

Review

Effects of Exposure to Environmental Pollutants on the Prostate: a Study on Phthalates

Giovanna Quézia de Oliveira¹, Liara Botão da Silva¹, Ketllen Sayuri Fonseca Sakai¹, Sergio Pereira¹, Cristiane Figueiredo Pinho^{1*}

¹Departamento de Ciências Biológicas, Faculdade de Ciências, Universidade Estadual Paulista (UNESP), Bauru, SP, Brazil

Received March 20, 2024; Accept October 18, 2024

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 study 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 oxidative stress, inflammation, and carcinogenesis, considering the main molecular pathways and events affected by phthalates, including epigenetics.

Keywords: endocrine disruptors, phthalates, plasticizer, prostate. environmental toxicants.

*Corresponding author: cristiane.f.pinho@unesp.br

Efeitos da Exposição a Poluentes Ambientais sobre a Próstata: um Estudo sobre os Ftalatos

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 hormônios-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 estresse oxidativo, inflamação e carcinogênese, considerando, ainda, as principais vias e eventos moleculares – dentre eles, a epigenética – afetados por ftalatos.

Palavras-chave: Desreguladores endócrinos, ftalatos, plastificantes, próstata, tóxicos ambientais.

INTRODUÇÃO À TOXICOLOGIA AMBIENTAL E EXPOSIÇÃO AOS FTALATOS

A industrialização trouxe com ela a urbanização e o crescimento econômico, fatores que levaram à mudança da sociedade e da biosfera como um todo. O crescimento acelerado se pautou no uso de recursos naturais e resultou no descarte de resíduos químicos das atividades agrícolas e industriais no meio ambiente, o que vem causando um estresse irreversível a diversos ecossistemas (Gu e Wang, 2020). 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, na produção de alimentos, na saúde pública e no bem estar social (PNUMA, 2022).

Episódios cada vez mais frequentes de poluição ambiental por diversas substâncias de origem antropogênica - tais como plastificantes, pesticidas, dioxinas, hidrocarbonetos aromáticos policíclicos e petróleo - levaram à criação de um campo de pesquisa científica multidisciplinar, que visasse caracterizar os contaminantes químicos ambientais, bem como examinar seus efeitos nocivos sobre os organismos integrantes da biosfera. Assim nasceu a Toxicologia Ambiental (Koeman e Strik, 1981; Rattner, 2009). Dentro desse contexto, o toxicologista francês René Truhaut cunhou o termo Ecotoxicologia, que representa um ramo científico o qual

investiga o impacto químico de contaminantes ambientais nos organismos vivos, nos níveis molecular, celular, fisiológico, individual e ecológico (Truhaut, 1977; Beketov e Liess, 2012).

Os estudos na área de Ecotoxicologia contribuíram para a conscientização acerca dos efeitos colaterais negativos dos produtos químicos e seus destinos ambientais, incitando uma forte mobilização governamental internacional para o levantamento e regulamentação de poluentes 4 (Rattner, 2009; Vasseur, Masfaraud e Blaise, 2021). A Agência de Proteção Ambiental dos EUA (US EPA), por exemplo, foi criada em 1970 e o Programa Internacional de Segurança Química da Organização Mundial de Saúde (OMS) iniciou a publicação da série “Critérios de Saúde Ambiental” em 1976, versando sobre o mercúrio em sua primeira edição e sobre as bifenilas policloradas (PCBs) na segunda (WHO, 1976a; WHO, 1976b; Vasseur, Masfaraud e Blaise, 2021).

No entanto, a modernização constante da sociedade impulsiona a produção de novos compostos 61 tóxicos à vida animal, mas que ainda não possuem concentração limite regulamentada na maioria dos países, tais como os Desreguladores Endócrinos (DEs). Segundo a Agência de Proteção Ambiental dos Estados Unidos (US EPA, 2022), os DEs constituem substâncias capazes de perturbar as funções normais do sistema endócrino em humanos e na vida selvagem, bloqueando ou imitando hormônios endógenos. 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).

