

Metais e sua ação estrogênica em neoplasias mamárias: Uma revisão integrativa da literatura entre os anos de 2011 a 2020

Metals and their estrogenic action in breast cancer: An integrative literature review between the years 2011 to 2020

Irineu Ferreira da Silva Neto¹

¹Faculdade de Medicina Estácio, Departamento de Farmácia, Juazeiro do Norte, Brasil

Autor para correspondência: Irineu Ferreira da Silva Neto

Faculdade de Medicina Estácio, Departamento de Farmácia

Avenida Tenente Raimundo Rocha, 515, Cidade Universitária, 63040-360

Juazeiro do Norte, CE, Brasil

Tel: +55 88 99400-2480

Email: yrineuferreira@gmail.com

Submetido em 26/10/2020

Aceito em 18/01/2021

DOI: <https://doi.org/10.47456/hb.v2i1.32996>

RESUMO

A exposição a produtos químicos na vida cotidiana é generalizada e, uma das principais fontes desses agentes é a vasta gama de produtos cosméticos, os quais possuem os metaloestrogênios. Alguns estudos tem mostrado que a exposição a esses metais pode aumentar o risco de desenvolver câncer de mama. Dessa forma, objetivou-se fazer um levantamento na literatura sobre os metaloestrogênios e sua relação com o câncer de mama. Foi realizado um levantamento na PubMed (*National Library of Medicine*), no mês de agosto de 2020. Nesta, foram utilizados os seguintes descritores presentes no *Medical Subject Headings* (MeSH): “*Breast Neoplasms*”, “*Cosmetics*”, “*Antiperspirants*” e “*Metals*”, combinados pelo operador booleano “AND”. Como critérios de inclusão, foram adotados estudos disponíveis na íntegra, no idioma inglês, sendo publicados entre 2011 e julho de 2020, apresentando pelo menos dois dos descritores selecionados, com conteúdo relativo ao objetivo do estudo. A partir da análise dos dados, constatou-se que existem controvérsias sobre a influência dos metais sobre o câncer, mas a maioria dos resultados de estudos relatam uma relação positiva, enquanto apenas uma pesquisa encontrou evidências dessa associação. Dentre os metais com ações estrogênicas encontrados na literatura destacam-se: Pb, Fe, Ni, Al, Hg, Cr e Cd. Ressalta-se a necessidade de buscar substitutos aos metais que possam ser empregados com a mesma eficiência dos excipientes sem causar danos, ou até mesmo, agravar o risco de câncer.

Palavras-chave: Câncer de Mama. Metais. Risco.

ABSTRACT

Exposure to chemicals in everyday life is widespread and one of the main sources of these agents is the wide range of cosmetic products, which contain metalloestrogens. Some studies have shown that exposure to these metals can increase your risk of developing breast cancer. Thus, the objective was to make a survey in the literature on metalloestrogens and their relationship with breast cancer. A survey was conducted at PubMed (*National Library of Medicine*), in August 2020. In this, the following descriptors present in the *Medical Subject Headings* (MeSH) were used: “*Breast Neoplasms*”, “*Cosmetics*”, “*Antiperspirants*” and “*Metals*”, combined by the Boolean operator “AND”. As inclusion criteria, studies were adopted, available in full, in the English language, being published between 2011 and July 2020, presenting at least two of the selected descriptors, with content related to the objective of the study. From the analysis of the data, it appears that there are controversies about the influence of metals on cancer, but most of the results of studies report a positive relationship, while only one research found evidence of this association. Among the metals with estrogenic actions found in the literature, the following stand out: Pb, Fe, Ni, Al, Hg, Cr and Cd. The need to seek substitutes for metals that can be used with the same efficiency as excipients without causing damage is highlighted, or even, aggravate the risk of cancer.

Keywords: Breast Cancer. Metals. Risk.

INTRODUÇÃO

A exposição a produtos químicos de diferentes fontes na vida cotidiana é generalizada. Uma dessas fontes é a vasta gama de produtos listados sob o título "cosméticos", incluindo os diferentes tipos de protetores solares populares e amplamente anunciados. As mulheres são encorajadas por meio da publicidade a acreditar no mito da juventude eterna e uma das consequências mais alarmantes é a exposição *in útero* a produtos químicos. A principal via de exposição é a pele, mas o principal desfecho da exposição é a desregulação endócrina. Isso se deve a muitas substâncias em cosméticos que possuem propriedades endócrinas ativas que afetam a saúde reprodutiva, mas que também apresentam outros desfechos, como câncer. A redução da exposição a desreguladores endócrinos não se enquadra apenas no contexto da redução dos riscos à saúde, mas também é significativo no contexto e na ascensão do consumismo ético e na responsabilidade da indústria de cosméticos a esse respeito (NICOLOPOULOU-STAMATI; HENS; SASCO, 2015).

O câncer de mama, uma epidemia, cujas causas subjacentes da doença são amplamente desconhecidas, continua sendo o câncer mais frequentemente diagnosticado entre as mulheres (MCDONALD et al., 2016).

