

**Experimental and  
epidemiological evidences  
between exposure  
to pesticides and the  
development of breast cancer**

**| Evidências experimentais e  
epidemiológicas entre exposição aos  
agrotóxicos e o desenvolvimento de  
câncer de mama**

**ABSTRACT | Introduction:** Breast cancer is a disease of high incidence worldwide. Its causes are associated with environmental and genetic factors. A possible environmental relationship concerns exposure to agricultural pesticides. **Objectives:** This paper aims to analyze the main studies that assess the exposure to pesticides associated with breast cancer in women. **Methods:** A systematic review was conducted to identify key studies linking exposure to pesticides to breast cancer. Research logic was applied in the PubMed, SciELO and Science Direct databases. For the articles selection, three researchers independently analyzed the inclusion and exclusion criteria. The result was also assessed by a fourth reviewer. **Results:** In total, 273 articles were retrieved through electronic searches. Initially 55 articles were excluded due to duplicity, and 148 because they were not observational or experimental studies. Seventy articles were pre-selected and from those, 54 were excluded because they did not fit in the inclusion criteria. Thus, 16 clinical studies, case studies and eight observational studies were included for analysis. Both show evidence of increased incidence of breast cancer for exposure to pesticides. **Conclusion:** We consider that pesticides, especially organochlorines and organophosphates, can induce transformation and proliferation of malignant mammary cells. A wider range of policies regarding the use of pesticides must be created as well as better health care for the farm workers must be considered when dealing with these substances.

**Keywords |** Pesticides; Breast cancer; Exposure to pesticides.

**RESUMO | Introdução:** O câncer de mama é uma doença de elevada incidência mundialmente. Suas causas estão associadas aos fatores ambientais e genéticos. Uma possível relação ambiental diz respeito a exposição aos agrotóxicos agrícolas. **Objetivo:** Analisar os principais estudos que avaliam fortes evidências experimentais epidemiológicas da exposição ao agrotóxico com o câncer de mama em mulheres. **Métodos:** Trata-se de uma revisão sistemática em que foi aplicada uma lógica de pesquisa nas bases de dados PubMed, Scielo e ScienceDirect. Para seleção dos artigos, três pesquisadores analisaram de forma independente os critérios de inclusão e exclusão, sendo analisados por um quarto revisor. **Resultados:** No total, foram recuperados 273 artigos, por meio das buscas eletrônicas. Inicialmente, 55 artigos foram excluídos, em virtude de duplicidade, 148 por não se tratarem de estudos observacionais ou experimentais. Foram pré-selecionados 70 artigos e, destes, 54 foram excluídos por não se enquadrarem nos critérios de inclusão. Assim foram incluídos para análise 16 estudos clínicos, sendo oito estudos experimentais e oito observacionais, e ambos demonstram evidências do aumento da incidência do câncer de mama à exposição ao agrotóxico. **Conclusão:** Ambas as metodologias mostram os mesmos resultados, apresentando fortes evidências de que alguns tipos de agrotóxicos levam à indução ou à proliferação do câncer de mama. Considerando que os agrotóxicos organoclorados e os organofosforados podem induzir a transformação e a proliferação de células mamárias de caráter maligno, devem ser criadas políticas de fiscalização e cuidados à saúde dos agricultores.

**Palavras-chave |** Praguicidas; Câncer de mama; Exposição a praguicidas.

<sup>1</sup>Centro Universitário da Serra Gaúcha. Caxias do Sul/RS, Brasil

<sup>2</sup>Centro Universitário Ritter dos Reis. Porto Alegre/RS, Brasil.

## INTRODUÇÃO |

O câncer de mama é um tipo de neoplasia maligna que acomete as mulheres de todo o mundo<sup>1</sup>, tanto em países desenvolvidos quanto naqueles em desenvolvimento, e é a maior causa de mortes por câncer<sup>2</sup>. Nos últimos 40 anos, a sobrevivência tem aumentado cerca de 80% em países desenvolvidos e de 50 a 60% nos em desenvolvimento<sup>3</sup>. Em 2016, no Brasil, são esperados 57.960 casos novos de câncer de mama. No ano de 2013 foram 14.388 mortes por câncer de mama, sendo 181 homens e 14.206 mulheres, e em 2014 totalizaram 14.786 mortes por câncer de mama, dos quais 161 são homens e 14.622, mulheres<sup>4</sup>.

A maioria das mulheres possui pouco conhecimento sobre os fatores de risco para o câncer de mama<sup>5</sup>. Mesmo as que possuem conhecimento de, pelo menos, um fator de risco, não adotam as práticas de prevenção<sup>6</sup>. Ter conhecimento desses fatores de risco não é considerado, contudo, critério suficiente para a mudança de hábitos e comportamentos<sup>7</sup>. No entanto, tem-se a preocupação de identificar esse conhecimento sobre os fatores de risco, a fim de aplicar medidas educativas para a população, estimulando tais mudanças de comportamento, visando, assim, minimizar os riscos para o câncer de mama<sup>8</sup>.

Nos ambientes de trabalho existem vários agentes carcinogênicos, tais como: amianto, sílica, solventes aromáticos, metais pesados, radiação ionizante e alguns tipos de agrotóxicos<sup>9</sup>, cujos efeitos podem ser potencializados se somados a outros fatores de risco para o câncer de mama, como a poluição ambiental, dieta rica em gorduras, consumo exagerado de álcool, fatores biológicos, como o próprio envelhecimento, e o tabagismo<sup>10</sup>. Devemos ressaltar que a exposição por longo tempo e o início dos sintomas clínicos dificultam o estabelecimento causal entre exposição aos agrotóxicos e o câncer, devido à etiologia multifatorial deste último<sup>11</sup>. Sendo assim, a utilização de vários componentes ativos de substâncias químicas tóxicas aplicadas na agricultura, acompanhada com a exposição prolongada podem ser alguns dos fatores promotores dessa neoplasia<sup>12</sup>. Observando tais fatores de risco, esta revisão sistemática tem como o principal objetivo analisar estudos experimentais e epidemiológicos que apresentam fortes evidências da exposição aos agrotóxicos com o câncer de mama em mulheres.