Dentre os inúmeros compostos classificados como DEs, o presente artigo destaca os ftalatos (ésteres ou di-ésteres ftálicos), que são aditivos tipicamente utilizados na fabricação de plásticos transparentes e/ou maleáveis, como o cloreto de polivinila (PVC), com o propósito de aumentar a sua processabilidade e flexibilidade (Wang e Qian, 2021). Há diferentes tipos de ftalatos, tais como Bis(2-etilexil) ftalato (DEHP), Di-n-butil ftalato (DBP), Diisononil ftalato (DiNP), Dietil ftalato (DEP), Diisobutil ftalato (DiBP) e Butilbenzil ftalato (BBP), que podem ser encontrados na composição de produtos de consumo cotidianos: embalagens plásticas, equipamentos médicos, tintas, colas, lubrificantes, repelentes de insetos, perfumes, cosméticos, detergentes e pesticidas (Zhu *et al.*, 2016; Wang & Qian, 2021).

Desde o início da utilização mundial de plastificantes pela indústria, datada de 1948, foi contabilizada a produção de milhões de toneladas destes compostos por ano. A produção mundial de ftalatos saltou de 1,5 milhão de toneladas em 1975, para 9 milhões de toneladas produzidas anualmente, na atualidade (Dueñas-Moreno *et al.*, 2022). Um estudo analisou o mercado de investidores e concluiu que, até o ano de 2032, esse número continuará crescendo, resultando em um total de mais de 11 milhões de toneladas (Ceresana Market Research, 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, quanto os organismos nele inseridos (Kotowska *et al.*, 2020; Guo *et al.*, 2023). A principal via de exposição animal aos ftalatos é pelo sistema digestivo, mas já foram registrados 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 de 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).

A Agência de Proteção Ambiental dos Estados Unidos (United States Environmental Protection Agency – US EPA) e a Autoridade Europeia para a Segurança Alimentar (European Food Safety Authority – EFSA) definiram valores de ingestão diária tolerável de ftalatos, os quais podem chegar até 0,01 mg/kg de peso corporal por dia para o DBP e 0,05 mg/kg de peso corporal por dia para o DEHP (GIULIANI *et al.*, 2020). No entanto,

estima-se que os seres humanos estejam expostos a doses superiores a 1,0 g/dia de ftalatos (GIULIANI *et al.*, 2020).

Considerando a necessidade de prevenção da contaminação do solo e água por ftalatos, no Brasil, o Conselho Nacional do Meio Ambiente (CONAMA) estabeleceu os valores orientadores de concentração máxima de DEHP em áreas industriais, que é de 10 mg/kg no solo e de 0,008 mg/L em águas subterrâneas (CONAMA, 2009). Ainda assim, os ftalatos estão entre os poluentes ambientais mais frequentemente detectados na região sudeste brasileira (Ferreira e Morita, 2010; Lima *et al.*, 2017), podendo interferir no desenvolvimento e fisiologia de várias glândulas, como adrenais, tireoide e testículos, em diferentes espécies de organismos, principalmente, aqueles em contato direto com esses contaminantes, como invertebrados, peixes, anfíbios e mamíferos (Fisher, 2004; Oehlmann *et al.*, 2009; Sohn *et al.*, 2016; Rowdhwil e Chen, 2018).