A proeminência dos estrogênios na etiologia do câncer de mama levou à sugestão de que a exposição aos estrogênios ambientais, bastante presente em cosméticos, pode aumentar o risco de desenvolver a doença (ALLAM, 2016). Os metaloestrogênios são pequenos metais iônicos e metaloides que incluem ânions metal / metaloide e cátions bivalentes, como cádmio (Cd), cálcio (Ca), cobalto (Co), cobre (Cu), níquel (Ni), cromo (Cr), chumbo (Pb) e mercúrio (Hg), além alumínio (Al) e ferro (Fe). Como os metaloestrogênios ativam o receptor de estrogênio na ausência de estradiol e a exposição a esses metais pode aumentar o risco de desenvolver câncer de mama (BYRNE et al., 2013).

Em apoio a essa hipótese, a exposição ambiental a muitos dos metaloestrogênios é generalizada e aumentou significativamente nos últimos 50 a 60 anos (WALLACE, 2015). Muitos dos metaloestrogênios também têm uma meia-vida biológica longa (por exemplo, o Cd tem meia-vida de 10 a 30 anos) e se acumula no corpo e na mama. Também há evidências experimentais confiáveis de que o Cd ativa a isoforma ER α (receptor alfa de estrogênio), *in vitro* e *in vivo*, bem como evidências epidemiológicas crescentes que ligam o Cd ao câncer de mama. Embora haja evidências que ligam a exposição do metal ao câncer de mama, o papel do Cd e de outros metaloestrogênios como agentes causais na etiologia da doença ainda não foi estabelecido (CHOE et al., 2003; AQUINO et al., 2012; BYRNE et al.,

2013).

As projeções atuais indicam que o número de novos casos de câncer está aumentando em uma taxa rápida e irá evoluir de 14 milhões de casos globais em 2012 para 22 milhões em 2030. Existem aproximadamente 1,67 milhão de novos casos de câncer de mama diagnosticados anualmente e sua mortalidade fica atrás apenas do câncer de pulmão. Vale ressaltar que, embora as taxas de incidência estejam aumentando na maioria dos países, as taxas de mortalidade estão diminuindo apenas em países de alta renda, com uma estimativa de 70% das mortes por câncer de mama ocorrendo em países de baixa renda (BARRIOS; REINERT; WERUTSKY, 2018). No geral, a incidência é mais comum em mulheres das nações menos desenvolvidas (883.000) do que as desenvolvidas (794.000) (DAS et al., 2019).

Os metaloestrogênios estão implicados na etiologia de doenças dependentes de estrogênio, como câncer de mama e endométrio, bem como endometriose (SILVA et al., 2012; YILMAZ et al., 2020). Uma vez que os íons de metais pesados inorgânicos se ligam e ativam os receptores de estrogênio, pode proporcionar sérios riscos devido ao estímulo da proliferação de células cancerosas (YILMAZ et al., 2020).

Nesse contexto, esse estudo objetivou fazer um levantamento na literatura sobre os metaloestrogênios e sua relação com o câncer de mama, uma vez que existem escarças revisões de literatura que abordaram a presente temática. Assim, esse estudo tende a atualizar os dados sobre a problemática, bem como instigar o desenvolvimento de pesquisas neste âmbito.

MATERIAIS E MÉTODOS

Trata-se de uma revisão de literatura integrativa, de caráter descritivo e abordagem qualitativa, que expõe a relação entre os metaloestrogênios e sua relação com o câncer de mama. Foi realizado um levantamento na PubMed (*National Library of Medicine*), no mês de agosto de 2020. Neste, foram utilizados os seguintes descritores presentes no *Medical Subject Headings* (MeSH): “*Breast Neoplasms*”, “*Cosmetics*”, “*Antiperspirants*” e “*Metals*”, combinados pelo operador booleano “AND”.

A combinação dos descritores se deu das seguintes formas: (a) *Breast Neoplasms* “AND” *Cosmetics* “AND” *Metals*; (b) *Breast Neoplasms* “AND” *Antiperspirants*; (c) *Cosmetics* “AND” *Metals*; (d) *Breast Neoplasms* “AND” *Metals*.

Como critérios de inclusão foram adotados estudos disponíveis na íntegra, no idioma inglês, sendo publicados entre 2011 e julho de 2020, apresentando pelo menos dois dos descritores selecionados, com conteúdo relativo ao objetivo do estudo. Outrossim, foram

excluídos estudos incompletos e aqueles que não eram obtidos através da opinião de especialistas. No processo de seleção, os estudos foram avaliados inicialmente a partir da leitura dos títulos e resumos. Em seguida, aplicaram-se os critérios de exclusão e inclusão determinados, sempre buscando aqueles que apresentavam indícios sobre os metaloestrogênicos e sua relação com neoplasias mamárias.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

A partir da busca realizada na PubMed, através da combinação dos descritores, foram encontrados 69 artigos relacionados à temática. Mas, após análise criteriosa, foram selecionados 11 estudos para síntese desta revisão de literatura, conforme mostra o quadro 1, onde apresentam-se os autores, ano de publicação, país e título dos estudos selecionados.