## MÉTODOS |

Foi aplicada uma lógica de pesquisa para identificar os principais estudos com desfecho principal: evidências experimentais e epidemiológicas entre a exposição por agrotóxicos e o desenvolvimento de câncer de mama.

Para inclusão nesta revisão, os artigos deveriam ser de estudos observacionais ou experimentais. Além disso, deveriam descrever como desfecho principal a associação entre a exposição ou uso de agrotóxicos e câncer de mama em mulheres. Isso se deve a relato de que algumas substâncias químicas tóxicas aplicadas na agricultura podem causar mutação em alguns genes, o que correlaciona ao câncer de mama<sup>13,14</sup>. Artigos sem essas informações foram excluídos, assim como os que não estavam disponíveis na íntegra para leitura.

Como estratégia de busca foi adotada uma pesquisa baseada em descritores específicos e em língua inglesa, vinculadas ao operador booleano “AND”, além de aspas (“ ”) para identificação de palavras compostas, sendo aplicada da seguinte forma: (*Pesticides AND “Breast Cancer”*). As buscas foram aplicadas nas bases de dados PubMed, ScienceDirect, Scielo e Lilacs, no período de junho de 2016. Para evitar a inclusão excessiva de artigos, foram delimitadas as buscas nos seguintes campos: título (*Title*), palavras-chave (*Keywords*) e resumo (*Abstract*). Desta forma, os dois descritores obrigatoriamente deveriam constar em, pelos menos, um dos três campos de busca.

As exportações dos artigos foram realizadas nas extensões: Medline, Ris e Bibtex e as importações foram feitas por meio do software específico para elaboração de revisões sistemáticas StArt (*State of the Art through Systematic Review*)<sup>15</sup>, servindo como apoio na identificação dos artigos duplicados, excluídos e incluídos. Tais análises foram feitas, separadamente, por três pesquisadores e analisada por mais dois revisores.

Como critérios de elegibilidade dos artigos foram adotadas três etapas para inclusão e exclusão dos artigos, sendo: a) artigos selecionados igualmente pelos três pesquisadores foram incluídos automaticamente; b) artigos não selecionados ou por apenas um pesquisador, foram excluídos automaticamente; c) artigos incluídos por dois pesquisadores foram analisados por um revisor, que, no caso de enquadramento, foram incluídos.

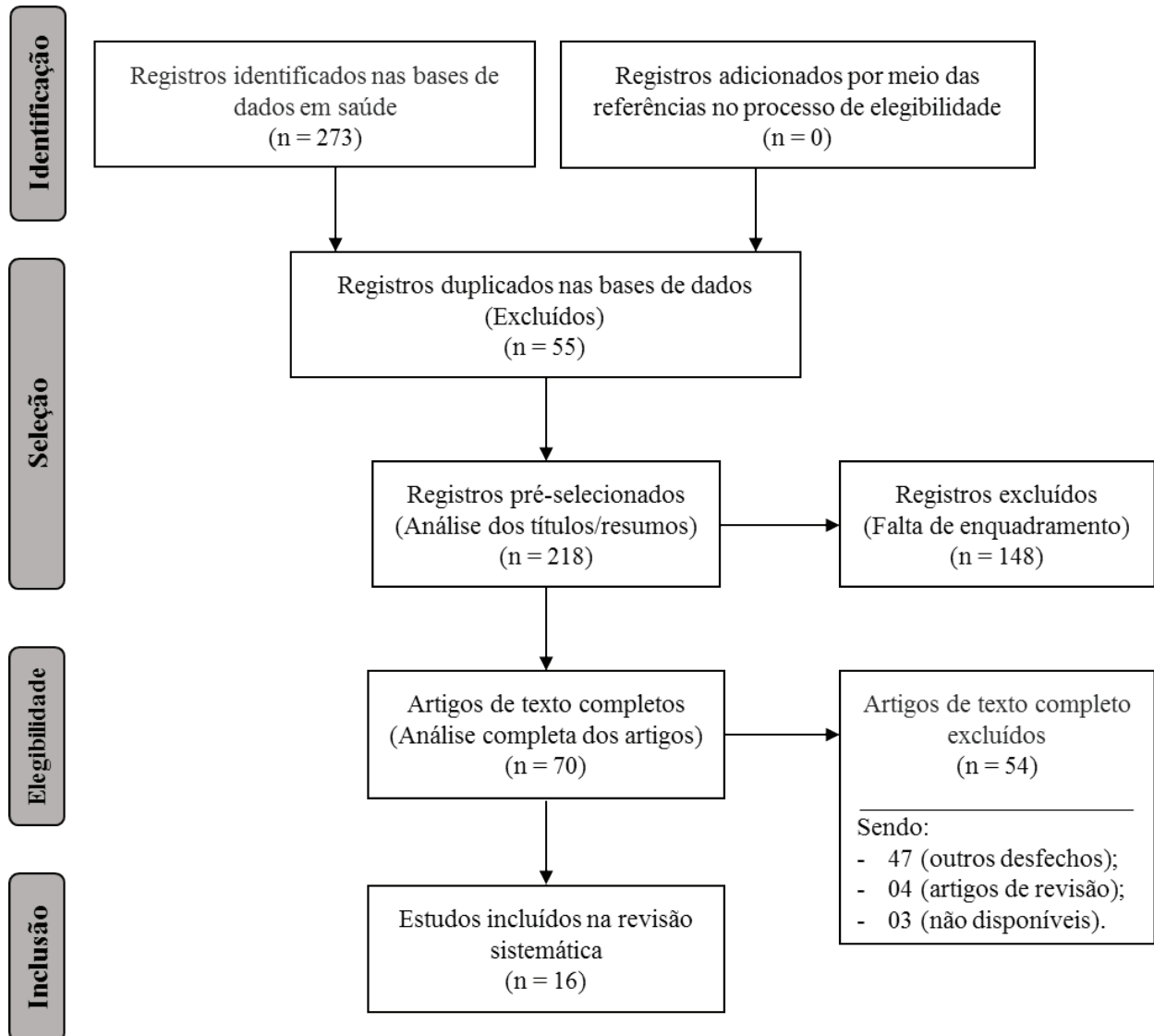
A qualidade metodológica dos estudos primários foi avaliada pelo sistema GRADE, proposto pelo grupo *Grades of Recommendation, Assessment, Development and Evaluation*<sup>16</sup>, em que para inclusão dos artigos na sistemática são aplicados critérios de avaliação quanto às limitações dos estudos (avaliação metodológica); inconsistência dos resultados (heterogeneidade); evidências indiretas (diferenças na população, intervenção, comparação indireta); imprecisões (número de eventos e o tamanho da amostra); e vies de publicação (influências externas ao estudo). Além disso, após a seleção dos estudos, foi aplicado um *checklist* contendo questionamentos para verificar o nível de significância e inferência científica deles.