Nas últimas décadas, importantes estudos na área de Ecotoxicologia apontaram que a desregulação endócrina causada pela exposição pré ou pós-natal aos ftalatos se dá pela sua capacidade de perturbar o eixo hipotálamo-hipófise-gonadal, alterando a produção de hormônios como o FSH, o LH e a testosterona (Ha *et al.*, 2016). Devido à sua atividade antiandrogênica, tais compostos apresentam efeitos deletérios sobre o sistema genital animal e demais órgãos andrógeno dependentes, como a próstata. Importantes prejuízos decorrentes da contaminação por ftalatos têm sido apontados: alterações morfológicas testiculares, malformações genitais, queda na qualidade espermática, comprometimento do processo de desenvolvimento da prole, redução nos níveis de testosterona, interferência na atividade dos receptores de andrógenos e predisposição ao crescimento hiperplásico, a inflamações e à carcinogênese (Skakkebaek *et al.*, 2001; Fisher, 2004; Oehlmann *et al.*, 2009; Sohn *et al.*, 2016; Zhu *et al.*, 2016; Santos *et al.*, 2017; Junaid *et al.*, 2018; Rowdhwil e Chen, 2018).

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). Tal órgão é responsável pela produção de componentes do líquido seminal, com função de regulação da atividade espermática e liquefação (Motrich *et al.*, 2018). A secreção prostática representa 30% do volume seminal e possui altas quantidades de zinco, citrato, cálcio, fósforo, lipídios, enzimas antioxidantes, hormônios, RNAm, interleucinas, poliaminas e outros fatores que promovem a manutenção do gradiente iônico e ph, para sobrevivência espermática no sistema genital feminino (Ittmann, 2018; Motrich *et al.*, 2018).

No humano, o órgão apresenta formato côncavo invertido, pesa cerca de 20g e se localiza posteriormente à borda da sínfise púbica e do arco do púbis e anteriormente à ampola do reto, envolvendo o colo da bexiga urinária e a uretra (Aaron *et al.*, 2016; Ittmann, 2018). A próstata possui morfologia compacta, sem lobulação aparente, e é constituída por três zonas com arquitetura histológica distinta, sendo elas a Zona Central, a Zona de Transição e a Zona Periférica, que constitui 70% do tecido glandular na próstata normal e possui a maior incidência de Câncer de Próstata (CaP). Além disso, também pode ser observada uma região anterior de estroma fibromuscular não glandular (Ittmann, 2018).

A arquitetura microscópica prostática é constituída de glândulas túbulo-alveolares ramificadas, revestidas por epitélio cilíndrico simples, constituído de células basais, luminais secretoras e neuroendócrinas (Marker *et al.*, 2003, Wang *et al.*, 2001). Um rico estroma formado por tecido fibromuscular circunda as porções glandulares, apresentando grande quantidade de fibras colágenas. Por fim, há uma cápsula fibroelástica envolvendo o órgão, rica em musculatura lisa (Ittmann, 2018).

A próstata é considerada um órgão hormônio-dependente, com andrógenos e estrógenos exercendo funções importantes na morfogênese e homeostasia glandular, regulando epitélio e estroma (Marker *et al.*, 2003). Suas ações são mediadas por receptores específicos, como é o caso do receptor de andrógenos (AR) e do receptor de estrógenos (ER) α e β , com o ER α sendo encontrado, principalmente, em células estromais e o ER β no epitélio (Prins e Korach, 2008; Cannarella *et al.*, 2021; Corti *et al.*, 2022). Os dois subtipos de receptores de estrógenos apresentam diferenças significativas quanto à função no microambiente prostático: ER α tem sido relacionado à proliferação anormal, processos inflamatórios e patologias pré-malignas; enquanto ER β parece se associar a atividades anti-inflamatórias, antiproliferativas, pró-apoptóticas, além de efeitos antimigratórios e anti-invasivos sobre células tumorais (Salata *et al.*, 2019; Cannarella *et al.*, 2021). O equilíbrio entre estes hormônios esteroides é essencial para as atividades de crescimento, proliferação e secreção prostática, além de diminuir os riscos de alterações como lesões pré-malignas e câncer de próstata (Scarano *et al.*, 2009).

