

UNIVERSIDADE ESTADUAL DO OESTE DO PARANÁ – *CAMPUS* DE FRANCISCO
BELTRÃO, CENTRO DE CIÊNCIAS DA SAÚDE, PROGRAMA DE PÓS-
GRADUAÇÃO *STRICTO SENSU* EM CIÊNCIAS APLICADAS À SAÚDE – NÍVEL
MESTRADO

GÉSSICA TUANI TEIXEIRA

**PERFIL CLÍNICOPATOLÓGICO DO CÂNCER DE MAMA EM
MULHERES OCUPACIONALMENTE EXPOSTAS AOS
AGROTÓXICOS NA REGIÃO DO SUDOESTE DO PARANÁ**

FRANCISCO BELTRÃO – PR
MARÇO/2021

GÉSSICA TUANI TEIXEIRA

**PERFIL CLÍNICOPATOLÓGICO DO CÂNCER DE MAMA EM MULHERES
OCUPACIONALMENTE EXPOSTAS AOS AGROTÓXICOS NA REGIÃO DO
SUDOESTE DO PARANÁ**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-graduação *Stricto Sensu* em Ciências Aplicadas à Saúde, nível Mestrado, do Centro de Ciências da Saúde, da Universidade Estadual do Oeste do Paraná, como requisito parcial para obtenção do título de Mestre em Ciências Aplicadas à Saúde.

Área de concentração: Ciências da Saúde.

Orientadora: PhD. Carolina Panis

FRANCISCO BELTRÃO – PR

MARÇO/2021

Ficha de identificação da obra elaborada através do Formulário de Geração Automática do Sistema de Bibliotecas da Unioeste.

Teixeira, Gessica Tuani

Perfil clinicopatológico do câncer de mama em mulheres ocupacionalmente expostas aos agrotóxicos na região sudoeste do Paraná / Gessica Tuani Teixeira; orientador(a), Carolina Panis, 2021.

59 f.

Dissertação (mestrado), Universidade Estadual do Oeste do Paraná, Campus de Francisco Beltrão, Centro de Ciências da Saúde, Programa de Pós-Graduação em Ciências Aplicadas à Saúde, 2021.

1. Câncer de mama. 2. Agrotóxicos. 3. Exposição ocupacional. 4. Fatores de risco. I. Panis, Carolina. II. Título.

FOLHA DE APROVAÇÃO

GÉSSICA TUANI TEIXEIRA

**PERFIL CLÍNICOPATOLÓGICO DO CÂNCER DE MAMA EM MULHERES
OCUPACIONALMENTE EXPOSTAS AOS AGROTÓXICOS NA REGIÃO DO
SUDOESTE DO PARANÁ**

Essa dissertação foi julgada adequada para a obtenção do título de Mestre em Ciências Aplicadas à Saúde e aprovada em sua forma final pela orientadora e banca examinadora.

BANCA EXAMINADORA

Orientadora: Profa. Dra. Carolina Panis
UNIOESTE

Membro da banca: Profa. Dra. Dalila Moter Benvegnu
UNIOESTE

Membro da Banca: Prof. Dr. Leonardo Garcia Velasquez

FRANCISCO BELTRÃO – PR

Março/2021

AGRADECIMENTOS

Deus, obrigada por me permitir viver este momento e por ser meu suporte, força e coragem.

À professora Dra. Carolina Panis, pela paciência e dedicação. Serei eternamente grata por confiar em mim, mais do que eu mesma. Gratidão à vida por ter te encontrado e por ser discípula de um ser humano tão especial e de uma cientista tão forte quanto você é. Amo você e obrigada.

Aos meus pais, Ivam e Nadir, minhas maiores referências de vida. Tenho um imenso orgulho de ser filha de vocês. Amo-os infinitamente.

Ao meu copiloto Márcio Rambo, amor da minha vida e maior incentivador desta e de todas as outras batalhas vividas nestes 8 anos. Obrigada por tudo, sempre.

Aos meus irmãos, Eduardo e João Vitor, minha maior riqueza é dividir a vida com vocês. Obrigada por toda a cumplicidade e por estarem comigo em todos os momentos. Amo e admiro muito vocês dois.

À minha filha do coração, Ana Clara, doçura e alegria para os meus dias. Minha cunhada, irmã mais nova, Bruna e minha melhor amiga Diana, por me ouvirem, me levantarem e serem tão especiais. Amo vocês!

À todas as pacientes do CEONC, e aos colaboradores do hospital, na pessoa do Dr. Daniel Rech. Aos amigos e colegas do Laboratório de Biologia de Tumores, pesquisadores dedicados e firmes no propósito da Ciência e do trabalho em equipe. Este momento só é possível por que conta com um pedacinho de cada um de vocês. Muito obrigada.

Aos meus presentes do mestrado, Thalita Basso Scandolara, Fernanda Mara Alves, Stefania Tagliari de Oliveira e Janaína Carla da Silva, obrigado por todo apoio, auxílio e dedicação. À professora Aedra, inspiração e doçura desde a minha graduação. Carrego vocês comigo sempre e as amo muito.

Aos meus colegas de trabalho, professores da Unipar, em especial, Lediane, Alessandro, Jolana, Franciele e Marcela e a cada aluno do curso de enfermagem, por todo incentivo e carinho.

Aos meus colegas de trabalho do Hospital Regional do Sudoeste pelos cafés e horas de trabalho e crescimento.

À Coordenação e docentes do Mestrado em Ciências Aplicadas à Saúde, obrigada.

Aos professores participantes da banca desta dissertação, Profa. Dra. Dalila Pinheiro, Prof. Dr. Leonardo Garcia Velasquez, Dra. Franciele Ani Caovilla Follador e Prof. Dr. Volmir Pitt Benedetti, pelas importantes considerações e por serem inspiração.

Muito obrigada!

DEDICATÓRIA

À minha avó materna, Zelina Dall’Agnol e à minha tia Evanir Moschen,
mulheres fortes e cheias de fé, vencedoras do câncer de mama e minhas inspirações
para estudar esta temática.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 - Mapa dos municípios de origem dos pacientes atendidos no estudo que compõem a 8 Regional de Saúde do Paraná.

Figura 2 - Média de casos de câncer de mama na população feminina do Sudoeste do Paraná, Paraná e Brasil, no período estudado (2015-2020).

Figura 3 - Caracterização do perfil de exposição ocupacional aos pesticidas de mulheres com câncer de mama, residentes no Sudoeste do Paraná.

