



unesp

UNIVERSIDADE ESTADUAL PAULISTA
“JÚLIO DE MESQUITA FILHO”
Campus de Botucatu



UNIVERSIDADE ESTADUAL PAULISTA

“Júlio de Mesquita Filho”

INSTITUTO DE BIOCÊNCIAS DE BOTUCATU

EFEITOS INTERGERACIONAIS DA SACARINA SÓDICA NA PRÓSTATA DE RATOS ADULTOS

ANA CLARA PACHECO DE SANTANA

**BOTUCATU – SP
2026**



unesp

UNIVERSIDADE ESTADUAL PAULISTA
"JÚLIO DE MESQUITA FILHO"
Campus de Botucatu



UNIVERSIDADE ESTADUAL PAULISTA

"Júlio de Mesquita Filho"

INSTITUTO DE BIOCÊNCIAS DE BOTUCATU

EFEITOS INTERGERACIONAIS DA SACARINA SÓDICA NA PRÓSTATA DE RATOS ADULTOS

ANA CLARA PACHECO DE SANTANA

Dissertação apresentada ao Instituto de Biociências,
Campus de Botucatu, UNESP, para obtenção do
título de Mestre pelo Programa de Pós-Graduação
em Biologia Geral e Aplicada, Área de concentração
Biologia Celular, Estrutural e Funcional.

Orientadora: Patricia Fernanda Felipe Pinheiro
Coorientador: Sergio Pereira

BOTUCATU – SP
2026

Ficha catalográfica

S232e

Santana, Ana Clara Pacheco de

EFEITOS INTERGERACIONAIS DA SACARINA SÓDICA NA PRÓSTATA DE RATOS ADULTOS / Ana Clara Pacheco de Santana. -- Botucatu, 2026

74 p.

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

Orientadora: PATRICIA FERNANDA FELIPE PINHEIRO

Coorientador: SERGIO PEREIRA

1. Próstata. 2. Adoçante. 3. Sacarina sódica. 4. DOHaD. 5. Inflamação. I. Título.

Impacto Potencial desta pesquisa

1. Título da Tese: Efeitos Intergeracionais da Sacarina Sódica na Próstata de Ratos Adultos

Este trabalho possui relevante impacto científico, pois preenche uma lacuna na literatura ao abordar os possíveis efeitos da sacarina sódica sobre a próstata, um tema ainda pouco explorado. Além disso, contribui para o fortalecimento do conceito DOHaD (Origens Desenvolvimentistas da Saúde e das Doenças), ampliando as evidências que sustentam que o ambiente experimentado durante o período perinatal pode levar à programação de tecidos, resultando em uma boa qualidade de vida do indivíduo ou aumentando o risco de desenvolvimento de doenças na vida adulta. Esse estudo pode dar base para regulamentação e rotulagem de alimentos que contenham sacarina sódica em sua composição, além de conscientizar a população, em especial, gestantes e lactantes sobre o uso indiscriminado de adoçantes.

Potential impact of this research

1. Thesis Title: Intergenerational Effects of Sodium Saccharin on the Prostate of Adult Rats

This study has significant scientific impact, as it fills a gap in the literature by addressing the potential effects of sodium saccharin on the prostate, an area that remains little explored. Furthermore, it contributes to strengthening the DOHaD (Developmental Origins of Health and Disease) concept, expanding the evidence that supports the idea that the environment experienced during the perinatal period can program tissues, resulting either in good health and quality of life or in an increased risk of developing diseases in adulthood. This research may provide a basis for the regulation and labeling of foods containing sodium saccharin, as well as raise public awareness, especially among pregnant and breastfeeding women about the indiscriminate use of sweeteners.

CERTIFICADO DE APROVAÇÃO

TÍTULO DA DISSERTAÇÃO: Efeitos Intergeracionais da Sacarina Sódica na Próstata de Ratos Adultos

AUTORA: ANA CLARA PACHECO DE SANTANA

ORIENTADORA: PATRICIA FERNANDA FELIPE PINHEIRO COORIENTADOR: SERGIO PEREIRA

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

Profa. Dra. PATRICIA FERNANDA FELIPE PINHEIRO (Participação Presencial)
Departamento de Biologia Estrutural e Funcional / UNESP / Câmpus de Botucatu - IBB

Pós-Doutoranda ALANA REZENDE GODOI REBESCHINI (Participação Presencial)
Biologia Estrutural e Funcional - Setor de Anatomia / Instituto de Biociências de Botucatu - Unesp

Prof. Dr. LEONARDO DE OLIVEIRA MENDES (Participação Virtual)
Programa de Pós-Graduação em Ciência Animal / UNOESTE

Botucatu, 19 de fevereiro 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.

Agradecimentos

Agradeço, primeiramente, à minha família, em especial aos meus pais, Junior e Luciana, e aos meus irmãos, Thiago, Pedro e Alice, que sempre estiveram ao meu lado, jamais deixaram de acreditar em mim e me ofereceram todo o apoio, carinho e colo nos momentos em que mais precisei.

Ao meu namorado, Victor, que esteve comigo durante todo esse caminho, segurando minha mão, me dando forças e me incentivando a seguir adiante.

Ao Prof. Dr. Sergio Pereira, por ter me apresentado e incentivado a trilhar o caminho científico, pelos conselhos, pela ajuda constante, pelo apoio nos momentos de dificuldade e, sobretudo, pela confiança em mim depositada.

À Profa. Dra. Cristiane Figueiredo Pinho, que além de professora, se tornou uma grande amiga. Obrigada pelos ensinamentos, pelos puxões de orelha quando necessários, mas também pelos abraços e pelo acolhimento nos momentos em que mais precisei.

Aos integrantes do LADE, em especial aos atuais membros Ana Carolina (Café), André, Anne, Julia, Letícia, Liara, Lívia e Maria Clara, e também àqueles que já não fazem mais parte do laboratório, Laura e Eleonora, mas que ainda fazem muita falta em nossos cafés e comemorações. Meu muito obrigada pelas manhãs de rotina, por toda a ajuda, parceria e convivência diária. São pessoas que levarei para a vida.

Um agradecimento especial ao Vinicius, que me acompanhou desde o primeiro dia da graduação até o último dia do mestrado. Foi muito especial dividir toda essa trajetória com você.

À Profa. Dra. Patrícia Fernanda Felipe Pinheiro, por ter me recebido de braços abertos como aluna e por me conceder essa oportunidade tão grandiosa. Muito obrigada pela confiança.

Ao Laboratório de Biologia Reprodutiva (LBR), pelo apoio e colaboração no desenvolvimento deste trabalho. Em especial, à Sarah Cordeiro Yamashita e à Pós-Doutoranda Alana Rezende Godoi Rabeschini, pela ajuda e disponibilidade ao longo do processo.

A Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (CAPES), pelo auxílio financeiro concedido na forma de bolsa de mestrado.

Por fim, meu sincero agradecimento a todos que, direta ou indiretamente, contribuíram para a minha formação acadêmica e pessoal.