## RESULTADOS |

No total, foram recuperados 273 artigos (PubMed: 192; ScienceDirect: 69; Scielo: 6 e Lilacs: 6), por meio das buscas eletrônicas. Inicialmente 55 artigos foram excluídos em virtude de duplicidade e 148 por não se tratarem de estudos observacionais ou experimentais. Assim, foram pré-selecionados 70 artigos e, destes, 54 foram excluídos por não se enquadrarem nos critérios de inclusão. Nesta revisão, foram incluídos para análise 16 estudos clínicos (Figura 1)<sup>17-31</sup>.

O Quadro 1 apresenta as principais características dos estudos, contendo informações como ano de publicação,

Figura 1 - Desenho do estudo e seleção dos artigos



amostra avaliada, local e tipo de agrotóxico associado pelos estudos. O Quadro 2 apresenta a avaliação da qualidade metodológica, conforme critério estipulado pelo GRADE. Já os Quadros 3 e 4 apresentam uma síntese dos objetivos, métodos, resultados e conclusões dos estudos.

No Quadro 2, foram analisados oito estudos experimentais com boa qualidade metodológica. Além disso, os desfechos são relevantes e é boa a inferência científica. Quando analisamos o tipo de agrotóxico utilizado nos estudos experimentais (Quadro 3), encontramos cinco estudos que trabalharam com organofosforados<sup>15-18,20</sup> e três com organoclorados<sup>13,14,19</sup>, todos com objetivo de comprovar que, quando a célula mamária entra em contato com essas substâncias químicas tóxicas aplicadas na agricultura, há uma alteração de proteínas e genes, induzindo uma maior produção de células cancerosas. Todos os estudos alcançaram o objetivo inicial, mostrando que há alteração

celular mamária em contato com organoclorados e organofosforados.

Já no Quadro 4, foram revisados oito estudos observacionais, destacando que o contato prolongado com determinados agrotóxicos, como organoclorados e organofosforados, pode causar alteração nas células mamárias, levando ao aparecimento de câncer de mama. Quando buscamos o tipo de agrotóxico estudado, quatro estudos trabalham com organoclorados<sup>25,27,29,31</sup>, um não relatou o tipo de agrotóxico utilizado<sup>30</sup>, outro utilizou organoclorado e organofosforados<sup>26</sup>, outro trabalhou deles com uma mistura de diversos grupos químicos<sup>28</sup>, e outro trabalhou somente com organofosforados<sup>32</sup>. Sete desses estudos alcançaram seus objetivos iniciais<sup>25,26,28-32</sup>, e um deles relata não ter encontrado associação<sup>27</sup>. Entretanto, o país onde foi realizado este último estudo é considerado de baixa incidência para câncer de mama, segundo relato dos autores.

Quadro 1 - Dados gerais dos estudos

	Autor	Ano	Marcador avaliado	País	Tipo de agrotóxico associado	Houve associação?
Estudos Experimentais	Aubéet al. <sup>17</sup>	2011	MCF-7, MDA-MB-231, 747D, CAMA-1e CV-1	Canadá	Mistura de 15 organoclorados	Sim
	Bircsak et al. <sup>18</sup>	2012	MDR1 e BCRP	EUA	Organoclorados e piretróides	Sim
	Calaf& Roy <sup>19</sup>	2006	MCF-10F	EUA	Organofosforado paration	Sim
	Calaf& Roy <sup>20</sup>	2007	MCF-10F	EUA	Organofosforado paration	Sim
	Calaf& Roy <sup>21</sup>	2007	MCF-10F	EUA	Organofosforados paration e malation	Sim
	Calaf et al. <sup>22</sup>	2009	MCF-10F	EUA	Organofosforados paration e malation	Sim
	Valerón et al. <sup>23</sup>	2009	HMEC	Espanha	Organoclorados (DDT, DDE, DDD, Aldrin e Dieldrin)	Sim
	Ventura et al. <sup>24</sup>	2012	MCF-7 e MDA-MB-231	Argentina	Organoclorado Clorpirifos	Sim
Estudos Observacionais	Boadaet al. <sup>25</sup>	2012	224 mulheres	Espanha	Organoclorados	Sim
	Engelet al. <sup>26</sup>	2005	30.454 mulheres	EUA	Organoclorados	Sim
	Itohet al. <sup>27</sup>	2008	808 mulheres	Japão	Organoclorados	Não
	Muir et al. <sup>28</sup>	2004	1.000 mulheres/ano com Câncer de mama	Inglaterra	Aldicarbe, Atrazina, Cianazina e Lindano	Sim
	O'Leary et al. <sup>29</sup>	2004	325 mulheres	EUA	Organoclorados	Sim
	St-Hilaire et al. <sup>30</sup>	2011	76,9 casos/100.000 habitantes/ano	EUA	Não descreve o agrotóxico	Sim
	Toro et al. <sup>31</sup>	2006	55 Mulheres	Argentina	Organoclorados	Sim
	Cabello et al. <sup>32</sup>	2013	58 Mulheres	Chile	Organofosforado malation	Sim

EUA: Estados Unidos da América; DDT: Dicloro-difenil-tricloroetano; DDE: dichlorodiphenyldichloroethylene; DDD: Diclorodifenildicloroetano; MCF-7, MDA-MB-231, 747D, CAMA-1e, CV-1; MCF-10F e HMEC: Linhagens Celulares.