Figura 4 - Níveis médios de glifosato+AMPA nas amostras de plasma das pacientes portadoras de câncer de mama expostas e não-expostas.

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 - Estatísticas descritivas das variáveis vinculadas à exposição de agrotóxicos de maneira ocupacional, em uma Regional de Saúde do Paraná, 2020.

LISTA DE ABREVIATURAS

2-4D	Diclorofenóxiacético
ABRASCO	Associação Brasileira de Saúde Coletiva
CCU	Câncer de Colo do Útero
CEONC	Hospital do Câncer de Francisco Beltrão
CM	Câncer de Mama
DDT	Dicloro-Difenil-Tricloroetano
DNA	Ácido desoxirribonucleico
EPI	Equipamento de Proteção Individual
HER	Human Epidermal growth factor Receptor-type 2
IARC	International Agency for Research on Cancer
INCA	Instituto Nacional do Câncer José Alencar Gomes da Silva
IST	Infecções Sexualmente Transmissíveis
MM	Milímetros
OMS	Organização Mundial de Saúde
PAISM	Programa de Assistência Integral a Saúde da Mulher
PNAISM	Programa Nacional de Assistência Integral a Saúde da Mulher
PR	Receptor de Progesterona
RE	Receptor de Estrogênio
ROC	Receiver Operating Characteristic
SIM	Sistema de Informação de Mortalidade
SUS	Sistema Único de Saúde
UNIOESTE	Universidade Estadual do Oeste do Paraná
XLST	Statistical Software for Excel

Perfil clínicopatológico do Câncer de Mama em mulheres ocupacionalmente expostas aos agrotóxicos na região Sudoeste do Paraná

Resumo

O Paraná é o maior produtor de alimentos do mundo, com destaque para a agricultura familiar e o uso de pesticidas nas lavouras. Neste contexto, a mulher tem um papel fundamental como auxiliar no trabalho rural, o que a torna vulnerável à contaminação por agrotóxicos. Este estudo caracteriza o perfil de exposição e do câncer de mama em mulheres ocupacionalmente expostas aos agrotóxicos residentes na região Sudoeste do Paraná. Foram obtidos dados de prontuários de 607 pacientes atendidas no Hospital de Câncer de Francisco Beltrão, provenientes dos 27 municípios que compõem a 8ª Regional de Saúde do Paraná, sendo elegíveis 354 mulheres. Para caracterizar a exposição, as pacientes foram entrevistadas e questionadas sobre a forma de contato com os agrotóxicos. Também foi realizada dosagem multirresíduos de pesticidas para confirmar a exposição. Cerca de 51% das participantes viveram mais de 40% da vida trabalhando com pesticidas e 94% não faz uso de luvas para a descontaminação de roupas e objetos. Quanto ao subtipo molecular, as expostas apresentaram perfil de pior prognóstico, caracterizado predominantemente pelo subtipo Luminal B. Observou-se ainda que a exposição aos agrotóxicos é fator determinante para ocorrência de quimiorresistência ao tratamento. O perfil de exposição ocupacional aos agrotóxicos é caracterizado por exposição severa e crônica de mulheres com histórico de vivência rural e que não fazem uso de equipamentos de proteção durante o contato com pesticidas. A prevalência de subtipos de pior prognóstico e associação com a ocorrência de quimiorresistência nas mulheres expostas pode ser determinante de desfechos ruins como óbito e recidiva da doença.

Descritores: Câncer de mama. Fatores de Risco. Exposição ocupacional.

Clinical pathological profile of Breast Cancer in women occupationally exposed to pesticides in the Southwest of Paraná

Abstract:

Paraná is the largest food producer in the world, with emphasis on family farming and the use of pesticides in crops. In this context, women have a fundamental role as an auxiliary in rural work, which makes them vulnerable to contamination by pesticides. This study characterizes the profile of exposure and breast cancer in women occupationally exposed to pesticides residing in the Southwest region of Paraná. Data were obtained from medical records of 607 patients seen at the Francisco Beltrão Cancer Hospital, from the 27 municipalities that make up the 8th Regional Health Region of Paraná, with 354 women eligible. To characterize the exposure, patients were interviewed and asked about how to contact pesticides. Multi-residue dosing of pesticides was also performed to confirm exposure. About 51% of the participants lived more than 40% of their lives working with pesticides and 94% do not use gloves for the decontamination of clothes and objects. As for the molecular subtype, the exposed ones presented a worse prognosis profile, predominantly characterized by the Luminal B subtype. It was also observed that exposure to pesticides is a determining factor for the occurrence of chemoresistance to treatment. The profile of occupational exposure to pesticides is characterized by severe and chronic exposure of women with a history of rural experience and who do not use protective equipment during contact with pesticides. The prevalence of subtypes with a worse prognosis and association with the occurrence of chemoresistance in exposed women may be a determinant of poor outcomes such as death and disease recurrence.

Keywords: Breast cancer. Risk factors. Occupational exposure.

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO GERAL	14
1.1 A mulher no Brasil.....	15
1.2 As mamas.....	16
1.3 O Câncer	17
1.4 Câncer de Mama e Agrotóxicos.....	19
1.5 Agrotóxicos e impactos à saúde	21
2 OBJETIVOS	24
2.1 Geral.....	24
2.2 Específicos	24
3. METODOLOGIA	25
3.1. Desenho do estudo:.....	25
3.2. Critérios de inclusão e exclusão	25
3.3 Ambiente de estudo	25
3.4 Coleta de dados.....	26
4 REFERÊNCIAS	28
5. ARTIGO	31
6 ANEXOS	12

1. INTRODUÇÃO GERAL

O câncer é definido pelo crescimento desordenado de células que adquirem características anormais devido a alterações genéticas, prejudicando o funcionamento de órgãos e tecidos. No Brasil, o câncer de mama é a neoplasia mais incidente na população feminina (exceto os tumores de pele não melanoma) especialmente após os 50 anos, respondendo por cerca de 29% dos casos novos a cada ano (INCA, 2017a). O Instituto Nacional do Câncer (INCA) estimou que, em 2020, o Brasil registre 66.280 novos casos de câncer de mama. Na Região Sul esta estimativa fica em torno de 10.970 mil, já no estado do Paraná este número pode chegar a 3.470 (INCA, 2020).

Considerado um grande problema de saúde pública mundial, o câncer de mama apresenta bom prognóstico quando diagnosticado e tratado de forma oportuna, contudo, a taxa de mortalidade no Brasil permanece elevada, correspondendo a 13,68/100.000 casos, possivelmente porque está associada ao diagnóstico tardio e em estágios mais avançados (SOUSA, 2019).