Além de sua relevância para a biologia da reprodução, a próstata é local de origem de doenças comuns ao envelhecimento (Cannarella *et al.*, 2021; Sung *et al.*, 2021). Dentre elas, destacamos o CaP, caracterizado por tumores neoplásicos predominantemente originados de células epiteliais secretoras, que podem progredir em direção aos vasos sanguíneos e originar metástases em locais distantes, como nódulos linfáticos e ossos (Sarris *et*

al., 2018). No Brasil, o CaP permanece como a segunda neoplasia maligna mais frequentemente diagnosticada em homens, com expectativas em torno de 72 mil novos casos para o triênio de 2023 a 2025, ficando atrás apenas das projeções de incidência para o câncer de pele não melanoma. Já em escalas mundiais, o CaP é o tipo de câncer mais frequente em 112 países e constitui a quinta principal causa de morte por câncer entre os homens, possuindo estimativas alarmantes de quase 1,4 milhão de novos casos e 375.000 mortes anuais (Sung *et al.*, 2021; Corti *et al.*, 2022; INCA, 2023).

Evidências elencam o ambiente como um fator potencial para indução de mudanças significativas na concentração e no metabolismo dos hormônios esteroides sexuais, podendo contribuir para o desenvolvimento e agressividade do CaP (Prins e Korach, 2008). Nesse sentido, a exposição aos desreguladores endócrinos ambientais, tais como os ftalatos, mesmo que no começo da vida, pode interferir nos processos de proliferação, sobrevivência, secreção e diferenciação das células prostáticas, se correlacionando ao surgimento de patologias prostáticas tardias, na vida adulta. Esse processo é referenciado como “imprinting hormonal” (Prins *et al.*, 2001). Os principais efeitos dos ftalatos sobre a homeostase prostática serão descritos nos tópicos a seguir.

FTALATOS E ESTRESSE OXIDATIVO

A oxidação é um processo fisiológico e contínuo, 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 (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 constituem um risco para o organismo quando estão em desequilíbrio, ou seja, quando produzidas de maneira exacerbada, levando o sistema de defesa antioxidante ao sobrecarregamento, o que resulta em estresse oxidativo (Virant-Klun *et al.*, 2022). Os danos 10 celulares causados pelas EROs podem variar desde a quebra das cadeias de DNA e RNA; a modificação dos aminoácidos das enzimas, inativando-as; até a 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 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 (Barreiros *et al.*, 2006).

O organismo pode se mostrar suscetível ao estresse oxidativo, seja por influência de fatores endógenos ou exógenos, tais como exposição a poluentes e substâncias químicas nocivas (Silva e Jasiulionis, 2014). Nesse sentido, os DEs constituem um dos responsáveis exógenos pelo aumento dos níveis de EROS, resultando em danos relacionados ao estresse oxidativo no sistema genital masculino, podendo lesionar diretamente ou indiretamente a próstata, por danificar os testículos e 198 alterar o balanço hormonal do qual a glândula é dependente, causando déficit na produção de enzimas esteroidogênicas nas células de Leydig e elevando os níveis de EROs (Virant-Klun *et al.*, 2022).

Em 2019, Chang *et al.* analisaram a presença de ftalatos no sangue e urina de 207 pacientes idosos com hiperplasia prostática benigna. Os resultados correlacionaram a exposição ao ftalato DEHP e seus metabólitos a alterações na atividade e expressão de enzimas antioxidantes (como a SOD1 - superóxido dismutase 1), aumentando a produção de EROS, o que culminou em danos ao DNA, morte celular e inflamação prostática. Dessa forma, o estudo concluiu que a exposição aos ftalatos promoveu a progressão da hiperplasia prostática benigna através de desbalanços oxidativos, além de regulação positiva da síntese de diidrotestosterona (DHT) e estradiol (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 *in vitro*, a exposição de células prostáticas estromais benignas da linhagem BHP1 ao MEHP resultou na desregulação de proteínas envolvidas com a sinalização do 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, crítica tanto para o desenvolvimento de hiperplasia prostática benigna, quanto do 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 (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 (fosfato de dinucleotídeo de adenina e nicotinamida - molécula energética carregadora de elétrons para atividades bioquímicas), através da ativação da via das pentoses fosfatos (Kalinina *et al.*, 2022). As células cancerígenas podem ter múltiplas cascatas de sinalização alteradas, envolvendo vias como MAPK (quinase ativada por mitógenos), Nrf2 (fator 2 relacionado ao eritroide nuclear 2), NF-κB (fator nuclear-κB de transcrição induzível que regula genes relacionados a respostas imunes) e AR, atuando como responsável pelas alterações nas vias citadas, o estresse oxidativo (Kalinina *et al.* 2022).