Quadro 1. Caracterização da produção científica.

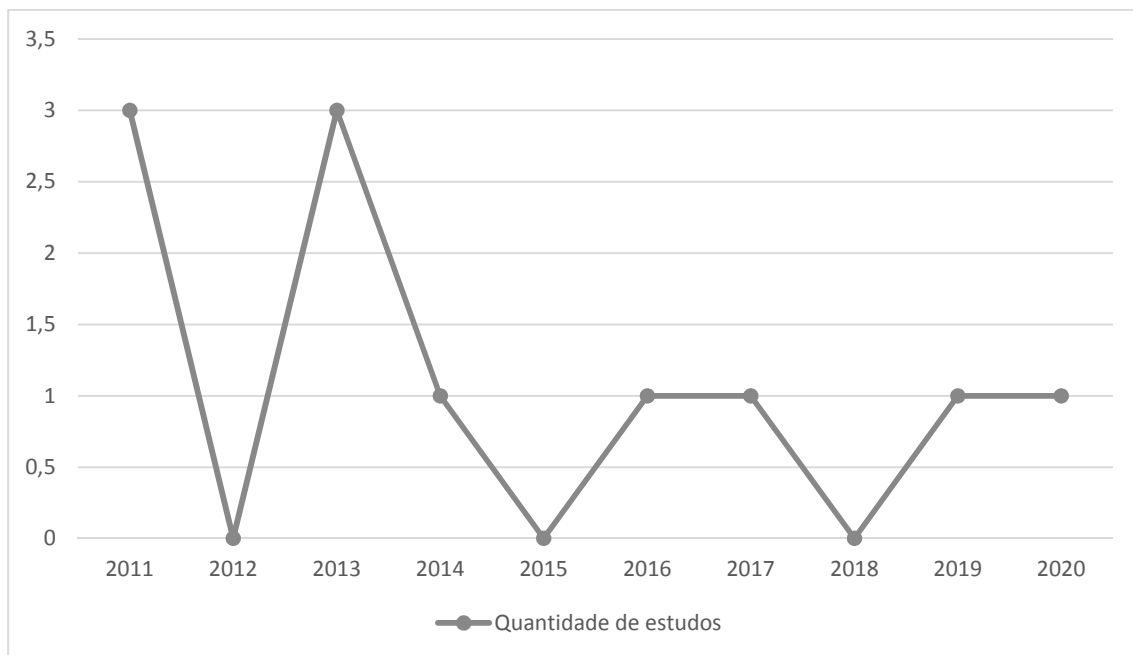
Autores	Ano de publicação	País	Título
PAMPHLETT et al.	2020	Estados Unidos	A bioimagem elementar mostra mercúrio e outros metais tóxicos no tecido mamário normal e em cânceres de mama
STRUMYLAITE et al.	2019	Suíça	Exposição ao cádmio e risco de câncer de mama pelo subtipo histológico e do receptor de tumor em mulheres brancas: Um estudo de caso-controle baseado em hospital
LINHART et al.	2017	Hungria	Uso de produtos cosméticos nas axilas em relação ao risco de câncer de mama: Um estudo de caso-controle
MANDRIOTA et al.	2016	Estados Unidos	O cloreto de alumínio promove tumorigênese e metástase em células epiteliais da glândula mamária murina normal
STRUMYLAITE et al.	2014	Hungria	Associação entre cádmio e risco de câncer de mama de acordo com o receptor de estrogênio e o receptor 2 do fator de crescimento epidérmico humano: Evidências epidemiológicas
DARBRE; BAKIR; ISKAKOVA	2013	Estados Unidos	Efeito do alumínio nas propriedades migratórias e invasivas de células de câncer de mama humano MCF-7 em cultura
MANNELLO; LIGI; CANALE	2013	Estados Unidos	Alumínio, carbonilas e citocinas em fluidos aspirados de mamilo humano: Possível relação entre inflamação, estresse oxidativo e microambiente do câncer de mama
			<i>Continua...</i>

RODRIGUES-PERES et al.	2013	Estados Unidos	As concentrações de alumínio nas áreas centrais e periféricas das lesões malignas da mama não diferem daquelas nos tecidos normais da mama
ROMANOWICZ-MAKOWSKA et al.	2011	Polônia	Concentração de cádmio, níquel e alumínio no câncer de mama feminino
STRUMYLAITE et al.	2011	Hungria	Concentração de cádmio em meio biológico de pacientes com câncer de mama
MANNELLO et al.	2011	Estados Unidos	Análise do teor de alumínio e homeostase de ferro em fluidos de aspirado de mamilo de mulheres saudáveis e pacientes afetados por câncer de mama

Fonte: dados da pesquisa, 2020.