O câncer de mama ainda é raro antes dos 35 anos, crescendo rápida e progressivamente com a idade, entretanto nessa população a doença cursa em geral com pior prognóstico. Geralmente é descoberto, entre 40 e 60 anos, cujos principais sinais e sintomas são nódulos fixos e com bordas irregulares na mama e/ou axila, dor mamária e alterações da pele que recobre a mama, localizados principalmente, no quadrante superior externo (BRASIL, 2014).

História reprodutiva, idade, fatores comportamentais, ambientais e genéticos estão entre os diversos fatores relacionados ao aumento do risco de desenvolver o câncer de mama. O acúmulo de exposições ao longo da vida e as alterações biológicas causadas pelo envelhecimento aumentam o risco, contudo, cada organismo possui um mecanismo de defesa, que pode ou não o proteger, dificultando a ação dos fatores de risco externos (BRASIL, 2013). Entre tais fatores, os agrotóxicos são um grupo extenso de agentes químicos de uso comum na agricultura, que por ação direta ou indireta, causa danos na sequência do DNA pela sua ação carcinogênica (FARIA, 2012).

Diante deste contexto, é preciso levar em consideração os fatores regionais que afetam o desenvolvimento de tumores de mama e que podem influenciar na sua agressividade. O estado do Paraná é um dos maiores consumidores de agrotóxicos

do mundo, e também um dos estados com as maiores taxas de câncer de mama do país. Na região Sudoeste do Paraná, a agricultura ocupa destaque, e está principalmente vinculada ao trabalho da família e à indispensável contribuição da mulher neste cenário, no preparo dos materiais e insumos, na aplicação dos agrotóxicos nas lavouras, cultivos de hortaliças e próximos da residência, e na descontaminação dos maquinários e roupas.

Até onde se sabe, não há estudos reportando o perfil do câncer de mama na população do Sudoeste do Paraná. Desta forma, a presente pesquisa busca caracterizar o perfil clinicopatológico do câncer de mama em mulheres ocupacionalmente expostas à agrotóxicos na região Sudoeste do Paraná, detalhando quais variáveis são prevalentes nesta população e se as mesmas estão associadas com um pior desfecho da doença.

1.1 A mulher no Brasil

As mulheres representam maioria da população brasileira, além de também serem as principais usuárias do Sistema Único de Saúde (SUS). A saúde deste público envolve ainda outros aspectos da vida, como a relação com o meio ambiente em que estão inseridas, convívio social, condições de trabalho, moradia e renda. Para o público feminino, cita-se ainda os problemas agravados pela discriminação nas mais diversas relações, sobrecarga de trabalho, além de variáveis como raça, idade e situação de pobreza, fatores que realçam vulnerabilidades (MANUAL, 2004).

Criado em 1984, o Programa de Assistência Integral à Saúde da Mulher (PAISM) surgiu com a proposta de descentralização, hierarquização e regionalização dos serviços, incluindo ações educativas, preventivas, de diagnóstico, tratamento e recuperação. Além da assistência voltada à mulher em clínica ginecológica, pré-natal, parto, puerpério, climatério, planejamento familiar, infecções sexualmente transmissíveis (IST), houve maior atenção para o câncer de colo de útero (CCU) e de mama (CM) (FIOCRUZ, 2016).

Apesar de viverem mais do que os homens, as mulheres adoecem com maior frequência. No Brasil, indicadores epidemiológicos apontam um cenário crescente de doenças crônicas não transmissíveis, além de números ainda elevados no que tange a mortalidade materna. Há de se levar em consideração que alguns padrões de morbimortalidade revelam uma mistura de doenças, que seguem as diferenças de desenvolvimento regional e fatores ocupacionais (MANUAL, 2004).

No ano de 2004, o PAISM ganha uma nova versão, desta vez, com um olhar dinâmico, relacional e dependente de fatores históricos, culturais e sociais. Nessa perspectiva, as políticas em saúde, antes restritas à função reprodutiva, direcionam-se à uma atenção integral e entende-se que a desigualdade de gênero pode determinar diferenças nos processos de saúde e adoecimento. O Programa Nacional de Assistência Integral à Saúde da Mulher (PNAISM) visa promover a melhoria das condições de vida e saúde das mulheres brasileiras, mediante a garantia de direitos legalmente constituídos e ampliação do acesso aos meios e serviços de promoção, prevenção, assistência e recuperação da saúde em todo território brasileiro (FERREIRA et al., 2020).

1.2 As mamas

Localizadas na parede anterior e superior do tórax e apoiada sobre o músculo peitoral maior, as mamas, ocupam o espaço que compreende da segunda à sexta costela no plano vertical e do esterno à linha axilar anterior no plano horizontal. Trata-se de órgãos bilaterais composto por glândula mamária, tecido adiposo, vasos sanguíneos, linfáticos e nervos. Lobos, ductos mamários e tecido fibroso, além de músculo e pele também compõe tais estruturas (BERNARDES, 2011).

Para Cesar e Ribeiro (2010), do nascimento à senilidade, as mamas sofrem alterações físicas e hormonais, perpassando por diferentes estágios, desde mamas infantis, período entre o nascimento e a puberdade, com elevação somente da papila e ausência de tecido glandular perceptível ou coloração diferenciada. O estágio seguinte é considerado o primeiro sinal puberal mamário, quando uma pequena saliência se forma e, pela elevação da mama e da papila, aumenta o diâmetro areolar. Já na vida adulta ocorre um maior aumento da mama e aréola, sem separação dos seus contornos. O quarto estágio é caracterizado pela projeção da aréola e da papila e por fim, a quinta e última fase deste processo tem mamas com aspecto adulto, retração da aréola e contorno mamário.

Há de se considerar que durante todas as fases vividas pela mulher ao longo da vida, as mamas serão impactadas pelos mais diversos ciclos, a começar pela telarca, período que marca o início do desenvolvimento das mamas, em média aos 10 anos de idade, os impactos hormonais que estarão presentes durante a idade fértil, período ciclo gravídico-puerperal e menopausa (CESAR RIBEIRO, 2010).