Interessantemente, o estudo *in vitro* de Cavalca *et al.* (2022) apontou o aumento do estresse oxidativo 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 238 (Cavalca *et al.*, 2022).

FTALATOS E INFLAMAÇÃO

Pode-se definir inflamação como sendo a reação de um tecido vivo vascularizado a uma injúria local física, química ou biológica. Trata-se de um processo imunológico normal, que visa restaurar a homeostase imunológica, buscando o retorno do tecido lesado ao seu estado normal (Coico e 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; e migração de leucócitos, sobretudo em estágios iniciais (Male *et al.*, 2013). No sítio de inflamação, o dano tecidual e ativação do sistema 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 inflamação mediada por ftalatos pode ocorrer pelo efeito em cascata da produção de EROS, como citado no tópico 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 in

vitro com macrófagos de 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 μM de MEHP, apresentaram 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- κB (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- κB e influenciar na acetilação de p65 em Lys 310 (acetyl-NF- κB 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- κB , ocasionando a inflamação pela produção exacerbada de inflamassomas.

Em um estudo realizado por Scarano *et al.* (2009), foi observado que a exposição perinatal ao DBP se mostrou capaz de provocar efeitos tardios na próstata, incrementando a presença de focos inflamatórios com 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 14 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 Sprague Dawley, 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 animais expostos à dose de 20 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{dia}$ 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 ambientalmente relevante, isto é, 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.

CARCINOGENESE 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, 2023). O processo de carcinogênese é complexo e ocorre em 3 etapas: (1) Iniciação, na qual ocorre a mutação celular, resultante da exposição a um carcinógeno tornando a célula, potencialmente, capaz de dar origem a um tumor; (2) Promoção, que está envolvida com a expansão clonal das células iniciadas e aparecimento de lesões pré neoplásicas e neoplásicas; e, por fim, (3) Progressão, com a instalação irreversível da neoplasia e aquisição de fenótipo e comportamento agressivo pelas células tumorais, as quais passam a apresentar propriedades invasivas e potencial metastático (Loeb *et al.*, 2003; INCA, 2023).

O câncer de próstata é uma doença normalmente atribuída ao envelhecimento, já que seu diagnóstico é característico entre homens com mais de 45 anos de idade, principalmente, através da detecção dos níveis de PSA aumentados (Sekhoacha *et al.*, 2022; Guo *et al.*, 2023). Os eventos de promoção e progressão tumoral prostática 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 da proliferação descontrolada das células,

desencadeando a instauração de um processo inflamatório local. A inflamação, por sua vez, induz um estado de estresse oxidativo que afeta o comprimento dos telômeros das células prostáticas, favorecendo assim as condições para o desenvolvimento do câncer e sua propensão à disseminação para outros tecidos (Sekhoacha *et al.*, 2022).

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 da presença 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 outras maneiras, como a 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) expuseram células das linhagens LNCaP e PC-3 a diferentes doses de BBzP (10⁻⁴ a 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, com envolvimento do eixo miR-34a/c-myc (proteína c-myc oncogene prototípico, que desempenha papel na regulação de genes do ciclo celular) (Jackstadt e Hermeking, 2015).

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 e Ho, 2010). Os mecanismos mais comuns de modulação epigenética que regulam a expressão gênica do sistema endócrino consistem na metilação do DNA e na modificação de proteínas histonas e RNAs (miRNAs) (Zhang e Ho, 2010; Ho *et al.*, 2017). A herança epigenética 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).

