



RELAÇÃO ENTRE A EXPOSIÇÃO AOS AGROTÓXICOS E O CÂNCER DE MAMA: UMA REVISÃO DE LITERATURA

RELATIONSHIP BETWEEN EXPOSURE TO PESTICIDES AND BREAST CANCER: A LITERATURE REVIEW

Mariana Lima Wroblewski¹

Vanessa Mikels Raske²

Natalia Veronez da Cunha Bellinati³

Lenita Agostinetti⁴

Resumo: O câncer caracteriza-se pela proliferação de células fora da normalidade fisiológica. Dentre os diferentes tipos desta doença, o câncer de mama feminino é o mais incidente no mundo. Entre os fatores de risco pode-se citar aspectos genéticos, fatores ambientais e comportamentais. Dentre os fatores ambientais, destacam-se os agrotóxicos, por sua ação como desregulador endócrino. Este estudo objetivou identificar na literatura a relação entre o câncer de mama e os agrotóxicos. Trata-se de uma revisão integrativa de literatura, realizada por duas revisoras independentes, na base de dados Periódicos Capes. Para tal, considerou-se os artigos publicados nos últimos 10 anos e o uso dos descritores: “pesticidas” AND “câncer de mama” OR “neoplasia mamária”, e seus correspondentes em inglês. Foram selecionados 62 artigos científicos, a partir dos critérios de inclusão e exclusão. A partir da análise dos artigos foram elaboradas de três categorias para discussão: 1) risco de câncer de mama por exposição a pesticidas, por contato intencional em práticas laborais e com menor frequência por contato não intencional; 2) concentrações séricas e 3) análise de tecidos expostos a pesticidas naturalmente ou induzidos para estudo. Concluiu-se que o uso do agrotóxico, por si só, pode não determinar o desenvolvimento do câncer, mas pode aumentar as chances do mesmo ocorrer, além de possibilitar a diminuição da sobrevivência de mulheres já diagnosticadas.

Palavras-Chave: Doença crônica. Neoplasia mamária. Pesticidas.

Abstract: Cancer is characterized by the proliferation of cells outside of physiological normality. Among

¹ Aluna do Curso de Medicina de Iniciação científica da Universidade do Planalto Catarinense (UNIPLAC)

² Aluna do Curso de Medicina de Iniciação científica da Universidade do Planalto Catarinense (UNIPLAC)

³ Dra em Fisiologia Humana, docente de Programa de Pós-Graduação em Ambiente e Saúde da Universidade do Planalto Catarinense.

⁴ Eng^a Agr^a, Dra em Produção Vegetal/Fitopatologia. Docente e Coordenadora do Programa de Pós Graduação em Ambiente e Saúde - UNIPLAC, Lages, SC. Docente do Programa de Pós Graduação em Sistemas Produtivos - Associativo entre UNIPLAC, UNESC, UNIVILLE e UNC.

Revista Gepesvida

the different types of this disease, female breast cancer is the most common in the world. Risk factors include genetic aspects, environmental and behavioral factors. Among the environmental factors, pesticides stand out, due to their action as endocrine disruptors. This study aimed to identify the relationship between breast cancer and pesticides in the literature. This is an integrative literature review, carried out by two independent reviewers, in the Periódicos Capes database. To this end, articles published in the last 10 years and the use of the descriptors were considered: “pesticides” AND “breast cancer” OR “breast neoplasia”, and their corresponding English equivalents. 62 scientific articles were selected, based on the inclusion and exclusion criteria. From the analysis of the articles, three categories were created for discussion: 1) risk of breast cancer due to exposure to pesticides, due to intentional contact in work practices and, less frequently, due to unintentional contact; 2) serum concentrations and 3) analysis of tissues exposed to pesticides naturally or induced for study. It was concluded that the use of pesticides, in itself, may not determine the development of cancer, but may increase the chances of it occurring, in addition to making it possible to reduce the survival of women already diagnosed.

Keywords: Chronic disease. Breast neoplasm. Pesticides.

INTRODUÇÃO

Câncer é o termo utilizado para caracterizar uma gama de doenças que podem afetar diversas partes do corpo a partir da proliferação de células fora da normalidade fisiológica. Essas células cancerosas podem invadir outros tecidos, caracterizando a metástase e corresponde a principal causa de mortes por câncer (OPAS, 2020). Nos últimos 20 anos os diagnósticos de câncer quase dobraram, de 10 milhões em 2010 para 19,3 milhões em 2020, com perspectiva de que siga aumentando. Quanto às mortes, foram cerca de 10 milhões em 2020, demonstrando que cerca de uma em cada seis mortes é devido ao câncer, o que torna esta doença uma das principais causas de morte no mundo (OMS, 2021).

Estima-se que uma pessoa a cada cinco terá câncer durante a vida e dentre todos os tipos de câncer, dez são responsáveis por mais da metade do total de novos casos (IARC, 2020). Ainda que homens estejam mais propensos a desenvolverem câncer durante a vida, o câncer de mama feminino é o mais incidente no mundo, com 2,3 milhões (11,7%) de casos novos e 685 mil mortes por ano, sendo a quinta maior mortalidade dentre os todos os tipos de câncer (IARC, 2020). Em nível nacional, estima-se que de 2023 a 2025 o câncer de mama será o segundo tipo de câncer mais prevalente no Brasil, com cerca de 74 mil (10,5%) novos casos neste período (INCA, 2023).

Os fatores de risco para o câncer são diversos, tais como, fatores genéticos, ambientais ou mesmo comportamental, referente aos hábitos de uma pessoa ou comunidade, como uma dieta baseada em alimentos ultraprocessados, sedentarismo e

Revista Gepesvida

tabagismo (INCA, 2022). Para além dos fatores de risco amplamente abordados pela literatura, existem outros fatores menos explorados pelas pesquisas e que podem ser tão preditivos para o câncer quanto os já conhecidos.

Conforme surgem as novas demandas dos sistemas produtivos, novas tecnologias são desenvolvidas para otimizar o processo. No que diz respeito à agricultura, a alta demanda por alimentação humana e animal fez com que o uso de agrotóxicos se difundisse rapidamente na sociedade. De acordo com o (TYGEL *et al.*, 2022), o uso de agrotóxicos aumentou em 80% nos últimos 30 anos, neste intercurso, muitos países baniram o uso de certas fórmulas por oferecerem altos riscos à saúde, incluindo o risco do desenvolvimento de câncer. Neste contexto, tomando o Brasil como exemplo, quase 50% dos agrotóxicos permitidos até 2022 no país são proibidos em outras nações pelos riscos à saúde, inclusive como possíveis agentes cancerígenos (TYGEL *et al.*, 2022). Alguns tipos de agrotóxicos podem se acumular por décadas no organismo e essa magnificação pode afetar o equilíbrio hormonal, o que os classifica como desreguladores endócrinos (TYGEL *et al.*, 2022). E como consequência podem afetar a saúde reprodutiva feminina e masculina, possibilitando ocorrências de aborto e/ou defeitos congênitos, interferir no desenvolvimento sexual e predispor ao desencadeamento de câncer, tais como, o câncer de mama (SOCIEDADE BRASILEIRA DE ENDOCRINOLOGIA E METABOLOGIA, 2023).

Tendo em vista, que o Brasil está entre os dez maiores consumidores de agrotóxicos do mundo, em termos de dólares investidos para seu comércio e que a popularidade do uso destes agentes nas culturas agrícolas tem se expandido, ao tempo que também tem se notado aumento dos diagnósticos de câncer de mama nos últimos anos, este estudo teve como objetivo relacionar o câncer de mama com o uso dos agrotóxicos, a partir da revisão de literatura.