As mamas ainda são consideradas símbolo de sexualidade e feminilidade, e, neste contexto, patologias mamárias em geral, podem ser estigmatizantes para as mulheres, em especial para as mais jovens, etapa de importante estabelecimento de relações sociais, pessoais e afetivas. Vale ressaltar que a supervalorização do corpo na sociedade moderna e a busca incessante pela beleza e perfeição reflete também no agravamento de alterações corporais e psicológicas associadas à decorrência de procedimentos cirúrgicos e enfermidades, como o câncer de mama (MAIRINK et al., 2020).

1.3 O Câncer

Definido como um crescimento celular desordenado, câncer é o nome dado a um conjunto de mais de 100 doenças que têm como característica a invasão de tecidos e órgãos. Trata-se de um grave problema de saúde pública, que mundialmente afeta pessoas de todas as raças, idades e grupos sociais, embora existam diferenças importantes entre países e tipos de câncer (GUERRA et al., 2017).

As células de modo geral são formadas pela membrana celular, citoplasma e núcleo, que contém os cromossomos, que, por sua vez, são compostos de genes, responsáveis pelo armazenamento e organização das estruturas, formas e atividades das células no organismo. Toda a informação genética encontra-se inscrita nos genes, no ácido desoxirribonucleico (DNA). O câncer surge a partir de uma mutação genética denominada proto-oncogenes, inativos em células normais. Estes, transformam-se em oncogenes, responsáveis pelo processo de cancerização. Estas células, multiplicam-se de maneira descontrolada, acumulam-se e dão origem ao tumor maligno que invade tecidos próximos até adquirirem capacidade de desprender-se e migrar, chegando a órgãos distantes, constituindo metástases (BARROSO et al., 2020).

O processo de carcinogênese, é geralmente lento, podendo tal característica ser variável de acordo com o tipo de câncer. Os efeitos cumulativos de diferentes agentes carcinógenos são os responsáveis pelos estágios da doença, descritos como iniciação, promoção, progressão e inibição do tumor (COUTO et al., 2016).

O primeiro estágio é definido como iniciação e se dá quando os genes sofrem ação dos agentes cancerígenos. Tais modificações pré-dispõe a célula para a ação de um segundo grupo de agentes que atua no período conhecido como promoção.

Neste estágio, as células geneticamente alteradas sofrem o efeito dos agentes cancerígenos e são transformadas em células malignas. Vale destacar que o tempo e a forma de exposição ao agente cancerígeno promotor são indispensáveis para tal condição, e que a suspensão do contato com agentes promotores pode interromper este processo. Por fim o estágio de progressão é definido pela multiplicação descontrolada e irreversível das células alteradas, onde o câncer já está instalado e ocorrem as primeiras manifestações clínicas da doença (CÂNDIDO et al., 2016).

O câncer tem se intensificado no país como um todo, graças ao processo de transição sociodemográfica de doenças infecciosas para crônico-degenerativas. Estas mudanças estão associadas principalmente ao atual estilo de vida, aos hábitos alimentares, fatores como estresse e agentes comportamentais, bem como laborais e genéticos (FERREIRA et al., 2020).

Mundialmente, os números de novos casos de câncer aumentaram consideravelmente nos últimos anos, muito embora existam diferenças importantes entre países e tipos de câncer. Apesar de a incidência da doença ser mais elevada nos países desenvolvidos, verifica-se que a mortalidade tem apresentado índices proporcionalmente mais altos em países em desenvolvimento, disparidade que reflete as diferenças nos perfis da doença bem como ao diagnóstico e tratamento. Estima-se que, nas próximas décadas, os cânceres representarão a maior causa de morbimortalidade em todo o mundo e apesar da América Latina exibir incidência global do câncer mais baixa do que Europa e América do Norte, verifica-se taxa de mortalidade mais alta (GUERRA et al., 2017).

Há de se considerar que as mudanças no cenário epidemiológico brasileiro têm participação especial no perfil de adoecimento da população. A maior exposição a agentes cancerígenos, a relação do trabalho, alimentação e ao consumo, de modo geral, expõem os indivíduos a fatores ambientais (agentes químicos, físicos e biológicos) resultantes de mudanças no estilo de vida das pessoas e do processo de industrialização. O aumento da expectativa de vida e conseqüente envelhecimento populacional, estão relacionados com o menor número médio de filhos, melhoria das condições econômicas e sociais, e evolução da medicina, no que tange medidas de prevenção, como vacinas e métodos de diagnóstico (BRASIL, 2011).

Entre as doenças crônicas não transmissíveis, as neoplasias são a segunda principal causa de morte nos países desenvolvidos e está entre as três principais causas de morte em adultos em países em desenvolvimento. De acordo com a

Organização Mundial de Saúde (OMS) 12,5% de todas as mortes são causadas por câncer. No mundo, anualmente, ocorrem cerca de 12,7 milhões de casos e 7,6 milhões de óbitos por neoplasias. Estima-se que em 2030, se mantidas as condições, serão 20 milhões de casos novos de câncer e 13 milhões de mortes (BARBOSA et al., 2016).

A Região Sul, por sua vez, é líder nacional de incidência e mortalidade dos cânceres estudados no período de 1988 a 2012. Segundo Panis e colaboradores (2018) a análise comparativa do número de registros hospitalares de câncer e do número de óbitos ocorridos entre 2001 e 2012 para os cânceres de próstata, mama, brônquios e pulmão, útero e ovário revelou valores expressivos para a região Sul, com destaque para o estado do Rio Grande do Sul, seguido do Paraná e de Santa Catarina.

Um estudo realizado na Oitava Regional de Saúde do Paraná, em 2016, a fim de identificar as localizações primárias de câncer, observou maior incidência na região Sudoeste do Paraná, quando comparado aos dados nacionais e estaduais. Os tumores de esôfago apresentaram incidência de 14,69/100.000 habitantes contra 5,32/100.000 habitantes no Brasil e 9,39/100.000 habitantes no Paraná. O câncer de estômago, por sua vez, apresentou taxa de 34,46 novos casos a cada 100 mil habitantes em 2014, enquanto no Brasil, a taxa foi de 10,05 novos casos/100 mil habitantes e no Paraná de 13,08 novos casos/100 mil habitantes. Ambos os dados, reiteram que os cânceres de esôfago e estômago são 2,75 e 3,4 vezes mais incidentes, respectivamente, no Sudoeste do Paraná do que no resto do país (ALVES et al., 2016).

