, L. *et al.* Early-life origin of prostate cancer through deregulation of miR-206 networks in maternally malnourished offspring rats. [s.l.] **Springer Science and Business Media LLC**, 18 abr. 2022.

PRINS G. S.; KORACH K. S. The role of estrogens and estrogen receptors in normal prostate growth and disease. *Steroids*. v. 73 n.3, p. 233-44, 2008.

PRINS, G. S.; PUTZ, O. Molecular signaling pathways that regulate prostate gland development. **Differentiation**, v. 76, n. 6, p. 641–659, jul. 2008.

REPOUSKOU, A. *et al.* Gestational exposure to an epidemiologically defined mixture of phthalates leads to gonadal dysfunction in mouse offspring of both sexes. **Scientific Reports**, v. 9, n. 1, 23 abr. 2019.

RISBRIDGER, G. P.; ELLEM, S. J.; MCPHERSON, S. J. Estrogen action on the prostate gland: a critical mix of endocrine and paracrine signaling. **Journal of Molecular Endocrinology**, v. 39, n. 3, p. 183–188, set. 2007.

ROCHA, B. A. *et al.* Urinary concentrations of 25 phthalate metabolites in Brazilian children and their association with oxidative DNA damage. **Science of The Total Environment**, v. 586, p. 152–162, maio 2017.

ROY-BURMAN, P. *et al.* Genetically defined mouse models that mimic natural aspects of human prostate cancer development. **Endocrine-related cancer**, v. 11, n. 2, p. 225–254, jun. 2004.

RYBAK, A. P.; BRISTOW, R. G.; KAPOOR, A. Prostate cancer stem cells: deciphering the origins and pathways involved in prostate tumorigenesis and aggression. **Oncotarget**, v. 6, n. 4, p. 1900–1919, 10 dez. 2014.

SÁNCHEZ DE BADAJOZ, E.; LAGE-SÁNCHEZ, J. M.; SÁNCHEZ-GALLEGOS, P. Endocrine disruptors and prostate cancer. *Disruptores endocrinos y cáncer de próstata*. **Archivos Espanoles de Urologia**, Espanha, v. 70, n. 3, p. 331-335, 2017.

SANTANA DA CRUZ, R. *et al.* Abstract A03: Preconception paternal DDT exposure and programming of metabolic dysfunction and breast cancer in offspring. **Cancer Prevention Research**, v. 13, n. 7_Supplement, p. A03–A03, 1 jul. 2020.

SANTOS, S. A. A. *et al.* miR-18a-5p Is Involved in the Developmental Origin of Prostate Cancer in Maternally Malnourished Offspring Rats: A DOHaD Approach. **International Journal of Molecular Sciences**, v. 23, n. 23, p. 14855, 28 nov. 2022.

SCARANO, W. R. *et al.* Exposure to an Environmentally Relevant Phthalate Mixture During Prostate Development Induces MicroRNA Upregulation and Transcriptome Modulation in Rats. **Toxicological Sciences**, v. 171, n. 1, p. 84–97, 14 jun. 2019.

SCARANO, W. R. *et al.* 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**, v. 262, n. 3, p. 215–223, ago. 2009.

SHARMA, U. *et al.* The heat of the battle: inflammation's role in prostate cancer development and inflammation-targeted therapies. **Discover Oncology**, v. 16, n. 1, 1 fev. 2025.

SILVA, M. J. *et al.* Detection of phthalate metabolites in human saliva. **Archives of Toxicology**, v. 79, n. 11, p. 647–652, 2 jul. 2005.

SINGH, S.; LI, S. S.-L. Bisphenol A and phthalates exhibit similar toxicogenomics and health effects. **Gene**, v. 494, n. 1, p. 85–91, fev. 2012

SINGH, S.; LI, S. S.-L. Epigenetic Effects of Environmental Chemicals Bisphenol A and Phthalates. **International Journal of Molecular Sciences**, v. 13, n. 8, p. 10143–10153, 15 ago. 2012.

STERMER, A. R. *et al.* Mono-(2-ethylhexyl) phthalate-induced Sertoli cell injury stimulates the production of pro-inflammatory cytokines in Fischer 344 rats. **Reproductive Toxicology**, v. 69, p. 150–158, abr. 2017.

SUGIMURA, Y.; CUNHA, G. R.; DONJACOUR, A. A. Morphogenesis of Ductal Networks in the Mouse Prostate1. **Biology of Reproduction**, v. 34, n. 5, p. 961–971, 1 jun. 1986.