Ressalta-se que no período temporal delimitado por essa pesquisa houve uma diminuição dos estudos acerca dos metaloestrogênios e sua relação com o câncer de mama, como pode ser visualizado no gráfico 1.

Gráfico 1. Quantidade de estudos encontrados no período temporal analisado.



Fonte: dados da pesquisa, 2020.

Identifica-se que a maioria dos estudos foi realizada nos anos de 2011 e 2013, com um total de 3 publicações. Já nos anos de 2014, 2016, 2017, 2019 e 2020 houve apenas uma publicação sobre a temática, o que ressalta a importância desta publicação, devido à escassez de estudos atualizados.

O efeito do uso de cosméticos no desenvolvimento do câncer de mama gerou considerável interesse tanto na comunidade científica, quanto na grande mídia (ALLAM, 2016). Estudos observacionais primários realizados investigaram o efeito do uso regular de produtos no desenvolvimento do câncer de mama. Até o momento, as evidências têm sido amplamente inconclusivas, com indicativos de efeitos protetores e prejudiciais, enquanto outros pesquisadores não conseguiram encontrar uma associação entre os dois, havendo controvérsia entre os estudos presentes na literatura científica (MCGRATH, 2003; DARBRE, 2005).

Embora o mecanismo exato de tal relação ainda não tenha sido identificado, em decorrência de mecanismos multifatoriais, as hipóteses se concentraram, principalmente, na localização anatômica dos tumores e na evidência *in vitro* de carcinogênese. Além disso, o potencial estrogênico demonstrado dos parabenos, um constituinte comum em produtos dermatológicos, reforçou ainda mais essa hipótese. Alternativamente, o aumento da proporção de tecido mamário no quadrante superior externo da mama poderia explicar a maior incidência de tumores mamários nessa região (HARDEFELDT, EDIRIMANNE; ESLICK, 2013).

No quadro 2 pode-se visualizar alguns metais que possuem atividade estrogênica conhecida ou até mesmo suspeita, sendo que, alguns deles são discutidos nesta revisão.

Quadro 2. Exemplos de metais com ação estrogênica conhecida ou suspeita.

Classe estrogênica	Metais representativos		Metais potenciais
Metaloestrogênios	<u>Alumínio</u>	Cobre	Prata
	Antimônio	<u>Chumbo</u>	
	Arsenito	<u>Mercúrio</u>	
	Bário	<u>Níquel</u>	Zinco
	<u>Cádmio</u>	Selenita	
	<u>Cromo</u>	Lata	
	Cobalto	<u>Ferro</u>	Titânio
Sublinhados: São discutidos nessa revisão.			

Fonte: dados da pesquisa, 2020.

Nesse contexto Pamphlett et al. (2020) investigaram quais metais tóxicos estavam presentes no tecido mamário normal e nos tumores de mulheres que fizeram mastectomias para carcinoma ductal invasivo da mama. Confirmou-se a presença de Hg em amostras que foram coradas por autometalografia e foram detectados Pb, Fe, Ni, Al, Cr e Cd em algumas amostras.

O Hg estava presente em lóbulos mamários normais em mais da metade das amostras de mastectomia que continham um carcinoma invasivo e em uma proporção menor de carcinomas e carcinomas ductais *in situ*. O mesmo estudo ainda ressalta que outros metais tóxicos que podem interagir sinergicamente com o Hg podem ser detectados em algumas amostras. Essas descobertas não fornecem evidências diretas de que metais tóxicos como o Hg desempenham um papel na patogênese do câncer de mama, mas sugerem que futuras investigações biológicas moleculares sobre o papel dos metais tóxicos no câncer de mama são garantidas.

Romanowicz-Makowska et al. (2011) investigaram as concentrações de Cd, Ni e Al em câncer de mama feminino e tecido normal. No caso de tecido mamário normal, as concentrações foram de $0,61 \pm 0,24 \mu\text{g Cd /g}$ de tecido seco, $1,84 \pm 0,67 \mu\text{g Ni /g}$ de tecido seco e $3,63 \pm 1,00 \mu\text{g Al /g}$ de tecido seco, enquanto nas concentrações de metais no câncer de mama foram $0,76 \pm 0,38 \mu\text{g /g}$ de tecido seco, $2,26 \pm 0,79 \mu\text{g /g}$ de tecido seco e $4,40 \pm 1,82 \mu\text{g /g}$ de tecido seco, respectivamente. A concentração de Cd e Al no tecido mamário normal foi significativamente menor do que no câncer de mama. No caso da concentração de Ni, não foram observadas diferenças estatisticamente significativas entre o tecido normal e o canceroso. Não houve diferenças significativas na concentração dos metais estudados, no câncer de mama, no contexto de idade, estado da menopausa e graduação histológica do câncer. Os dados obtidos mostram maior concentração de Cd e Al e suportam uma possível relação entre esses metais e o câncer de mama, assim como foi descrito no estudo de Pamphlett et al. (2020).