1.4 Câncer de Mama e Agrotóxicos

O câncer de mama é descrito como a neoplasia mais incidente na população feminina, no Brasil e no mundo. Trata-se de um agravo de grande impacto na saúde pública, que afeta também homens, sendo estes representados por apenas 1% dos novos casos anualmente. Segundo o Instituto do Câncer (2020) neste ano são esperados 66.280 novos casos, configurando 29,7% da população feminina, e, de acordo com o Sistema de Informação de Mortalidade (SIM), em 2018 foram registrados 17.763 óbitos tendo como causa principal o câncer de mama. Deste total, foram 17.572 mortes de mulheres e 189 homens.

Segundo Francies e colaboradores (2020) a taxa de incidência de câncer de mama atinge níveis muito elevados em países como Austrália, Nova Zelândia, Reino Unido, Suécia, Finlândia e Dinamarca. Porém, a incidência em regiões subdesenvolvidas tem aumentando seus índices bem como a taxa de mortalidade, apresentando-se maior do que nas regiões desenvolvidas. A África do Sul registra a maior taxa de incidência de câncer de mama no continente africano, em contrapartida, nos Estados Unidos da América, o câncer de mama é a segunda principal causa de morte em mulheres.

Caracterizado por uma doença multicausal, o câncer de mama apresenta alguns fatores que aumentam a vulnerabilidade para o seu desenvolvimento. Entre eles, menarca precoce, menopausa tardia, nuliparidade e primeira gravidez após os 30 anos; uso de alguns anticoncepcionais e terapia de reposição hormonal prolongada; consumo de bebidas alcoólicas; maus hábitos alimentares; sedentarismo; predisposição genética e; exposição à fatores ocupacionais e ambientais (NUNES et al., 2020).

O acúmulo de exposições ao longo da vida e as alterações biológicas causadas pelo envelhecimento aumentam o risco para o desenvolvimento deste agravo. Entre tais fatores, os agrotóxicos são um grupo extenso de agentes químicos de uso comum na agricultura, que por ação direta ou indireta, causa danos na sequência do DNA pela sua ação carcinogênica (FARIA, 2012).

Ocupacionalmente, agentes carcinogênicos como amianto, sílica, solventes aromáticos, metais pesados, radiação ionizante e alguns tipos de agrotóxicos tem seus efeitos potencializados quando somados a outros fatores de risco para o câncer de mama, como dieta rica em gorduras, consumo de álcool e tabaco, além do próprio envelhecimento. Vale ressaltar que a exposição prolongada e o início dos sintomas clínicos dificultam o estabelecimento causal entre exposição aos agrotóxicos e o câncer (PERTILE et al., 2018).

Atualmente, a exposição aos agrotóxicos vem se destacando como um importante fator ambiental, devido à ampliação no seu uso e suas possíveis consequências para a saúde humana. Diante da prevalência de câncer no estado do Paraná e o aumento da ocorrência de câncer em trabalhadores rurais, pesquisas identificaram tratar-se de homens, expostos de forma direta à manipulação dos agrotóxicos no período médio de 30 anos, com prevalência de câncer de pele

(38,4%), próstata (17,9%) e mama (10,2%) (RUTHS; RIZZOTO; MACHINESKI, 2019).

De maneira geral, vários efeitos patogênicos têm sido amplamente associados à exposição crônica a pesticidas, incluindo o desenvolvimento de câncer, e, apesar das várias consequências que os agrotóxicos podem desencadear no corpo humano, pouco se sabe sobre seu impacto em mulheres com câncer de mama que são cronicamente expostas a tais substâncias durante o trabalho agrícola ao longo da vida (PIZZATTI et al., 2020).

1.5 Agrotóxicos e impactos à saúde

A utilização em massa de pesticidas na agricultura teve início em 1950, nos Estados Unidos, período reconhecido como Revolução Verde, visando modernizar a agricultura e aumentar sua produtividade. Na década seguinte chegou no Brasil, e com impulso em 1970 já era amplamente utilizado em áreas diversas dos estados brasileiros (PIGNATI et al., 2017). Alguns programas da época já vinculavam a utilização dessas substâncias à concessão de créditos agrícolas, prática ainda presente em dias atuais.

O termo agrotóxico, por sua vez, foi adotado a partir da Lei Federal nº 7.802, de 1989. De lá para cá, o Brasil expandiu em 190% o mercado de agrotóxicos, o que colocou o país em primeiro lugar no ranking mundial de consumo desde 2008. Lopes e Albuquerque (2018) relatam que entre as safras de 2010 e 2011, foram consumidas 936 mil toneladas de agrotóxicos.

A última década foi marcada pelo aumento significativo do consumo de agrotóxicos em todo o mundo. A cultura da soja ocupou no Brasil, em 2012, a maior área plantada com cerca de 24 milhões de hectares e em 20 anos, cresceu cerca de 100%, ao passo que as plantações de cana-de-açúcar duplicaram a área plantada nos últimos 10 anos, justificando, o aumento do uso de agrotóxicos relacionado à expansão de tais cultivos (MELLO et al., 2019).

Neste mesmo contexto, evidencia-se o Brasil como o maior consumidor de agrotóxicos do mundo, (NEGE, et al., 2016) e a região Sul é responsável por, aproximadamente, 30% desse consumo. O estado do Paraná se destaca no uso de agrotóxicos entre os estados brasileiros, com uso de 12 quilos por hectare/ano, diante de uma média brasileira de 4 quilos/hectare/ano (LOPES; ALBUQUERQUE, 2018).

De acordo com o Dossiê ABRASCO: Agrotóxicos, Segurança Alimentar e Nutricional e Saúde (2012) diversos são os potenciais para desenvolvimento de doenças já conhecidos, promovidos pelo uso de agrotóxicos: carcinogênese, comprometimento hepático, renal, pulmonar, do sistema imunológico, vascular, endócrino e do sistema reprodutor, levando a infertilidade e teratogênese, descalcificação óssea, encefalopatias, perda de memória, debilidade muscular e outras alterações neurológicas.

Os impactos dos agrotóxicos na saúde, podem ser classificados como diretos e indiretos, e ainda imediatos, de médio a longo prazo. A toxicidade é uma característica intrínseca dos agrotóxicos e seus efeitos são, na maioria das vezes, condicionados pelo contexto e modo de produção quimicodependente, relações de trabalho, substâncias químicas envolvidas e pela precariedade dos mecanismos de vigilância da saúde. A International Agency for Research on Cancer (IARC) avaliou o potencial carcinogênico de alguns agrotóxicos, entre eles o glifosato, o herbicida mais utilizado na agricultura no Brasil e potencial carcinógeno para seres humanos (FIOCRUZ, 2018).

