



**UNIVERSIDADE FEDERAL DA FRONTEIRA SUL-UFFS**  
**CAMPUS CERRO LARGO – RS**  
**CURSO DE GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS BIOLÓGICAS-LICENCIATURA**

**CARLA ALINE GÖTZE**

**CÂNCER DE MAMA: INVESTIGANDO OS EFEITOS DO USO DE**  
**AGROTÓXICOS NESTA NEOPLASIA**

**CERRO LARGO**

**2017**

**CARLA ALINE GÖTZE**

Trabalho de conclusão de curso apresentado ao curso de Ciências Biológicas-licenciatura da Universidade Federal da Fronteira Sul, como requisito para obtenção do título de Licenciada em Ciências Biológicas.

**Orientadora:** Prof. Dra. Lauren Lúcia Zamin

**CERRO LARGO  
2017**

**PROGRAD/DBIB - Divisão de Bibliotecas**

Götze, Carla Aline  
CÂNCER DE MAMA: INVESTIGANDO OS EFEITOS DO USO DE  
AGROTÓXICOS NESTA NEOPLASIA/ Carla Aline Götze. -- 2017.  
34 f.

Orientador: Lauren Lúcia Zamin.  
Trabalho de conclusão de curso (graduação) -  
Universidade Federal da Fronteira Sul, Curso de Ciências  
Biológicas , Cerro Largo, RS, 2017.

1. Tumor mamário. 2. Pesticidas. 3. Fator de risco.  
I. Zamin, Lauren Lúcia, orient. II. Universidade Federal  
da Fronteira Sul. III. Título.

CARLA ALINE GÖTZE

**CÂNCER DE MAMA: INVESTIGANDO OS EFEITOS DO USO DE  
AGROTÓXICOS NESTA NEOPLASIA**

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado ao Curso de Ciências Biológicas-  
licenciatura da Universidade Federal da Fronteira Sul, como requisito para obtenção do  
título de Licenciada em Ciências Biológicas.

Orientadora: Prof. Dra. Lauren Lúcia Zamin

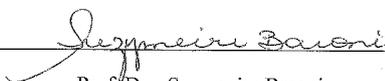
Este trabalho de conclusão de curso foi defendido e aprovado pela banca em:

08/12/2017

BANCA EXAMINADORA



Prof. Dra. Lauren Lúcia Zamin



Prof. Dra. Suzymeire Baroni



Prof. Dra. Erica do Espírito Santo Hermel

## AGRADECIMENTOS

Primeiramente agradeço a Deus que me concedeu saúde, força e determinação para superar às dificuldades de minha vida e trajetória acadêmica até o presente momento.

Agradeço o meu pai Alfredo, minha mãe Clara, meu irmão Lucas e minha sobrinha e afilhada Elisa pelo apoio e incentivo nas horas difíceis, de desânimo e cansaço, apesar de todas as dificuldades, nunca deixaram que desistisse dos meus objetivos, a todo amor, dedicação e exemplo de caráter que foram muito importantes.

À minha querida orientadora, Lauren Lúcia Zamin, pela paciência, apoio e confiança. Pela orientação deste projeto e pela partilha de saberes nesta etapa de minha formação.

E por fim, a todos que de forma direta ou indireta fizeram parte da minha formação acadêmica. Muito Obrigada!

## RESUMO

Este trabalho teve como objetivo estudar a incidência de câncer de mama e sua relação com a utilização de agrotóxicos através de referencial teórico. O câncer de mama vem crescendo em grande proporção e quando maligno, suas células são agressivas, se dividindo rapidamente, formando tumores. Quando o controle dessas células não é possível, se transformam em metástase, assim se dividindo para todo o corpo. No Brasil, o uso de agrotóxicos vem crescendo muito nas últimas décadas bem como a alta incidência de câncer de mama. Desta forma, neste trabalho, foi realizado um estudo descritivo, qualitativo na forma de revisão bibliográfica relacionada à investigação do uso de agrotóxicos relacionado à incidência do câncer de mama. Foram usados no processo de pesquisa artigos disponíveis nos bancos de dados PubMed, Scielo e Scopus no período compreendido entre os anos de 2013 e 2017. As principais palavras-chave utilizadas na busca de referências foram: agrotóxicos; câncer de mama. Foi realizada a leitura do título e do resumo dos artigos encontrados, como pré-seleção, para avaliar se a temática abordada no trabalho coincidia com o objetivo desta revisão, e aqueles que não se enquadravam foram descartados. Os critérios de exclusão dos artigos encontrados foram (1) artigos de revisão e meta-análise, (2) artigos em línguas que não a portuguesa, inglesa ou espanhola e (3) ano de publicação anterior a 2013. Como resultado observado, não são tão grandes as evidências de câncer de mama e agrotóxicos, mas vale ressaltar achados em organoclorados, houve maior incidência de probabilidades de risco de desenvolvimento da doença.

**Palavras-chave:** Tumor mamário. Pesticidas. Fator de risco.

## **ABSTRACT**

This study aimed to study the incidence of breast cancer and its relation with the use of pesticides through theoretical reference. Breast cancer has grown to a large extent and when malignant, its cells are aggressive, dividing rapidly, forming tumors. When it is not possible to control those cells, it begins to metastasize, dividing themselves through the body. In Brazil, the agro toxins usage has grown extensively on the last decades, as well as the incidence of breast cancer. Therefore, this study was accomplished as a descriptive search and qualitative, as a bibliographic reference regarding to investigations on the usage of agro toxins and its association with breast cancer incidence. Articles exposed on PubMed, Scielo and Scopus data bank were utilized at the process of research, during the period of 2013 to 2017. The main keywords utilized on the search were: agro toxins; breast cancer. A reading of the titles and summaries from the articles was achieved as a previous selection, to evaluate if the approached themes agreed with the goal of this study, the ones that did not coincided were discarded. The exclusion criteria of the articles collected were (1) review and meta-analysis articles, (2) articles developed on different languages that not the Portuguese, English and Spanish and (3) published year inferior than 2013. As observed result, the evidence of breast cancer and pesticides are not so great, but it is worth mentioning findings in organochlorines, there was a higher incidence of risk of developing the disease.

**Keywords:** Breast tumor. Pesticides. Risk factor.

## **LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS**

INCA - Instituto Nacional do Câncer

FEMAMA – Federação Brasileira de Instituições Filantrópicas de Apoio à Saúde da  
Mama

IBBC – Instituto Brasileiro de Controle de Câncer

## SUMÁRIO

<b>1 INTRODUÇÃO</b> .....	10
1.1 CÂNCER DE MAMA .....	10
1.2 MORTALIDADE .....	10
1.3 TRATAMENTO.....	11
1.4 FATORES DE RISCO .....	12
1.4.1 <b>Fatores ambientais e comportamentais</b> .....	13
1.4.2 <b>Fatores da história reprodutiva e hormonal</b> .....	13
1.4.3 <b>Fatores genéticos e hereditários</b> .....	13
1.5 AGROTÓXICOS .....	13
1.5.1 <b>Agrotóxicos e câncer</b> .....	15
<b>2 DESENVOLVIMENTO</b> .....	16
2.1 ARTIGO CIENTÍFICO .....	16
<b>3 CONCLUSÃO</b> .....	26
<b>4 REFERÊNCIAS</b> .....	28

## 1 INTRODUÇÃO

O câncer é uma doença molecular e geneticamente organizada em que genes mutantes se comunicam com outros genes mutantes, produzindo diferentes trajetórias de sinalizações que se compõe e se completam. Como resultado dessa anormalidade paradoxalmente organizada, originam-se células com comportamentos biológicos diferentes aos das células normais. Entre esses comportamentos destacam-se seis alterações: divisão celular acelerada por impulso autônomo para a célula se dividir sem controle; formação tumoral por rejeições a sinais inibidores de crescimento celular em referência ao espaço ocupado; morfologia celular anormal devido a lentidão ou incapacidade da célula evoluir e se diferenciar; neoangiogênese causada por estímulos das células tumorais, que fazem as células endoteliais próximas ao tumor criarem novos vasos sanguíneos para seu próprio suprimento; metástases oriundas de células tumorais, originalmente imóveis, que adquirem condições de mobilidade, antiapoptose efetuada por células tumorais, que rejeitam sinais para morrerem e dar espaços para células normais recém produzidas (WEINBERG, 2007; TOMASETTI & VOLGESTEIN, 2015).

### 1.1 CÂNCER DE MAMA

O câncer de mama é uma doença heterogênea, com variações genéticas que afetam a tumorigênese e a progressão tumoral (PIRANDA; FREITAS-ALVES; VIANNA-JORGE, 2013). O câncer de mama é o tipo de câncer mais comum entre as mulheres no mundo e no Brasil, depois do câncer de pele não melanoma, respondendo por cerca de 25% dos casos novos a cada ano. O câncer de mama também acomete homens, porém é raro, representando apenas 1% do total de casos da doença (ESTIMATIVA, 2016).