MATERIAL E MÉTODOS

Foi realizada uma revisão integrativa de literatura baseada em artigos científicos sobre a relação entre a exposição aos agrotóxicos e o câncer de mama. Essa modalidade de revisão utiliza uma metodologia abrangente, que possibilita a análise de estudos com diferentes desenhos de pesquisa, de natureza quantitativa ou qualitativa, e abordagens

Revista Gepesvida

experimentais e não-experimentais (SOARES et al., 2014). Os procedimentos metodológicos adotados foram: formulação da questão e dos objetivos da revisão; definição e aplicação dos critérios para seleção de artigos; categorização dos estudos; análise dos dados com interpretação dos resultados e síntese dos achados da revisão.

A busca de artigos foi realizada por dois revisores independentes, nos meses de junho e julho de 2023 na base de dados Periódicos Capes. Os descritores em Ciências da Saúde (DeCS) estabelecidos para a busca foram: “pesticidas” (como sinônimo de agrotóxicos) e “câncer de mama” ou “neoplasia mamária, nos idiomas português e inglês, além do uso dos operadores booleanos AND e OR entre os descritores (“pesticidas” AND (“cancer de mama” OR “neoplasia mamária”)). Tais descritores foram identificados no texto completo dos artigos pesquisados.

Foram incluídos na revisão artigos publicados em periódicos científicos entre os anos de 2013 e 2023 que abordassem a temática investigada e de livre acesso na forma completa. Como critérios de exclusão foram estabelecidos: resenhas, teses e artigos não indexados, relatos de caso, comentários, trabalhos que trouxeram apenas o princípio ativo de agrotóxicos ou que não abordassem especificamente o câncer de mama, assim como publicações que não atendessem ao objetivo da revisão.

Durante a seleção dos artigos, procedeu-se à exclusão de estudos duplicados, à leitura dos títulos, seguida da leitura dos resumos e posteriormente dos textos completos. A aplicação dos critérios de inclusão e exclusão foi realizada em todas as etapas. Para tanto, fez-se uso do aplicativo Rayyan (OUZZANI et al., 2016), com o intuito de viabilizar o trabalho de revisão. Foi realizado o download dos artigos encontrados seguindo os critérios selecionados. Posteriormente, foi realizado o upload no aplicativo, onde procedeu-se à exclusão dos estudos duplicados ou fora de padrão, a partir da leitura dos títulos, resumos e texto completo.

Todos os artigos selecionados, foram compilados em um quadro de revisão, contendo as seguintes informações: autores, ano de publicação, delineamento/tipo do estudo, objetivo principal, tipo de agrotóxico, população, amostra, principais resultados e conclusões. Posteriormente, a análise dos estudos foi discutida por meio das categorias: Risco de câncer de mama por exposição a pesticidas, por contato intencional em práticas laborais e com menor frequência por contato não intencional; concentrações séricas e análise de tecidos expostos a pesticidas naturalmente ou induzidos para estudo.

Revista Gepesvida

RESULTADOS E DISCUSSÃO

Os procedimentos adotados e o número de artigos selecionados no decorrer do processo desta revisão integrativa estão demonstrados na Figura 1.

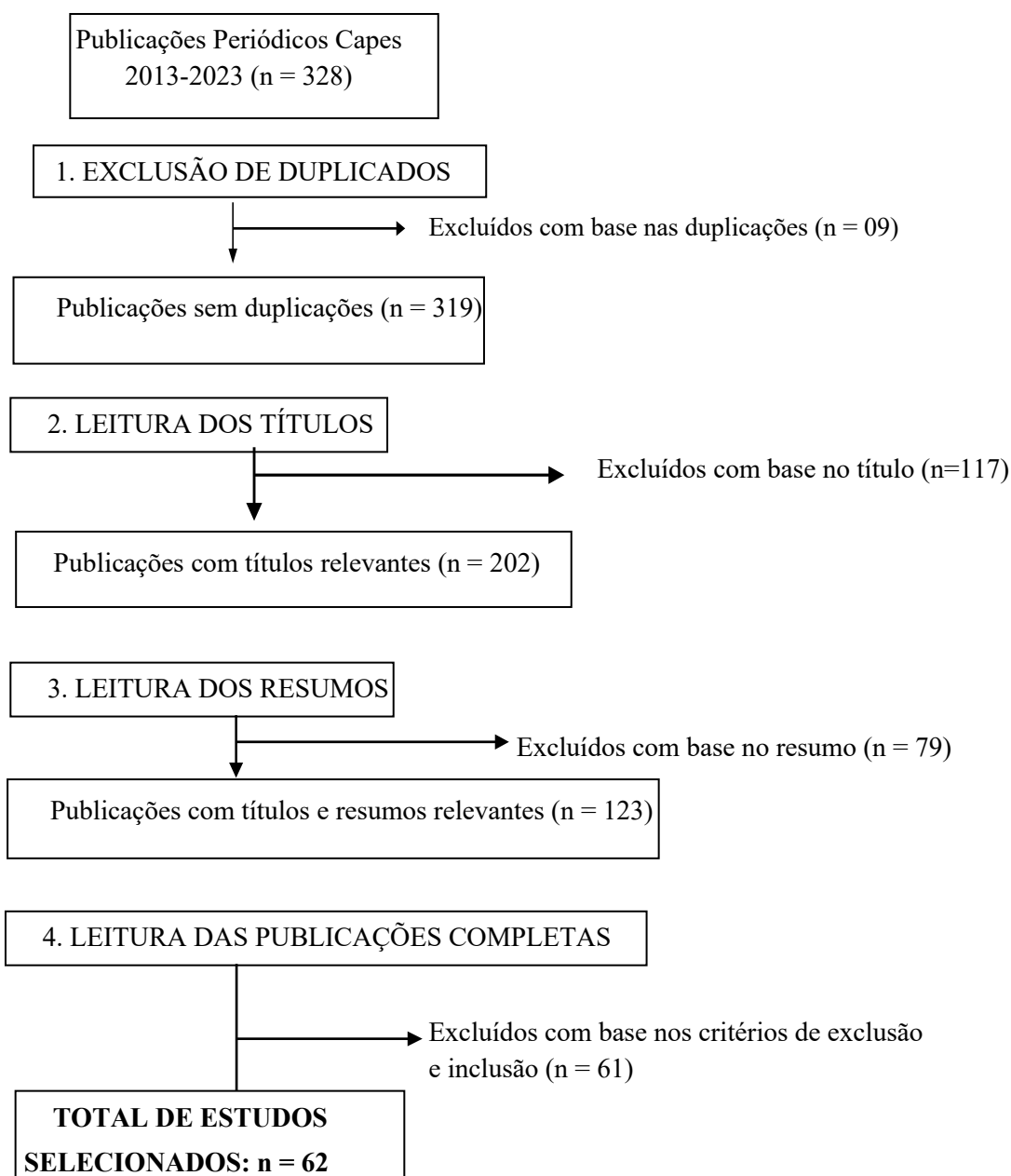


Figura 1. Processo de seleção e análise preliminar dos artigos científicos relevantes para a pesquisa.

A partir da leitura dos 62 artigos selecionados, procedeu-se à caracterização de informações referentes aos autores, ano de publicação, delineamento/tipo do estudo,

Revista Gepesvida

objetivo principal, classe do agrotóxico, população, amostra, principais resultados, e conclusões. Tais informações estão apresentadas em um quadro de revisão (Anexo I – material suplementar).

Após a análise dos artigos contidos no quadro, depreendeu-se que, quanto à natureza dos estudos, pode-se eleger tipos predominantes, tais como, estudos observacionais retrospectivos (caso-controle) abrangendo aproximadamente $\frac{1}{2}$ dos artigos, os estudos observacionais prospectivos (coorte) compreendendo cerca de $\frac{1}{4}$ e os estudos experimentais incluindo em torno de $\frac{1}{6}$ dos trabalhos selecionados.