Um estudo identificou a presença de Dicloro-Difenil-Tricloroetano (DDT) em solo, e outros abordaram que a rápida dissipação dos agrotóxicos nos solos e nas águas e o seu poder de escoamento também devem ser levados em consideração para a discussão do impacto desses venenos sobre o meio ambiente, podendo contaminar águas de rios e mares (LOPES; ALBUQUERQUE, 2018).

No estado do Paraná, o cultivo do tabaco está presente em 143 municípios. Murakami e colaboradores (2017) em estudo realizado a partir das notificações de intoxicações agudas registradas no município de Rio Azul, identificaram entre as safras de 2014/2015, que a cultura de fumo envolveu 153.730 famílias, 409.000 hectares plantados e consequente colheita de 874.000 toneladas do produto. Nesta pesquisa, evidenciou-se o contato dos fumicultores com múltiplos agrotóxicos de alta toxicidade, como glifosato, aplicados, em geral, com equipamento costal e sem assistência técnica, por períodos superiores há 10 anos. Verificou-se ainda maior prevalência de sintomas neurológicos e alterações no desempenho neurocomportamental, disfunções cognitivas e psicomotoras, além de aumento do risco para a doença de Parkinson, aumento de mortalidade e de internações por neoplasias (MURAKAMI et al., 2017).

No que tange a quantidade total de agrotóxicos utilizada em toneladas no estado do Paraná, Dutra e Ferreira (2017) verificaram maior consumo em Cascavel (5.107,46 toneladas), Ponta Grossa (3.526,73 toneladas) e Toledo (3.336,95 toneladas). Quando avaliado os princípios ativos e porcentagem referentes aos agrotóxicos utilizados no estado do Paraná, no município de Cascavel e Francisco Beltrão, verificou-se prevalência de Glifosato (27,4%, 30,2% e 35,1%) Atrazina (7,4%, 9,8% e 4,2%), Acefato (7,3%, 6,7% e 5,1%) e 2,4-D (5,9%, 7,1% e 5,5%), respectivamente.

Referente aos principais grãos produzidos no Paraná e unidades regionais de Cascavel e Francisco Beltrão, entre 2000 e 2014, a área plantada aumentou em 39% (5,9 mil hectares para 8,2 mil hectares) enquanto o consumo de agrotóxicos cresceu 111% (27,6 toneladas para 57,8 toneladas). Tais dados reiteram que a proporção entre área plantada e consumo de agrotóxicos é diferente, sendo esta última significativamente maior que a primeira, corroborando com a hipótese de que a exposição ambiental sofrida pela população tem aumentado ao longo do tempo (DUTRA; FERREIRA, 2017).

Apesar de já existirem alguns estudos avaliando o efeito dos agrotóxicos na saúde humana, pouco se sabe sobre o impacto desta exposição no perfil do câncer de mama, especialmente em mulheres ocupacionalmente expostas, o que justifica a realização deste estudo.

2 OBJETIVOS

2.1 Geral

Identificar o perfil clinicopatológico do câncer de mama em mulheres ocupacionalmente expostas aos agrotóxicos na região Sudoeste do Paraná.

2.2 Específicos

- Identificar o perfil de exposição destas pacientes categorizando-as como expostas e não expostas, de acordo com o tipo de contato com os agrotóxicos ao longo da vida;
- Caracterizar o perfil clinicopatológico das pacientes através da coleta de variáveis clinicopatológicas determinantes para o prognóstico da doença;
- Identificar qual o perfil de agressividade da doença em pacientes ocupacionalmente expostas aos pesticidas;
- Buscar associações estatísticas entre os parâmetros analisados.

3. METODOLOGIA

O estudo respeitou as exigências formais contidas nas normas nacionais e internacionais regulamentadoras de pesquisa envolvendo seres humanos, sendo aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa sob o protocolo da CAAE 72169517.1.0000.0109.

3.1. Desenho do estudo:

O presente estudo caracteriza-se como descritivo, transversal, exploratório de abordagem quantitativa, objetivando a caracterização clínicopatológica de mulheres com câncer de mama ocupacionalmente expostas aos agrotóxicos residentes na região do Sudoeste do Paraná.

Trata-se de um projeto chapéu iniciado na Universidade Estadual do Oeste do Paraná, Campus de Francisco Beltrão, de maio de 2015 a janeiro de 2020, em parceria com o Hospital do Câncer (CEONC).

Até o mês de junho do ano de 2020, 607 mulheres compuseram a presente amostra e todas essas, assinaram o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE).

3.2. Critérios de inclusão e exclusão

Foram incluídas à pesquisa 607 mulheres atendidas no CEONC com lesões mamárias suspeitas identificadas em exames de imagens, sendo excluídas da amostra pacientes sem diagnóstico de câncer de mama confirmado por um profissional médico, além daquelas sem informação sobre todas as variáveis de interesse, totalizando, ao final 354 participantes incluídas no início do estudo.

3.3 Ambiente de estudo

O Estado do Paraná possui 06 macrorregiões de saúde (Norte, Noroeste, Leste, Campos Gerais, Centro Sul e Oeste) e 22 Regionais de Saúde. Esta pesquisa foi realizada na Macrorregional Oeste, na 8ª Regional de Saúde, localizada no município de Francisco Beltrão, que conta com uma população de 92.216 habitantes. Tal órgão beneficia 27 municípios, sendo Ampére; Barracão; Bela Vista da Caroba; Boa Esperança do Iguaçu; Bom Jesus do Sul; Capanema; Cruzeiro do Iguaçu; Dois

Vizinhos; Éneas Marques; Flor da Serra Do Sul; Francisco Beltrão; Manfrinópolis; Marmeleiro; Nova Esperança do Sudoeste; Nova Prata Do Iguaçu; Pérola D' oeste; Pinhal de São Bento; Planalto; Pranchita; Realeza; Renascença; Salgado Filho; Salto do Lontra; Santa Izabel do Oeste; Santo Antônio do Sudoeste; São Jorge D'Oeste e Verê, abarcando uma população total de 324.178 habitantes.

No que refere-se ao acolhimento deste público, o Hospital do Câncer – CEONC, está vinculado ao SUS e é referência em tratamento de Câncer no Paraná desde 2013, quando passou a integrar o atendimento dos municípios da Oitava Regional de Saúde.

3.4 Coleta de dados

A exposição ocupacional foi caracterizada através de entrevista aberta, presencial ou por telefone, das pacientes atendidas no Ceonc para investigação do câncer de mama. A entrevista visou entender se as pacientes preparavam ou aplicavam agrotóxicos, faziam sua aplicação ou lavavam/descontaminavam os equipamentos e utensílios utilizados neste processo.