Relativamente raro antes dos 35 anos, acima desta idade sua incidência cresce progressivamente, especialmente após os 50 anos. Estatísticas indicam aumento de sua incidência tanto nos países desenvolvidos quanto nos em desenvolvimento. Segundo o Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva (INCA), foram previstos 57.960 novos casos de câncer de mama no Brasil para o ano de 2016 (ESTIMATIVA, 2016).

## 1.2 MORTALIDADE

O câncer de mama é a maior causa de morte por câncer nas mulheres em todo o mundo, com cerca de 520 mil mortes estimadas por ano. É a segunda causa de morte por câncer nos países desenvolvidos, atrás somente do câncer do pulmão, e a maior causa de morte por câncer nos países em desenvolvimento (ONCOGUIA, 2016).

O câncer de mama é provavelmente o mais temido pelas mulheres, devido à sua frequência e, sobretudo pelos efeitos psicológicos, que afetam a percepção da sexualidade e a própria imagem pessoal. Esse tipo de câncer representa nos países ocidentais uma das principais causas de morte em mulheres (HÖFELMANN; ANJOS, 2012).

Apesar de ser considerado um câncer de bom prognóstico, se diagnosticado e tratado oportunamente, as taxas de mortalidade por câncer de mama continuam elevadas no Brasil, muito provavelmente porque a doença ainda é diagnosticada em estágios avançados (ONCOGUIA, 2016).

## 1.3 TRATAMENTO

O tratamento para esta neoplasia é multidisciplinar. Assim, geralmente a paciente é tratada com um cirurgião, um oncologista clínico e um radio oncologista. A ordem do tratamento depende das condições em que o tumor foi diagnosticado (HOSPITAL DE CÂNCER DE BARRETOS, 2016).

No que se refere ao tratamento cirúrgico pode-se retirar toda a mama ou parte dela, da mesma forma que na axila, onde pode-se realizar a retirada de um linfonodo (linfonodo sentinela), ou a retirada de todos os linfonodos. O tratamento depende das características do tumor quando se realizou o diagnóstico (HOSPITAL DE CÂNCER DE BARRETOS, 2016).

No que se refere à oncologia clínica, a paciente poderá ser submetida a um tratamento após a cirurgia (tratamento adjuvante), ou antes da cirurgia (tratamento neoadjuvante). Da mesma forma pode ser submetida a quimioterapia, hormônio terapia e tratamento alvo-específico. Tudo depende das características do tumor (HOSPITAL DE CÂNCER DE BARRETOS, 2016).

Os principais quimioterápicos utilizados são:

- Quimioterapia Adjuvante, que é administrada após o procedimento cirúrgico. A escolha do esquema a ser utilizado se baseia no estadiamento da doença (tamanho do tumor, comprimento de linfonodos) e em características do tumor como receptor de estrogênio, receptor de progesterona, expressão excessiva da proteína HER-2, determinados achados na avaliação de um conjunto de genes do tumor (Oncotype). Além disso, leva-se em conta a idade e estado geral da paciente, presença ou não de outras doenças, e o uso de determinadas medicações não oncológicas que poderiam interferir no tratamento (ONCOGUIA, 2016).

- Quimioterapia Neoadjuvante, é aplicada em pacientes que possuem tumores com dimensão grande e para as quais a cirurgia teria de ser uma mastectomia, podem-se utilizar, em casos selecionados, da terapia pré-operatória, ou neoadjuvante. O objetivo dessa quimioterapia neoadjuvante é o de induzir uma diminuição do tamanho do tumor de modo a permitir uma cirurgia conservadora, potencialmente com resultado estético melhor e mais bem aceito pela maioria das mulheres. Nestes casos, as medicações costumam ser as mesmas utilizadas no tratamento adjuvante (ONCOGUIA, 2016).

- Quimioterapia para Doença Metastática, é realizada quando a doença é metastática ou precoce, sendo que as características do tumor são as que determinam se o tratamento é quimioterápico, hormônioterápico, e se contem ou não anti-HER-2. Em casos onde é necessária a quimioterapia, o tratamento consiste em uma droga única, seguida de uma segunda droga, quando o efeito da primeira cessa e/ou quando a toxicidade é limitante. Em raras situações, (quando a extensão da doença é muito grande e afeta órgãos como fígados e pulmões) quando é necessário obter uma diminuição rápida dos volumes das metástases, é administrada temporariamente uma combinação de dois ou mais quimioterápicos (ONCOGUIA, 2016).

#### 1.4 FATORES DE RISCO

As causas de câncer são variadas, podendo ser externas ou internas ao organismo, estando ambas inter-relacionadas. As causas externas relacionam-se ao meio ambiente e aos hábitos ou costumes próprios de um ambiente social e cultural. As causas internas, são, na maioria das vezes, geneticamente pré-determinadas e estão ligadas à capacidade do organismo de se defender das agressões externas. Esses fatores causais podem interagir de várias formas, aumentando a probabilidade de transformações malignas nas células normais (INCA, 2016).

De todos os casos, 80 a 90% dos tumores estão associados a fatores ambientais. Alguns destes fatores são bem conhecidos, como o cigarro, que pode causar câncer no pulmão, a exposição excessiva ao sol, que pode causar câncer de pele, e alguns vírus, que podem causar leucemia. Outros fatores estão em estudo, como alguns componentes dos alimentos que ingerimos, e muitos ainda são completamente desconhecidos (INCA, 2016).

Ainda não temos conhecimento de todos os fatores que causam o câncer de mama; por esse motivo, as estratégias atuais de tratamento dessa doença visam à sua erradicação cirúrgica em uma fase inicial de desenvolvimento. Alguns fatores, chamados prognósticos, estão envolvidos com a maior probabilidade do desenvolvimento desse tipo de câncer, por exemplo: idade acima de 40 anos, primeira gravidez e menopausa tardias, primeira menstruação precoce, antecedente pessoal de câncer, antecedentes familiares de primeiro grau (mãe, irmã e filha) de câncer de mama (IBCC, 2016).

Diversos fatores estão relacionados ao câncer de mama: Fatores ambientais e comportamentais; Fatores da história reprodutiva e hormonal; Fatores genéticos e hereditários

#### **1.4.1 Fatores ambientais e comportamentais**

Obesidade e sobrepeso após a menopausa; Sedentarismo (não fazer exercícios); Consumo de bebida alcoólica; Exposição frequente a radiações ionizantes (INCA, 2016).

#### **1.4.2 Fatores da história reprodutiva e hormonal**

Primeira menstruação (menarca) antes dos 12 anos; Não ter tido filhos; primeira gravidez após os 30 anos; Não ter amamentado; Parar de menstruar (menopausa) após os 55 anos; Uso de contraceptivos hormonais (estrogênio-progesterona); Ter feito reposição hormonal pós-menopausa, principalmente por mais de cinco anos (INCA, 2016).

#### **1.4.3 Fatores genéticos e hereditários**

História familiar de câncer de ovário; Vários casos de câncer de mama na família, principalmente antes dos 50 anos; História familiar de câncer de mama em homens; Alteração genética, especialmente nos genes BRCA1 e BRCA2 (INCA, 2016).

O câncer de mama de caráter genético/hereditário corresponde a apenas 5% a 10% do total de casos da doença (INCA, 2016).

## 1.5 AGROTÓXICOS

O termo agrotóxico é usado para denominar uma ampla variedade de produtos químicos utilizados para destruir ervas daninha (herbicidas), insetos (inseticidas) e fungos (fungicidas). Esses produtos são amplamente usados na agricultura, horticultura, reflorestamento e no processamento secundário destes produtos nas indústrias (KOIFMAN; HATAGIMA, 2003).

Atualmente no Brasil, o número de pessoas dependentes de alimentos provenientes do meio rural cresce a cada ano, sendo indispensáveis algumas mudanças tecnológicas para suprir tal necessidade. O uso de agrotóxicos e fertilizantes químicos está diretamente atrelado a necessidade de maior produtividade agrícola. Tais substâncias químicas visam, entre outros fatores, à proteção dos alimentos contra pragas e o aumento da produtividade rural, que ajuda no crescimento econômico do país (PEREIRA *et al.*, 2017).

A plausibilidade biológica da associação entre a exposição a agrotóxicos e alguns tipos de câncer, sobretudo aos de natureza hormônio-dependente (câncer de mama, testículo, ovário, próstata e tireóide), parece relacionada aos mecanismos potenciais de desregulação endócrina (KOIFMAN; HATAGIMA, 2003).

Os agrotóxicos, defensivos agrícolas, pesticidas, praguicidas, remédio de planta, veneno são algumas das inúmeras denominações relacionadas a um grupo de substâncias químicas utilizadas no controle de pragas possuindo uma variedade de agentes que podem ser classificados com base no padrão de uso, no organismo-alvo, na estrutura química, no mecanismo tóxico de ação e na toxicidade (PERES; MOREIRA; DUBOIS, 2003). Dentre os agrotóxicos mais utilizados estão os inseticidas (organoclorados, organofosforados e carbamatos), os fungicidas e os herbicidas.