Strumylaite et al. (2011) determinaram e compararam a concentração de Cd em diferentes meios biológicos de pacientes com câncer de mama e tumor benigno de mama. A concentração média de Cd em pacientes com câncer de mama foi de $0,053 \mu\text{g /g}$ (intervalos de segurança de 95%, IC 0,042-0,065) para amostra de tumor e $0,02 \mu\text{g /g}$ (IC de 95% 0,014-0,026) para amostra de tecido mamário saudável ($P < 0,001$). Em pacientes com tumor benigno, os valores foram os seguintes: $0,037 \mu\text{g /g}$ (IC 95% 0,023-0,051) e $0,032 \mu\text{g /g}$ (IC 95% 0,018-0,047) ($P > 0,05$). O conteúdo de Cd no tumor maligno diferiu significativamente do tumor benigno ($P < 0,01$). Pacientes com câncer com receptores de estrogênio (ERs) positivos tinham concentração significativamente maior de Cd no tecido mamário em comparação com pacientes com ERs negativos ($P = 0,035$). Além disso, os dados obtidos mostram maior concentração de Cd no tumor de mama e na urina de pacientes com câncer e suportam uma possível relação entre Cd e câncer de mama.

Strumylaite et al. (2014) examinaram a associação entre o Cd e o risco de câncer de mama de acordo com o receptor de estrogênio (ER) e o receptor 2 do fator de crescimento epidérmico humano (HER2). Realizaram um estudo caso-controle de base hospitalar em 585

casos e 1.170 controles. Mulheres com maior Cd urinário ajustado para creatinina (3º quartil: 0,241-0,399 $\mu\text{g/g}$ e 4º quartil: $\geq 0,4 \mu\text{g/g}$) experimentaram 1,6 vezes maior risco de câncer de mama em comparação com aqueles com concentração de Cd inferior a 0,147 $\mu\text{g/g}$ (1º quartil) [OR = 1,6, (IC 95% 1,19, 2,17) e OR = 1,62 (IC 95% 1,19, 2,21), respectivamente, P tendência = 0,001] após o ajuste para idade e outros fatores de confusão. Os dados apoiam o Cd como um fator de risco para câncer de mama, especialmente para pacientes com câncer ER + e HER2-.

Strumylaite et al. (2019) estudaram a associação Cd /câncer de mama (BC) pelo subtipo histológico e do receptor tumoral em 509 pacientes invasivos com BC e 1170 controles. Houve uma associação significativa para BC ductal positivo no receptor de hormônio: Cd urinário (OR) por aumento de categoria foram 1,34 (IC de 95%: 1,14-1,59) para receptor de estrogênio positivo (ER +), 1,33 (IC de 95%: 1,09-1,61) para receptor de progesterona -positivo (PR +) e 1,35 (95% CI: 1,11-1,65) para ER + /PR + BC. Encontrou-se uma associação significativa entre o Cd e o receptor 2 negativo do fator de crescimento epidérmico humano (HER2-) BC ductal. A associação mais forte com o Cd foi para ER + / PR + / HER2- BC ductal. As associações entre Cd e BC lobular com receptor hormonal positivo e HER2- foram positivas, mas insignificantes. Este estudo fornece evidências de que o Cd urinário está associado ao risco de câncer de mama HER2 positivo e HER2-receptor de hormônio, independentemente da histologia do tumor.

Dentre os estudos supracitados, o Cd ganha destaque dentre os demais metais, uma vez que este consegue agir em diferentes mecanismos sobre a indução de neoplasias mamárias. O cádmio induz a proliferação de células de câncer de mama dependentes de estrogênio, aumenta a transcrição e expressão de genes regulados por estrogênio, como o receptor de progesterona (PR) e aumenta a sinalização através das vias de transdução de sinal ERK1 (quinases extracelulares reguladas por sinal) 1 / 2 e Akt (quinase específica de serina / treonina) (BYRNE et al., 2013).

Linhart et al. (2017) conduziram um estudo caso-controle pareado por idade 1:1 para investigar o risco de câncer de mama (CM) em relação à aplicação de produtos para axilas (UCP) autorreferida. O uso de UCP foi significativamente associado ao risco de CM ($p = 0,036$). O risco de CM aumentou de 3,88 (IC 95% 1,03-14,66) em mulheres que relataram usar UCPs várias vezes ao dia, a partir de uma idade anterior a 30 anos. O Al no tecido mamário foi encontrado em ambos os casos e controles e foi significativamente associado ao uso de UCP autorreferido ($p = 0,009$). As concentrações médias de Al (interquartil) foram significativamente maiores ($p = 0,001$) nos casos que nos controles (5,8, 2,3-12,9 versus 3,8, 2,5-5,8 nmol/g). Dessa forma, o estudo expõe que o uso frequente de UCPs pode levar ao acúmulo de Al no tecido mamário, e é algo que precisa ser discutido.