Resumo

A sacarina sódica é um adoçante artificial sem calorias presente na composição de alimentos, bebidas, itens de higiene pessoal e farmacêuticos. Apesar de seu alto índice de consumo mundial, a Organização Mundial da Saúde (OMS) emitiu orientações desencorajando o consumo de adoçantes por pessoas saudáveis. Estudos recentes têm apontado a relação entre o consumo de sacarina e o aumento da incidência de doenças metabólicas, distúrbios urogenitais, incluindo o câncer. No entanto, há necessidade de estudos mais aprofundados acerca da sua segurança a longo prazo para a saúde prostática, principalmente visando os potenciais efeitos da exposição durante a gravidez e a amamentação, que compreende a janela crítica de suscetibilidade, no qual a próstata ainda está em desenvolvimento. Sabendo que problemas no desenvolvimento fetal podem ter repercussão na saúde do adulto, este trabalho tem como objetivo investigar os efeitos intergeracionais da exposição gestacional e lactacional à sacarina sódica sobre a estrutura prostática de ratos machos adultos, com enfoque em marcadores moleculares teciduais envolvidos com o processo de inflamação e de estresse oxidativo. Ratas prenhes da linhagem Sprague-Dawley foram divididas em dois grupos: Controle (C) e Sacarina Sódica (S), tratados com água adoçada com sacarina a 0,3% durante a gestação e lactação. Após o desmame, a prole masculina F1 recebeu dieta padrão e, aos 90 dias, todos os animais foram acasalados para obtenção da geração F2. Aos 120 dias, 10 machos por grupo experimental, de cada geração (F1 e F2), totalizando 40 animais foram mortos. As próstatas foram coletadas e submetidas a análises morfológicas, histopatológicas, imunohistoquímicas, perfil oxidativo e de níveis proteicos. A análise estatística foi realizada por meio de teste t não pareado quando dados eram paramétricos, e quando eram não paramétricos utilizou-se o pós-teste de Mann-Whitney, considerando-se $p < 0,05$. A análise morfométrico-estereológica da próstata não mostrou diferença na geração F1, porém, na F2, houve redução no volume relativo luminal e aumento dos compartimentos estromal e epitelial nos animais sacarina. A análise histopatológica das gerações F1 e F2 revelou o aumento das seguintes alterações teciduais no grupo S: atipia epitelial, inflamação, atipia reativa inflamatória e hiperplasia epitelial focal. Lesões pré-malignas foram encontradas apenas no grupo S, com incidência de neoplasia intraepitelial prostática em 50% dos animais e displasia em 75%. Em relação à contagem de mastócitos, para a geração F1, houve aumento do número de células intactas, desgranuladas e totais no grupo S, em relação a C. Já, na geração F2, não foram observadas diferenças. A análise do nível proteico do Receptor de Andrógeno (AR) não mostrou diferença em F1. Na geração F2, houve diminuição de AR nos animais do grupo S. Na análise dos marcadores inflamatórios da geração F1, houve aumento na porcentagem de área marcada e da intensidade de marcação do TNF- α e do TLR4, ao mesmo tempo em que houve a diminuição da área e da intensidade de marcação do NFkB. Para geração F2, houve aumento na área e da intensidade de marcação da citocina TNF- α , e diminuição de ambas análises para o NFkB. A análise dos marcadores do sistema antioxidante (CAT, SOD e GSH) e de dano oxidativo (MDA) apresentaram níveis reduzidos quando comparados ao grupo C. Ao mesmo tempo, a análise dos animais da F2 mostraram somente redução no MDA. Adicionalmente, na geração F2, foi observado aumento no número de células positivas para PCNA nos animais do grupo S. É possível concluir que a exposição materna à sacarina interfere na saúde prostática da prole, tanto de F1 quanto de F2, estando associada ao surgimento das alterações morfológicas evidenciadas pelo desenvolvimento de lesões proliferativas, inflamatórias e alterações no perfil oxidativo do tecido.

PALAVRAS-CHAVE: Adoçantes; Inflamação; DOHaD.

Abstract

Sodium saccharin is a non-caloric artificial sweetener present in the composition of foods, beverages, personal hygiene products, and pharmaceuticals. Despite its widespread global consumption, the World Health Organization has issued guidelines discouraging the use of sweeteners by healthy individuals. Recent studies have pointed to an association between saccharin consumption and an increased incidence of metabolic diseases and urogenital disorders, including cancer. However, further in-depth studies are needed to assess its long-term safety for prostate health, particularly considering the potential effects of exposure during pregnancy and lactation critical windows of susceptibility during which the prostate is still developing. Given that disturbances during fetal development may have long-term repercussions on adult health, this study aims to investigate the intergenerational effects of gestational and lactational exposure to sodium saccharin on the prostatic structure of adult male rats, with a focus on tissue molecular markers involved in inflammation and oxidative stress. Pregnant Sprague-Dawley rats were divided into two groups: Control (C) and Sodium Saccharin (S), and treated with drinking water containing 0.3% saccharin throughout gestation and lactation. After weaning, male offspring (F1) received a standard diet and, at 90 days of age, all animals were mated to generate the F2 generation. At 120 days, 10 males per experimental group from each generation (F1 and F2), totaling 40 animals, were euthanized. Prostates were collected and subjected to morphological, histopathological, immunohistochemical, oxidative profile, and protein level analyses. Statistical analysis was performed using the unpaired t-test for parametric data, and the Mann–Whitney test for non-parametric data, with significance set at $p < 0.05$. Morphometric-stereological analysis of the prostate showed no differences in the F1 generation; however, in F2, there was a reduction in relative luminal volume and an increase in stromal and epithelial compartments in saccharin-treated animals. Histopathological analysis of both F1 and F2 generations revealed an increased incidence of the following tissue alterations in group S: epithelial atypia, inflammation, inflammatory reactive atypia, and focal epithelial hyperplasia. Pre-malignant lesions were observed exclusively in group S, with a 50% incidence of prostatic intraepithelial neoplasia and 75% incidence of dysplasia. Regarding mast cell counts, the F1 generation showed an increase in intact, degranulated, and total mast cells in group S compared to group C. In contrast, no differences were observed in the F2 generation. Analysis of androgen receptor (AR) protein levels showed no differences in F1; however, a decrease was observed in F2 animals from group S. Inflammatory marker analysis in F1 demonstrated an increase in both the percentage of marked area and staining intensity for TNF- α and TLR4, alongside a decrease in both parameters for NF- κ B. In F2, there was an increase in TNF- α expression and a decrease in NF- κ B expression. Analysis of antioxidant system markers (CAT, SOD, and GSH) and oxidative damage (MDA) showed reduced levels in F1 compared to group C. In F2 animals, only MDA levels were reduced. Additionally, in the F2 generation, an increased number of PCNA-positive cells was observed in the S group. It can be concluded that maternal exposure to saccharin interferes with the prostate health of offspring in both F1 and F2 generations, being associated with the development of morphological alterations characterized by proliferative and inflammatory lesions, as well as changes in the tissue oxidative profile.

KEYWORDS: Sweeteners; Inflammation; DOHaD.