Os dados clinicopatológicos foram obtidos por meio de consulta de prontuários médicos, e consistiram em variáveis clinicopatológicas importantes para determinar o prognóstico da paciente, como idade ao diagnóstico, subtipo molecular do câncer de mama e status dos receptores de estrógeno (ER), progesterona (PR), índice de proliferação ki67 e do receptor do fator de crescimento epidermal humano 2 (HER2). A combinação destes dados resulta na categorização dos tumores em melhor prognóstico (Luminal A: ER e/ou PR positivos, com ki67 abaixo de %, ou HER2 amplificados: qualquer status de ER e PR, e HER2 positivos, com qualquer ki67) ou de pior prognóstico (Luminal B: ER e/ou PR positivos com ki 67 acima de %, ou Triplo negativos: ER, PR e HER2 negativos com qualquer valor de ki67). Além disso foram coletadas informações sobre tamanho do tumor, grau histológico, presença de êmbolos, invasão linfonodal, presença de metástases à distância, estratificação de risco de recidiva e óbito, menopausa ao diagnóstico, índice de massa corporal, perfil de resposta ao tratamento (quimiorresistência), recidiva e óbito.

Posteriormente, os dados foram tabulados no programa Microsoft Excel para Windows 2010 e expressos na forma de tabelas e figuras. As análises estatísticas foram realizadas no programa licenciado XLST - versão 2017 (Addinsoft, 2017).

3.5 Análise de dados

A maioria dos atributos foram dicotomizados em presença e ausência. O subtipo molecular foi subdividido segundo a agressividade em bom prognóstico (Luminal A e HER 2) e mau prognóstico (Luminal B e triplo negativo).

As variáveis foram avaliadas segundo o perfil de exposição do indivíduo ao agrotóxico (sim para exposto ocupacionalmente, residentes em áreas rurais, e não para aquelas com nenhuma história de exposição ocupacional, residentes de áreas urbanas). Para analisar a associação entre as variáveis, foi realizado o teste de Qui-quadrado para independência. Em situações de ferimento do pressuposto de frequência mínima esperada igual a 5, foi utilizado como teste de associação o método de Monte Carlo, com 5% de significância.

Em seguida, para definir os fatores associados aos pacientes estudados classificados quanto ao subtipo molecular (bom e mau prognóstico), foi ajustado um modelo matemático pelo método de regressão logística binária. O ajuste deste modelo de regressão foi verificado pela estatística de Hosmer & Lemeshow. Por fim, foram feitas representações gráficas para complementar as análises de perfil e regressão logística, e mostrar visualmente como se distribuem as frequências das variáveis em relação aos subtipos moleculares. Tais representações gráficas foram realizadas utilizando o software R, versão 3.6.0 (R Development Core Team, 2020).

4 REFERÊNCIAS

ALVES, V. D. et al. Localizações primárias de câncer mais incidentes na 8ª Regional de Saúde do Paraná e potenciais fatores de risco regionais. p. 54–63, 2016.

BARBOSA, I. R. B. Í. DO C. C.; SOUZA, M. M. B. P. D. L. B. DE. Desigualdades socioespaciais na distribuição da mortalidade por câncer no Brasil. **Cirurgia y cirujanos**, v. 81, n. 1, p. 1–2, 2016.

BARROSO, Edmilson Pereira; SOUZA, Hana Lis Paiva de; FILHO, Adem Nagibe dos Santos Geber. Processo Metilacional do DNA Relacionado ao Câncer de Mama. **Dê Ciência em Foco**, [s. l.], p. 174-186, 2020.

BERNARDES, A. Anatomia da mama feminina. **Manual de Ginecologia - Volume II**, p. 167–174, 2011.

BORGES, Z. DA S. et al. Exame clínico das mamas e mamografia: desigualdades nas regiões Sul e Nordeste do Brasil. **Revista Brasileira de Epidemiologia**, v. 19, n. 1, p. 1–13, mar. 2016.

BRASIL ABC do câncer: abordagens básicas para o controle do câncer. **Cirurgia y cirujanos**, v. 81, n. 1, p. 128, 2011.

CÂNDIDO, C. et al. A carcinogênese e o câncer de mama. **Maiêutica - Ciências Biológicas**, v. 4, n. 1, p. 45–52, 2016.

CARNEIRO, F. F.; PIGNATI, W.; RIGOTTO, R, M.; AUGUSTO, L. G. S.; RIZZOLO, A.; FARIA, N. M. X.; ALEXANDRE, V. P.; FRIEDRICH, K.; MELLO, M. S. C. Agrotóxicos, segurança alimentar e nutricional e saúde. In: **Dossiê ABRASCO - Um alerta sobre os impactos dos agrotóxicos na saúde**. Rio de Janeiro: [s.n.]. p. 88.

CÉSAR, P.; RIBEIRO, P. Alterações mamárias – diagnóstico clínico e diferencial. **Adolescência & Saúde**, v. 7, p. 27–32, 2010.

COUTO, T. M. et al. Imunomarcagem de COX-2 em modelo de carcinogênese mamária por indução química. **Revista Intellectus**, v. 3, n. 35, p. 92–104, 2016.

DIAS, A. P. et al. **Agrotóxicos de Saúde**. [s.l.: s.n.].

DUTRA, L. S.; FERREIRA, A. P. Associação entre malformações congênitas e a utilização de agrotóxicos em monoculturas no Paraná, Brasil. **Saúde em Debate**, v. 41, n. spe2, p. 241–253, 2017.

FARIA, N. M. X. **Epidemiologia agrotóxicos e câncer: Impactos à saúde devido a exposição aos agrotóxicos**. In: Instituto Nacional do Câncer/ Agência Nacional de Vigilância Sanitária, 2012.

FERREIRA, D. DA S. et al. Conhecimento, atitude e prática de enfermeiros na detecção do câncer de mama. **Escola Anna Nery**, v. 24, n. 2, p. 1–9, 2020a.

FERREIRA, V. C. et al. Saúde da Mulher, Gênero, Políticas Públicas e Educação Médica: Agravos no Contexto de Pandemia. **Revista Brasileira de Educação**

Médica, v. 44, n. suppl 1, p. 1–8, 2020b.

FRANCIES, F. Z. et al. Breast cancer in low-middle income countries: abnormality in splicing and lack of targeted treatment options. **Am J Cancer Res**, v. 10, n. 5, p. 1568–1591, 2020.