Os organoclorados são um grupo de diversos produtos químicos sintéticos, muito deles liberados no ambiente nas últimas décadas com a utilização de agrotóxicos ou produtos industriais (KOIFMAN; HATAGIMA, 2003). Esses inseticidas apresentam toxicidade aguda moderada, porém a exposição crônica pode estar associada a efeitos adversos, sobretudo no fígado, e a interferência endócrina, no sistema reprodutor (KLAASSEN; WATKINS, 2012).

Os organofosforados e carbamatos são geralmente agrupados porque tem um mecanismo de ação comum, contudo são de duas diferentes classes químicas, os

derivados de ésteres do ácido fosfórico ou fosforotioicos e os derivados de ésteres do ácido carbâmico (SISSINO; OLIVEIRA-FILHO, 2013).

Os fungicidas são utilizados para controlar doenças fúngicas nas plantas, sementes e outros produtos agrícolas. As formas químicas desses compostos são extremamente variáveis e sua aplicação envolve as finalidades de proteção e de cura (SISSINO; OLIVEIRA-FILHO, 2013). Alguns fungicidas podem ser usados terapêuticamente, visando tratar as plantas após o início da infestação; outros são utilizados como fungicidas sistêmicos e distribuídos por toda a planta (KLAASSEN; WATKINS, 2012).

Os praguicidas nem sempre são seletivos para espécie-alvo, e os efeitos adversos à saúde podem ser observados em espécies não alvo e em seres humanos. A preocupação em relação aos efeitos adversos na população e em trabalhadores expostos ocupacionalmente em geral varia desde os efeitos agudos observados em intoxicação humana a associações possíveis entre a exposição aos praguicidas e o aumento do risco de câncer (KLAASSEN; WATKINS, 2012).

### **1.5.1 Agrotóxicos e câncer**

Os efeitos nocivos do uso de agrotóxicos para a saúde humana têm sido objeto de diversos estudos elaborados por profissionais da saúde, os quais tem detectado a presença dessas substâncias em amostras de sangue humano, no leite materno e resíduos presentes em alimentos consumidos pela população em geral, apontado a possibilidade de ocorrência de anomalias congênitas, de câncer, de doenças mentais, de disfunções na reprodutividade humana relacionadas ao uso de agrotóxicos (SIQUEIRA; KRUSE, 2008).

Alguns pesticidas têm sido identificados como mimetizantes do efeito estrogênico, o que pode aumentar o risco para câncer de mama devido ao desbalanço hormonal, além disso, alguns pesticidas têm causado tumor de mama em animais (ANDERSEN *et al.* 2002; RUDEL *et al.* 2007; MNIF *et al.* 2011).

Desta forma o objetivo deste trabalho é realizar uma revisão bibliográfica relacionada à investigação do uso de agrotóxicos relacionado à incidência do câncer de mama.

## 2 DESENVOLVIMENTO

### 2.1 ARTIGO CIENTÍFICO

Manuscrito de acordo com as normas da Revista de Ciências Médicas e Biológicas (anexo A) que será encaminhado à publicação após apreciação da banca examinadora.

#### **Câncer de mama: Investigando os efeitos do uso de agrotóxicos nesta neoplasia**

*Breast cancer: Investigating the effects of the use of pesticides in this neoplasia*

Carla Aline Götze<sup>1</sup>, Lauren Lúcia Zamin<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Licencianda em Ciências Biológicas, UFFS; <sup>2</sup>Professora Adjunta do Campus Cerro Largo, UFFS

#### **Resumo**

Este trabalho teve como objetivo estudar a incidência de câncer de mama e sua relação com a utilização de agrotóxicos através de referencial teórico. O câncer de mama vem crescendo em grande proporção e quando maligno, suas células são agressivas, se dividindo rapidamente, formando tumores. Quando o controle dessas células não é possível, se transformam em metástase, assim se dividindo para todo o corpo. No Brasil, o uso de agrotóxicos vem crescendo muito nas últimas décadas bem como a alta incidência de câncer de mama. Desta forma, neste trabalho, foi realizado um estudo descritivo, qualitativo na forma de revisão bibliográfica relacionada à investigação do uso de agrotóxicos relacionado à incidência do câncer de mama. Foram usados no processo de pesquisa artigos disponíveis nos bancos de dados PubMed, Scielo e Scopus no período compreendido entre os anos de 2013 e 2017. As principais palavras-chave utilizadas na busca de referências foram: agrotóxicos; câncer de mama. Os critérios de exclusão dos artigos encontrados foram (1) artigos de revisão e meta-análise, (2) artigos em línguas que não a portuguesa, inglesa ou espanhola e (3) ano de publicação anterior a 2013. Como resultado observado, não são tão grandes as evidências de câncer de mama e agrotóxicos, mas vale ressaltar achados em organoclorados, houve maior incidência de probabilidades de risco de desenvolvimento da doença.

**Palavras-chave:** Tumor mamário. Pesticidas. Fator de risco.

#### *Abstract*

*This study aimed to study the incidence of breast cancer and its relation with the use of pesticides through theoretical reference. Breast cancer has grown to a large extent and when malignant, its cells are aggressive, dividing rapidly, forming tumors. When it is not possible to control those cells, it begins to metastasize, dividing themselves through the body. In Brazil, the agro toxins usage has grown extensively on the last decades, as well as the incidence of breast cancer. Therefore, this study was accomplished as a descriptive search and qualitative, as a bibliographic reference regarding to investigations on the usage of agro toxins and its association with breast*

*cancer incidence. Articles exposed on PubMed, Scielo and Scopus data bank were utilized at the process of research, during the period of 2013 to 2017. The main keywords utilized on the search were: agro toxins; breast cancer. The exclusion criteria of the articles collected were (1) review and meta-analysis articles, (2) articles developed on different languages that not the Portuguese, English and Spanish and (3) published year inferior than 2013. As observed result, the evidence of breast cancer and pesticides are not so great, but it is worth mentioning findings in organochlorines, there was a higher incidence of risk of developing the disease.*

*Keywords: Breast tumor. Pesticides. Risk fator.*

## INTRODUÇÃO

O câncer é uma doença que envolve mutação, proliferação e crescimento celular anormal. Atualmente, é considerada uma das maiores causas de morte no mundo. Múltiplas causas para o desenvolvimento do câncer têm sido estabelecidas ou sugeridas, incluindo agentes infecciosos, radiação e substâncias químicas. Estimativas sugerem que 70 a 90% de todos os casos de câncer em seres humanos têm alguma ligação ao ambiente, à dieta e a fatores comportamentais (KLAASSEN; WATKINS, 2012).

O câncer de mama é um tumor maligno que se desenvolve na mama como consequência de alterações genéticas em algum conjunto de células, que passam a se dividir descontroladamente. A maioria dos tumores de mama, quando iniciais, não apresenta sintomas. A prevenção do câncer de mama pode ser dividida em primária e secundária: a primeira envolve a adoção de hábitos saudáveis, e a segunda diz respeito a realização de exames de rastreamento, a fim de diagnosticar o câncer de mama em estágio precoce (MARSICANO *et al.*, 2015).

O termo agrotóxico é usado para denominar uma ampla variedade de produtos químicos utilizados para destruir ervas daninha (herbicidas), insetos (inseticidas) e fungos (fungicidas). Esses produtos são amplamente usados na agricultura, horticultura, reflorestamento e no processamento secundário destes produtos nas indústrias (KOIFMAN; HATAGIMA, 2003).

Atualmente no Brasil, o número de pessoas dependentes de alimentos provenientes do meio rural cresce a cada ano, sendo indispensáveis algumas mudanças tecnológicas para suprir tal necessidade. O uso de agrotóxicos e fertilizantes químicos está diretamente atrelado a necessidade de maior produtividade agrícola. Tais substâncias químicas visam, entre outros fatores, à proteção dos alimentos contra pragas

e o aumento da produtividade rural, que ajuda no crescimento econômico do país (PEREIRA *et al.*, 2017).

A plausibilidade biológica da associação entre a exposição a agrotóxicos e alguns tipos de câncer, sobretudo aos de natureza hormônio-dependente (câncer de mama, testículo, ovário, próstata e tireóide), parece relacionada aos mecanismos potenciais de desregulação endócrina (KOIFMAN; HATAGIMA, 2003)

Com embasamento no que foi abordado acima, o objetivo deste trabalho é fazer um estudo sobre a incidência de câncer de mama e sua relação com a utilização de agrotóxicos.