Lista de Figuras

Figura 1 – Comparação entre a próstata humana e a de ratos, apresentando suas respectivas zonas e lobos	18
Figura 2 – Representação esquemática do delineamento experimental	37
Figura 3 – Cortes histológicos da próstata ventral dos animais controle, corados pela hematoxilina-eosina.....	44
Figura 4 – Análise estereológica para a avaliação do volume relativo dos compartimentos teciduais da próstata	44
Figura 5 – Cortes histológicos da próstata de ratos corados pela hematoxilina-eosina.....	48
Figura 6 – Multiplicidade das lesões prostáticas da geração F1.....	49
Figura 7 – Multiplicidade das lesões prostáticas da geração F2.....	50
Figura 8 – Cortes histológicos da próstata de ratos do grupo sacarina corados pela hematoxilina-eosina para a representação da Dis (B e D) e da PIN (F e H).....	51
Figura 9 – Fotomicrografia de cortes histológicos da próstata destacando os diferentes estados dos mastócitos no tecido.....	52
Figura 10 – Fotomicrografia dos cortes histológicos da próstata marcados para TNF- α da geração F1.....	53
Figura 11 – Fotomicrografia dos cortes histológicos da próstata marcados para TNF- α da geração F2.	54
Figura 12 – Fotomicrografia dos cortes histológicos da próstata marcados para NF κ B da geração F1.	55
Figura 13 – Fotomicrografia dos cortes histológicos da próstata marcados para NF κ B da geração F2.....	56
Figura 14 – Fotomicrografia dos cortes histológicos da próstata marcados para TLR4 da geração F1.	56
Figura 15 – Fotomicrografia dos cortes histológicos da próstata marcados para TLR4 da geração F2.	57
Figura 16 – Imunomarcação para a proteína PCNA na próstata	58
Figura 17 – Quantificação dos níveis de proteínas por Western blotting.....	59
Figura 18 – Marcadores do perfil oxidativo no tecido prostático das gerações F1 e F2 após exposição gestacional e lactacional materna à sacarina sódica.	60

Lista de Siglas

4-NP – 4-nonilfenol

AIF – Fator Indutor De Apoptose

AR – Receptor de Andrógeno

BPA – Bisfenol A

CAT – Catalase

CEUA – Comissão de Ética no Uso de Animais

CONCEA – Conselho Nacional de Controle de Experimentação Animal

DAB – 3,3'-Diaminobenzidina

DAMPS – Padrões Moleculares Associados a Dano (*Damage-Associated Molecular Patterns*)

DHT – Di-hidrotestosterona

DNA – Ácido desoxirribonucleico

DOHaD – Origens Desenvolvimentistas da Saúde e da Doença (*Developmental Origins of Health and Disease*)

EROs – Espécies Reativas de Oxigênio

FDA – *Food and Drug Administration*

FGF-2 – Fator de crescimento de fibroblastos 2

GHS-Px – Glutathiona Peroxidase

GSH – Glutathiona Reduzida

GSSG – Glutathiona Oxidada

HPB – Hiperplasia Prostática Benigna

IARC – Agência Internacional para Pesquisa em Câncer (*International Agency for Research on Cancer*)

IDA – Ingestão Diária Aceitável

IL-18 – Interleucina 18

IL-1 β – Interleucina 1 beta

IL-6 – Interleucina 6

iNOS – Óxido Nítrico Sintase Induzível

LNCap – Linhagem Celular de Câncer de Próstata Andrógeno-Sensível

LUF – Luteinized Unruptured Follicle

MDA – Malondialdeído

MEC – Matriz Extracelular

NADPH₂ – Nicotinamida Adenina Dinucleotídeo Fosfato Reduzido
NF-κB – Fator de Transcrição Nuclear Kappa B
NK – Células *Natural Killer*
OMS – Organização Mundial da Saúde
PAMPS – Padrões Moleculares Associados a Patógenos (*Pathogen-Associated Molecular Patterns*)
PBS – Solução Salina Tamponada com Fosfato (*Phosphate Buffered Saline*)
PCNA – Antígeno Nuclear de Proliferação Celular (*Proliferating Cell Nuclear Antigen*)
PIN – Neoplasia Intraepitelial Prostática
SOD – Superóxido Dismutase
SUG – Seio Urogenital
TBA – Ácido Tiobarbitúrico
TLR4 – Receptor do Tipo Toll 4 (*Toll-Like Receptor 4*)
TLRs – Receptores do Tipo Toll (*Toll-Like Receptors*)
TNF-α – Fator de Necrose Tumoral Alfa
VEGF – Fator de crescimento endotelial vascular
WHO – World Health Organization

Sumário

Capítulo 1.....	11
1. Introdução.....	11
1.1. Próstata e DOHaD.....	15
1.3. Justificativa.....	20
2. Objetivos.....	21
2.2. Objetivos específicos.....	21
3. Referências.....	22
Capítulo 2.....	30
1. Introdução.....	30
2. Objetivos.....	33
3. Material e métodos.....	33
3.1. Animais e protocolo experimental.....	33
3.2. Análise histológica.....	36
3.2.1 Análise estereológica.....	36
3.2.2 Análise Histopatológica.....	36
3.2.3. Contagem de mastócitos.....	37
3.3. Análises imuno-histoquímica e morfométrica.....	37
3.3.1 Determinação semiquantitativa dos marcadores inflamatórios.....	38
3.3.2 Determinação do índice proliferativo.....	38
3.4. Análise do nível protéico do AR por Western Blotting.....	39
3.5. Análise do Perfil Oxidativo no Tecido Prostático.....	39
3.5.1. Determinação da atividade da Superóxido Dismutase (SOD).....	39
3.5.2 Determinação da atividade da Glutathiona Reduzida (GSH).....	40
3.5.3 Determinação da atividade da Catalase (CAT).....	40
3.5.4 Determinação da concentração de malonaldeído (MDA).....	40
3.6. Análise estatística.....	41
4. Resultados.....	41
4.1. Análises Morfológica, Morfométrica e Estereológica.....	41
4.3. Análise Histopatológica.....	43
4.5. Contagem de Mastócitos.....	50
4.6. Análise Imuno-histoquímica de Marcadores Inflamatórios.....	51
4.7. Determinação do índice de proliferação celular.....	55
4.8. Análise dos Níveis Proteicos por Western Blotting.....	57
4.9. Análise do Perfil Oxidativo no Tecido Prostático.....	57
5. Discussão.....	59
6. Conclusão.....	64
7. Referências.....	64

Capítulo 1

1. Introdução

Substâncias utilizadas para adoçar alimentos sempre estiveram presentes na dieta humana, tendo como principal exemplo o mel, amplamente utilizado desde a Grécia antiga (BRIGHT, 1999). Com o avanço das tecnologias e das pesquisas na área de alimentos, o uso do mel foi gradualmente substituído por açúcar comum, obtido principalmente da cana-de-açúcar. Em 1897, os químicos Constantine Fahlberg e Ira Remsen sintetizaram o primeiro adoçante artificial, a sacarina sódica que, devido ao baixo custo e à escassez do açúcar durante os períodos da Primeira e Segunda Guerras Mundiais, foi incorporada à dieta popular (WEIHRAUCH; DIEHL, 2004).

Atualmente, os adoçantes podem ser classificados em calóricos, incluindo o açúcar, eritritol, sorbitol, manitol, xilitol, entre outros; e não calóricos, que são substâncias de diferentes estruturas químicas utilizadas como substitutos do açúcar em alimentos. Os adoçantes não calóricos, por sua vez, subdividem-se em: adoçantes naturais e adoçantes artificiais (KOSSIVA *et al.*, 2024). Os adoçantes naturais são aqueles produzidos a partir do extrato de plantas. Dentre eles, o mais conhecido é a estévia, a qual é extraída de uma planta sul-americana, *Stevia rebaudiana*. Outros extratos de plantas também são utilizados como adoçantes naturais não calóricos, como os extratos de hoodia, agavis e frutas do monge (KOSSIVA, *et al.*, 2024; PETELIUK, *et al.*, 2021).