Quadro 2 - Avaliação metodológica seguindo os critérios GRADE

Parâmetros avaliados	Aubé et al. <sup>17</sup>	Bircsak et al. <sup>18</sup>	Calaf& Roy <sup>19</sup>	Calaf& Roy <sup>20</sup>	Calaf& Roy <sup>21</sup>	Calaf et al. <sup>22</sup>	Valerón et al. <sup>23</sup>	Ventura et al. <sup>24</sup>	Boada et al. <sup>25</sup>	Engel et al. <sup>36</sup>	Itoh et al. <sup>27</sup>	Muir et al. <sup>28</sup>	O'Leary et al. <sup>29</sup>	St-Hilaire et al. <sup>30</sup>	Toro et al. <sup>31</sup>	Cabello et al. <sup>32</sup>
1. Tipo de estudo?	EX	EX	EX	EX	EX	EX	EX	EX	CC	CO	CC	EC	CC	EC	TR	CC
2. Os desfechos apresentados são relevantes cientificamente?	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	N	S	S	S	S	S
3. A metodologia é descrita de forma clara e condiz com o desfecho principal?	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	N	S	S	S	S
4. Como desfecho principal, associam a exposição do agrotóxico ao câncer de mama?	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	N	S	N	S	S	S
5. Como desfecho secundário, associam o câncer de mama ao histórico familiar?	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	S	N	N	N
6. Há outra associação com o câncer de mama?	S	N	N	N	N	N	N	N	S	S	N	N	S	S	N	N
7. A amostra é estatisticamente significativa?	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S
8. Os autores expressam de forma clara os resultados?	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S
9. Os resultados vão de encontro com a hipótese?	S	S	S	S	S	S	N	S	S	S	N	S	N	S	S	S
10. Os autores expressam as limitações do estudo?	N	N	N	N	N	N	N	N	S	S	N	S	S	S	N	S
11. A conclusão traz alguma inferência científica?	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S
12. Os potenciais conflitos de interesse são declarados?	S	NC	NC	NC	NC	NC	S	S	S	NC	NC	NC	NC	S	S	NC

CO: Coorte; CC: Caso-Control; TR: Transversal; EX: Experimental; Ecológico: EC S: Sim; N: Não; NC: Não consta.

Quadro 3 - Descrição dos estudos experimentais

Artigo	País	Objetivo	Agrotóxico	Resultados	Desfecho/Conclusão
Aubéet al., 2011 <sup>17</sup>	Canadá	Avaliar a indução da proliferação celular de câncer de mama por uma mistura de organoclorados em linhas celulares de câncer de mama.	Mistura de 15 Organoclorados	Em células CV-1 observou-se níveis de expressão de RNAm e de receptores esteroides. Organoclorado na ausência de esteroides provocou aumento na proliferação de MCF-7 e com esteroides aumentou proliferação de células CAMA-1.	A mistura de Organoclorados pode induzir na proliferação de duas linhagens de células de câncer de mama hormônio dependente.
Bircsak et al., 2012 <sup>18</sup>	Estados Unidos	Determinar se organoclorados e piretróides podem ativar ou inibir a atividade de proteínas MDR1 e BCRP.	Organoclorados e Piretróides.	Dos dez agrotóxicos testados para interação com as proteínas nenhum dos compostos estimularam sua atividade. Quatro agrotóxicos organoclorados inibiram a proteína MDR1 e estes quatro mais dois piretróides inibiram a proteína BCRP.	Uma série de inseticidas testados inibiram a atividade das proteínas MDR1 e BCRP, onde leva a alteração de células mamárias.
Calaf et al., 2006 <sup>19</sup>	Estados Unidos	Avaliar se uma linhagem de células de mama normal é alterada pelo pesticida paration e se a atropina atua como antídoto, para tais substâncias reduzindo seus efeitos.	Organofosforado (Paration)	A adição de paration induziu o fenótipo invasivo das células MCF-10F, ainda atropina inibiu este efeito. Dos 96 genes, 13 foram alterados por paration e atropina. Estes genes foram relacionados com a fase S do ciclo celular.	O pesticida paration induz a transformação fenotípica de células de mama, indicando que estas substâncias podem influenciar na carcinogênese em humanos, e a atropina funcionou como antídoto, inibindo este efeito.
Calaf et al., 2007 <sup>20</sup>	Estados Unidos	Determinar o efeito de estrogênio e do pesticida organofosforado Paration na transformação celular usando a linha de células MCF-10F.	Organofosforado (Paration)	Células tratadas com paration e combinadas ao estrogênio apresentaram uma capacidade de invasão fenotípica de 25% e 35% respectivamente, induzindo também a proteína P53. E essas combinações tiveram resposta transcricional em 22 genes de um total de 96 genes testados.	Paration sozinho e combinado com estrogênio influenciam na transformação fenotípica de células epiteliais de mama por meio de alteração nos genes reguladores do ciclo celular.
Calaf et al., 2009 <sup>21</sup>	Estados Unidos	Avaliar o efeito de dois agrotóxicos organofosforados paration e malation em combinação com estrogênio e avaliar a instabilidade genômica do p53 e do c-Ha-ras em células MCF-10F.	Organofosforados paration e malation	Foram cultivadas células MCF-10F sozinhas, com paration (P), paration e estrogênio (PE), malation (M) e malation e estrogênio (ME), onde células tratadas com P, PE, M e ME tiveram uma boa capacidade invasiva de crescimento. E em células tratadas com PE e ME tiveram uma maior expressão do gene p53 e do oncogene c-Ha-ras	Os agrotóxicos induzem a transformação maligna de células de mama através da instabilidade genômica no gene p53 e no oncogene c-Ha-ras
Calaf et al., 2009 <sup>22</sup>	Estados Unidos	Determinar o efeito de malation (M) e paration (P) em combinação com 17b-estradiol (E2) em uma linhagem de células MCF-10.	Organofosforados paration e malation	Foram analisados 408 genes e o oncogene c-Ha-ras, onde 17 genes estavam envolvidos com a regulação do câncer de mama, quando tratados com E2 em combinação com paration e malation mostraram uma capacidade invasiva maior.	O presente estudo sugere que o E2 e agrotóxicos organofosforados induzem mudança na expressão gênica em células da mama que influencia no processo de carcinogênese.
Valerón et al., 2009 <sup>23</sup>	Espanha	Avaliar efeitos citotóxicos exercidos por organoclorados (OC) em células do epitélio mamário, quando adicionado concentrações de OC próximas das encontradas no soro de mulheres espanholas.	Organoclorados (DDT, DDE, DDD, Aldrin e Dieldrin)	Quando utilizados os organoclorados DDD e DDE exerceram um efeito mais citotóxico que o DDT em concentrações mais elevadas; enquanto aldrin e dieldrin não afetaram o crescimento celular em nenhuma concentração. Quando realizadas três misturas diferentes com os organoclorados todos exerceram efeitos citotóxicos.	Concentrações de OC mais altas das encontradas no soro das mulheres espanholas induziram a regulação de genes envolvidos na transformação celular, podendo ativar a transformação de células mamárias malignas.
Ventura et al., 2012 <sup>24</sup>	Argentina	Investigar o efeito do Clorpirifos na proliferação celular ou sem estrogênio em linhas celulares de câncer de mama.	Organofosforado Clorpirifos	Clorpirifos provoca alterações na taxa de proliferação das células, modula o progresso do ciclo e alteram o metabolismo de oxirredução em células com câncer de mama de ambas as linhagens celulares (MCF-7 e MDAMB231)	Apresenta evidência na ação do Clorpirifos como um fator ambiental de risco no câncer de mama devido ao seu efeito na modulação da proliferação de células de mama.