## **METODOLOGIA**

Foi realizado um estudo descritivo, qualitativo e desenvolvido na forma de revisão bibliográfica relacionada à investigação do uso de agrotóxicos e a incidência do câncer de mama. Foram usados no processo de pesquisa artigos disponíveis nos bancos de dados PubMed, Scielo e Scopus no período compreendido entre os anos de 2013 e 2017. As principais palavras-chave utilizadas na busca de referências foram: agrotóxicos; câncer de mama. Foi realizada a leitura do título e do resumo dos artigos encontrados, como pré-seleção, para avaliar se a temática abordada no trabalho coincidia com o objetivo desta revisão, e aqueles que não se enquadravam foram descartados. Os critérios de exclusão dos artigos encontrados foram (1) artigos de revisão e meta-análise, (2) artigos em línguas que não a portuguesa, inglesa ou espanhola e (3) ano de publicação anterior a 2013.

## **RESULTADO E DISCUSSÃO**

Na busca pela relação entre o câncer de mama e os agrotóxicos, no período entre 2013 e 2017, foram selecionados 20 artigos que traziam resultados referentes ao uso de agrotóxicos em geral e o câncer de mama, e trabalhos que avaliavam o efeito de diferentes agrotóxicos ou diferentes classes de agrotóxicos, tais como inseticidas organoclorados e organofosforados, herbicidas e fungicidas, conforme demonstrado a seguir.

A relação entre a auto-percepção da dispersão de agrotóxicos a partir da área agrícola e o câncer de mama foi feita através de um estudo de caso-controle na Austrália Ocidental nos anos de 2009 a 2011. A percepção da dispersão dos agrotóxicos foi

avaliada por um auto-relato de se o participante notou a dispersão dos agrotóxicos ou não. Para avaliar o viés de recuperação, a amostra foi estratificada pela análise da “crença dos participantes sobre se os pesticidas aumentam o risco de câncer de mama”. Esta análise incluiu 1743 controles e 1169 casos. Entre as mulheres que registraram ter “percebido” a dispersão dos pesticidas a partir da área agrícola foi observado um aumento do risco para o câncer de mama: com idades de 20 anos ou mais jovem; ou nos últimos 20 anos antes do diagnóstico; ou por 10 anos ou mais. Estes resultados suportam a hipótese de que as mulheres que perceberam a dispersão de pesticidas possuem maior risco de câncer de mama (EL-ZAEMEY; HEYWIRTH; FRITSCHI, 2013).

Segundo Holmes e colaboradores (2014), mulheres nativas do Alaska (NAs) possuem os mais elevados riscos de exposição a químicos prejudiciais ao sistema endócrino, o que pode contribuir para o câncer de mama da população. Para verificar a associação entre a exposição a compostos químicos ambientais selecionados e o câncer de mama em mulheres NA foi realizado um estudo caso-controle com 170 mulheres (75 casos, 95 controles) recrutadas do Centro Médico de Nativos do Alaska de 1999 a 2002. As participantes disponibilizaram amostras de urina e soro. O soro foi analisado para nove pesticidas persistentes, 34 congêneres de policlorobifenilo (PCB) e oito congêneres de éter dietílicopolibtomado (PBDE). A urina foi analisada através de dez metabólitos de ftalato. As concentrações de quase todos os pesticidas foram mais baixos em mulheres caso do que em mulheres controle. Pesticidas persistentes, PCBs e a maioria dos metabólitos de ftalatos não foram associados ao câncer de mama. As mulheres com tipos de tumores receptor estrogênio (RE) negativo / receptores de progesterona (RP) negativo, tenderam a ter maiores concentrações de pesticidas persistentes do que as mulheres RE positivo/RP positivo, embora essas diferenças não fossem estatisticamente significativas.

A associação entre a exposição ocupacional a 11 elementos químicos (ácidos, corantes ou tintas, gasolina ou outros produtos relacionados ao petróleo, colas e adesivos, lubrificantes, metais, pesticidas, materiais de solda, solventes e removedor de manchas e vernizes) e sua relação com o câncer de mama foi verificada em 47640 participantes, através de um estudo de Coorte. Para isto, foi utilizada declaração das participantes através da auto-percepção das mulheres estudadas, caracterizando a frequência e o tempo de uso desses materiais. Aproximadamente 14% da população do

estudo reportou exposição a apenas um agente, e 11% reportou trabalhar com dois ou mais desses agentes durante a vida. Durante o estudo, 1966 casos de câncer de mama foram diagnosticados. Os resultados mostraram que não houve nenhuma associação significativa entre os 11 elementos averiguados e o risco de câncer de mama, no entanto, mulheres com exposição cumulativa a gasolina ou produtos petrolíferos apresentaram um risco de desenvolver câncer de mama mais elevado. A exposição, em local de trabalho, de material de solda foi associada com o aumento do risco de câncer de mama na premenopausa. Os resultados mostram a necessidade de maiores estudos para esclarecer o papel de químicos ocupacionais na etiologia do câncer de mama (EKENGA; PARKS; SANDLE, 2015).

Um estudo realizado por Niehoff e colaboradores (2016), examinou a associação entre a exposição a pesticidas na infância e adolescência e o risco de câncer de mama em mais de 50 mil mulheres, através de um estudo de Coorte. Durante cinco anos de acompanhamento, foram diagnosticados 2134 casos de câncer de mama *in situ* e invasivo. Para verificar a exposição residencial e agrícola a pesticidas foram realizadas entrevistas padronizadas com autoregistro do contato aos pesticidas. Ao final do estudo, não foi encontrada associação entre a exposição a pesticidas na infância/adolescência e o risco de câncer de mama. Contudo, foi observado um modesto aumento no risco de desenvolver câncer de mama associado a eventos agudos de exposição em um subgrupo de mulheres jovens.

Os pesticidas organoclorados (POC) foram historicamente utilizados em todo o mundo para controlar insetos, embora a maioria já tenha sido banida em países desenvolvidos. No estudo conduzido por Arrebola e colaboradores (2015), o objetivo foi investigar a associação entre a concentração no soro de um grupo de POC /bifenilpoliclorados com o potencial anti-estrogênico e o risco de desenvolver câncer de mama em uma população feminina da Tunísia. Estes químicos foram escolhidos com base na suspeita de que eles possuem atividade hormonal, do registro da existência de um estoque na região e a frequência da sua detecção em outras populações. Neste estudo, alta concentração no soro de B-hexaclorociclohexano (B-HCH), pp'-diclorodifenil-cloroetileno (p, p'-DDE) e heptacloro foi associado a um risco aumentado de desenvolver câncer de mama. No entanto, os resultados devem ser interpretados com cautela, e estudos mais aprofundados são necessários para que essas afirmações sejam confirmadas.

O hexaclorobenzeno (HCB) é um POC encontrado no leite materno e em alimentos ricos em gorduras, e um ligante fraco do receptor de hidrocarboneto de arila (AhR). Pontillo e colaboradores (2013) verificaram que o HCB induziu migração e invasão em células de câncer de mama *in vitro*, bem como crescimento tumoral e metástase *in vivo*. Em outro estudo conduzido por Pontillo e colaboradores (2015), foi examinada a ação angiogênica na carcinogênese mamária do HCB. HCB estimulou a angiogênese e aumentou o fator de crescimento vascular endotelial (VEGF) em um modelo de implante de células de câncer de mama humano MDA-MB-231 em ratos. Células endoteliais microvasculares humanas (HMEC-1) expostas ao HCB mostraram um aumento na expressão de ciclooxigenase-2 (COX-2) e da proteína VEGF envolvendo AhR. Os achados deste trabalho ajudaram a compreender a associação entre a exposição ao HCB, angiogênese e carcinogênese mamária (PONTILLO *et al.*, 2015).

Um estudo conduzido por Eldakroory e colaboradores (2016), buscou verificar o papel dos POC como fatores de risco para câncer de mama e avaliar as mudanças celulares induzidas pela exposição ambiental a estes contaminantes. O trabalho incluiu 70 pacientes com câncer que foram submetidos a levantamento de história prévia e investigações de rotina, onde amostras do tumor e do tecido adjacente normal foram levadas para medir os níveis de POCs e realizar análises moleculares (alguns marcadores oncogênicos e apoptóticos). Houve concentrações significativamente maiores de metoxicloro, dicloro-difenil-tricloroetano (DDT), HCB e clordano em amostras de tecido tumoral em comparação com o tecido normal. Houve uma correlação positiva estatisticamente significativa entre a parada do ciclo celular em G2/M e níveis elevados de DDT e metoxicloro. Houve também uma correlação negativa entre a marcação por iodeto de propídio (PI – marcador de necrose) e heptacloro, bem como entre PI, e metoxicloro. A marcação com anexina (marcador de apoptose) mostrou uma correlação negativa com HCB e metoxicloro. Então, o maior nível de POC no tecido tumoral e a disfunção molecular resultante desta neoplasia apresentaram uma possível associação (ELDAKROORY *et al.*, 2016).