Os adoçantes artificiais fazem parte de um grupo de compostos sintéticos cuja principal função é adoçar alimentos e bebidas, mas também são utilizados pela indústria farmacêutica, cosmética, veterinária e de higiene pessoal. Nesse contexto, o uso de adoçantes tem se tornado cada vez mais comum, com estimativas indicando que aproximadamente 25% das crianças e 41% dos adultos nos Estados Unidos consomem diariamente algum tipo desses compostos (SYLVETSKY *et al.*, 2017). São utilizados em baixíssimas doses, substituindo os açúcares sem adicionar calorias (PAVANELLO *et al.*, 2023; SAMANIEGO VAESKEN *et al.*, 2021). São exemplos o aspartame, a sacarina sódica, a sucralose, o neotame, o acesulfame-k e o advantame.

No que se refere aos mecanismos de ação, os adoçantes agem pela ativação dos receptores de sabor doce que estão expressos na cavidade oral, trato gastrointestinal, pâncreas, bexiga urinária, tecido adiposo e cérebro, desencadeando efeitos diversos, como a secreção de insulina (IIZUKA, 2022; LAFFITTE; NEIERS; BRIAND, 2014; MUNGER, 2017). Neste contexto, Davidson *et al.* (2011) demonstraram que o consumo de adoçantes pode enfraquecer a associação entre o sabor doce e as consequências calóricas da ingestão, prejudicando mecanismos aprendidos de controle energético e favorecendo o ganho de peso.

Diante do aumento do consumo desses compostos e de seus possíveis efeitos fisiológicos, surgiu a necessidade de monitorar e regulamentar o uso de adoçantes, a fim de assegurar a segurança alimentar da população. Atualmente, a agência norte-americana reguladora de medicamentos e alimentos (*Food and Drug Administration*, FDA) reconhece os seguintes adoçantes como seguros para uso e consumo: sacarina sódica, aspartame, acessulfame-potássio, sucralose, neotame, advantame, estévia e fruto do monge (FDA, 2025; PAVANELLO *et al.*, 2023).

Para cada adoçante aprovado, a FDA estabelece um valor de Ingestão Diária Aceitável (IDA), expresso em mg/kg de peso corporal (**Tabela 1**). Esse valor representa a quantidade considerada segura para consumo diário ao longo da vida, sem risco significativo à saúde. Considerando a variedade de adoçantes disponíveis no mercado e a diluição do consumo entre eles, dificilmente excede-se a dose estabelecida como segura (KOSSOVIA *et al.*, 2024; SYLVETSKY; ROTHER; BROWN, 2012).

Entretanto, em 2023, a Organização Mundial da Saúde (WHO sigla do inglês *World Health Organization*) publicou uma diretriz na qual passou a desaconselhar o uso de adoçantes artificiais por indivíduos saudáveis como estratégia para perda de peso corporal, bem como para a redução do risco de doenças não transmissíveis. Esta diretriz baseou-se em evidências que sugerem que o uso destes adoçantes podem estar associados ao aumento do risco de diabetes tipo 2, doenças cardiovasculares e mortalidade em adultos (WHO, 2023).

O que inicialmente se apresentou como um substituto do açúcar passou a ser alvo de estudos, sendo associado à elevação dos índices glicêmicos, alterações no microbioma intestinal e oral (SUEZ *et al.*, 2014), e a possíveis disfunções na regulação do apetite e do peso corporal (DAVIDSON *et al.*, 2011). Corroborando a esses achados, a literatura apresenta estudos epidemiológicos que associam o consumo destes compostos ao risco de diabetes mellitus tipo 2, síndromes metabólicas, aumento no risco de partos prematuros e maior

incidência de fraturas no antebraço de filhos cuja dieta da mãe continha adoçantes (HALLDORSSON *et al.*, 2010; PETERSEN *et al.*, 2015; SERRANO *et al.*, 2021).

Tabela 1: Adoçantes artificiais e naturais

Adoçante	Ingestão Diária Aceitável (IDA)	
	FDA (mg/Kg de peso corpóreo)	Doçura Relevante
Acesulfame-K	15	200x
Aspartame	50	160 – 220x
Neotame	0,3	7.000 - 13.000x
Sacarina	15	300x
Sucralose	5	600x
Estévia	4 ³	300x

FDA (*Food and Drug Administration*). Adaptado de Kossiva *et al.*, 2024.

A sacarina é um adoçante artificial aproximadamente 300 vezes mais doce que a sacarose. Pode ser utilizada na forma de sacarina sódica, amplamente empregada devido à sua alta solubilidade, ou na forma de sacarina cálcica, recomendada em dietas ou formulações que visam reduzir o sódio total (*Chemische Werke Hommel*, 2024). Seu uso não se limita à indústria alimentícia, estando presente também em produtos de higiene pessoal, como cremes dentais e enxaguantes bucais, e em medicamentos, como xaropes, pastilhas e comprimidos. Além disso, a sacarina é usada em formulações veterinárias para evitar a adição de açúcares em rações (PAVANELLO *et al.*, 2023).

Estudos apontam que o consumo de sacarina sódica, tanto em ratos como em humanos, pode levar ao desenvolvimento da intolerância à glicose, decorrente das alterações na microbiota intestinal (SUEZ *et al.*, 2014). Pinto *et al.* (2017) mostraram que o consumo de sacarina sódica a 0,3% por ratos Wistar durante 17 semanas foi capaz de induzir o ganho de peso nos animais tratados. Esse aumento de peso não estava relacionado com o aumento da ingestão calórica, mas sim a diminuição do gasto energético desses animais. Consoante a

6. Conclusão

A exposição perinatal à sacarina sódica programou alterações morfológicas, inflamatórias e no balanço oxidativo no tecido prostático nas gerações F1 e F2. Esses achados indicam que a sacarina sódica interfere na programação intergeracional do desenvolvimento prostático, ressaltando a necessidade de cautela quanto ao consumo de adoçantes artificiais durante períodos críticos, como a gestação e a lactação.

7. Referências

Almeida-Toledano, Laura; Navarro-Tapia, Elisabet; Sebastiani, Giorgia; Ferrero-Martínez, Sílvia; Ferrer-Aguilar, Patricia; García-Algar, Óscar; Andreu-Fernández, Vicente; Gómez-Roig, María Dolores. Effect Of Prenatal Phthalate Exposure On Fetal Development And Maternal/Neonatal Health Consequences: A Systematic Review. **Science Of The Total Environment**, [S.L.], V. 950, P. 175080, Nov. 2024.

Amar, Safa Ali Ahmed; Eryilmaz, Recep; Demir, Halit; Aykan, Serdar; Demir, Canan. Determination Of Oxidative Stress Levels And Some Antioxidant Enzyme Activities In Prostate Cancer. **The Aging Male**, [S.L.], V. 22, N. 3, P. 198-206, 15 Out. 2018.