Quanto aos tipos de agrotóxicos tratados nos estudos, pode-se afirmar que $\frac{1}{4}$ dos estudos abordam os agrotóxicos em um contexto mais amplo, sem especificações. Em relação aos $\frac{3}{4}$ restantes, referem-se aos inseticidas e grande parte, cerca de $\frac{2}{3}$ e $\frac{3}{4}$ desses aborda sobre fungicidas e herbicidas, respectivamente. Os tipos de agrotóxicos mais frequentes são mencionados como os mais utilizados em culturas agrícolas cujo diagnóstico de câncer de mama nas populações expostas foi significativamente maior, seja devido a exposição pelo uso massivo do agrotóxico ou pela proximidade que vivem das áreas pulverizadas. Tais agrotóxicos foram, também, mais frequentes nas dosagens séricas de mulheres que apresentaram diagnóstico para câncer de mama e estavam associadas à menor sobrevida e maior agressividade dos tumores. Por fim, foram investigados por estudos experimentais que mostraram diversas vias pelas quais estes químicos agem no comportamento molecular da doença.

No que diz respeito às características da amostragem dos estudos, é possível ressaltar que a maioria compreende pacientes do sexo feminino, com atuação direta no ramo agrícola e faixa etária diversa. De acordo com De Rezende, da Silva e Monteiro (2023) os riscos para câncer de mama aumentam com a idade e com o tempo de exposição aos agrotóxicos, assim, estima-se um risco aumentado para câncer de mama em mulheres expostas por 10 anos ou mais. Isto explica-se, pois exposições prolongadas propiciam a acumulação de agrotóxicos e seus efeitos nos organismo são ampliados. Isto ocorre porque os agrotóxicos agem como disruptores endócrinos ao afetarem a produção e transporte de hormônios e por possuírem características químicas muito semelhantes a eles, deste modo, ligam-se a receptores celulares e induzem a ativação e/ou inibição de diversas vias que podem favorecer o desenvolvimento e progressão de tumores (GORE et al, 2014).

Revista Gepesvida

Sobre os agrotóxicos mencionados nesta revisão, o quadro 1 demonstra a distribuição por grupo químico dos agrotóxicos mais mencionados nos estudos e sua relação com o câncer de mama.

Número de menções	Grupo químico	Classe
1	Ácidos fenoxiacéticos	Herbicida
5	Benzamida	Fungicida
1	Benzimidazol	Fungicida
6	Bifenilas policloradas	--
2	Carbamatos	Inseticidas
1	Ciclodieno	Inseticidas
1	Cloroacetanilida	Herbicida
1	Fenilamidas	Fungicida
1	Fenoxiácido (Ácido fenoxiacético??)	Herbicida
1	Imidazoles	Fungicida
2	Metabólitos de xenobióticos	--
1	Metilcarbamato de fenila	Inseticida
2	Nicotina	Inseticida

Quadro 1 -Agrotóxicos mencionados nos artigos revisados por grupo químicos.

Fonte: Autoras

Por fim, os resultados dos estudos permitiram ainda agrupar e analisar os dados nas seguintes categorias: (1) Risco de câncer de mama por exposição, sendo ele intencional ou não; (2) estudos baseados em concentrações séricas de agrotóxicos como fator desencadeador de câncer de mama; e (3) estudos experimentais com análise de tecidos expostos a agrotóxicos de modo natural ou induzido e a relação com o câncer de mama.

X.X RISCO DE CÂNCER DE MAMA POR EXPOSIÇÃO A AGROTÓXICOS, POR CONTATO INTENCIONAL EM PRÁTICAS LABORAIS E COM MENOR

Revista Gepesvida

FREQUÊNCIA POR CONTATO NÃO INTENCIONAL

Nos últimos 20 anos os casos de câncer dobraram de 10 milhões para quase 20 milhões (OMS, 2021), ao mesmo tempo o uso de agrotóxicos aumentou em 80% nos últimos 30 anos (TYGEL et al., 2022), afetando principalmente trabalhadores do campo que fazem amplo uso de agrotóxicos como forma de manejo da produção agrícola.

No que diz respeito à exposição intencional aos agrotóxicos, as atividades agrícolas são as mais comuns nos estudos pesquisados, são relatados sintomas típicos de envenenamento, tais como, cefaleia, irritações na pele e mucosas, náusea, vômito e sudorese, sendo o principal motivo da exposição o não uso de EPI's. Entre os agravos de saúde mais frequentes acarretados pela exposição intencional está o câncer de mama, hipertensão e diabetes (BRUST *et al.*, 2019).

Os inseticidas organofosforados malathion e diazinon foram associados significativamente ao câncer de mama, enquanto o uso de clorpirifós e terbufos não evidenciaram associação. Entretanto, em mulheres no período pós-menopausa, observou-se um risco significativamente elevado de câncer de mama associado com uso de qualquer organofosforados (LERRO *et al.*, 2015; ENGEL *et al.*, 2017). Ainda sobre inseticidas organofosforados, o câncer de mama foi três vezes mais provável entre mulheres expostas ao clorpirifós em relação a mulheres não expostas (TAYOUR *et al.*, 2019) demonstrando que este grupo químico de inseticidas tem forte relação com o desencadeamento do câncer ao longo do tempo.

Além disso, pesquisas mostram que os inseticidas organoclorados, tais como, OC pp'-DDE e PCB52 constituem fatores de risco ao câncer de mama, já que tem se observado que a concentração de OC's no sangue de portadoras de câncer de mama ultrapassam a 90% dos casos (HE *et al.*, 2017). Outro estudo mostra associação significativa entre o uso de dieldrin e o câncer de mama (LOUIS *et al.*, 2017). Além disto, a exposição aos inseticidas associados ao estilo de vida, como obesidade, constituem riscos relevantes para o desencadeamento do câncer de mama (MARIEN, HAFSIA, 2022), corroborando a isto, os inseticidas clorpirifós e malathion também obedecem essa relação em mulheres com sobrepeso (REBOUILLAT *et al.*, 2021). Até o presente momento, um dos mecanismos mais claros sobre o modo como os agrotóxicos agem sobre o organismos é a disfunção endócrina. Estas substâncias são capazes de imitar

Revista Gepesvida

ou bloquear os hormônios naturais e, conseqüentemente, influenciar na sua produção, transporte e ação. Quando ligam-se a receptores de hormônios, os agrotóxicos induzem diferentes respostas celulares que normalmente são diferentes da resposta produzida pelo hormônio natural, é neste contexto que estes químicos produzem seus danos e podem atuar em mecanismos com potencial dano à saúde (GORE *et. al.*, 2014)

Quanto a associação do câncer de mama com fungicidas e herbicidas, foi observado um risco elevado da doença associado ao uso de benomil e 2,4,5-T pelas mulheres expostas e ao uso de 2,4,5-T pelos seus maridos expostos (WERDER *et al.*, 2020). Por outro lado, algumas pesquisas possuem resultados inconclusivos. Um estudo de acompanhamento de 5 anos mostrou que o risco de câncer de mama reduziu com o tempo de exposição aos agrotóxicos (LEMARCHAND *et al.*, 2017). Outra pesquisa analisou o perfil clínico de mulheres rurais expostas a agrotóxicos, e apesar de 57% terem recebido o diagnóstico de câncer de mama, não foi encontrada relação significativamente positiva, ainda que exista evidências de contaminação (PANIS *et al.*, 2022). Uma pesquisa ambiental indicou maior risco para câncer de mama na parte ocidental da Eslovênia, mas não foram observadas diferenças na distribuição geográfica e a dispersão de pesticidas (ZADNIK; KRAJC, 2016). Em outro estudo que fez a investigação de vários agentes potencialmente nocivos, entretanto não foram obtidos dados suficientes para estabelecer uma relação (EKENGA; PARKS; SANDLER, 2015), de forma semelhante não foram encontradas relações claras entre risco de mortalidade por câncer de mama e uso doméstico destes químicos (NIEHOFF *et al.*, 2019).