Foi realizado um estudo para examinar a associação entre a aplicação de POC (p,p'-DDT, p,p'-DDE, e clordano) assim que feito o diagnóstico de câncer de mama e a sobrevivência das pacientes. A amostra foi composta por mulheres diagnosticadas com um câncer de mama primário invasivo ou *in situ* em 1996-1997, com medidas de POC no sangue disponíveis (n = 633), e acompanhadas até 2011. Após o acompanhamento

por cinco e quinze anos, foram identificadas 55 e 189 mortes, das quais 36 e 74, respectivamente, eram relacionadas ao câncer de mama. Em cinco anos depois do diagnóstico, o maior tercil de concentração DDT foi associado com as mortalidades de todas as causas e a de câncer de mama específico. Em 15 anos, as concentrações médias de tercil de DDT e clordano foram modestamente associados a mortalidade de todas as causas e câncer de mama específico. A terceira concentração de tercile DDE foram inversamente associados com a mortalidade depois de 15 anos de todas as causas. Este foi o primeiro estudo de base populacional nos Estados Unidos a mostrar que o DDT pode afetar negativamente a sobrevivência após diagnóstico de câncer de mama. Futuros estudos devem ser realizados devido à alta carga de câncer de mama e a ubiquidade desses produtos químicos (PARADA *et al.*, 2016).

Em um estudo conduzido por Rivero e colaboradores (2016) foram avaliados os efeitos exercidos sobre células epiteliais mamárias humanas normais (HMEC) pelas misturas de POC mais detectado em mulheres saudáveis (mistura H) e em mulheres diagnosticadas com câncer de mama (mistura de BC). Os resultados indicaram que as duas misturas alteraram a expressão gênica em células HMEC. A mistura BC regulou positivamente oncogenes associados ao câncer de mama (GFRA1 e BHLHB8) e a mistura H regulou negativamente a expressão de genes supressores de tumor (EPHA4 e EPHB2), indicando que a composição da mistura de POC pode desempenhar um papel nos processos de iniciação do câncer de mama (RIVERO *et al.*, 2016).

Um estudo caso-controle com objetivo de detectar o estado de acumulação de POC em pacientes com câncer de mama e explorar a relação entre contaminação de POC e desenvolvimento de câncer de mama foi realizado por He e colaboradores (2017). O estudo foi realizado em um hospital com 102 voluntários, sendo 56 pacientes com câncer de mama e 46 pacientes com doenças benignas na mama. No estudo, foi detectada a concentração de grandes quantidades de produtos de POC (B-hexaclorociclohexano,  $\gamma$ -hexaclorociclohexano, bifenilos policlorados-28, bifenilos policlorados-52, pentaclorotianisol e pp'-Diclorodifenil-dicloroetano) nos tecidos adiposos da mama de todos os 102 pacientes. Posteriormente, foram examinados parâmetros clínico patológicos, como o estado de expressão do receptor de estrógeno, do receptor de progesterona, do receptor do fator de crescimento epidermal humano -2 (HER2), do Ki-67 em 56 casos de câncer de mama. Os dados apontaram que os

pacientes com câncer de mama possuíam altos níveis de Pp'-diclorodifenil-dicloroetano e Bifenilos policlorados-52. No entanto, as concentrações destes compostos não estavam relacionadas aos parâmetros clínico patológicos do câncer de mama. Além disso a análise de regressão logística mostrou que Bifenilos policlorados-52 e pp'-diclorodifenil-dicloroetano foram fatores de risco para o câncer de mama (HE *et al.*, 2017).

No trabalho realizado por Louis e colaboradores (2017), a associação entre o uso de POCs específicos e câncer entre as cônjuges de aplicadores de pesticidas foi avaliada em 28909 esposas, durante os anos de 1993-1997. Após o estudo, 2191 (7,58%) relataram o uso de pelo menos um POC, dos quais 287 foram diagnosticados com câncer. O risco de glioma foi aumentado entre usuários de pelo menos um POC e especificamente entre os usuários de lindano. O mieloma múltiplo foi associado ao clordano. Com base em três casos expostos cada, houve também associações positivas entre câncer de pâncreas e lindano e câncer de mama ER-PR- e dieldrin. Não foram encontradas outras associações com câncer de mama. Em geral, houve algumas associações com uso de POC e incidência de câncer, no entanto, foram limitados pelo pequeno número de casos de câncer expostos (LOUIS *et al.*, 2017).

Os Organofosforados (OP) estão entre os inseticidas mais utilizados e tem sido associado em diversos estudos epidemiológicos como fatores de risco para câncer de mama. O uso pessoal de OPs específicos e a incidência de câncer entre cônjuges femininas de aplicadores de pesticidas foi avaliado (LERRO *et al.*, 2015). Entre os anos 1993-1997, 30.003 esposas informaram a respeito do uso de pesticidas específicos, inclusive OPs, informações demográficas, história reprodutiva e outros potenciais elementos. Destas, 25,9% relataram uso de OP e 718 mulheres expostas a OP foram diagnosticadas com câncer durante o período estudado. O uso de qualquer tipo de OP foi associado a risco elevado de desenvolver câncer de mama. O Malation, o mais comumente registrado, foi associado com aumento de risco de desenvolver câncer de tireóide e risco diminuído para linfoma não-Hodking. O uso de Diazinon foi associado com câncer de ovário. Este estudo demonstrou risco aumentado de desenvolver câncer hormonalmente-relacionado, incluindo mama, ovário e tireóide.

Grande número de inseticidas OP para controlar pragas no mundo contêm clorpirifos (CPF). O estudo conduzido por Ventura e colaboradores (2015) buscou identificar as vias envolvidas na inibição da proliferação celular induzida por CPF em linhagens celular de câncer de mama MCF-7 e MDA-MB-231. Além disso, determinar

se o estresse oxidativo induzido por CPF estaria relacionado a alterações no sistema de defesa antioxidante. Eles encontraram que o principal mecanismo envolvido na inibição da proliferação celular induzida por CPF é um incremento de níveis p-ERK1 / 2 mediados por H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> em células de câncer de mama, ressaltando o papel da produção de ROS na tumorigênese (VENTURA *et al.*, 2015).

Outro estudo conduzido por Ventura e colaboradores (2016) verificou os efeitos dos CPFs em doses ambientais (0,01 e 1 mg / kg / dia) na glândula mamária, na expressão dos receptores de hormônio esteróide e nos níveis de hormônio esteróide sérico em ratas fêmeas Sprague-Dawley de 40 dias de idade expostas ao pesticida durante 100 dias. Observou-se uma rede ductal proliferante com maior número de dutos e estruturas alveolares. Também foi encontrada um aumento no número de doenças benignas nas mamas, como hiperplasia e adenosis. CPF aumentou o receptor de progesterona (PgR), juntamente com o antígeno nuclear celular proliferante (PCNA) em células ductais epiteliais. Por outro lado, o pesticida reduziu a expressão de co-repressores da atividade do receptor de estrogênio ERα e diminuiu os níveis séricos de estradiol (E2), progesterona (Pg) e hormônio luteinizante (LH). Finalmente, foi encontrada uma diminuição persistente dos níveis de LH entre ratas ovariectomizadas expostas à CPF. Portanto, CPF altera o equilíbrio endócrino atuando como um disruptor endócrino *in vivo*. Essas descobertas alertam sobre os efeitos nocivos que o CPF exerce na glândula mamária, sugerindo que esse composto pode atuar como fator de risco para câncer de mama.

O efeito do glifosato puro sobre a atividade transcricional mediada por receptores de estrogênio foi testado em linhagens de câncer de mama hormônio-dependente, T47D. O glifosato exerceu efeitos proliferativos apenas na linhagem T47D (hormônio dependente), porém não em linhagens de câncer de mama hormônio-independente, células MDA-MB231. As concentrações proliferativas de glifosato que induziram a ativação da atividade transcricional do elemento de resposta do estrogênio (ERE) foram de 5-13 vezes a do controle e essa ativação foi inibida por um antagonista do estrogênio, ICI 182780, indicando que a atividade estrogênica do glifosato foi mediada através de receptores de estrogênio. Além disso, o glifosato também alterou a expressão de receptores de estrogênio α e β. Os resultados apontam que uma baixa e ambientalmente relevante concentração de glifosato possuem atividade estrogênica.

Herbicidas baseados em glifosato são amplamente utilizados no cultivo da soja, e os resultados também demonstram que houve um efeito estrogênio aditivo entre glifosato e a genisteína, um fitoestrógeno presente na soja. No entanto, esse efeito aditivo do glifosato na soja necessita de maiores estudos em modelos animais (THONGPRAKAISANG *et al.*, 2013).

Foi avaliado o potencial estrogênico do glifosato, dos herbicidas comerciais a base de glifosato (GBH) e dos adjuvantes taloaminapolietoxilada presentes como coformulantes em GBHs. Glifosato (59  $\mu$ M) promoveu a proliferação de células de câncer de mama humano MCF-7 dependentes de estrogênio. O glifosato também aumentou a expressão gênica de elemento de resposta de estrogênio em células T47DKBluc, que foi bloqueada pelo antagonista de estrogênio ICI 182,780. O GBH e os adjuvantes sozinhos não exibiram atividade estrogênica. Este estudo revelou que o glifosato, mas não outros componentes presentes em GBHs, podem ativar receptores de estrogênio *in vitro*, embora em concentrações relativamente altas (MESNAGE *et al.*, 2017).