An, Sanghyun; Kwon, Hye Youn; Kim, Kwangmin; Kim, Soo-Ki; Kim, Cheol Su; Kim, Bora; Do, Hyejin; Kim, Youngwan. Low Expression Of Sod And Prx4 As Indicators Of Poor Prognosis And Systemic Inflammation In Colorectal Cancer. **Frontiers In Oncology**, [S.L.], V. 15, N. 1, P. 1-12, 4 Nov. 2025.

Azad, Meghan B.; Sharma, Atul K.; Souza, Russell J. De; Dolinsky, Vernon W.; Becker, Allan B.; Mandhane, Piushkumar J.; Turvey, Stuart E.; Subbarao, Padmaja; Lefebvre, Diana L.; Sears, Malcolm R.. Association Between Artificially Sweetened Beverage Consumption During Pregnancy And Infant Body Mass Index. **Jama Pediatrics**, [S.L.], V. 170, N. 7, P. 662, 1 Jul. 2016.

Bansal, Ankita; Simon, M. Celeste. Glutathione Metabolism In Cancer Progression And

Treatment Resistance. **Journal Of Cell Biology**, [S.L.], V. 217, N. 7, P. 2291-2298, 18 Jun. 2018.

Barker, D.J.P; Godfrey, K.M; Gluckman, P.D; Harding, J.E; Owens, J.A; Robinson, J.S. Fetal Nutrition And Cardiovascular Disease In Adult Life. **The Lancet**, [S.L.], V. 341, N. 8850, P. 938-941, Abr. 1993.

Battisti, Vanessa; Maders, Liési D.K.; Bagatini, Margarete D.; Reetz, Luiz Gustavo B.; Chiesa, Juarez; Battisti, Iara E.; Gonçalves, Jamile F.; Duarte, Marta M.F.; Schetinger, Maria R.C.; Morsch, Vera M.. Oxidative Stress And Antioxidant Status In Prostate Cancer Patients: Relation To Gleason Score, Treatment And Bone Metastasis. **Biomedicine & Pharmacotherapy**, [S.L.], V. 65, N. 7, P. 516-524, Out. 2011.

Bell, R. et al. The association between serum sex steroid hormone concentrations and intraprostatic inflammation in men without prostate cancer. **Prostate**, v. 80, n. 10, p. 831–840, 2020.

Bian, Xiaoming; Tu, Pengcheng; Chi, Liang; Gao, Bei; Ru, Hongyu; Lu, Kun. Saccharin Induced Liver Inflammation In Mice By Altering The Gut Microbiota And Its Metabolic Functions. **Food And Chemical Toxicology**, [S.L.], V. 107, P. 530-539, Set. 2017.

Bosland, M. C.; Prinsen, M. K.; Dirksen, T. J.; Spit, B. J. Characterization Of Adenocarcinomas Of The Dorsolateral Prostate Induced In Wistar Rats By N-Methyl-N-Nitrosourea, 7,12-Dimethylbenz(A)Anthracene, And 3,2'-Dimethyl-4-Aminobiphenyl, Following Sequential Treatment With Cyproterone Acetate And Testosterone Propionate. **Cancer Research**, V. 50, N. 3, P. 700–709, 1990.

Bostwick, David G.. Prostatic Intraepithelial Neoplasia. **Current Urology Reports**, [S.L.], V. 1, N. 1, P. 65-70, Mar. 2000.

Cavagnari, Brian M. Edulcorantes No Calóricos En Embarazo Y Lactancia. **Rev Esp Salud Pública.**, [S. L.], V. 93, N. 2, P. 1-12, Ago. 2019.

Cervantes-Rodriguez, M. Et Al. Sugared Water Consumption By Adult Offspring Of Mothers Fed A Protein-Restricted Diet During Pregnancy Results In Increased Offspring Adiposity: The Second Hit Effect. **The British Journal Of Nutrition**, V. 111, N. 4, P. 616–624, 28 Feb. 2014.

Chung, Yoon Hee; Kim, Daejin. Enhanced Tlr4 Expression On Colon Cancer Cells After Chemotherapy Promotes Cell Survival And Epithelial–Mesenchymal Transition Through Phosphorylation Of Gsk3 β . **Anticancer Research**, Si, V. 36, N. , P. 3383-3394, Fev. 2016.

De Marzo, Angelo M. De; Platz, Elizabeth A.; Sutcliffe, Siobhan; Xu, Jianfeng; Grönberg, Henrik; Drake, Charles G.; Nakai, Yasutomo; Isaacs, William B.; Nelson, William G.. Inflammation In Prostate Carcinogenesis. **Nature Reviews Cancer**, [S.L.], V. 7, N. 4, P. 256-269, Abr. 2007.

Drugs and Lactation Database (LactMed®) [Internet]. Bethesda (MD): National Institute of Child Health and Human Development; 2006-. Saccharin. [Updated 2024 Aug 15]. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK501521/>

Elkahwaji, J E; Hauke, R J; Brawner, C M. Chronic Bacterial Inflammation Induces Prostatic Intraepithelial Neoplasia In Mouse Prostate. **British Journal Of Cancer**, [S.L.], V. 101, N. 10, P. 1740-1748, 20 Out. 2009.

Ellem, Stuart J.; Wang, Hong; Poutanen, Matti; Risbridger, Gail P.. Increased Endogenous Estrogen Synthesis Leads To The Sequential Induction Of Prostatic Inflammation (Prostatitis) And Prostatic Pre-Malignancy. **The American Journal Of Pathology**, [S.L.], V. 175, N. 3, P. 1187-1199, Set. 2009.

Ferrucci, Danilo; Biancardi, Manoel F.; Nishan, Umar; Rosa-ribeiro, Rafaela; Carvalho, Hernandes F.. Desquamation Takes Center Stage At The Origin Of Proliferative Inflammatory Atrophy, Epithelial–Mesenchymal Transition, And Stromal Growth In Benign Prostate Hyperplasia. **Cell Biology International**, [S.L.], V. 41, N. 11, P. 1265-1270, 29 Set. 2017.

Fukata, Masayuki; Chen, Anli; Vamadevan, Arunan S.; Cohen, Jason; Breglio, Keith; Krishnareddy, Suneeta; Hsu, David; Xu, Ruliang; Harpaz, Noam; Dannenberg, Andrew J.. Toll-Like Receptor-4 Promotes The Development Of Colitis-Associated Colorectal Tumors. **Gastroenterology**, [S.L.], V. 133, N. 6, P. 1869-1869, Dez. 2008.

Gilmore, A P. Anoikis. **Cell Death & Differentiation**, [S.L.], V. 12, N. 2, P. 1473-1477, 25 Out. 2005.

Godoi, Alana Rezende; Fioravante, Vanessa Caroline; Santos, Beatriz Melo; Martinez, Francisco Eduardo; Pinheiro, Patricia Fernanda Felipe. Maternal Exposure Of Rats To

Sodium Saccharin During Gestation And Lactation On Male Offspring. **Biology Of Reproduction**, [S.L.], V. 108, N. 1, P. 98-106, 11 Out. 2023.