No estudo de Chen *et al.* (2015), foi administrado um tratamento intragástrico de DEHP, na dose de 750 mg/kg/dia, em ratas Sprague Dawley prenhes. A exposição resultou em criptorquidia da prole, com 30% de incidência na primeira geração de ratos e 12,5% de incidência na segunda geração, além de 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, induzindo 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 incrementou a expressão dos mRNAs GSTP1 (glutathione S-transferase pi 1, envolvida com 18 a supressão tumoral), PTGS2 (prostaglandina-endoperóxido sintase 2, que compõe a sinalização inflamatória) e PSCA (antígeno de células-tronco da próstata, que 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 Sprague Dawley 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, 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 Sprague Dawley, 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 (Aquino *et al.*, 2023).

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, para substituição desses plastificantes por outros compostos provindos de fontes naturais ou com menor potencial de migração para o meio ambiente. Também se torna clara a necessidade de regulamentações governamentais mais rigorosas para limitar a exposição animal aos ftalatos, visando preservar a saúde masculina, em particular a saúde prostática.

CONTRIBUIÇÃO DOS AUTORES

GQO: Redação. **LBS:** Redação. **KSFS:** Redação. **SP:** Revisão e Edição. **CFP:** Supervisão - Revisão e Edição.

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>
- 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>
- 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>
- 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>
- Beketov, M.A., Liess, M. (2012). Ecotoxicology and macroecology--time for integration. *Environ Pollut*, 162:247-54. <https://doi.org/10.1016/j.envpol.2011.11.011>
- 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>
- Cannarella, R., Condorelli, R. A., Barbagallo, F., La Vignera S., 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>
- Ceresana Market Research. (2023). *Plasticizers Market Report*. World Report, 7a edição, Alemanha. Disponível em: <https://ceresana.com/en/produkt/plasticizers-market-report>. Acesso em: 13 mar. 2024.
- CONAMA - Conselho Nacional do Meio Ambiente. (2009) Resolução no 420, de 28 de dezembro de 2009. Disponível em: <https://cetesb.sp.gov.br/areas-contaminadas/wp-content/uploads/sites/17/2017/09/resolucao-conama-420-2009-gerenciamento-de-acs.pdf>. Acessado em 15 de março de 2024.
- Chang, W.-H., Tsai, Y. T., Wang, J. Y., Chen, H.-L., Yang, W.-H., Lee, C. C. (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>
- 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>
- Coico, R., Sunshine, G. (2000). *Inmunologia* (6a. ed.). Grupo Gen - Guanabara Koogan.