Quadro 4 - Descrição dos estudos observacionais

Artigo	País	Objetivo	Agrotóxico	Resultados	Desfecho/Conclusão
Boadaet al., 2012 <sup>26</sup>	Espanha	Comparar o perfil de misturas de organoclorados detectados em mulheres com câncer de mama com o detectado em mulheres saudáveis.	Organoclorados	As mulheres saudáveis eram mais jovens, com IMC menor, mas ambas estavam na pré-menopausa. Todas as amostras analisadas apresentavam resíduos de organoclorados; no entanto, nas pacientes com câncer de mama apresentavam maior número de resíduos do que nas amostras de mulheres saudáveis.	Concentrações séricas mais elevadas de organoclorados foram encontradas em mulheres com câncer de mama, o que sugere que certos organoclorados podem ter um potencial relevante para desenvolvimento do câncer de mama.
Engel et al., 2005 <sup>26</sup>	Estados Unidos	Examinar o risco de câncer de mama entre mulheres de agricultores em relação ao uso de agrotóxicos por elas próprias ou por seus maridos.	Organoclorados e organofosforados	Foi relatado um risco maior para as mulheres quando seus maridos usavam organoclorados com uma porcentagem de 1,6 a 2% e um IC de 95%. Quando utilizados organofosforados apresentaram um risco de 1,9% principalmente com o uso do malatión.	Agrotóxicos de uso geral não tem associação com risco de câncer de mama, com algumas exceções. Esta coorte segue em acompanhamento, para confirmar a associação do uso de agrotóxicos e o risco de câncer de mama.
Itoh et al., 2008 <sup>27</sup>	Japão	Investigar a associação entre organoclorados e o risco de câncer de mama em mulheres japonesas.	Organoclorados	Concentrações de organoclorados no soro foram encontradas, mas em baixas doses tanto nos casos e controles. Foram encontrados organoclorados em 100% das amostras, principalmente o pesticida DDT. Nenhum organoclorado detectado no soro apresentou risco elevado de aumento de câncer de mama.	Resultados não suportam a hipótese de que concentrações no soro mais elevadas organoclorados aumentam o risco de câncer de mama em mulheres japonesas. Este estudo sugere que o Japão é um país de baixa incidência para o risco de câncer de mama.
Muir et al., 2004 <sup>28</sup>	Inglaterra	Realizar uma regressão linear para examinar a possível associação entre incidências de câncer de mama e a aplicação de agrotóxicos.	Lindano, Cianazina, Adicarbe e Atrazina.	Nas áreas urbanas, não foi observada associação significativa entre câncer de mama e cada um dos agrotóxicos selecionados, mas, nas áreas rurais os agrotóxicos adicarbe, atrazina e lindano apresentam associação significativa.	Apesar de o estudo ecológico ter suas limitações, este sugere que alguns agrotóxicos imitam o estrogênio e apresentam consequências para a saúde humana, como o câncer de mama.
O'Leary et al., 2004 <sup>29</sup>	Estados Unidos	Estimar exposições aos agrotóxicos em mulheres com residências estáveis em Long Island e relacionar risco de câncer de mama.	Organoclorados	Encontraram uma associação entre tempo de residência na região agrícola e depósito de agrotóxicos organoclorados a 1 KM das casas, com maior risco de desenvolver câncer de mama. Níveis de agrotóxicos foram detectados nestas terras.	Sugere-se que em mulheres nulíparas ou com idade de parto tardia tem risco aumentado de câncer de mama quando expostas a organoclorados.
St-Hilaire et al., 2011 <sup>30</sup>	Estados Unidos	Determinar as taxas de câncer de mama em receptores de estrogênios positivos e negativos e se estão associados ao uso de agrotóxicos.	Não relacionado	Receptores de estrogênios positivos foram positivamente associados com câncer de mama, quando expostos a agrotóxicos, como determinado pela Agência de Proteção Ambiental.	Favorece evidências de que as taxas de câncer de mama estão ligadas aos receptores de estrogênios positivos, quando correlacionados com poluentes ambientais como os agrotóxicos.
Toro et al., 2006 <sup>31</sup>	Argentina	Avaliar se a quantidade de resíduos de organoclorados está associada com marcadores de carcinoma de mama.	Organoclorados	Todos os tumores foram classificados como carcinoma invasivo e o tamanho variou muito. O tecido adiposo da mama de todos os participantes apresentou uma elevada frequência de resíduos de organoclorados. Efeito estrogênico dos organoclorados ficou evidente em tumores proliferativos de mama RctE-positivos em mulheres pós-menopausa.	Apóia a hipótese que resíduos de organoclorados no tecido adiposo de carcinoma adjacente de mama podem gerar um microambiente estrogênico e influenciar no comportamento biológico do tumor.
Cabello et al. 2013 <sup>32</sup>	Chile	Comparar duas cidade do Chile sendo uma pulverizada por malatión e outra não para avaliar relação entre câncer de mama e uso de malatión.	Organofosforado Malatión	Foram avaliadas 33 mulheres em Arica (grupo exposto) e 25 em Iquique (controle). Pacientes com as taxas de exposição mais elevadas tiveram mais de 5,7 chances de risco de câncer (OR: 5,7, p <0,02). Observou-se que os pacientes em Arica tiveram um aumento do número de metástases (30,5%) do que o grupo não exposto (16%, p <0,05) a partir de Iquique.	Esta pesquisa acrescenta informação que pode nos levar a pensar que malatión tem um papel significativo como fator de risco para câncer de mama e um possível papel na intensificação do padrão de disseminação, e finalmente, da taxa de mortalidade.