Gonçalves, B. F.; Campos, S. G. P. De; Fávaro, W. J.; Brandt, J. Z.; Pinho, C. F.; Justulin, L. A.; Taboga, S. R.; Scarano, W. R.. Combinatorial Effect Of Abiraterone Acetate And Nvp-Bez235 On Prostate Tumor Progression In Rats. **Hormones And Cancer**, [S.L.], V. 9, N. 3, P. 175-187, 23 Jan. 2018.

Gonçalves, B. F. Et Al. A New Proposed Rodent Model Of Chemically Induced Prostate Carcinogenesis: Distinct Time-Course Prostate Cancer Progression In The Dorsolateral And Ventral Lobes. **The Prostate**, V. 73, N. 11, P. 1202–1213, 2013.

Gong, T.; Wei, Q.-W.; Mao, D.-G.; Nagaoka, K.; Watanabe, G.; Taya, K.; Shi, F.-X.. Effects Of Daily Exposure To Saccharin And Sucrose On Testicular Biologic Functions In Mice. **Biology Of Reproduction**, [S.L.], V. 95, N. 6, P. 116-116, 28 Set. 2016.

Goto, Yasufumi; Arigami, Takaaki; Kitago, Minoru; Nguyen, Sandy L.; Narita, Norihiko; Ferrone, Soldano; Morton, Donald L.; Irie, Reiko F.; Hoon, Dave S.B.. Activation Of Toll-Like Receptors 2, 3, And 4 On Human Melanoma Cells Induces Inflammatory Factors. **Molecular Cancer Therapeutics**, [S.L.], V. 7, N. 11, P. 3642-3653, 1 Nov. 2008.

Grimmig, Tanja; Moench, Romana; Kreckel, Jennifer; Haack, Stephanie; Rueckert, Felix; Rehder, Roberta; Tripathi, Sudipta; Ribas, Carmen; Chandraker, Anil; Germer, Christoph. Toll Like Receptor 2, 4, And 9 Signaling Promotes Autoregulative Tumor Cell Growth And Vegf/Pdgf Expression In Human Pancreatic Cancer. **International Journal of Molecular Sciences**, [S.L.], V. 17, N. 12, P. 2060, 8 Dez. 2016.

Gu, Jinjing; Liu, Yi; Xie, Bin; Ye, Pingping; Huang, Jiefan; Lu, Zhe. Roles Of Toll-Like Receptors: From Inflammation To Lung Cancer Progression (Review). **Biomedical Reports**, [S.L.], P. 126-132, 28 Dez. 2017.

Guan, Hai-Yun; Xia, He-Xia; Chen, Xiu-Ying; Wang, Lu; Tang, Zhi-Jing; Zhang, Wei. Toll-Like Receptor 4 Inhibits Estradiol Secretion Via Nf-Kb Signaling In Human Granulosa Cells. **Frontiers In Endocrinology**, [S.L.], V. 12, P. 1-11, 12 Mar. 2021.

Hayashi, N.; Sugimura, Y.; Kawamura, J.; Donjacour, A. A.; Cunha, G. R.. Morphological And Functional Heterogeneity In The Rat Prostatic Gland1. **Biology O Reproduction**, [S.L.], V. 45, N. 2, P. 308-321, 1 Ago. 1991.

Ho, Shuk-Mei; Cheong, Ana; Adgent, Margaret A.; Veevers, Jennifer; Suen, Alisa A.; Tam, Neville N.C.; Leung, Yuet-Kin; Jefferson, Wendy N.; Williams, Carmen J.. Environmental Factors, Epigenetics, And Developmental Origin Of Reproductive Disorders. **Reproductive Toxicology**, [S.L.], V. 68, P. 85-104, Mar. 2017.

Jamroze, Anmbreen; Chatta, Gurkamal; Tang, Dean G.. Androgen Receptor (Ar) Heterogeneity In Prostate Cancer And Therapy Resistance. **Cancer Letters**, [S.L.], V. 518, P. 1-9, Out. 2021.

Kelman, Zvi. PcnA: Structure, Functions And Interactions. **Oncogene**, [S.L.], V. 14, N. 6, P. 629-640, 13 Fev. 1997.

Klukovich, R.; Nilsson, E.; Sadler-Riggelman, I.; Beck, D.; Xie, Y.; Yan, W.; Skinner, M. K.. Environmental Toxicant Induced Epigenetic Transgenerational Inheritance Of Prostate Pathology And Stromal-Epithelial Cell Epigenome And Transcriptome Alterations: Ancestral Origins Of Prostate Disease. **Scientific Reports**, [S.L.], V. 9, N. 1, P. 1-17, 18 Fev. 2019.

Konkol, Y., Vuorikoski, H., Streng, T., Tuomela, J., Bernoulli, J.. Caracterização De Um Modelo De Doenças Prostáticas E Micção Obstrutiva Induzidas Por Desequilíbrio Hormonal Sexual Em Ratos Wistar E Noble. **Translational Andrology And Urology**, América Do Norte, 8 De Março De 2019.

Laserre, Claire Barbier De; Ellis, Collin L.; Lee, Jennifer; Hartman, Amber L.; Rutledge, John C.; Raybould, Helen E.. Propensity To High-Fat Diet-Induced Obesity In Rats Is Associated With Changes In The Gut Microbiota And Gut Inflammation. **American Journal Of Physiology-Gastrointestinal And Liver Physiology**, [S.L.], V. 299, N. 2, P. 440-448, Ago. 2010.

Lee, C H.; Akin-Olugbade, O; Kirschenbaum, A. Overview Of Prostate Anatomy, Histology, And Pathology. **Endocrinology And Metabolism Clinics Of North America**, [S.L.], V. 40, N. 3, P. 565-575, Set. 2011.

Lee, Sun Ju; Park, Sang-Yong; Bak, Subin; Lee, Min-Woo; Lim, Dae Jin; Kim, Hyeong-Dong; Kim, Dong-Gil; Kim, Suhng Wook. Synergistic Effect Of Saccharin And Caffeine On Antiproliferative Activity In Human Ovarian Carcinoma Ovar-3 Cells. **International Journal Of Molecular Sciences**, [S.L.], V. 24, N. 19, P. 14445, 22 Set. 2023.

Leth-Møller, Magnus; Duvald, Christina Søndergaard; Stampe, Sofie; Greibe, Eva; Hoffmann-Lücke, Elke; Pedersen, Michael; Ovesen, Per Glud. Transplacental Transport Of Artificial Sweeteners. **Nutrients**, [S.L.], V. 15, N. 9, P. 2063, 25 Abr. 2023.

Mao, Hongmei; Zhao, Xiaocui; Sun, Shao-Cong. Nf-Kb In Inflammation And Cancer. **Cellular & Molecular Immunology**, [S.L.], V. 22, N. 8, P. 811-839, 25 Jun. 2025.

Marangio, Asia; Biccari, Andrea; D'angelo, Edoardo; Sensi, Francesca; Spolverato, Gaya; Pucciarelli, Salvatore; Agostini, Marco. The Study Of The Extracellular Matrix In Chronic Inflammation: A Way To Prevent Cancer Initiation?. **Cancers**, [S.L.], V. 14, N. 23, P. 5903, 29 Nov. 2022.

Marker, P. C; A Donjacour, A.; Dahiya, R.; Cunha, G. R. Hormonal, Cellular, And Molecular Control Of Prostatic Development. **Developmental Biology**, [S.L.], V. 253, N. 2, P. 165-174, Jan. 2003.