SUNG, H. *et al.* Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. **CA: A Cancer Journal for Clinicians**, v. 71, n. 3, p. 209–249, 4 fev. 2021.

THOMAS, S.; RICKE, W. A.; LI, L. Toxicoproteomics of Mono(2-ethylhexyl) phthalate and Perfluorooctanesulfonic Acid in Models of Prostatic Diseases. **Chemical Research in Toxicology**, v. 36, n. 2, p. 251–259, 7 fev. 2023.

TIAN, W. *et al.* Monomethyl Phthalate Causes Early Embryo Development Delay, Apoptosis, and Energy Metabolism Disruptions Through Inducing Redox Imbalance. **Reproductive**

Sciences, v. 31, n. 1, p. 139–149, 25 ago. 2023.

TIMMS, B. G. Prostate development: a historical perspective. **Differentiation**, v. 76, n. 6, p. 565–577, jul. 2008.

TOIVANEN, R.; SHEN, M. M. Prostate organogenesis: tissue induction, hormonal regulation and cell type specification. **Development**, v. 144, n. 8, p. 1382–1398, 15 abr. 2017.

TRASANDE, L.; SARGIS, R. M. Endocrine-disrupting chemicals: Mainstream recognition of health effects and implications for the practicing internist. **Journal of Internal Medicine**, v. 295, n. 2, p. 259–274, 30 nov. 2023.

VAN 'T ERVE, T. J. *et al.* Phthalates and Phthalate Alternatives Have Diverse Associations with Oxidative Stress and Inflammation in Pregnant Women. **Environmental Science & Technology**, v. 53, n. 6, p. 3258–3267, 22 fev. 2019.

WAGENLEHNER, F *et al.* Prostatitis and andrological implications. **Minerva urologica e nefrologica = The Italian journal of urology and nephrology**, v. 65, n. 2, p.117-23, 2013.

WANG, W. *et al.* Di (2-ethylhexyl) phthalate inhibits growth of mouse ovarian antral follicles through an oxidative stress pathway. **Toxicology and Applied Pharmacology**, v. 258, n. 2, p. 288–295, jan. 2012.

WANG, Z. *et al.* Toward a Global Understanding of Chemical Pollution: A First Comprehensive Analysis of National and Regional Chemical Inventories. **Environmental Science & Technology**, v. 54, n. 5, p. 2575–2584, 22 jan. 2020.

WOENCKHAUS, J.; FENIC, I. Proliferative inflammatory atrophy: a background lesion of prostate cancer? **Andrologia**, v. 40, n. 2, p. 134–137, abr. 2008.

WOODHAM, C.; BIRCH, L.; PRINS, G. S. Neonatal Estrogen Down-Regulates Prostatic Androgen Receptor through a Proteasome-Mediated Protein Degradation Pathway. **Endocrinology**, v. 144, n. 11, p. 4841–4850, 1 nov. 2003.

WU, H.; MA, K.; NA, X. Rosmarinic acid alleviates di-2-ethylhexyl phthalate (DEHP)-induced thyroid dysfunction via multiple inflammasomes activation. **The Journal of Toxicological Sciences**, v. 45, n. 7, p. 373–390, 2020.

XING, F. *et al.* The Relationship of Redox With Hallmarks of Cancer: The Importance of

Homeostasis and Context. **Frontiers in Oncology**, v. 12, 22 abr. 2022.

YEUNG, B. H. Y. *et al.* Endocrine disrupting chemicals. **Spermatogenesis**, v. 1, n. 3, p. 231–239, jul. 2011.

ZHANG, Y.-J. *et al.* Phthalate metabolites: Characterization, toxicities, global distribution, and exposure assessment. **Environmental Pollution**, v. 291, p. 118106, dez. 2021.

ZHAO, H. *et al.* Inflammation and tumor progression: signaling pathways and targeted intervention. **Signal Transduction and Targeted Therapy**, v. 6, n. 1, 12 jul. 2021.

ZHOU, C.; GAO, L.; FLAWS, J. A. Exposure to an Environmentally Relevant Phthalate Mixture Causes Transgenerational Effects on Female Reproduction in Mice. **Endocrinology**, v. 158, n. 6, p. 1739–1754, 22 mar. 2017.

ZHU, M. *et al.* Phthalates promote prostate cancer cell proliferation through activation of ERK5 and p38. **Environmental Toxicology and Pharmacology**, v. 63, p. 29–33, out. 2018.