- Corti, M., Lorenzetti, S., Ubaldi, A., Zilli, R., Marcocchia, D. (2022). Endocrine Disruptors and Prostate Cancer. *Int J Mol Sci*. 23(3): 1216. <https://doi.org/10.3390/ijms23031216>
- 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>
- Dueñas-Moreno, J., Mora, A., Pabel Cervantes-Avilés, Jürgen Mahlknecht. (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>
- Ferreira, I. D., Morita, D. M. (2010). Biodegradação de alcoóis, ftalatos e adipatos em um solo tropical contaminado. *Quím. Nova*, 33 (8). <https://doi.org/10.1590/S0100-40422010000800013>
- Fisher, J. S. (2004). Environmental anti-androgens and male reproductive health: focus on phthalates and testicular dysgenesis syndrome. *Reproduction*. 127:305–15. <https://doi.org/10.1530/rep.1.00025>
- Giuliani, A., Zuccarini, M., Cichelli, A., Khan, H., Reale, M. (2020) Critical Review on the Presence of Phthalates in Food and Evidence of Their Biological Impact. *Int J Environ Res Public Health*. 17(16):5655. <https://doi.org/10.3390/ijerph17165655>
- Gu, J.D., Wang, Y.S. (2020) Marine coastal ecosystem and ecotoxicology. *Ecotoxicology*. 29(6):639-640. <https://doi.org/10.1007/s10646-020-02217-0>
- 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>
- Ha M., Guan X., Wei L., Li P., Yang M., Liu C. (2016) Di-(2-ethylhexyl) phthalate inhibits testosterone level through disturbed hypothalamic-pituitary-testis axis and ERK-mediated 5 α Reductase 2. *Sci Total Environ*. 563-564:566-75. <https://doi.org/10.1016/j.scitotenv.2016.04.145>
- 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 - Instituto Nacional de Câncer. (2023). Estatísticas de câncer. Instituto Nacional de Câncer - INCA. <https://www.gov.br/inca/pt-br/assuntos/cancer/numeros>
- Ittmann, M. (2018) Anatomy and Histology of the Human and Murine Prostate. *Cold Spring Harb Perspect Med*. 1;8(5):a030346. doi: 10.1101/cshperspect.a030346
- Junaid, M., Jia, P., Tang, Y., Xiong, W-X., Huang, H-Y., Strauss, P. R., Li, W-G., Pei, D-S. (2018). Mechanistic toxicity of DEHP at environmentally relevant concentrations (ERCs) and ecological risk assessment in the Three Gorges Reservoir Area, China. *Environ Pollut*, 242:1939-1949. <https://doi.org/10.1016/j.envpol.2018.07.067>
- 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>
- Koeman, J.H., Strik, J.J. (1981) Environmental toxicology, its history and future with special attention to the situation in the Netherlands. *Vet Q*. 3(4):196-9. <https://doi.org/10.1080/01652176.1981.9693827>
- 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>
- Lima, D.R.S., Tonucci, M.C., Libanio, M., Aquino, S. F. (2017) Pharmaceuticals and endocrine disrupting compounds in Brazilian waters: occurrence and removal techniques. *Eng. Sanit. Ambient*. 22 (6), 1043-1054. Disponível em: . Acesso em: 13 mar. 2024.
- Liu, T., Zhang, L., Joo, D., Shao Cong Sun. (2017).