Em relação a exposição não intencional, as pesquisas indicam que residir próximo a lavouras foi significativamente associado à ocorrência de câncer de mama (SILVA *et al.*, 2019)). Uma pesquisa ecológica demonstrou uma relação linear positiva entre o câncer de mama e a porcentagem de fontes de água contaminadas por acetocloro, atrazina e DIA, entretanto, os autores enfatizaram que como há poucas pesquisas deste gênero, há a necessidade de mais estudos na área (NEW-AARON; NAVEED; ROGAN, 2021). Da mesma forma, outro estudo sobre contaminação de água no estado do Paraná – Brasil constatou a contaminação da água potável, incluindo pesticidas como aldrin-dieldrin, DDT-DDD-DDE, clordano e lindano-HCH e o risco aumentado para câncer de mama nesta região (PANIS *et al.*, 2022). Deste modo, estudos sugerem que a exposição geral em áreas com uso de agrotóxicos constitui fator de risco para câncer de mama

Revista Gepesvida

(DUTRA *et al.*, 2020) o mesmo se sustenta para mulheres que vivem próximas de áreas industriais (GARCÍA-PÉREZ *et al.*, 2018), acredita-se que, neste caso, o risco de desenvolvimento do câncer é 4,5 vezes maior devido a exposição à atividades relacionadas à indústria com agrotóxicos a base de cloro (GERBER *et al.*, 2022). Neste mesmo sentido, uma pesquisa feita em cães demonstrou que os agrotóxicos mais abundantes no tecido mamário são os isômeros hexaclorociclohexano (HCH) oxiclordano, e dieldrin, os autores mencionam que isto fornece evidências para interpretação das relações entre o câncer de mama humano e o ambiente em que se vive (SÉVÈRE *et al.*, 2015).

Relacionando a exposição nos diferentes estágios da vida, um estudo indicou que a exposição durante a vida fetal impacta na densidade mamária, um marcador intermediário para câncer de mama (MCDONALD *et al.*, 2019). Neste mesmo sentido indica-se que a exposição ao p,p'-DDT e seus impactos na densidade mamária dependem da capacidade corporal de sequestrar DDT (KRIGBAUM *et al.*, 2020). Outro estudo, ainda que não obteve uma correlação significativa entre exposição na infância e câncer de mama, identificou aumentos modestos no risco do desenvolvimento do câncer quando a exposição ocorre na infância (NIEHOFF *et al.*, 2016).

Outros eventos frequentemente relatados são exposição não intencional por deriva devido a pulverização. Pesquisas mostram que a mortalidade por câncer de mama ocorrido em Arica - Chile estabelece uma correlação positiva do câncer de mama com a pulverização de malation na cidade há mais de 30 anos (CABELLO *et al.*, 2013), outro estudo nos Estados Unidos mostra que a pulverização de DDT provavelmente está associada aos subtipos de câncer de mama mais diagnosticado entre as mulheres no país (WHITE *et al.*, 2013). E outra pesquisa, mostra que mulheres com exposição a agrotóxicos durante épocas de pulverização tiveram risco aumentado de câncer de mama (EL-ZAEMEY; FRITSCHI; HEYWORTH, 2013). Deste modo, levanta-se a preocupação principalmente com a prática das pulverizações aéreas, pois a partir da deriva pode haver risco de contaminação humana e ambiental que pode trazer agravos à saúde (FREITAS, BONFATTI, VASCONCELLOS, 2022).

Revista Gepevida

X.Y ESTUDOS BASEADOS EM CONCENTRAÇÕES SÉRICAS DE AGROTÓXICOS COMO FATOR DESENCADEADOR DE CÂNCER DE MAMA

No contexto de dosagem de concentrações séricas de agrotóxicos, o nível de 4,4-DDE elevado no sangue evidenciou risco aumentado para câncer de mama (ATTAULLAH *et al.*, 2018). Uma pesquisa com base populacional indiana, onde a agricultura é predominante revelou uma correlação positiva entre a exposição a agrotóxicos e o câncer de mama, sendo que o herbicida atrazina foi dentre os agrotóxicos pesquisados aquele que causou maior clivagem do DNA (SASIKALA *et al.*, 2023). De modo semelhante, outro estudo evidenciou que alguns agrotóxicos causam danos diretos ao DNA aumentando a carga mutacional e variantes deletérias possivelmente associadas à oncogênese (SCANDOLARA *et al.*, 2022). Em mulheres já diagnosticadas com tumor de receptor de estrogênio e progesterona tendiam a ter concentrações mais altas de agrotóxicos persistentes em seu organismo (HOLMES *et al.*, 2014). Da mesma forma, estudo conduzido nos Estados Unidos indicou que maior carga de exposição a OP causa risco à saúde geral, sobretudo câncer de mama para mulheres (SUN; SUN; BARR, 2020), de forma semelhante, concentrações séricas elevadas de OCPs no sangue pode estar contribuindo para o aumento da incidência de câncer de mama em mulheres mais jovens na Índia (KAUR *et al.*, 2019). Pesquisas estatísticas indicam uma associação significativa entre risco de câncer de mama e a exposição a PCBs e PFAAs em mulheres e contribuem para o desenvolvimento de metástases tumorais e agressividade do câncer (KOUAL *et al.*, 2019; WIELSØE *et al.*, 2017). Além disso, há indícios que a exposição ao DDE/DDT pode afetar adversamente a sobrevida após o diagnóstico de câncer de mama (PARADA *et al.*, 2015; 2019). Na Índia, foi observado concentração sérica elevada de agrotóxicos no tecido mamário de cães, o que indica que a exposição ambiental é uma realidade no país (GAUTAM *et al.*, 2020).

Já outras pesquisas não evidenciaram uma relação direta ou compreensível entre concentrações séricas de agrotóxicos e risco para câncer de mama. A investigação dos agrotóxicos DDE e PCB153 não gerou risco aumentado para mulheres com 50 anos ou mais (BACHELET *et al.*, 2019). Também não houve correlação entre o nível sérico de diazinon e risco de câncer de mama (TANHA *et al.*, 2020). Por fim, um estudo mostrou que a exposição ao p,p'-DDT não evidenciou associação com câncer de mama, entretanto,

Revista Gepesvida

houveram diferenças estatísticas entre os grupos expostos e não expostos e diferente faixa etária, indicando que existe uma associação entre idade, exposição e risco (RUSIECKI *et al.*, 2020).

Com base nas pesquisas acima citadas, observa-se que maiores dosagens séricas de agrotóxicos parecem estar associadas a maiores riscos para diagnóstico de câncer de mama, ainda que algumas pesquisas não tenham demonstrado tal associação. Neste sentido, parece que populações geográficas onde há predomínio de atividades agrícolas são as mais afetadas, com aumento da agressividade do câncer e menor sobrevida após o diagnóstico. Os resultados sobre idade e níveis de concentrações séricas de cada agrotóxicos não foram conclusivos, necessitando de mais pesquisas sobre este tópico. Porém, de modo geral, compreende-se que evitar a exposição e reduzir as dosagens séricas de agrotóxicos seria um fator de proteção contra o câncer de mama, no entanto, nem sempre isto é possível, pois algumas vezes a exposição está atrelada ao processo da subsistência econômica da população, o que torna-se um entrave para coibir o risco da exposição e de um possível diagnóstico futuro de câncer.

X.Z ANÁLISE DE TECIDOS EXPOSTOS A AGROTÓXICOS NATURALMENTE OU INDUZIDOS PARA O ESTUDO

Pesquisas apoiam que os agrotóxicos funcionam como mediadores que podem ativar vias e/ou inibir mecanismos de defesa contra a progressão do câncer de mama. Uma pesquisa mostrou que houve regulação negativa da resposta imune, coagulação e eventos mediados por estrogênio, foram identificados níveis significativos de fator de necrose tumoral alfa e interleucina 1 beta séricos em camundongos expostos (PIZZATTI *et al.*, 2020). Assim há alteração do comportamento molecular da doença o que deve ser considerado para avaliação de estratificação de risco intermediário em pacientes com câncer de mama (DA SILVA *et al.*, 2022).