Mannello et al. (2011) realizaram a análise do teor de Al e homeostase de Fe em fluidos aspirados de mamilo de mulheres saudáveis e pacientes com câncer de mama. NAFs (Líquido aspirado do mamilo) foram coletados de forma não invasiva de mulheres saudáveis (NoCancer; n = 16) e mulheres afetadas por câncer de mama (Câncer; n = 19), e comparados com os níveis séricos (n = 15) e leite (n = 45) de indivíduos saudáveis. O nível médio de Al, medido por espectrometria de massa ICP, foi significativamente maior no Câncer NAF ($268,4 \pm 28,1 \mu\text{g l}^{-1}$; n = 19) do que no NoCancer NAF ($131,3 \pm 9,6 \mu\text{g l}^{-1}$; n = 16; $P < 0,0001$). O nível médio de ferritina, medido por imunoensaio, também foi maior no NAF do câncer ($280,0 \pm 32,3 \mu\text{g l}^{-1}$) do que no NAF NoCancer ($55,5 \pm 7,2 \mu\text{g l}^{-1}$) e, além disso, a correlação positiva foi encontrada entre os níveis de Al e ferritina no Câncer NAF (coeficiente de correlação $R = 0,94$, $P < 0,001$).

Os resultados podem sugerir um papel para níveis elevados de Al e modulação de proteínas que regulam a homeostase do Fe como biomarcadores para identificação de mulheres com maior risco de desenvolver câncer de mama. As razões para os altos níveis de Al no NAF permanecem desconhecidas, mas as possibilidades incluem a exposição a sais antitranspirantes à base de Al na área adjacente da axila e/ou acúmulo preferencial de Al pelos tecidos mamários (MANNELLO et al., 2011).

Esses dados são semelhantes aos encontrados no estudo de Mannello, Ligi e Canale (2013) que avaliaram o teor de Al, carbonilas e citocinas em fluidos aspirados de mamilo humano. Nessa pesquisa, foram encontrados níveis aumentados de Al em fluidos aspirados de mamilo coletados de forma não invasiva (NAF) de 19 pacientes com câncer de mama em comparação com 16 controles saudáveis (268 vs 131 $\mu\text{g /l}$, respectivamente; $p < 0,0001$). Nas mesmas amostras de NAF, encontraram-se níveis significativamente aumentados de carbonilas oxidativas de proteínas em pacientes com câncer, em comparação com mulheres saudáveis (2,35 vs 0,41 nmol/mg prot , respectivamente; $p < 0,0001$). Em 12 amostras de NAF de câncer invasivo foram encontradas correlação linear positiva significativa entre Al, carbonilas e citocina pró-inflamatória IL-6, bem como pró-inflamatória citocina MCP-1 quimioatrativa de monócito. Além das evidências emergentes, os resultados apoiam o possível envolvimento de íons de Al nas perturbações do estado oxidativo e inflamatório do microambiente do câncer de mama.

Mandriota et al. (2016) relatam no seu estudo que a exposição a longo prazo de concentrações de Al na forma de cloreto de alumínio (AlCl_3) podem transformar células epiteliais da glândula mamária murina normal (NMuMG) *in vitro*, conforme revelado pelo ensaio de ágar macio. Nesta pesquisa, foi observado que concentrações de Al na faixa daquelas

medidas na mama humana transformam totalmente as células epiteliais mamárias em cultura, permitindo-lhes formar tumores e metastatizar em modelos de câncer de camundongos bem estabelecidos. As observações fornecem evidências experimentais de que os sais de Al podem ser cancerígenos ambientais da mama.

Darbre, Bakir e Iskakova (2013) demonstraram que a exposição ao Al também pode aumentar as propriedades migratórias e invasivas das células de câncer de mama humano MCF-7. A exposição a longo prazo (32 semanas), mas não a curto prazo (1 semana) de células MCF-7 a AlCl_3 10⁻⁴ M ou AlCl_3 10⁻⁴ M aumentou a motilidade das células, conforme medido pela célula viva imagem (comprimento cumulativo movido por células individuais), por um ensaio de cicatrização de feridas e por migração em tempo real através de poros de 8 μm de uma membrana usando a tecnologia xCELLigence. A exposição de longo prazo (37 semanas) a AlCl_3 10⁻⁴ M ou AlCl_3 10⁻⁴ M também aumentou a capacidade das células MCF-7 de invadir através de uma camada matrigel medida em tempo real usando o sistema xCELLigence. Embora os mecanismos moleculares ainda não tenham sido caracterizados, a capacidade dos sais de Al em aumentar as propriedades migratórias e invasivas das células MCF-7 sugere que a presença de Al na mama humana pode influenciar os processos metastáticos.

As evidências encontradas no estudo de Darbre (2016) também expõe que o Al pode permitir o desenvolvimento de várias marcas associadas ao câncer em células da mama, em particular que pode causar instabilidade genômica e proliferação inadequada em células epiteliais. Além disso, pode aumentar a migração e invasão de células de câncer de mama humanas.