Diuron é um herbicida amplamente utilizado e um cancerígeno na bexiga urinária de ratos e tóxico para o sistema reprodutivo de ostras, ouriços do mar e lagartos. Os poucos estudos realizados em células humanas não verificaram a genotoxicidade do diuron. Huovinen e colaboradores (2015) investigaram a toxicidade do diuron em células de adenocarcinoma de mama humano (MCF-7) e coriocarcinoma placentário humano (BeWo). O diuron reduziu a viabilidade do BeWo, mas não das células MCF-7. O número relativo de células foi diminuído em ambas as linhagens celulares indicando inibição da proliferação celular. O diuron aumentou a produção de espécies reativas de oxigênio (ROS) nas duas linhagens investigadas. O diuron também aumentou a fragmentação de DNA nas células MCF-7, mas não em células BeWo. A expressão da proteína p53, um marcador de estresse celular, e da proteína p21, um alvo transcricional de p53, foi aumentado apenas em células MCF-7. Esses resultados sugerem que o diuron é citotóxico e potencialmente genotóxico de maneira tecido específica e que os ROS desempenham um papel na sua toxicidade. Assim, a exposição ao diuron pode exercer efeitos prejudiciais no desenvolvimento fetal e prejudicar a saúde humana (HUOVINEN *et al.*, 2015).

O GPR30, um receptor acoplado com a proteína G, tem sido reconhecido como um receptor de estrogênio não clássico e como um potencial receptor que pode interagir com herbicidas triazinas, tais como atrazina, um dos herbicidas clorotriazina mais utilizados na agricultura nos Estados Unidos. A ativação deste receptor pode induzir alteração na expressão gênica. O estudo realizado por Florian, Mansfield, Schroeder (2016) buscou identificar se clorotriazinas afetam ou não a expressão do GPR30. Duas linhagens de célula de câncer de mama, MDA-MB-231 e MCF-7, e uma linhagem normal de célula de mama, MCF-10A foram tratadas com atrazina, cianazina ou simazina, com doses que estão de acordo com o nível considerado seguro para cada composto. Os resultados mostraram que a expressão GPR30 aumentou nas células de câncer de mama em níveis inferiores ao limite de contaminação da água potável. Durante o tratamento, a viabilidade das células MCF-7 não foi alterada, contudo, foi observado um aumento na expressão de GPR30, que também ocorreu em células MDA-MB-231, mas não em células normais MCF-10A. Dessa forma, o potencial metastático de uma linhagem celular pode influenciar a capacidade da célula de regular a quantidade de GPR30 quando exposto a ligantes ambientais.

A influência do fungicida benomil na expressão e na atividade da aromatase das linhagens de células tumorais de mama MCF-7 foi examinada, uma vez que o benomil foi identificado como um disruptor endócrino. Através da análise do ciclo celular e da coloração por imunofluorescência, observou-se que o benomil danificou os microtúbulos e causou apoptose. Também foi descoberto que o benomil inibiu a histona desacetilase (HDAC) 1 e acumulou a histona H3 em células MCF-7. Além disso, o benomil aumentou os níveis de proteína aromatase e mRNA. É provável que o benomil tenha melhorado a atividade promotora do gene da aromatase através da acetilação da histona H3, assim como o inibidor de HDAC Vorinostat. Então, o benomil continua a ser um fator de risco para câncer de mama pois atua como um disruptor endócrino (KAWARATANI *et al.*, 2014).

## CONCLUSÃO

A revisão bibliográfica buscou analisar a relação do uso de agrotóxicos com o câncer de mama, tendo em vista as hipóteses, tendências, associações dentre outros fatores. O estudo mostrou que o uso de pesticidas de forma geral, influenciou no

desenvolvimento da doença. Nos organoclorados, com alguns estudos comprovados revelam que, dependendo da mistura, pode haver o desempenho de um processo de iniciação do câncer. Já nos organofosforados verificou-se que havia associação de riscos do desenvolvimento da doença. Nos estudos realizados com componentes de herbicidas e glifosfato, mostrou que se ativado em outras substâncias, poderá ativar uma atividade estrogênica. O uso de fungicidas revelou nos estudos que houve aumento nas células de câncer de mama, mas em níveis menores.

## REFERÊNCIAS

- ARREBOLA, J P.; *et al.* Risk of female breast cancer and serum concentrations of organochlorine pesticides and polychlorinatedbiphenyls: A case–control study in Tunisia. **Sci Total Environ**, v. 520, p. 106-113, 2015.
- EKENGA, C. C.; PARKS, C. G.; SANDLE, D. P. Chemical exposures in the workplace and breast cancer risk: a prospective cohort study. **Int J Cancer**, v. 137, n. 7, p.1765-1774, 2015.
- ELDAKROORY, S.A.; *et al.* Correlation between toxic organochlorine pesticides and breast cancer. **Hum Exp Toxicol**, v. 36, n. 12, p. 1326-1334, 2016.
- EL-ZAEMEY, S.; HEYWIRTH, J.; FRITSCHI, L. Noticing pesticide spray drift from agricultural pesticide application areas and breast cancer: a case-control study. **Aust N Z J Public Health**, v. 37, n. 6, p. 547-555, 2013.
- FLORIAN, C. P.; MANSFIELD, S. R.; SCHROEDER, J. R. Differences in GPR30 Regulation by Chlorotriazine Herbicides in Human Breast Cells. **Biochem Res Int**, p.1-7, 2016.
- HE, T.T.; *et al.* Organochlorine pesticides accumulation and breast cancer: A hospital-based case–control study. **Tumor Biol**, v. 39, n. 5, p. 1-6, 2017.
- HOLMES, A. K.; *et al.* Case-control study of breast cancer and exposure to synthetic environmental chemicals among Alaska Native women. **Int J Circumpolar Health**, v. 73, p. 25760, 2014.
- HUOVINEN, M; *et al.* Toxicity of diuron in human cancer cells. **Toxicol in Vitro**, v. 29, n. 7, p. 1577-1586, 2015.
- KAWARATANI, Y.; *et al.* Influence of the carbamate fungicide benomyl on the gene expression and activity of aromatase in the human breast carcinoma cell line MCF-7. **Environ Toxicol Pharmacol**, v. 39, n. 1, p. 292-299, 2014.
- KLAASSEN, C.D.; WATKINS III, J.B. Fundamentos em toxicologia. 2ºed. – Porto Alegre: AMGH, 2012.
- KOIFMAN, S.; HATAGIMA, A. Exposição aos agrotóxicos e câncer ambiental. Rio de Janeiro: Editora FIOCRUZ, 2003. p. 75-99.
- LERRO, C. C.; *et al.* Organophosphate insecticide use and cancer incidence amongspouses of pesticide applicators in the Agricultural Health Study. **Occup Environ Med**, v. 72, n. 10, p. 736-744, 2015.
- LOUIS, L. M.; *et al.* A prospective study of cancer risk among Agricultural Health Study farm spouses associated with personal use of organochlorine insecticides. **Environm Health**, v. 16, n. 1, p. 95, 2017.

MARSICANO, A.P.; et al. Câncer de mama. IV Jornada Científica de Enfermagem, v.4, 2015. Disponível em <<http://www.santacruz.br/ojs/index.php/Reventf/article/view/1038>> Acessado em 05 de Nov 2017.

MESNAGE, R; et al.. Evaluation of estrogen receptor alpha activation by glyphosate-based herbicide constituents. **Food Chem Toxicol**, v. 108, p. 30-42, 2017.

NIEHOFF, N.M.; *et al.* Childhood and Adolescent Pesticide Exposure and Breast Cancer Risk. **Epidemiology**. v. 27, n. 3, p. 326-333, 2016.

PARADA, JR. H.; *et al.* Organochlorine insecticides DDT and chlordane in relation to survival following breast cancer. **Int J Cancer**, v. 138, n. 3, p. 565-575, 2016.

PEREIRA, V. G. M. *et al.* A relação entre o uso de agrotóxicos e o aumento do índice de câncer no Brasil. **Revista Gestão em Foco**, n. 9, p. 164-170, 2017.

PERES, F.; MOREIRA, J.C.; DUBOIS, G.S. Agrotóxicos, saúde e ambiente: uma introdução ao tema. Rio de Janeiro: Editora FIOCRUZ, 2003. p. 21-41.

PONTILLO, C.; *et al.* Action of hexachlorobenzene on tumor growth and metastasis in different experimental models. **Toxicol Appl Pharmacol**. v. 268, n. 3, p. 331-342, 2013.

PONTILLO, C.; *et al.* Hexachlorobenzene promotes angiogenesis in vivo, in a breast cancer model and neovascuogenesis in vitro, in the human microvascular endothelial cell line HMEC-1. **Toxicol Lett**, v. 239, p. 53-64, 2015.