Moldovan, George-Lucian; Pfander, Boris; Jentsch, Stefan. PcnA, The Maestro Of The Replication Fork. **Cell**, [S.L.], V. 129, N. 4, P. 665-679, Maio 2007.

Moradi, Sajjad; Kermani, Mohammad Ali Hojjati; Bagheri, Reza; Mohammadi, Hamed; Jayedi, Ahmad; Lane, Melissa M.; Asbaghi, Omid; Mehrabani, Sanaz; Suzuki, Katsuhiko. Ultra-Processed Food Consumption And Adult Diabetes Risk: A Systematic Review And Dose-Response Meta-Analysis. **Nutrients**, [S.L.], V. 13, N. 12, P. 4410, 9 Dez. 2021.

Morovvati, H.; Khaksar, Z.; Sheibani, M. T.; Anbara, H.; Kafiabad, M. A.; Moradi, H. R.. Effect Of Aspartame On Histological And Histometrical Structure Of Prostate Gland In Adult Mice. **Qom University Of Medical Sciences Journal**, Iran, V. 12, N. 12, P. 15-27, Jun. 2019.

Musulen, Eva; Gené, Míriam; Cuatrecasas, Míriam; Amat, Irene; Veiga, Jesús Alberto; Fernández-Aceñero, María Jesús; Chimisana, Victòria Fusté; Tarragona, Jordi; Jurado, Ismael; Fernández-Victoria, Rebeca. Gastric Metaplasia As A Precursor Of Nonconventional Dysplasia In Inflammatory Bowel Disease. **Human Pathology**, [S.L.], V. 143, P. 50-61, Jan. 2024.

National Institute Of Child Health And Human Development. **Drugs And Lactation Database (Lactmed®)** Saccharin. 2024. Disponível Em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/nbk501521/>. Acesso Em: 29 Set. 2025.

Nguyen, Eric D.; Wang, Dongliang; Lauwers, Gregory Y.; Choi, Won-tak. Increased Histologic Inflammation Is An Independent Risk Factor For Nonconventional Dysplasia In Ulcerative Colitis. **Histopathology**, [S.L.], V. 81, N. 5, P. 644-652, 25 Ago. 2022.

Niu, Yuanjie; Altuwaijri, Saleh; Lai, Kuo-Pao; Wu, Chun-Te; Ricke, William A.; Messing, Edward M.; Yao, Jorge; Yeh, Shuyuan; Chang, Chawnshang. Androgen Receptor Is A Tumor Suppressor And Proliferator In Prostate Cancer. **Proceedings Of The National Academy Of Sciences**, [S.L.], V. 105, N. 34, P. 12182-12187, 26 Ago. 2008.

Oseni, Saheed Oluwasina; Naar, Corey; Pavlović, Mirjana; Asghar, Waseem; Hartmann, James X.; Fields, Gregg B.; Esiobu, Nwadiuto; Kumi-Diaka, James. The Molecular Basis And Clinical Consequences Of Chronic Inflammation In Prostatic Diseases: Prostatitis, Benign Prostatic Hyperplasia, And Prostate Cancer. **Cancers**, [S.L.], V. 15, N. 12, P. 3110, 8 Jun. 2023.

Ou, Tongwen; Lilly, Michael; Jiang, Wei. The Pathologic Role Of Toll-Like Receptor 4 In Prostate Cancer. **Frontiers In Immunology**, [S.L.], V. 9, P. 1-7, 6 Jun. 2018.

Park, Soyoung; Belfoul, Amine M.; Rastelli, Marialetizia; Jang, Alice; Monnoye, Magali; Bae, Hosung; Kamitakahara, Anna; Giavalisco, Patrick; Sun, Shan; Barelle, Pierre-Yves. Maternal Low-Calorie Sweetener Consumption Rewires Hypothalamic Melanocortin Circuits Via A Gut Microbial Co-Metabolite Pathway. **Jci Insight**, [S.L.], V. 8, N. 10, P. 1-18, 22 Maio 2023.

Pavanello, Sofia; Moretto, Angelo; Lavecchia, Carlo; Alicandro, Gianfranco. Non-Sugar Sweeteners And Cancer: Toxicological And Epidemiological Evidence. **Regulatory Toxicology And Pharmacology**, [S.L.], V. 139, P. 105369, Mar. 2023.

Pérez-Gómez, Jesús M.; Montero-Hidalgo, Antonio J.; Fuentes-Fayos, Antonio C.; Sarmiento-Cabral, André; Guzmán-Ruiz, Rocio; Malagón, María M.; Herrera-Martínez, Aura D.; Gahete, Manuel D.; Luque, Raúl M.. Exploring The Role Of The Inflammasomes On Prostate Cancer: Interplay With Obesity. **Reviews In Endocrine And Metabolic Disorders**, [S.L.], V. 24, N. 6, P. 1165-1187, 11 Out. 2023.

Pinho, C.F. (2019) Papel Modulador Do Raloxifeno Durante A Carcinogênese Prostática Em Ratos. Tese De Doutorado. Universidade Estadual Paulista (Unesp), Instituto De Biociências, Botucatu.

Pinto, D. E.; Foletto, K. C.; Nunes, R. B.; Lago, P. D.; Bertoluci, M. C.. Long-Term Intake Of Saccharin Decreases Post-Absorptive Energy Expenditure At Rest And Is Associated To Greater Weight Gain Relative To Sucrose In Wistar Rats. **Nutrition & Metabolism**, [S.L.], V. 14, N. 1, P. 1-1, 20 Fev. 2017.

Pozo, Susana Del; Gómez-Martínez, Sonia; Díaz, Ligia E.; Nova, Esther; Urrialde, Rafael; Marcos, Ascensión. Potential Effects Of Sucralose And Saccharin On Gut Microbiota: A Review. **Nutrients**, [S.L.], V. 14, N. 8, P. 1682, 18 Abr. 2022.

Prakash, Pranav; Verma, Shiv; Gupta, Sanjay. Risk Factors Influencing Chronic Inflammation In Neoplastic Transition To Prostate Cancer. **Journal Of Translational Genetics And Genomics**, [S.L.], V. 8, N. 4, P. 312-27, 30 Out. 2024.

Rebeschini, Alana Rezende Godoi. Impacto da sacarina sódica sobre a programação do desenvolvimento intergeracional. [S.L.]: Universidade Estadual Paulista (Unesp), 30 ago. 2024.

Renner, Florian; Schmitz, M. Lienhard. Autoregulatory Feedback Loops Terminating The Nf-Kb Response. **Trends In Biochemical Sciences**, [S.L.], V. 34, N. 3, P. 128-135, Mar. 2009.

Rosa-Ribeiro, Rafaela; Barbosa, Guilherme Oliveira; Kühne, Fabiana; Carvalho, Hernandes F.. Desquamation Is A Novel Phenomenon For Collective Prostate Epithelial Cell Deletion After Castration. **Histochemistry And Cell Biology**, [S.L.], V. 141, N. 2, P. 213-220, 9 Out. 2013.