## DISCUSSÃO |

Quando se analisam estudos observacionais e experimentais sobre a exposição aos agrotóxicos relacionada ao câncer de mama, sabe-se que a proposta metodológica é distinta. Os observacionais procuram estudar a distribuição de doenças em certas populações e, com isso, formulam uma hipótese cujo desfecho pode ser coletado por meio de instrumentos tais como questionários, e armazenados em banco de dados. Tudo isso para sugerir que tal exposição em longo prazo pode levar ao câncer de mama. Por outro lado, os estudos experimentais são realizados em laboratórios, podendo observar detalhadamente o que acontece nas células mamárias quando expostas a substâncias químicas tóxicas aplicadas na agricultura. Entretanto, dos 16 estudos analisados nesta sistemática, chegamos à conclusão de que ambas as metodologias mostram os mesmos resultados, apresentando fortes evidências e sugerindo que alguns tipos de agrotóxicos levam à indução ou à proliferação do câncer de mama.

Avaliando a situação de agrotóxicos no Brasil, segundo o boletim anual sobre produção, importação, exportação e vendas de produtos, elaborado pelo Instituto Brasileiro do Meio Ambiente e dos Recursos Naturais Renováveis (IBAMA), têm-se como base os dados contidos nos relatórios semestrais apresentados pelas empresas detentoras de registros de produtos químicos tóxicos aplicados na agricultura e afins, exigidos pelo Art. 41 do Decreto nº 4.074/2002, de que foram vendidas 495.764,55 toneladas por ingredientes ativos no ano de 2013<sup>33,34</sup>. Nesta revisão sistemática, os estudos avaliados citam agrotóxicos que estão entre os mais vendidos, no Brasil, em 2013: atrazina, com 28.394,91 toneladas de ingredientes ativos; o clorpirifós, com 13.084,62 toneladas de ingrediente ativo; malation, com 4.986,75 toneladas de ingrediente ativo; e a paration, com 1.548,53 toneladas de ingrediente ativo<sup>35</sup>. Segundo a nova classificação da International Agency for Research on Cancer (IARC), o agrotóxico malation foi classificado no grupo 2A, significando que esse agente é provavelmente cancerígeno para os seres humanos. Essa categoria é utilizada quando existe uma evidência limitada de carcinogenicidade em humanos e provas suficientes de carcinogenicidade em animais. Já a paration foi classificada no grupo 2B, e isso significa que o agente é possivelmente cancerígeno para os seres humanos<sup>36</sup>. Com esses dados observamos que a quantidade de substâncias químicas tóxicas utilizadas na agricultura é muito alta, inclusive para aqueles produtos que foram pesquisados nesta revisão.

O estudo de Ventura *et al.*<sup>24</sup> mostra que o clorpirifós (Classe de organofosforado), utilizado em grande escala em todo o mundo para controle de insetos, pode ser um fator de risco ambiental para o câncer de mama, devido aos seus efeitos sobre os mecanismos que envolvem a modulação da proliferação de células mamárias. No Brasil, esse agrotóxico é muito utilizado, sendo o terceiro colocado entre os dez mais vendidos<sup>37</sup>. Os estudos de Calafet *al.*<sup>19-22</sup> sugerem que a exposição prolongada aos organofosforados paration e malation, associada ao uso de estrogênio, pode ser um causador da carcinogênese mamária. Os mesmos autores demonstram que o paration e o malation, individualmente, ou os dois combinados com estrogênio, induzem a transformação maligna em uma linha celular humana denominada MCF-10F. Foi analisada a expressão de 96 genes envolvidos no ciclo celular e, destes, vinte e dois mostraram alteração na transcrição, e nove genes estão envolvidos diretamente no ciclo celular. Dos vinte e dois genes que apresentaram alterações incluíram ciclinas, cinases dependentes de ciclina (CDKs) e manutenção de minicromossomas deficiente (MCM), e entre os nove que estão envolvidos diretamente com o ciclo celular são: ciclina A2 (CCN1, CCNA2), ciclina C (CCNC), ciclina D3 (CCND3), CDC18L/HsCDC18 (CDC6), CAP20 / CDKN1 (CDKN1A), INK4C / p18 (CDKN2C), CKS1 / PNAS-16 (CKS1B), MCG40308 / Mis5 (MCM6) e Hdm2 (MDM2). Todos os resultados desses estudos sugerem que o paration tem a potência para causar a transformação maligna do epitélio da mama<sup>19-22</sup>.

Ao observarmos o tipo de agrotóxico utilizado nestes estudos, não encontramos um padrão já que 33,2% utilizam organofosforados; 40% organoclorados; 6,6% piretroides e organoclorados; 6,9% organoclorados e organofosforados; 6,8% organoclorados, triazina e metilcarbamato de oxina; e 6,5% não relataram o tipo de agrotóxico utilizado.

Os agrotóxicos organoclorados são muito conhecidos pela sua lenta degradação e acumulação nos seres vivos e no meio ambiente, podendo persistir no meio ambiente por até 30 anos<sup>38</sup>. Eles também atuam no sistema nervoso central, resultando em alterações de comportamento, distúrbios sensoriais, equilíbrio, atividade da musculatura involuntária e depressão dos centros vitais - particularmente da respiração - podendo levar o ser humano a morte, dependendo da dose e do tempo de exposição<sup>39</sup>.