- NF- κ B 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>
- Loeb, L. A., Loeb, K. R., Anderson, J. P. (2003) Multiple mutation and cancer. *Proc Natl Acad Sci USA*. 100:776. <https://doi.org/10.1073/pnas.0334858100>
- Male, D., Brostoff, J., Roth, D. B., Roitt, I. M. (2014). *Imunologia*. Elsevier Brasil.
- 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)
- 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>
- Motrich, R. D., Salazar, F. C., Breser, M. L., Mackern-Oberti, J. P., Godoy, G. J., Olivera, C., Paiva, D. A., Rivero, V. E. (2018). Implications of prostate inflammation on male fertility. *Andrologia*. 50(11):e13093. <https://doi.org/10.1111/and.13093>
- Oehlmann, J., Schulte-Oehlmann, U., Kloas, W., Jagnytsch, O., Lutz, I., Kusk, K. O., Wollenberger, L., Santos, E. M., Paull, G. C., Van Look, K. J. W., Tyler, C. R. (2009) A critical analysis of the biological impacts of plasticizers on wildlife. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci*, 364(1526):2047-62. <https://doi.org/10.1098/rstb.2008.0242>
- 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>
- Peixoto, A. R., Souza, M., Brandt, J. Z., Delella, F. K., Gonçalves, B. F., Campos, S. G. P., Taboga, S. R. T., Fávares, 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>
- 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., e Korach, K. S. (2008). The role of estrogens and estrogen receptors in normal prostate growth and disease. *Steroids*. 73: 233–44. <https://doi.org/10.1016/j.steroids.2007.10.013>
- 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.bbagr.2014.04.003>
- Rattner, B.A. (2009) History of wildlife toxicology. *Ecotoxicology* 18, 773–783. <https://doi.org/10.1007/s10646-009-0354-x>
- Rowdhwal, S.S.S., Chen, J. (2018) Toxic Effects of Di-2-ethylhexyl Phthalate: An Overview. *Biomed Res Int.*, 1750368. <https://doi.org/10.1155/2018/1750368>
- 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>
- Salata, G. C., Pinho, C. F., de Freitas, A. T. A. G., Aquino, A. M., Justulin, L. A., Mendes, L. O., Gonçalves, B. F., Delella, F. K., Scarano, W. R. (2019) Raloxifene decreases cell viability and migratory potential in prostate cancer cells (LNCaP) with GPR30/GPER1 involvement. *J Pharm Pharmacol*. 71(7):1065-1071. <https://doi.org/10.1111/jphp.13089>
- Santos, T. 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. doi: <https://doi.org/10.1016/j.reprotox.2017.03.010>
- Sarris, A. B., Candido, F. J. L. F., Filho, C. R. P., Staichak, R. L., Torrani, A. C. K., Sobreiro, B. P. (2018). Prostate cancer: a brief updated revision. *Visão Acadêmica*. 19(1): 137 - 151. ISSN 1518-8361.
- 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>
- 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>
- 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., Motloutung, 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>
- 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>
- Skakkebaek, N. E., Rajpert-De Meyts, E., Main, K. M. (2001). Testicular dysgenesis syndrome: an increasingly common developmental disorder with environmental aspects. *Hum Reprod*. 16:972– 8. <https://doi.org/10.1093/humrep/16.5.972>
- Sohn, J., Kim, S., Koschorreck, J., Kho, Y., Choi, K. (2016) Alteration of sex hormone levels and steroidogenic pathway by several low molecular weight phthalates and their metabolites in male zebrafish (*Danio rerio*) and/or human adrenal cell (H295R) line. *J Hazard Mater*. 15:320:45-54. <https://doi.org/10.1016/j.jhazmat.2016.08.008>
- Sung, H., Ferlay, J., Siegel, R. L., Laversanne, M., Soerjomataram, I., Jemal, A., Bray, F. (2021) Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. *CA Cancer J Clin*. 71: 209–49. <https://doi.org/10.3322/caac.21660>
- 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>
- 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)
- US EPA - United States Environmental Protection Agency. (2022). System of Registries | US EPA. [Epa.gov](https://www.epa.gov). Disponível em: <https://www.epa.gov/endocrine-disruption/history-ed-sp>. Acessado em 10 de março de 2024.
- Vasseur P., Masfarau J.F., Blaise C. (2021) Ecotoxicology, revisiting its pioneers. *Environ Sci Pollut Res*. 28, 3852–3857. <https://doi.org/10.1007/s11356-020-11236-7>
- Virant-Klun, I., Senka I-K., 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, 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>
- Wang, Y., Qian, H. (2021) Phthalates and Their Impacts on Human Health. *Healthcare (Basel)*, 9(5): 603. <https://doi.org/10.3390/healthcare9050603>
- WHO - World Health Organization. (1976a) Environmental health criteria 1: mercury. World Health Organization, Geneva, 150 pp. ISBN : 9789241540612.
- WHO - World Health Organization. (1976b) Environmental health criteria 2: polychlorinated biphenyls and terphenyls. World Health Organization, Geneva, 85 pp. ISBN 9241540621.
- 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>
- Zhang, X., Ho, S. (2010). Epigenetics meets endocrinology. *Journal of Molecular Endocrinology*, 46(1), R11–R32. <https://doi.org/10.1677/jme-10-0053>
- 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, Y., Hua, R., Zhou, Y., Li, H., Quan, S., Yu, Y. (2016) Chronic exposure to mono-(2- ethylhexyl)-phthalate causes endocrine disruption and reproductive dysfunction in zebrafish. *Environmental Toxicology and Chemistry*. 9999: 1–8. <https://doi.org/10.1002/etc.3369>
- 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>