RIVERO, J.; *et al.* Differential gene expression pattern in human mammary epithelial cells induced by realistic organochlorine mixtures described in healthy women and in women diagnosed with breast cancer. **Toxicol Lett**, v. 30, p. 42-48, 2016.

THONGPRAKAIKANG, S.; *et al.* Glyphosate induces human breast cancer cells growth via estrogen receptors. **Food Chem Toxicol**, v. 59, p. 129-136, 2013.

VENTURA, C.; *et al.* Chlorpyrifos inhibits cell proliferation through ERK1/2 phosphorylation in breast cancer cell lines. **Chemosphere**, v. 120, pg. 343-350, 2015.

VENTURA, C.; *et al.* Pesticide chlorpyrifos acts as an endocrine disruptor in adult rats causing changes in mammary gland and hormonal balance. **J Steroid Biochem Mol Biol**. v. 156, p. 1-9, 2016.

## REFERÊNCIAS

ANDERSEN, H. R.; *et al.* Effects of currently used pesticides in assays for estrogenicity, androgenicity, and aromatase activity in vitro. **Toxicol Appl Pharmacol.** v. 179, n. 1–12, 2002.

ESTIMATIVA 2016: Incidência de Câncer no Brasil. Disponível em <<http://www.inca.gov.br/wcm/dncc/2015/estimativa-2016.asp>> Acessado em 31 de agosto de 2017.

HÖFELMANN, D.A.; ANJOS, J.C. Autoavaliação de Saúde e Câncer de Mama em Mulheres de Cidade do Sul do Brasil. **Rev. Brasileira de Cancerologia**, v. 58, n. 2, p. 209-222, 2012.

HOSPITAL DE CÂNCER DE BARRETOS. Brasil. Disponível em: <<https://www.hcancerbarretos.com.br/tipos-de-cancer/77-paciente/tipos-de-cancer/161-cancer-de-mama>>Acessado em: 15 de Out. 2017.

IBCC. Moca, 2017. Disponível em: <<http://www.ibcc.org.br/duvidas-frequentes/especialidades-medicas/mastologia.asp>> Acessado em: 20 Out. 2017.

INCA. Rio de Janeiro, 1996-2016. Disponível em:<<http://www.inca.gov.br/wcm/outubro-rosa/2015/fatores-de-risco.asp>> Acessado em 10 de Set. 2017.

KLAASSEN, C.D.; WATKINS III, J.B. Fundamentos em toxicologia. 2ªed. – Porto Alegre: AMGH, 2012.

KOIFMAN, S.; HATAGIMA, A. Exposição aos agrotóxicos e câncer ambiental. Rio de Janeiro: Editora FIOCRUZ, 2003. p. 75-99.

MNIF, W., *et al.*, Effect of endocrine disruptor pesticides: a review. **Int J Environ Res Public Health.** v. 8, p. 2265–2303, 2011.

ONCOGUIA 2003-2016. Brasil, 2014. Disponível em<<http://www.oncoguia.org.br/conteudo/principais-dados-estatisticos-sobre-o-cancer-de-mama/6562/34/>>Acessado em 13 de Set. 2017.

PEREIRA, V. G. M. *et al.* A relação entre o uso de agrotóxicos e o aumento do índice de câncer no Brasil. **Revista Gestão em Foco**, n. 9, p. 164-170, 2017.

PERES, F.; MOREIRA, J. C. É veneno ou é remédio? Agrotóxicos, saúde e ambiente. Rio de Janeiro: Editora FIOCRUZ, 2003.

PIRANDA, D.N.; FREITAS-ALVES, D.R.; VIANNA-JORGE, R. Farmacogenética e Implicações Terapêuticas no Câncer de Mama. **Rev. Brasileira de Cancerologia**, v. 59, n. 3, p.449-452, 2013.

RUDEL, R. A.; *et al.* Chemicals causing mammary gland tumors in animals signal new directions for epidemiology, chemicals testing, and risk assessment for breast cancer prevention. **Cancer**, v. 109, p. 2635–2666, 2007.

SISSINO, C.L.S.; OLIVEIRA-FILHO, E. S. Princípios de toxicologia ambiental. Editora Interciência, 2013.

SIQUEIRA, S.L.; KRUSE, M.H.L. Agrotóxicos e Saúde Humana: contribuição dos profissionais do campo da saúde. **Rev Esc Enf USP**, v. 42, n. 3, p. 584-590, 2008.

TOMASETTI, C.; VOLGESTEIN, B. Variation in cancer risk among tissues can be explained by number of stem cell divisions. **Science**, v. 347, p. 78-80, 2015.

WEINBERG R. A. The biology of cancer. Garland Science, Taylor & Francis Group. Neweork, 2007, 796p.

## ANEXO A- Instruções aos autores da Revista de Ciências Médicas e Biológicas.

---

### INSTRUÇÕES AOS AUTORES

A **Revista de Ciências Médicas e Biológicas** é um periódico especializado que tem o objetivo de publicar, divulgar e propiciar o intercâmbio de informações científicas e tecnológicas nas áreas do conhecimento médico, bioético e biológico. Disponível para receber contribuições da comunidade científica nacional e internacional, a Revista amplia os seus objetivos, na medida em que acolhe os resultados decorrentes de experiências pedagógicas vivenciadas no ensino das ciências médicas e biológicas.

#### 1 NORMAS EDITORIAIS

**1.1** Os trabalhos científicos submetidos à publicação devem ser inéditos, não sendo permitida a sua apresentação simultânea em outro periódico, e versarão sobre temas das áreas médica, biológica e correlatas, enquadrados na seguinte classificação:

**Editorial** – cuja autoria deve ser decidida pelo editor científico, podendo ser redigido por terceiros em atendimento à solicitação do Conselho Editorial.

**Artigos originais** – resultados novos e consolidados de pesquisa experimental ou teórica, apresentados de maneira abrangente e discutidos em suas aplicações, compreendendo de 15 a 25 páginas.

**Artigos de divulgação** – resultados novos de pesquisa experimental ou teórica em forma de nota prévia, apresentando e discutindo experimentos, observações e resultados, compreendendo de 15 a 25 páginas.

**Artigos de revisão** – textos que reúnam os principais fatos e idéias em determinado domínio de pesquisa, estabelecendo relações entre eles e evidenciando estrutura e conceitual própria do domínio, abrangendo de 8 a 12 páginas.

**Casos clínicos** – descrição de casos clínicos com revisão da literatura e discussão, apresentados em 8 a 15 páginas.

**Resenhas** – Análises críticas de livros, monografias e periódicos recém-publicados, contendo de uma a 4 páginas.

**Conferências e relatos de experiências inovadoras** – apresentação, contendo de 8 a 15 páginas, sobre temas específicos do periódico ou relacionados aos interesses científicos do mesmo.

**Carta ao editor** – comunicação de acontecimentos e pesquisas científicas de relevância.

**1.2** Os trabalhos enviados para publicação devem ser inéditos, não sendo permitida a sua apresentação simultânea em outro periódico. A **Revista de Ciências Médicas e Biológicas** reserva-se todos os direitos autorais dos trabalhos publicados, inclusive de tradução, permitindo, entretanto, a sua posterior reprodução como transcrição, com a devida citação de fonte.

**1.3** A Revista reserva-se ainda o direito de submeter todos os originais à apreciação da Comissão de Publicação, do Conselho Editorial e da Comissão de Ética, que dispõem de plena autoridade para decidir sobre a conveniência de sua aceitação, podendo, inclusive, reapresentá-los aos autores, com sugestões para que sejam feitas alterações necessárias no texto e/ou para que os adaptem às normas da Revista. Nesse caso, o trabalho será reavaliado pelos assessores e pelo Conselho Editorial. Os trabalhos não aceitos serão devolvidos aos autores. Os nomes dos relatores permanecerão em sigilo, omitindo-se, também, perante os relatores, os nomes dos autores.

**1.4** Todos os trabalhos que envolvam estudos com seres humanos, incluindo-se órgãos e/ou tecidos isoladamente, bem como prontuários clínicos ou resultados de exames clínicos, deverão estar de acordo com a Resolução n.º 196/96 do Conselho Nacional de Saúde e seus complementos e ter sido aprovados por um Comitê de Ética e Pesquisa a serem consignados pela Comissão de Ética da Revista. Nos relatos sobre experimentos com animais, deve-se indicar se foram seguidas as recomendações de alguma instituição sobre o cuidado e a utilização de animais de laboratório.

**1.5** Os textos dos trabalhos ficam sob inteira responsabilidade dos autores, não refletindo obrigatoriamente a opinião da Comissão de Publicação e do Conselho Editorial.

**1.6** A Revista poderá introduzir alterações nos originais visando a manter a padronização e a qualidade da publicação, respeitados o estilo e a opinião dos autores. As provas tipográficas não serão enviadas aos autores, mas estes receberão dois exemplares do número da Revista em que o trabalho for publicado.