No Brasil, o uso de organoclorados foi proibido pela Portaria nº 329, de 2 de setembro de 1985, devido a sua utilização



originar-se de grande capacidade residual e possível ação carcinogênica<sup>40</sup>. No entanto, alguns organoclorados foram liberados para utilização em caráter emergencial para comercialização, distribuição e uso em algumas culturas, conforme a Portaria n° 95, de 21 de novembro de 1985<sup>40</sup>. Já os organofosforados, a principal ação é a inibição da acetilcolinesterase nas terminações nervosas, levando ao acúmulo de acetilcolina nas sinapses, desencadeando ações muscarínicas e nicotínicas da acetilcolina no sistema nervoso central<sup>41</sup>. A Agência Ambiental dos Estados Unidos (*Environmental Protection Agency – EPA*) considera que há evidências de carcinogenicidade obtidas em estudos experimentais<sup>42</sup>, como observamos no Quadro 3.

*Esta revisão mostra que tanto estudos experimentais como epidemiológicos chegam ao mesmo desfecho, entretanto com metodologias diferentes. Demonstram também, como tais substâncias químicas tóxicas aplicadas na agricultura podem induzir a proliferação e modificação das células mamárias. Portanto, esta revisão sistemática reforça e destaca a importância desses estudos epidemiológicos e experimentais, relacionando o uso dessas substâncias químicas tóxicas e as alterações que elas podem causar nas células mamárias das mulheres, embora ainda sejam necessários estudos clínicos para que tais achados sejam realmente fidedignos para que esses agrotóxicos sejam proibidos para a utilização. Sendo assim, esta revisão pode mostrar como se destacam artigos epidemiológicos e experimentais e como esses agrotóxicos modificam as células mamárias das mulheres.*

## CONCLUSÃO |

Nos artigos revisados, 93,3% mostraram que certos agrotóxicos têm ação carcinogênica quando relacionados ao câncer de mama, e 6,7% relatam que eles não possuem esta ação. Acredita-se, contudo, que isso seja em virtude de os países onde foram realizados esses estudos terem baixa incidência de câncer de mama e pequena liberação pelos órgãos fiscalizadores, e utilização dessas substâncias químicas tóxicas aplicadas na agricultura. Portanto, podemos levar em consideração que os agrotóxicos, principalmente organoclorados e organofosforados, podem induzir a transformação e proliferação de células mamárias de caráter maligno, devendo ser utilizados com mais políticas de fiscalização e cuidados à saúde dos agricultores.

## REFERÊNCIAS |

1. Jemal A, Bray F, Center MM, Ferlay J, Ward E, Forman D. Global cancer statistics. *CA Cancer J Clin.* 2011; 61(2):69-90.
2. Bray F, Ren JS, Masuyer E, Ferlay J. Global estimates of cancer prevalence for 27 sites in the adult population in 2008. *Inter J Cancer.* 2013; 132(5):1133-45.
3. Bleyer A, Welch HG. Effect of three decades of screening mammography on breast-cancer incidence. *N Engl J Med.* 2012; 367(21):1998-2005.
4. Thuler LC, Aguiar SS, Bergmann A. Determinants of late stage diagnosis of cervical cancer in Brazil. *Rev Bras Ginecol Obstetr.* 2014; 36(6):237-43.
5. Guerra MR, Gallo CVM, Mendonça GA, Mendonça GAS. Risco de câncer no Brasil: tendências e estudos epidemiológicos mais recentes. *Rev Bras Cancerol.* 2005; 51(3):227-34.
6. Lopes ER, Rebelo MS, Abib AR, Abreu E. Câncer de mama: epidemiologia e grupos de risco. *Rev Bras Cancerol.* 1996; 42(2):105-16.
7. Thuler LC. Considerações sobre a prevenção do câncer de mama feminino. *Rev Bras Cancerol.* 2003; 49(4):227-38.
8. Batiston AP, Tamaki EM, Souza LA, Santos MLM. Knowledge of and practices regarding risk factors for breast cancer in women aged between 40 and 69 years. *Rev Bras Saúde Mater Infant.* 2011; 11(2):163-71.
9. Rushton L, Hutchings SJ, Straif K. Occupational cancer burden. In: Antilla S, Boffetta P, editors. *Occupational cancers.* London: Springer; 2014. p. 531-50.
10. Wiking E, Johansson S, Sundquist J. Ageing and cancer: a global concern for social work. *Indian J Gerontol.* 2012; 26:118-38.
11. Damalas CA, Eleftherohorinos IG. Pesticide exposure, safety issues, and risk assessment indicators. *Inter J Environm Res Pub Health.* 2011; 8(5):1402-19.
12. Carey RN, Driscoll TR, Peters S, Glass DC, Reid A, Benke G, et al. Estimated prevalence of exposure