O microambiente é estabelecido como outro determinante do desenvolvimento do câncer de mama e o Al demonstrou causar alterações adversas no microambiente da mama. Se os padrões atuais de uso de sais antitranspirantes à base de Al contribuem para a causa de cistos de mama e câncer de mama, a redução na exposição ofereceria uma estratégia de prevenção, e a revisão regulatória é justificada.

Já os dados encontrados por Rodrigues-Peres et al. (2013) são discordantes daqueles já supracitados. No seu estudo, compararam os níveis de Al nas áreas central e periférica dos carcinomas de mama com os dos tecidos mamários normais adjacentes e identificaram as características dos pacientes e/ou tumores associadas a esses níveis de Al. Utilizando uma técnica de quantificação sensível, detectaram concentrações semelhantes de Al nas regiões central e periférica dos tumores de mama e em tecidos normais. Além disso, não constataram diferenças significativas nas concentrações de Al relacionadas à localização do tumor de mama

na mama ou a outras características relevantes do tumor, como estágio, tamanho e status do receptor de esteroides. Segundo o mesmo estudo, o próximo passo lógico é avaliar se a concentração de Al está relacionada às principais anormalidades genômicas associadas à carcinogênese da mama.

Os resultados controversos de vários estudos sugerem que certos produtos de uso diário podem estar ligados ao câncer de mama. Ingredientes, como xenoestrogênios (parabenos, sais de alumínio, ftalatos ou bisfenol) são substâncias químicas que têm um efeito semelhante ao do estrogênio ou perturbam o metabolismo normal do estrogênio natural e, portanto, agem como carcinógenos. Foi demonstrado que alguns deles resultam em danos ao DNA em células epiteliais mamárias de animais e humanos e, portanto, têm o potencial de gerar instabilidade genômica no tecido mamário.

Os efeitos de uma mistura de produtos químicos, aos quais as mulheres são expostas durante a vida, sobre a incidência de câncer de mama não foram investigados. No entanto, os resultados dos estudos disponíveis enfatizam a necessidade de analisar os fatores ambientais adversos, além de uma averiguação sobre a influência da predisposição genética e natural ao envelhecimento (KONDURACKA; KRZEMIENIECKI; GAJOS, 2014).

CONSIDERAÇÕES FINAIS

A partir da análise dos dados, constata-se que existem controvérsias sobre a influência dos metais sobre o câncer, mas a maioria dos resultados de estudos relata uma relação positiva, enquanto apenas uma pesquisa encontrou evidências dessa associação. Dentre os metais com ações estrogênicas encontrados na literatura estão: Pb, Fe, Ni, Al, Hg, Cr e Cd, sendo que, aqueles mais estudados são o Cd e Al. No caso do Cd, todos os estudos que foram realizados com o intuito de avaliar essa associação relatam uma maior quantidade deste metal nos tecidos mamários analisados, em comparação aos tecidos normais. Já o Al possui potencial para causar perturbações do estado oxidativo e inflamatório do microambiente do câncer de mama, de maneira a permitir-lhes formar tumores e metastatizar.

Ressalta-se a necessidade de buscar substitutos aos metais nos produtos cosméticos que possam ser empregados com a mesma eficiência dos excipientes sem causar danos, ou até mesmo, agravar o risco de câncer. Além disso, é importante levar em consideração as variáveis que também podem afetar de forma direta e indireta o câncer, como fatores ambientais, predisposição genética e outros.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. ALLAM MF. Breast cancer and deodorants/antiperspirants: a systematic review. *Cent. Eur. J. Public Health* 24(3): 245-247, 2016.
2. AQUINO NB, SEVIGNY MB, SABANGAN J, LOUIE MC. The role of cadmium and nickel in estrogen receptor signaling and breast cancer: metalloestrogens or not? *J. Environ. Sci. Health A* 30(3): 189-224, 2012.
3. BARRIOS CH, REINERT T, WERUTSKY G. Global breast cancer research: moving forward. *Amer. Soc. Clin. Oncol. Edu. Book* 38: 441-450, 2018.
4. BYRNE C, DIVEKAR SD, STORCHAN GB, PARODI DA, MARTIN MB. Metals and breast cancer. *J Mammary Gland Biol Neoplasia* 18(1): 63-73, 2013.
5. CHOE SY, KIM SJ, KIM HG, LEE JH, CHOI Y, LEE H, KIM Y. Evaluation of estrogenicity of major heavy metals. *Sci. Total Environ* 312(1): 15-21, 2003.
6. DARBRE PD. Aluminium and the human breast. *Morphologie* 100(329): 65-74, 2016.
7. DARBRE PD. Recorded quadrant incidence of female breast cancer in Great Britain suggests a disproportionate increase in the upper outer quadrant of the breast. *Anticancer res* 25(3): 2543-2550, 2005.
8. DARBRE PD, BAKIR, A, ISKAKOVA, E. Effect of aluminium on migratory and invasive properties of MCF-7 human breast cancer cells in culture. *J. Inorg. Biochem* 128: 245-249, 2013.
9. DAS A, NARAYANAM MK, PAUL S, MUKHNERJEE P, GHOSH S, DASTIDAR DG, CHAKRABARTI G. A novel triazole, NMK-T-057, induces autophagic cell death in breast cancer cells by inhibiting γ -secretase-mediated activation of Notch signaling. *J. Biol. Chem* 294(17): 6733-6750, 2019.
10. HARDEFELDT PJ, EDIRIMANNE S, ESLICK GD. Deodorant use and breast cancer risk. *Epidemiol* 24(1): 172, 2013.
11. KONDURACKA E, KRZEMIENIECKI K, GAJOS G. Relationship between everyday use cosmetics and female breast cancer. *Pol Arch Med Wewn* 124(5): 264-269, 2014.
12. LINHART C, TALASZ H, MORANDI EM, EXLEY C, LINDNER HH, TAUCHER S, ULMER H. Use of underarm cosmetic products in relation to risk of breast cancer: a case-control study. *EBioMedicine* 21: 79-85, 2017.
13. MANDRIOTA SJ, TENAN M, FERRARI P, SAPPINO AP. Aluminium chloride promotes tumorigenesis and metastasis in normal murine mammary gland epithelial cells. *Int. J. Cancer* 139(12): 2781-2790, 2016.