Sakalis, Vasileios; Gkotsi, Anastasia; Charpidou, Dimitra; Tsafrakidis, Petros; Apostolidis, Apostolos. The Effect Of Pharmacotherapy On Prostate Volume, Prostate Perfusion And Prostate-Specific Antigens (Prostate Morphometric Parameters) In Patients With Lower Urinary Tract Symptoms And Benign Prostatic Obstruction. A Systematic Review And Meta-Analysis. **Central European Journal Of Urology**, [S.L.], V. 132, N. , P. 388-421, Ago. 2021.

Samaniego-Vaesken, M^a De Lourdes; González-Fernández, Beatriz; Partearroyo, Teresa; Urrialde, Rafael; Varela-Moreiras, Gregorio. Updated Database And Trends Of Declared Low- And No-Calorie Sweeteners From Foods And Beverages Marketed In Spain. **Frontiers In Nutrition**, [S.L.], V. 8, P. 1-9, 29 Jul. 2021

Saraswathi, V. Et Al. Obesity-Associated Inflammation Induces Androgenic To Estrogenic Switch In The Prostate Gland. **Endocrinology**, V. 162, N. 4, P. Bqab022, 2021.

Saxena, Krrishika. Association Between Maternal Prenatal Exposure To Household Airpollution And Child Respiratory Health: A Systematic Review Andmeta-Analysis. **The Yale Journal Of Biology And Medicine**, [S.L.], V. 97, N. 1, P. 29-40, 29 Mar. 2024.

Sfanos, Karen S; Marzo, Angelo M De. Prostate Cancer And Inflammation: The Evidence. **Histopathology**, [S.L.], V. 60, N. 1, P. 199-215, 23 Dez. 2011.

Shappell, S. B. Et Al. 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**, V. 64, N. 6, P. 2270–2305, 2004.

Siegel, Y.I.; Zaidel, L.; Hammel, I.; Korczak, D.; Lindner, A. Morphometric Evaluation Of Benign Prostatic Hyperplasia. **European Urology**, [S.L.], V. 18, N. 1, P. 71-73, 1990.

Skinner, Michael K.; Anway, Matthew D.. Epigenetic Transgenerational Actions Of Vinclozolin On The Development Of Disease And Cancer. Critical Reviews™ In **Oncogenesis**, [S.L.], V. 13, N. 1, P. 75-82, 2007.

Songkiatisak, Preeyaporn; Rahman, Shah Md Toufiqur; Aqdas, Mohammad; Sung, Myong-Hee. Nf-Kb, A Culprit Of Both Inflamm-Ageing And Declining Immunity? **Immunity & Ageing**, [S.L.], V. 19, N. 1, P. 1-8, 17 Maio 2022.

Swithers, S. E.; Davidson, T. L.. A Role For Sweet Taste: Calorie Predictive Relations In Energy Regulation By Rats.. **Behavioral Neuroscience**, V. 122, N. 1, P. 161-173, 2008.

Tasaki, S. Et Al. Testosterone Regulates Tight Junction Proteins And Influences Prostatic Autoimmune Responses. **The Prostate**, V. 71, N. 15, P. 1675–1685, 2011.

Tikoo, Kulbhushan; et al., Parental High-fat Diet Promotes Inflammatory And Senescence-related Changes In Prostate. **Oxidative Medicine And Cellular Longevity**, [S.L.], V. 2017, N. 1, P. 1-13, Jan. 2017.

Tse, Brian W. C.; Scott, Kieran F.; Russell, Pamela J.. Paradoxical Roles Of Tumour Necrosis Factor-Alpha In Prostate Cancer Biology. **Prostate Cancer**, [S.L.], V. 2012, P. 1-8, 2012.

Udensi, Udensi K.; Tchounwou, Paul B.. Oxidative Stress In Prostate Hyperplasia And Carcinogenesis. **Journal Of Experimental & Clinical Cancer Research**, [S.L.], V. 35, N. 1, P. 1-19, 8 Set. 2016.

Wang, Meixia; Wang, Xiaofang; Deng, Haiyun; Liu, Xue; Xv, Min. Link Between Tlr4/Myd88/Nf-Kb Levels, Inflammation, And Infectious Preterm Birth In Pregnant Women. **Medicine**, [S.L.], V. 104, N. 32, P. 1-6, 8 Ago. 2025.

Weibel, Ewald R.; Gomez, Domingo M.. A Principle For Counting Tissue Structures On Random Sections. **Journal Of Applied Physiology**, [S.L.], V. 17, N. 2, P. 343-348, 1 Mar. 1962.

Wilson, Michael J; Woodson, Mildred; Wiehr, Carol; Reddy, Avinash; A Sinha, Akhouri. Matrix Metalloproteinases In The Pathogenesis Of Estradiol-Induced Nonbacterial Prostatitis In The Lateral Prostate Lobe Of The Wistar Rat. **Experimental And Molecular Pathology**, [S.L.], V. 77, N. 1, P. 7-17, Ago. 2004.

Wolff, Sheldon; Rodin, Brita. Saccharin-Induced Sister Chromatid Exchanges In Chinese Hamster And Human Cells. **Science**, [S.L.], V. 200, N. 4341, P. 543-545, 5 Maio 1978.

Wu, Chun-Te; Altuwaijri, Saleh; Ricke, William A.; Huang, Shu-Pin; Yeh, Shuyuan; Zhang, Caixia; Niu, Yuanjie; Tsai, Meng-Ying; Chang, Chawnsiang. Increased Prostate Cell Proliferation And Loss Of Cell Differentiation In Mice Lacking Prostate Epithelial Androgen Receptor. **Proceedings Of The National Academy Of Sciences**, [S.L.], V. 104, N. 31, P. 12679-12684, 31 Jul. 2007.

Yamashita, Sarah Cordeiro. Avaliação intergeracional da próstata ventral de ratos adultos programados pela exposição à sacarina sódica. [S.l.]: Universidade Estadual Paulista (Unesp), 9 dez. 2025.

Yang, X. Et Al. Estrogen Receptor B Suppresses Inflammation And The Progression Of Prostate Cancer. **Cell Communication And Signaling**, V. 17, N. 1, P. 141, 2019.

Zaitso, Masafumi; et al., Estradiol Activates Mast Cells Via A Non-Genomic Estrogen Receptor-A And Calcium Influx. **Molecular Immunology**, [S.L.], V. 44, N. 8, P. 1977-1985, Mar. 2008.

Zhang, Zhisong; Duan, Lei; Du, Xiaoling; Ma, Hongshun; Park, Irwin; Lee, Chung; Zhang, Ju; Shi, Jiandang. The Proliferative Effect Of Estradiol On Human Prostate Stromal Cells Is Mediated Through Activation Of Erk. **The Prostate**, [S.L.], V. 68, N. 5, P. 508-516, 22 Feb. 2008.

Zhao, Shuangshuang; et al., Association Of Maternal Metals Exposure, Metabolites And Birth Outcomes In Newborns: A Prospective Cohort Study. **Environment International**, [S.L.], V. 179, P. 108183, Set. 2023.

Zhou, Mingfu; Mcfarland-Mancini, Molly M.; Funk, Holly M.; Husseinzadeh, Nader; Mounajjed, Taofic; Drew, Angela F.. Toll-Like Receptor Expression In Normal Ovary And Ovarian Tumors. **Cancer Immunology, Immunotherapy**, [S.L.], V. 58, N. 9, P. 1375-1385, 31 Jan. 2009.