Em outro estudo o agrotóxico propoxur induziu a superprodução de espécies reativas de oxigênio, aumentando a migração e invasão de células de câncer de mama, regulando as vias de sinalização ERK/Nrf2 (SHI *et al.*, 2017). Corroborando com isto, o estresse oxidativo age tanto em células saudáveis quanto em células cancerígenas. A exposição crônica à Bifenox e Dichlobenil leva ao aumento do crescimento e

Revista Gepevida

sobrevivência celular e o potencial tumorigênico das células de câncer de mama dependentes de estrogênio (JABLONSKA-TRYPU *et al.*, 2019). Já o metalaxil interrompeu principalmente o metabolismo de aminoácidos, o metabolismo energético, o metabolismo lipídico e a defesa antioxidante (ZHANG *et al.*, 2017).

Outro estudo com neonicotinóides indicou que estes promovem progressão do câncer de mama, devido à ativação e regulação positiva de receptores acoplados à proteína G (GPER), trata-se de um novo mecanismo molecular de interrupção estrogênica induzida por agrotóxicos (LI *et al.*, 2022). Estes químicos também podem estimular uma alteração no uso do promotor CYP19 semelhante à observada em pacientes com câncer de mama hormônio-dependente (CARON-BEAUDOIN; VIAU; SANDERSON, 2018). A exposição dos inseticidas p,p'-DDT, o,p'-DDT e endosulfan reduziu a expressão dos reguladores da apoptose TP53INP1 e APAF1, implicando na progressão dos carcinomas (KALININA *et al.*, 2018). O p'-DDT tem um efeito agonista tanto na oxitocina quanto no promotor da timidina quinase-ERE estimulando proliferação em até duas vezes de células cancerosas (ZAYERZADEH; KOOHI; FARDEPOUR, 2015). Os POP's também indicaram risco de desenvolvimento e progressão de câncer de mama, mas por vias distintas (PESTANA *et al.*, 2013).

Outro estudo realizado com onze metabólitos concluiu que exposição a três tiveram maior relevância como fatores de risco potenciais para câncer de mama, sendo dois deles o sulfato de 3-metilcatecol e glicuronídeo de 3-hidroxipiridina, que são metabólitos de xenobióticos usados para a produção de agrotóxicos (STEVENS *et al.*, 2023). O Fen, que foi recentemente introduzido globalmente, é semelhante ao mecanismo de E2, através das vias ER e PI3K, esses resultados indicam a possibilidade de que mesmo agrotóxicos de baixa toxicidade usados atualmente podem atuar como desreguladores endócrinos (GO *et al.*, 2021). Os fenóis e os PFAS que foram validados neste estudo têm atividade estrogênica ou são preocupantes para um conjunto diversificado de parâmetros de toxicidade, como efeitos no metabolismo lipídico, crescimento e desenvolvimento, desenvolvimento da glândula mamária e imunotoxicidade (GRASHOW *et al.*, 2020). As concentrações de PFOA e PCB153 aumentam a proliferação de linhas celulares de câncer de mama (CHARAZAC *et al.*, 2022). Sobre os efeitos na sobrevivência, indica-se que a exposição prolongada aos agrotóxicos têm maiores efeitos sobre células cancerosas em relação às saudáveis

Revista Gepesvida

(JABLONSKA-TRYPUC *et al.*, 2019).

No campo da genética um estudo indicou que variantes avaliadas modificam os efeitos da exposição ao POP, as variantes BRCA1 Cys39Gly e CYP17A1-34T>C foram associadas ao risco de câncer de mama (WIELSØE *et al.*, 2018). De forma semelhante, outro estudo mostrou que genes a serem significativamente regulados (ACHE, GSTO1, NQO1, ABCC2, CXCL8, HMOX-1, NFE2L2 e TNF) e infrarregulados (CYP1A1, UGT1A6, FGF2, VEGFA e AHR) após exposição aguda de células cancerosas ao p,p'-DDT sofreram uma série de atividade metabólicas alteradas como inflamação, estresse oxidativo e crescimento de fibroblastos e células endoteliais vasculares, indicando que o DDT pode ser um indicador para rastreio de câncer de mama (THOMPSON *et al.*, 2019). Além disso, 118 genes estudados de pessoas expostas à atrazina mostram potencial relação com o desencadeamento da doença (BLOUNT *et al.*, 2022).

Estes estudos, em grande parte experimentais, indicam que os agrotóxicos alteram o comportamento molecular da doença, agem ativando vias que colaboram com o desenvolvimento do câncer e/ou inibindo vias "protetoras" que funcionam como antagonistas de células tumorais. Dentre as atividades inibidas chama atenção a regulação de respostas imunes e a redução da expressão de reguladores de apoptose. Por outro lado, dentre as vias ativadas pode-se mencionar o aumento do fatores de necrose tumoral, o estresse oxidativo, a ativação de sinalizadores celulares que agem como disruptores endócrinos, os estímulos de vias que culminaram na proliferação de células cancerosas, e alteração do metabolismo energético. Além disso, uma gama de estudos com DNA indicaram uma variedade de genes que possivelmente são preditores de câncer de mama e são mais facilmente expressos sob exposição aos agrotóxicos.

Dentre estes resultados, nota-se que não existe uma via comum pela qual os agrotóxicos agem, estas são difusas e produzem múltiplos efeitos, suas ações no organismo são complexas e alteram o comportamento molecular da doença, aumentando o risco para o diagnóstico do câncer de mama, bem como, sua progressão.

CONSIDERAÇÕES FINAIS

Os artigos abordados nessa revisão possibilitam ampliar a visão sobre os efeitos dos agrotóxicos em mulheres expostas diretamente em atividade rurais ou indiretamente

Revista Gepesvida

por proximidade em áreas agrícolas. Em ambos os casos as pesquisas indicam uma relação entre a ocorrência do câncer de mama e a exposição a tais químicos. Essa relação é observada nos estudos que abordam a temática por meio de dosagens séricas, fornecendo resultados mais apurados, bem como, em estudos experimentais que mostram diferentes mecanismos pelos quais estes químicos atuam no aparecimento, desenvolvimento e agravo do câncer de mama em mulheres expostas.

De modo geral, esta pesquisa agrupa uma gama de informações que reforçam o risco para o câncer de mama com base na exposição aos agrotóxicos, isto demonstra a relevância de estudos como este, pois os resultados aqui compilados podem ser usados como guia para pensar estratégias a fim de minimizar a exposição e os efeitos negativos destes químicos à saúde.

REFERÊNCIAS

ATTAULLAH, Mohammad *et al.* Serum organochlorine pesticides residues and risk of cancer: A case-control study. **Saudi Journal of Biological Sciences**, v. 25, n. 7, p. 1284-1290, nov. 2018. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.sjbs.2017.10.023>. Acesso em: 8 dez. 2023.

BACHELET, Delphine *et al.* Breast Cancer and Exposure to Organochlorines in the CECILE Study: Associations with Plasma Levels Measured at the Time of Diagnosis and Estimated during Adolescence. **International Journal of Environmental Research and Public Health**, v. 16, n. 2, p. 271, 18 jan. 2019. Disponível em: <https://doi.org/10.3390/ijerph16020271>. Acesso em: 8 dez. 2023.

BLOUNT, Jessica R. *et al.* Phenotypic and transcriptomic effects of developmental exposure to nanomolar levels of pesticides in zebrafish. **Environmental Advances**, v. 7, p. 100151, abr. 2022. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.envadv.2021.100151>. Acesso em: 9 dez. 2023.

BRUST, Riva Schumacker *et al.* Epidemiological profile of farmworkers from the state of Rio de Janeiro. **Revista Brasileira de Enfermagem**, v. 72, suppl 1, p. 122-128, fev. 2019b. Disponível em: <https://doi.org/10.1590/0034-7167-2017-0555>. Acesso em: 8 dez. 2023.

CABELLO, Gertrudis *et al.* Relation of breast cancer and malathion Aerial Spraying in Arica, Chile. **International Journal of Morphology**, v. 31, n. 2, p. 640-645, jun. 2013. Disponível em: <https://doi.org/10.4067/s0717-95022013000200048>. Acesso em: 8 dez. 2023.