14. MANNELLO F, LIGI D, CANALE M. Aluminium, carbonyls and cytokines in human nipple aspirate fluids: Possible relationship between inflammation, oxidative stress and breast cancer microenvironment. *J. Inorg. Biochem* 128: 250-256, 2013.
15. MANNELLO F, TONTI GA, MEDDA V, SIMONE P, DARBRE PD. Analysis of aluminium content and iron homeostasis in nipple aspirate fluids from healthy women and breast cancer-affected patients. *J. Appl. Toxicol* 31(3): 262-269, 2011.
16. MCDONALD ES, CLARK AS, TCHOU J, ZHANG P, FREEDMAN GM. Clinical diagnosis and management of breast cancer. *J. Nucl. Med.* 57(1): 9-16, 2016.
17. MCGRATH KG. An earlier age of breast cancer diagnosis related to more frequent use of antiperspirants/deodorants and underarm shaving. *Eur. J. Cancer Prev* 12(6): 479-485, 2003.
18. NICOLOPOULOU-STAMATI P, HENS L, SASCO AJ. Cosmetics as endocrine disruptors: are they a health risk? *Rev Endocr Metab Disord* 16(4): 373-383, 2015.
19. PAMPHLETT R, SATGUNASEELAN L, KUM JEW S, DOBLE PA, BISHOP DP. Elemental bioimaging shows mercury and other toxic metals in normal breast tissue and in breast cancers. *Plos one* 15(1): 0228226, 2020.
20. RODRIGUES-PERES RM, CADORE S, FEBRAIO S, HEINRICH JK, SERRA KP, DERCHAIN SF, SARIAN, LO. Aluminum concentrations in central and peripheral areas of malignant breast lesions do not differ from those in normal breast tissues. *BMC cancer* 13(1): 104, 2013.
21. ROMANOWICZ-MAKOWSKA H, FORMA E, BRYŚ M, KRAJEWSKA WM, SMOLARZ B. Concentration of cadmium, nickel and aluminium in female breast cancer. *Pol J. Pathol* 62(4): 257-261, 2011.
22. SILVA N, PEIRIS-JOHN R, WICKREMASINGHE R, SENANAYAKE H, SATHIAKUMAR N. Cadmium a metalloestrogen: are we convinced? *J Appl Toxicol* 32(5): 318-332, 2012.
23. STRUMYLAITE L, BOGUSEVICIUS A, ABDRACHMANOVAS O, BARANAUSKIENE D, KREGZDYTE R, PRANYS D, POSKIENE L. Cadmium concentration in biological media of breast cancer patients. *Breast Cancer Res. Treat* 125(2): 511-517, 2011.
24. STRUMYLAITE L, KREGZDYTE R, BOGUSEVICIUS A, POSKIENE L, BARANAUSKIENE D, PRANYS D. Association between cadmium and breast cancer risk according to estrogen receptor and human epidermal growth factor receptor 2: epidemiological evidence. *Breast Cancer Res. Treat* 145(1): 225-232, 2014.

25. STRUMYLAITE L, KREGZDYTE R, BOGUSEVICIUS A, POSKIENE L, BARANAUSKIENE D, PRANYS D. Cadmium exposure and risk of breast cancer by histological and tumor receptor subtype in white caucasian women: a hospital-based case-control study. *Int. J. Mol. Sci* 20(12): 3029, 2019.
26. WALLACE DR. Nanotoxicology and metalloestrogens: Possible involvement in breast cancer. *Toxics* 3(4): 390-413, 2015.
27. YILMAZ BK, EVLIYAOĞLU Ö, YORGANCI A, ÖZYER Ş, ÜSTÜN Y. E. Serum concentrations of heavy metals in women with endometrial polyps. *J. Obstet. Gynaecol* 40(4): 541-545, 2020.