- to occupational carcinogens in Australia (2011-2012). *Occupat Environm Med.* 2014; 71(1):55-62.
13. Siqueira SL, Kruse MHL. Agrotóxicos e saúde humana: contribuição dos profissionais do campo da saúde. *Rev Esc Enferm USP.* 2008; 42(3):584-90.
14. Düsman E, Berti AP, Soares LC, Vicentini VEP. Principais agentes mutagênicos e carcinogênicos de exposição humana. *SaBios: Rev Saúde e Biol.* 2012; 7(2):66-81.
15. Zamboni A, Di Thommazo A, Hernandez ECM, Fabbri S. StArt: uma ferramenta computacional de apoio à revisão sistemática. Congresso Brasileiro de Software: teoria e prática; 2010 set/out 27-1; Salvador, Brasil. Salvador: Universidade Federal da Bahia; 2010.
16. Guyatt G, Oxman AD, Akl EA, Kunz R, Vist G, Brozek J, et al. 1. Introduction-GRADE guidelines: GRADE evidence profiles and summary of findings tables. *J Clin Epidemiol.* 2011; 64(4):383-94.
17. Aubé M, Larochelle C, Ayotte P. Differential effects of a complex organochlorine mixture on the proliferation of breast cancer cell lines. *Environm Res.* 2011; 111(3):337-47.
18. Bircsak KM, Richardson JR, Aleksunes LM. Inhibition of human MDR1 and BCRP transporter ATPase activity by organochlorine and pyrethroid insecticides. *J Biochem Mol Toxicol.* 2013; 27(2):157-64.
19. Calaf GM, Roy D. Gene expression signature of parathion-transformed human breast epithelial cells. *Int J Mol Med.* 2007; 19(5):741-50.
20. Calaf GM, Roy D. Gene and protein expressions induced by 17 $\beta$ -estradiol and parathion in cultured breast epithelial cells. *Int J Mol Med.* 2007; 13(5-6):255-65.
21. Calaf GM, Roy D. Cancer genes induced by malathion and parathion in the presence of estrogen in breast cells. *Int J Mol Med.* 2008; 21(2):261-8.
22. Calaf GM, Echiburú-Chau C, Roy D. Organophosphorous pesticides and estrogen induce transformation of breast cells affecting p53 and c-Ha-ras genes. *J Clin Oncol.* 2009; 35(5):1061-8.
23. Valerón P, J Pestano J, P Luzardo O, L Zumbado M, Almeida M, D Boada L. Differential effects exerted on human mammary epithelial cells by environmentally relevant organochlorine pesticides either individually or in combination. *Chem-Biol Interact.* 2009; 180(3):485-91.
24. Ventura C, Núñez M, Miret N, Martinel Lamas D, Randi A, Venturino A, et al. Differential mechanisms of action are involved in chlorpyrifos effects in estrogen-dependent or-independent breast cancer cells exposed to low or high concentrations of the pesticide. *Toxicol Lett.* 2012; 213(2):184-93.
25. Dominguez Boada L, Zumbado M, Henríquez-Hernández LA, Almeida-González M, Álvarez-León EE, Serra-Majem L, et al. Complex organochlorine pesticide mixtures as determinant factor for breast cancer risk: a population-based case-control study in the Canary Islands (Spain). *Environ Health.* 2012; 11:28.
26. Engel LS, Hill DA, Hoppin JA, Lubin JH, Lynch CF, Pierce J, et al. Pesticide use and breast cancer risk among farmers' wives in the agricultural health study. *Am J Epidemiol.* 2005; 161(2):121-35.
27. Itoh H, Iwasaki M, Hanaoka T, Kasuga Y, Yokoyama S, Onuma H, et al. Serum organochlorines and breast cancer risk in Japanese women: a case-control study. *Cancer Causes Control.* 2009; 20(5):567-80.
28. Muir K, Rattanamongkolgul S, Smallman-Raynor M, Thomas M, Downer S, Jenkinson C. Breast cancer incidence and its possible spatial association with pesticide application in two counties of England. *Public Health.* 2004; 118(7):513-20.
29. O'Leary ES, Vena JE, Freudenheim JL, Brasure J. Pesticide exposure and risk of breast cancer: a nested case-control study of residentially stable women living on Long Island. *Environ Res.* 2004; 94(2):134-44.
30. St-Hilaire S, Mandal R, Commendador A, Mannel S, Derryberry D. Estrogen receptor positive breast cancers and their association with environmental factors. *Int J Health Geogr.* 2011; 10:32.
31. Muñoz-de-Toro M, Durando M, Martín Beldoménico P, Ramón Beldoménico H, Kass L, R García S, et al. Estrogenic microenvironment generated by organochlorine

- residues in adipose mammary tissue modulates biomarker expression in ER $\alpha$ -positive breast carcinomas. *Breast Cancer Res.* 2006; 8:R47.
32. Cabello G, Valenzuela-Estrada M, Siques P, Brito J, Parra E, Valdivia U, et al. Relation of breast cancer and malathion aerial sprinkling in Arica, Chile. *Int J Morphol.* 2013; 31(2):640-5.
33. Benatto A. Sistemas de informação em saúde nas intoxicações por agrotóxicos e afins no Brasil: situação atual e perspectivas. Campinas. Dissertação [Mestrado em Saúde Coletiva] – Universidade Estadual de Campinas; 2002.
34. Spadotto CA. Avaliação de riscos ambientais de agrotóxicos em condições brasileiras. Jaguariúna: Embrapa Meio Ambiente; 2006.
35. Londres F. Agrotóxicos no Brasil: um guia para ação em defesa da vida. Rio de Janeiro: Assessoria e Serviços a Projetos em Agricultura Alternativa; 2011.
36. International Agency for Research on Cancer. Overall evaluations of carcinogenicity: an updating of IARC Monographs volumes 1 to 42. *IARC Monogr Eval Carcinog Risks Hum Suppl.* 1987; 7:1-440.
37. Lucchesi G. Agrotóxicos: construção da legislação [Internet]. Brasília: Câmara dos Deputados; 2005 [acesso em 06 nov 2015]. Disponível em: URL: <[http://www2.camara.leg.br/documentos-e-pesquisa/publicacoes/estnottec/areas-da-conle/tema19/2005\\_13187.pdf](http://www2.camara.leg.br/documentos-e-pesquisa/publicacoes/estnottec/areas-da-conle/tema19/2005_13187.pdf)>.
38. D'Amato C, Torres JPM, Malm O. DDT (diclorodifeniltricloroetano): toxicidade e contaminação ambiental - uma revisão. *Quím Nova.* 2002; 25(6):995-1002.
39. Souza A, Medeiros AR, Souza AC, Wink M, Siqueira IR, Ferreira MBC, et al. Avaliação do impacto da exposição a agrotóxicos sobre a saúde de população rural. Vale do Taquari (RS, Brasil). *Ciênc Saúde Colet.* 2011; 16(8):3519-28.
40. Carlos EA, Neves AA, Reis C, Queiroz MEL. Determinação simultânea de triálometanos e agrotóxicos em água por cromatografia gasosa. *Quím Nova.* 2011; 34(2):272-8.
41. Giacoppo JOS, Lima WEA, Kamil K, França TCC, Cunha EFF, Ramalho TC. Guerra química: perspectivas no estudo de reativadores da enzima acetilcolinesterase inibida por organofosforados. *Rev Virtual Quím.* 2014; 6(3):653-70.
42. Silva RC, Barros KA, Pavão AC. Carcinogenicity of carbendazim and its metabolites. *Quím Nova.* 2014; 37(8):1329-34.

*Correspondência para/ Reprint request to:*

**Cristian Roncada**

*Rua Os Deztoito do Forte, 2366,*

*Caxias do Sul/RS, Brasil*

*CEP: 95020-472*

*E-mail: [crisron@gmail.com](mailto:crisron@gmail.com)*

Recebido em: 15/03/2017

Aceito em: 29/06/2017