CARON-BEAUDOIN, Élyse; VIAU, Rachel; SANDERSON, J. Thomas. Effects of

Revista Gepesvida

neonicotinoid pesticides on promoter-specific aromatase (CYP19) expression in hs578t breast cancer cells and the role of the VEGF pathway. **Environmental Health Perspectives**, v. 126, n. 4, p. 047014, 5 abr. 2018. Disponível em: <https://doi.org/10.1289/ehp2698>. Acesso em: 9 dez. 2023.

CHARAZAC, Aurélie *et al.* Low doses of PFOA promote prostate and breast cancer cells growth through different pathways. **International Journal of Molecular Sciences**, v. 23, n. 14, p. 7900, 18 jul. 2022. Disponível em: <https://doi.org/10.3390/ijms23147900>. Acesso em: 9 dez. 2023.

DA SILVA, Janaína Carla *et al.* Occupational Exposure to Pesticides Affects Pivotal Immunologic Anti-Tumor Responses in Breast Cancer Women from the Intermediate Risk of Recurrence and Death. **Cancers**, v. 14, n. 21, p. 5199, 23 out. 2022. Disponível em: <https://doi.org/10.3390/cancers14215199>. Acesso em: 8 dez. 2023.

DE REZENDE, Louise Moura; DA SILVA SANTOS, Sabrina; MONTEIRO, Gina Torres Rego. Exposure to pesticides and breast cancer in the city of Petrópolis, Brazil. **Environmental Science and Pollution Research**, 15 mar. 2023. Disponível em: <https://doi.org/10.1007/s11356-023-26420-8>. Acesso em: 8 dez. 2023.

DUTRA, Lidiane Silva *et al.* Uso de agrotóxicos e mortalidade por câncer em regiões de monoculturas. **Saúde em Debate**, v. 44, n. 127, p. 1018-1035, dez. 2020. Disponível em: <https://doi.org/10.1590/0103-1104202012706>. Acesso em: 8 dez. 2023.

EKENGA, Christine C.; PARKS, Christine G.; SANDLER, Dale P. Chemical exposures in the workplace and breast cancer risk: a prospective cohort study. **International Journal of Cancer**, v. 137, n. 7, p. 1765-1774, 27 abr. 2015. Disponível em: <https://doi.org/10.1002/ijc.29545>. Acesso em: 8 dez. 2023.

EL-ZAEMEY, Sonia; FRITSCHI, Lin; HEYWORTH, Jane. Occupational pesticide exposure among Yemeni women. **Environmental Research**, v. 122, p. 45-51, abr. 2013. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.envres.2012.12.002>. Acesso em: 8 dez. 2023.

ENGEL, Lawrence S. *et al.* Insecticide use and breast cancer risk among farmers' wives in the Agricultural Health Study. **Environmental Health Perspectives**, v. 125, n. 9, p. 097002, 22 set. 2017b. Disponível em: <https://doi.org/10.1289/ehp1295>. Acesso em: 8 dez. 2023.

FREITAS, Lucinéia Miranda de; BONFATTI, Renato; VASCONCELLOS, Luiz Carlos Fadel de. Impactos da pulverização aérea de agrotóxicos em uma comunidade rural em contexto de conflito. **Saúde Debate**, Rio De Janeiro, V. 46, N. Especial 2, P. 224-235, Jun 2022.

GARCÍA-PÉREZ, Javier *et al.* Risk of breast cancer and residential proximity to industrial installations: new findings from a multicase-control study (MCC-Spain). **Environmental Pollution**, v. 237, p. 559-568, jun. 2018. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.envpol.2018.02.065>. Acesso em: 8 dez. 2023.

Revista Gepesvida

GAUTAM, Siddharth *et al.* Bioaccumulation of pesticide contaminants in tissue matrices of dogs suffering from malignant canine mammary tumors in Punjab, India. **Heliyon**, v. 6, n. 10, p. e05274, out. 2020. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.heliyon.2020.e05274>. Acesso em: 8 dez. 2023.

GERBER, Viviane K. Q. *et al.* Environmental contaminants modulate breast cancer development and outcome in TP53 p.R337H carriers and noncarriers. **Cancers**, v. 14, n. 12, p. 3014, 19 jun. 2022. Disponível em: <https://doi.org/10.3390/cancers14123014>. Acesso em: 8 dez. 2023.

GORE, Andrea C, CREWS, David, DOAN, Loretta L. et al. Introdução aos disruptores endócrinos (des): um guia para governos e organizações de interesse público. **Endocrine Society e IPEN**, Dezembro, 2014.

GO, Ryeo-Eun *et al.* Fenhexamid induces cancer growth and survival via estrogen receptor-dependent and PI3K-dependent pathways in breast cancer models. **Food and Chemical Toxicology**, v. 149, p. 112000, mar. 2021. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.fct.2021.112000>. Acesso em: 9 dez. 2023.

GRASHOW, Rachel *et al.* Integrating exposure knowledge and serum suspect screening as a new approach to biomonitoring: an application in firefighters and office workers. **Environmental Science & Technology**, v. 54, n. 7, p. 4344-4355, 23 jan. 2020. Disponível em: <https://doi.org/10.1021/acs.est.9b04579>. Acesso em: 9 dez. 2023.

HE, Ting-Ting *et al.* Organochlorine pesticides accumulation and breast cancer: a hospital-based case-control study. **Tumor Biology**, v. 39, n. 5, p. 101042831769911, maio 2017. Disponível em: <https://doi.org/10.1177/1010428317699114>. Acesso em: 8 dez. 2023.

HOLMES, Adrienne K. *et al.* Case-control study of breast cancer and exposure to synthetic environmental chemicals among Alaska Native women. **International Journal of Circumpolar Health**, v. 73, n. 1, p. 25760, 31 jan. 2014a. Disponível em: <https://doi.org/10.3402/ijch.v73.25760>. Acesso em: 9 dez. 2023.

INSTITUTO NACIONAL DE CÂNCER (BRASIL). **Estimativa de incidência de câncer no Brasil. - Estimativa de 2023**. Instituto Nacional de Câncer. Rio de Janeiro : INCA, 2022. 160 p. Disponível em: <https://www.google.com/url?sa=i&source=web&cd=&ved=0CDIQw7AJahcKEwiw9KH96aKBAXUAAAAAHQAAAAAQBg&url=https%3A%2F%2Fwww.inca.gov.br%2Fsites%2Fufu.sti.inca.local%2Ffiles%2Fmedia%2Fdocument%2Festimativa-2023.pdf&psig=AOvVaw3lecn7pP7R7ny9iD9NQA-c&ust=1694530760094022&opi=89978449>. Acesso em: 11/09/23.

INSTITUTO NACIONAL DE CÂNCER. Causas e prevenção do câncer. *In*: **Ministério da Saúde-GOV**. 24 maio 2022. Disponível em: <https://www.gov.br/inca/pt-br/assuntos/causas-e-prevencao-do-cancer>. Acesso em: 11 set. 2023.

INTERNATIONAL AGENCY FOR RESEARCH ON CANCER. **Breast Cancer**. 2022. Disponível em: <https://www.iarc.who.int/cancer-type/breast-cancer/>. Acesso em:

Revista Gepesvida

11 set. 2023.

JABŁOŃSKA-TRYPUĆ, Agata *et al.* The Analysis of Bifenox and Dichlobenil Toxicity in Selected Microorganisms and Human Cancer Cells. **International Journal of Environmental Research and Public Health**, v. 16, n. 21, p. 4137, 27 out. 2019. Disponível em: <https://doi.org/10.3390/ijerph16214137>. Acesso em: 8 dez. 2023.

JABŁOŃSKA-TRYPUĆ, Agata *et al.* Toxicological effects of traumatic acid and selected herbicides on human breast cancer cells: in vitro cytotoxicity assessment of analyzed compounds. **Molecules**, v. 24, n. 9, p. 1710, 2 maio 2019. Disponível em: <https://doi.org/10.3390/molecules24091710>. Acesso em: 9 dez. 2023.