**1.7** Fotos coloridas serão custeadas pelos autores interessados na sua publicação.

**1.8** A assinatura da declaração de responsabilidade é obrigatória. Sugere-se o seguinte texto a ser incorporado aos anexos:

“Certifico(amos) que o artigo enviado à **Revista de Ciências Médicas e Biológicas** é um trabalho original, sendo que o seu conteúdo não foi ou não está sendo considerado para publicação em outra revista, seja no formato impresso ou eletrônico”.

Data e assinatura

Os co-autores, quando for o caso, devem assinar juntamente com o autor principal a supracitada declaração, que também se configurará como a concordância com a publicação do trabalho enviado, se este vier a ser aceito pela Revista.

#### 1.9 Submissão de artigos online

Os artigos devem ser submetidos eletronicamente por meio do site da Revista de Ciências Médicas e Biológicas disponível em <http://www.portalseer.ufba.br/index.php/cmbio/>. Outras formas de submissão não serão aceitas.

## 2 APRESENTAÇÃO DOS TRABALHOS

Os originais destinados à **Revista de Ciências Médicas e Biológicas** deverão ser apresentados de acordo com as normas a seguir, baseadas, principalmente, na NBR 6022/2003 da Associação Brasileira de Normas Técnicas (ABNT):

- 2.1 Os textos deverão ser redigidos em português, inglês, francês e/ou espanhol e digitados na fonte Times New Roman, corpo 12, com espaço duplo ou de 1,5 cm, margem de 3 cm de cada lado, e com um número máximo de 20 folhas.
- 2.2 As ilustrações (gráficos, desenhos, quadros, etc.) deverão ser limitadas ao mínimo indispensável, construídas preferencialmente em programa apropriado, como Excell, Harvard, Graphics ou outro, fornecidas em formato digital junto com os disquetes do texto e apresentadas em folhas de papel separadas e numeradas consecutivamente em algarismos arábicos. As fotografias deverão ser fornecidas em papel ou em eslides ou cromo. A indicação do tipo de ilustração (Figura, Quadro, etc.) deve estar localizada na parte inferior da mesma, seguida da numeração correspondente em algarismos arábicos (Figura 1-, Quadro 5-) e do respectivo título precedido de travessão; a legenda explicativa deve ser clara e concisa, em corpo 10. No caso de ilustrações extraídas de outros trabalhos, será necessário indicar a fonte.
- 2.3 As tabelas estatísticas também serão numeradas consecutivamente em algarismos arábicos, mas apresentarão a respectiva identificação — p.ex., Tabela 1 - Título; Tabela 2 - Título, etc. — na parte superior, observando-se para a sua montagem as **Normas de apresentação tabular** do IBGE (1993).
- 2.4 Deverão ser indicados, no texto, os locais aproximados em que as ilustrações e as tabelas serão intercaladas.
- 2.5 As notas de rodapé serão indicadas por asteriscos e restritas ao mínimo indispensável.
- 2.6 Recomenda-se anotar no texto: os nomes compostos e dos elementos, em vez de suas fórmulas ou símbolos; os períodos de tempo por extenso, em vez de em números; binômios da nomenclatura zoológica e botânica por extenso e em itálico, em vez de abreviaturas; os símbolos matemáticos e físicos conforme as regras internacionalmente aceitas; e os símbolos métricos de acordo com a legislação brasileira vigente.
- 2.7 No preparo do texto original, deverá ser observada, na medida do possível, a estrutura indicada em 2.7.1 a 2.7.3, **na mesma ordem** em que seus elementos apresentam-se a seguir.

#### 2.7.1 Elementos pré-textuais

a) **Cabeçalho**, em que devem figurar:

- o título do artigo e o subtítulo (quando houver) concisos, contendo somente as informações necessárias para a sua identificação. Quando os artigos forem em português, deve-se colocar o título e o subtítulo em português e inglês; quando os artigos forem em inglês, francês ou espanhol, na língua em que estiverem redigidos e em português;
- o(s) nome(s) do(s) autor(es) acompanhado(s) apenas da sua titulação mais importante, a qual será a ser inserida em nota de rodapé juntamente com o endereço profissional além de endereço completo, inclusive telefone e *e-mail* do autor ou, nos casos de co-autoria, do primeiro autor do trabalho.

b) **Resumo** – Apresentação concisa dos pontos relevantes do texto, salientando as principais conclusões, de modo a permitir avaliar o interesse do artigo, prescindindo-se de sua leitura na íntegra. Para a sua redação e estilo, deve-se observar o que consta na NBR - 6028/1990 da ABNT, e não exceder as 250 palavras recomendadas.

c) **Palavras-chave** – palavras ou expressões que identifiquem o conteúdo do texto (no máximo 5).

#### 2.7.2 Texto

a) **Introdução** – Deve apresentar com clareza o objetivo do trabalho e sua relação com outros trabalhos na mesma linha ou área. Extensas revisões de literatura devem ser evitadas e, quando possível, substituídas

por referências aos trabalhos bibliográficos mais recentes, em que certos aspectos e revisões já tenham sido apresentados. Os trabalhos e resumos originários de dissertações ou teses devem sofrer modificações, de modo a se apresentarem adequadamente como um texto em nova formatação e atendendo às demais exigências da Revista em relação a ilustrações, fotos, tabelas, etc.

- b) Materiais e métodos** – A descrição dos métodos usados deve ser suficientemente clara para possibilitar a perfeita compreensão e repetição do trabalho, não sendo extensa. Técnicas já publicadas, a menos que tenham sido modificadas, devem ser apenas citadas (obrigatoriamente).
- c) Resultados** – Devem ser apresentados com o mínimo possível de discussão ou interpretação pessoal, acompanhados de tabelas e/ou material ilustrativo adequado, quando necessário. Dados estatísticos devem ser submetidos a análises apropriadas.
- d) Discussão** – Deve se restringir ao significado dos dados obtidos, resultados alcançados, relação com o conhecimento já existente, evitando-se hipóteses não fundamentadas nos resultados.
- e) Conclusões** – Devem estar baseadas no próprio texto.

### 2.7.3 Elementos pós-textuais

- a) Título do artigo** (e subtítulo, se houver) em língua estrangeira, precedendo o resumo: para textos em português essa língua será o inglês; para aqueles em outros idiomas (v.1.3), a língua será o português.
- b) Resumo** em língua estrangeira - inglês (**Abstract**) ou português (**Resumo**), conforme a alínea a.
- c) Keywords** ou **Palavras-chave**, conforme o caso.

**Obs.:** Os autores estrangeiros estão dispensados da apresentação do Resumo em português, bem como do título do artigo e das palavras-chave neste idioma.

- d) Referências** – Devem ser elaboradas de acordo com a NBR 6023/2002 da ABNT. As referências podem ser **ordenadas alfabeticamente**, caso seja utilizado o **sistema autor-data** para as citações no texto, ou podem ser organizadas em **ordem numérica** crescente (algarismos arábicos), se for adotado o **sistema numérico** de citação (v. NBR 10520/2002, da ABNT). As abreviaturas dos títulos dos periódicos citados devem estar de acordo com a NBR 6032/1989 da ABNT e/ou com os índices especializados. A exatidão das referências é de responsabilidade dos autores. Serão incluídas na lista final todas as referências de textos que contribuíram efetivamente para a realização do trabalho, as quais, no entanto, não devem ultrapassar o número máximo de 20. Quanto aos trabalhos citados no texto, todos serão obrigatoriamente incluídos na lista de Referências. Informações verbais, trabalhos em andamento ou não publicados não devem ser incluídos na lista de Referências; quando suas citações forem imprescindíveis, os elementos disponíveis serão mencionados no rodapé da página em que ocorra a citação.

**Obs.:** Os autores estrangeiros estão dispensados da aplicação das normas da ABNT, mas deverão indicar os **elementos essenciais** das referências, a saber:

- para **artigos de periódicos**: autor(es), título do artigo (e subtítulo, se houver), título do periódico, cidade em que o periódico é publicado, numeração correspondente ao volume e/ou ano, número do fascículo, paginação inicial e final do artigo, data do fascículo (exs.: jan. 2001; jul./set. 2000; Summer 1998, etc.); quando o fascículo citado for um Suplemento, Edição especial, etc., isso também deverá ser mencionado no final da referência;
- para **livros**: autor(es), título (e subtítulo, se houver), edição (quando não for a primeira), cidade em que foi publicado, editora e ano de publicação;
- para **trabalhos apresentados em eventos**: autor(es) e título do trabalho, seguidos da palavra *In*.; nome do evento e respectivo número (se houver), ano e cidade onde foi realizado; título do documento onde o trabalho foi publicado (Anais, Atas, etc.), cidade de publicação, editora, ano de publicação; página inicial e final do trabalho citado.

- e) Agradecimentos** (quando houver).

- f) Data de entrega dos originais** à redação da Revista.

- g) Declaração de responsabilidade** (v. 1.8).