KALININA, Tatiana *et al.* Effects of endocrine disruptors o,p'-dichlorodiphenyltrichloroethane, p,p'-dichlorodiphenyltrichloroethane, and endosulfan on the expression of estradiol-, progesterone-, and testosterone-responsive micromRNAs and their target genes in MCF-7 cells. **Toxics**, v. 10, n. 1, p. 25, 7 jan. 2018. Disponível em: <https://doi.org/10.3390/toxics10010025>. Acesso em: 9 dez. 2023.

KARAMI, Sara; RAFIEE, Aras. The possibility of benomyl and diazinon pesticide's carcinogenicity and the potential of hotair and H19 as a serum biomarker in breast cancer. **Genetika**, v. 52, n. 3, p. 1031-1040, 2020. Disponível em: <https://doi.org/10.2298/gensr203031k>. Acesso em: 9 dez. 2023.

KAUR, Navneet *et al.* Organochlorine pesticide exposure as a risk factor for breast cancer in young Indian women: A case-control study. **South Asian Journal of Cancer**, v. 08, n. 04, p. 212-214, out. 2019. Disponível em: https://doi.org/10.4103/sajc.sajc_427_18. Acesso em: 8 dez. 2023.

KOUAL, Meriem *et al.* Associations between persistent organic pollutants and risk of breast cancer metastasis. **Environment International**, v. 132, p. 105028, nov. 2019. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.envint.2019.105028>. Acesso em: 8 dez. 2023.

KRIGBAUM, Nickilou Y. *et al.* In utero DDT exposure and breast density before age 50. **Reproductive Toxicology**, v. 92, p. 85-90, mar. 2020. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.reprotox.2019.11.002>. Acesso em: 8 dez. 2023.

LEMARCHAND, Clémentine *et al.* Cancer incidence in the AGRICAN cohort study (2005–2011). **Cancer Epidemiology**, v. 49, p. 175-185, ago. 2017. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.canep.2017.06.003>. Acesso em: 8 dez. 2023.

LERRO, Catherine C. *et al.* Organophosphate insecticide use and cancer incidence among spouses of pesticide applicators in the Agricultural Health Study. **Occupational and Environmental Medicine**, v. 72, n. 10, p. 736-744, 6 jul. 2015. Disponível em: <https://doi.org/10.1136/oemed-2014-102798>. Acesso em: 8 dez. 2023.

LI, Xin *et al.* Neonicotinoid insecticides promote breast cancer progression via G protein-coupled estrogen receptor: in vivo, in vitro and in silico studies. **Environment International**, p. 107568, out. 2022. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.envint.2022.107568>. Acesso em: 8 dez. 2023.

Revista Gepesvida

LOUIS, Lydia M. *et al.* A prospective study of cancer risk among Agricultural Health Study farm spouses associated with personal use of organochlorine insecticides.

Environmental Health, v. 16, n. 1, 6 set. 2017a. Disponível em:

<https://doi.org/10.1186/s12940-017-0298-1>. Acesso em: 8 dez. 2023.

MARIEM, Hafsia. OCCUPATIONAL EXPOSURE AND LIFESTYLE FACTORS AND RISK OF BREAST CANCER IN THE CENTRAL REGION OF TUNISIA: A CASE-CONTROL STUDY. **Euromediterranean biomedical journal**, v. 14, n. 41, p. 192-197, 20 dec. 2022. Disponível em: <https://doi.org/10.3269/1970-5492.2022.17.41>. Acesso em: 8 dez. 2023.

MCDONALD, Jasmine A. *et al.* In utero DDT exposure and breast density in early menopause by maternal history of breast cancer. **Reproductive Toxicology**, v. 92, p. 78-84, mar. 2020. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.reprotox.2019.08.009>. Acesso em: 8 dez. 2023.

MEKONEN, Seblework *et al.* Exposure to organochlorine pesticides as a predictor to breast cancer: A case-control study among Ethiopian women. **PLOS ONE**, v. 16, n. 9, p. e0257704, 23 set. 2021. Disponível em: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0257704>. Acesso em: 8 dez. 2023.

NEW-AARON, Moses; NAVEED, Zaema; ROGAN, Eleanor G. Estrogen disrupting pesticides in Nebraska groundwater: trends between pesticide-contaminated water and estrogen-related cancers in an ecological observational study. **Water**, v. 13, n. 6, p. 790, 14 mar. 2021. Disponível em: <https://doi.org/10.3390/w13060790>. Acesso em: 9 dez. 2023.

NIEHOFF, Nicole M. *et al.* Childhood and adolescent pesticide exposure and breast cancer risk. **Epidemiology**, v. 27, n. 3, p. 326-333, maio 2016. Disponível em: <https://doi.org/10.1097/ede.0000000000000451>. Acesso em: 8 dez. 2023.

NIEHOFF, Nicole M. *et al.* Self-reported residential pesticide use and survival after breast cancer. **International Journal of Hygiene and Environmental Health**, v. 222, n. 8, p. 1077-1083, set. 2019. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.ijheh.2019.07.010>. Acesso em: 8 dez. 2023.

ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DA SAÚDE. Câncer de mama agora forma mais comum de câncer: OMS tomando medidas. *In: World Health Organization*. 3 fev. 2021. Disponível em: <https://www.who.int/pt/news/item/03-02-2021-breast-cancer-now-most-common-form-of-cancer-who-taking-action>. Acesso em: 11 set. 2023.

ORGANIZAÇÃO PAN-AMERICANA DE SAÚDE. **Câncer**. Out. 2020. Disponível em: <https://www.paho.org/pt/topicos/cancer#:~:text=O%20câncer%20é%20a%20segunda,d,e%20baixa%20e%20média%20renda>. Acesso em: 11 set. 2023.

OUZZANI, Mourad *et al.* Rayyan—a web and mobile app for systematic reviews. **Systematic Reviews**, v. 5, n. 1, dez. 2016. Disponível em: <https://doi.org/10.1186/s13643-016-0384-4>. Acesso em: 09 set. 2023.

Revista Gepesvida

PANIS, Carolina *et al.* Characterization of occupational exposure to pesticides and its impact on the health of rural women. **Revista de Ciências Farmacêutica Básica e Aplicadas - RCFBA**, v. 43, p. e748, 2022. Disponível em: <https://doi.org/10.4322/2179-443x.0748>. Acesso em: 8 dez. 2023.

PANIS, Carolina *et al.* Widespread pesticide contamination of drinking water and impact on cancer risk in Brazil. **Environment International**, p. 107321, jun. 2022. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.envint.2022.107321>. Acesso em: 8 dez. 2023.

PARADA, Humberto *et al.* Organochlorine insecticides DDT and chlordane in relation to survival following breast cancer. **International Journal of Cancer**, v. 138, n. 3, p. 565-575, 27 ago. 2015. Disponível em: <https://doi.org/10.1002/ijc.29806>. Acesso em: 8 dez. 2023.

PARADA, Humberto *et al.* Plasma levels of dichlorodipenyldichloroethene (DDE) and dichlorodiphenyltrichloroethane (DDT) and survival following breast cancer in the Carolina Breast Cancer Study. **Environment International**, v. 125, p. 161-171, abr. 2019. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.envint.2019.01.032>. Acesso em: 8 dez. 2023.

PESTANA, Diogo *et al.* Effects of environmental organochlorine pesticides on human breast cancer: putative involvement on invasive cell ability. **Environmental Toxicology**, v. 30, n. 2, p. 168-176, 2 ago. 2013. Disponível em: <https://doi.org/10.1002/tox.21882>. Acesso em: 9 dez. 2023.

PIZZATTI, Luciana *et al.* Toxicoproteomics Disclose Pesticides as Downregulators of TNF- α , IL-1 β and Estrogen Receptor Pathways in Breast Cancer Women Chronically Exposed. **Frontiers in Oncology**, v. 10, 28 ago. 2020. Disponível em: <https://doi.org/10.3389/fonc.2020.01698>. Acesso em: 8 dez. 2023.

REBOUILLAT, Pauline *et al.* Prospective association between dietary pesticide exposure profiles and postmenopausal breast-cancer risk in the NutriNet-Santé cohort. **International Journal of Epidemiology**, v. 50, n. 4, p. 1184-1198, 15 mar. 2021. Disponível em: <https://doi.org/10.1093/ije/dyab015>. Acesso em: 8 dez. 2023.

RUSIECKI, J. A. *et al.* Serum concentrations of DDE, PCBs, and other persistent organic pollutants and mammographic breast density in Triana, Alabama, a highly exposed population. **Environmental Research**, v. 182, p. 109068, mar. 2020. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.envres.2019.109068>. Acesso em: 8 dez. 2023.

SASIKALA, S. *et al.* Predicting the relationship between pesticide genotoxicity and breast cancer risk in South Indian women in in vitro and in vivo experiments. **Scientific Reports**, v. 13, n. 1, 15 jun. 2023. Disponível em: <https://doi.org/10.1038/s41598-023-35552-3>. Acesso em: 8 dez. 2023.

SCANDOLARA, Thalita Basso *et al.* Somatic DNA damage response and homologous repair gene alterations and its association with tumor variant burden in breast cancer patients with occupational exposure to pesticides. **Frontiers in oncology**, v. 12, 8 jul. 2022. Disponível em: <https://doi.org/10.3389/fonc.2022.904813>. Acesso em: 8 dez.

Revista Gepesvida

2023.

SÉVÈRE, Sabine *et al.* Pollutants in pet dogs: a model for environmental links to breast cancer. **SpringerPlus**, v. 4, n. 1, 22 jan. 2015. Disponível em: <https://doi.org/10.1186/s40064-015-0790-4>. Acesso em: 8 dez. 2023.

SHI, Yunxiang *et al.* Propoxur enhances MMP-2 expression and the corresponding invasion of human breast cancer cells via the ERK/Nrf2 signaling pathway. **Oncotarget**, v. 8, n. 50, p. 87107-87123, 7 jul. 2017. Disponível em: <https://doi.org/10.18632/oncotarget.19081>. Acesso em: 8 dez. 2023.

SILVA, Ageo M. C. *et al.* Environmental exposure to pesticides and breast cancer in a region of Intensive agribusiness activity in Brazil: a case-control study. **International Journal of Environmental Research and Public Health**, v. 16, n. 20, p. 3951, 17 out. 2019. Disponível em: <https://doi.org/10.3390/ijerph16203951>. Acesso em: 8 dez. 2023.

SOARES, Cassia Baldini *et al.* **Revisão integrativa: conceitos e métodos utilizados na enfermagem**. Revista da Escola de Enfermagem da USP, v. 48, n. 2, p. 335-345, 2014, Tradução. Disponível em: <https://doi.org/10.1590/S0080-6234201400002000020>. Acesso em: 09 set. 2023.

SOCIEDADE BRASILEIRA DE ENDOCRINOLOGIA E METABOLOGIA. **Desreguladores endócrinos**. 2023. Disponível em: <<https://www.endocrino.org.br/10-coisas-que-voce-precisa-saber-sobre-meio-ambiente-e-desreguladores-endocrinos/>>. Acesso em: 20/09/23.

STEVENS, Victoria L. *et al.* A prospective case-cohort analysis of plasma metabolites and breast cancer risk. **Breast Cancer Research**, v. 25, n. 1, 17 jan. 2023. Disponível em: <https://doi.org/10.1186/s13058-023-01602-x>. Acesso em: 9 dez. 2023.

SUN, Hongbing; SUN, Michael Leo; BARR, Dana Boyd. Exposure to organophosphorus insecticides and increased risks of health and cancer in US women. **Environmental Toxicology and Pharmacology**, v. 80, p. 103474, nov. 2020. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.etap.2020.103474>. Acesso em: 8 dez. 2023.

TANHA, Ghazaleh Khalili *et al.* Correlation between serum concentration of diazinon pesticide and breast cancer incidence in Mazandaran Province, northern Iran. **Caspian journal of environmental sciences**, v. 18, n. 3, p. 197-204, jul. 2020. Disponível em: <https://doi.org/10.22124/CJES.2020.4132>. Acesso em: 8 dez. 2023.

TAYOUR, Carrie *et al.* A case-control study of breast cancer risk and ambient exposure to pesticides. **Environmental Epidemiology**, v. 3, n. 5, p. e070, out. 2019. Disponível em: <https://doi.org/10.1097/ee9.000000000000070>. Acesso em: 8 dez. 2023.

THOMPSON, Lesa A. *et al.* Effects of the organochlorine p,p'-DDT on MCF-7 cells: investigating metabolic and immune modulatory transcriptomic changes. **Environmental Toxicology and Pharmacology**, v. 72, p. 103249, nov. 2019. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.etap.2019.103249>. Acesso em: 9 dez. 2023.

Revista Gepesvida

TYGEL, Alan *et al.* **Pesticide Atlas 2022**. 2. ed. Berlin: HEINRICH-BÖLL-STIFTUNG; FRIENDS OF THE EARTH EUROPE; BUND FÜR UMWELT UND NATURSCHUTZ; PAN EUROPE., 2022. *E-book* (60 p.). Disponível em: https://eu.boell.org/sites/default/files/2023-04/pesticideatlas2022_ii_web_20230331.pdf. Acesso em: 11 set. 2023.

WERDER, Emily J. *et al.* Herbicide, fumigant, and fungicide use and breast cancer risk among farmers' wives. **Environmental epidemiology**, v. 4, n. 3, p. 097, 27 maio 2020. Disponível em: <https://doi.org/10.1097/EE9.000000000000097>. Acesso em: 8 dez. 2023.

WHITE, Alexandra J. *et al.* Exposure to fogger trucks and breast cancer incidence in the Long Island Breast Cancer Study Project: a case-control study. **Environmental Health**, v. 12, n. 1, 15 mar. 2013. Disponível em: <https://doi.org/10.1186/1476-069x-12-24>. Acesso em: 8 dez. 2023.

WIELSØE, Maria *et al.* Genetic variations, exposure to persistent organic pollutants and breast cancer risk - A greenlandic case-control study. **Basic & Clinical Pharmacology & Toxicology**, v. 123, n. 3, p. 335-346, 23 abr. 2018. Disponível em: <https://doi.org/10.1111/bcpt.13002>. Acesso em: 9 dez. 2023.

WIELSØE, Maria; KERN, Peder; BONEFELD-JØRGENSEN, Eva Cecilie. Serum levels of environmental pollutants is a risk factor for breast cancer in Inuit: a case control study. **Environmental Health**, v. 16, n. 1, 13 jun. 2017. Disponível em: <https://doi.org/10.1186/s12940-017-0269-6>. Acesso em: 8 dez. 2023.

ZADNIK, Vesna; KRAJC, Mateja. Epidemiological trends of hormone-related cancers in Slovenia. **Archives of Industrial Hygiene and Toxicology**, v. 67, n. 2, p. 83-92, 1 jun. 2016. Disponível em: <https://doi.org/10.1515/aiht-2016-67-2731>. Acesso em: 8 dez. 2023.

ZAYERZADEH, E.; KOOHI, Mk; FARDIPOUR, A. Transcriptional effects of organochlorine o,p'-ddt and its metabolite p,p'-dde in transfected MDA-MB 231 and MCF-7 breast cancer cell lines. **Research in molecular medicine**, v. 3, n. 2, p. 28-36, 2015.

ZHANG, Ping *et al.* Enantioselective effects of metalaxyl enantiomers on breast cancer cells metabolic profiling using hplc-qtof-based metabolomics. **International Journal of Molecular Sciences**, v. 18, n. 1, p. 142, 12 jan. 2017. Disponível em: <https://doi.org/10.3390/ijms18010142>. Acesso em: 9 dez. 2023.

Recebido: 16/04/2024

Aceite: 03/05/2024