GUERRA, M. R. et al. Magnitude e variação da carga da mortalidade por câncer no Brasil e Unidades da Federação, 1990 e 2015. **Revista Brasileira de Epidemiologia**, v. 20, n. suppl 1, p. 102–115, maio 2017.

INSTITUTO NACIONAL DE CÂNCER. Falando sobre câncer mama - OMS PARTE 1. **Falando sobre câncer de mama**, p. 12–13, 2002.

LOPES, C. V. A.; ALBUQUERQUE, G. S. C. DE. Agrotóxicos e seus impactos na saúde humana e ambiental: uma revisão sistemática. **Saúde em Debate**, v. 42, n. 117, p. 518–534, jun. 2018.

MAIRINK, A. P. A. R. et al. A prática sexual de mulheres jovens em tratamento para o câncer de mama. **Escola Anna Nery**, v. 24, n. 3, p. 1–9, 2020.

MEDEIROS, P. F. DE; GUARESCHI, N. M. DE F. Políticas públicas de saúde da mulher: a integralidade em questão. **Revista Estudos Feministas**, v. 17, n. 1, p. 31–48, abr. 2009.

MELLO, F. et al. Agrotóxicos: Impactos Ao Meio Ambiente E À Saúde Humana. **Colloquium Vitae**, v. 11, n. 2, p. 37–46, 1 ago. 2019.

MIGOWSKI, A. et al. Guidelines for early detection of breast cancer in Brazil. II – New national recommendations, main evidence, and controversies. **Cadernos de Saude Publica**, v. 34, n. 6, p. 1–16, 2018.

MURAKAMI, Y. et al. Intoxicação crônica por agrotóxicos em fumicultores. **Saúde em Debate**, v. 41, n. 113, p. 563–576, 2017.

NADALETI, W. C. et al. Incidência de cânceres e o uso de agrotóxicos na região oeste do Paraná. **Revista Brasileira de Engenharia e Sustentabilidade**, v. 2, n. 2, p. 11, 23 dez. 2016.

NEGE K. K., et al. Incidência de cânceres e o uso de agrotóxicos na região oeste do Paraná. **Revista Brasileira de Engenharia e Sustentabilidade**. v.2, n.2, p.11-16. 2016.

NUNES, Vanessa Larisse Soares; RESENDE, Wanessa Abreu de; CABRAL, Gabriel Victor Silva; OLIVEIRA, Fabiane da Silva Rodrigues; SILVA, Raphael Rosalba dos Santos. A Importância da Educação em Saúde como Forma de Prevenção ao Câncer de Mama: Um Relato de Experiência em Uma Unidade Básica de Saúde de Palmas/TO. **Revista Extensão**, [s. l.], v. 4, ed. 2, p. 108-114, 2020.

PANIS, C. et al. Critical review of cancer mortality using hospital records and potential years of life lost. **Einstein (São Paulo)**, v. 16, n. 1, p. eAO4018, 23 abr. 2018.

PERTILE, E. *et al.* Evidências experimentais e epidemiológicas entre exposição aos agrotóxicos e o desenvolvimento de câncer de mama. **Revista Brasileira de Pesquisa em Saúde/Brazilian Journal of Health Research**, v. 20, n. 1, p. 137–146, 5 jul. 2018.

PIGNATI, W. A. *et al.* Distribuição espacial do uso de agrotóxicos no Brasil: Uma ferramenta para a vigilância em saúde. **Ciencia e Saude Coletiva**, v. 22, n. 10, p. 3281–3293, 2017.

PIZZATTI, L. *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, n. August, p. 1–11, 28 ago. 2020.

RODRIGUES, J. D.; CRUZ, M. S.; PAIXÃO, A. N. Uma análise da prevenção do câncer de mama no Brasil. **Ciencia e Saude Coletiva**, v. 20, n. 10, p. 3163–3176, 2015.

RUTHS, J. C.; RIZZOTO, M. L. F.; MACHINESKI, G. G. Exposição a agrotóxicos e ocorrência de câncer em trabalhadores de dois municípios do Oeste do Paraná/ Exposure to pesticides and cancer occurrence in workers of two municipalities of West Paraná. **Ciência, Cuidado e Saúde**, v. 18, n. 2, p. 0–2, 17 jul. 2019.

SOUSA, S. M. M. T. *et al.* Acesso ao tratamento da mulher com câncer de mama. **Saúde em Debate**, v. 43, n. 122, p. 727–741, set. 2019.

5. ARTIGO

Perfil clinicopatológico do Câncer de Mama em mulheres ocupacionalmente expostas aos agrotóxicos na região Sudoeste do Paraná

INTRODUÇÃO

No Brasil, o câncer de mama é a neoplasia mais incidente na população feminina especialmente após os 50 anos, respondendo por cerca de 29% dos casos novos a cada ano (1). O Instituto Nacional do Câncer (INCA) estima que, para o triênio 2020-2022, o Brasil registre mais de 66.000 novos casos de câncer de mama. Na Região Sul esta estimativa fica em torno de 10.970 mil, já no estado do Paraná este número pode ultrapassar os 3.500 casos, com destaque para o câncer de mama feminino (1).

Considerado um grande problema de saúde pública mundial, o câncer de mama apresenta taxa de mortalidade elevada no Brasil, correspondendo a 13,68/100.000 casos (2). História reprodutiva, idade, fatores comportamentais, ambientais e genéticos estão entre as diversas causas relacionadas ao aumento do risco de desenvolver o câncer de mama. O acúmulo de exposições ao longo da vida e as alterações biológicas causadas pelo envelhecimento aumentam o risco (3).

Dentre os fatores ambientais, destacam-se os agrotóxicos, um grupo extenso de agentes químicos de uso comum na agricultura, que por ação direta ou indireta, causam danos na sequência do DNA pela sua ação carcinogênica (4). Vários estudos associam a exposição aos agrotóxicos à ocorrência de câncer de mama, porém os estudos realizados na população brasileira se apresentam de forma muito escassa.

Estudos sugerem uma relação direta entre a ocorrência de câncer de mama em mulheres expostas ocupacionalmente aos agrotóxicos. Lerro e colaboradores (2015) conduziram, nos Estados Unidos um estudo com mais de 30.000 mulheres e identificaram que cerca de 25% das participantes fizeram uso de agrotóxicos durante a vida. O estudo apontou que 718 mulheres expostas aos pesticidas foram diagnosticadas com câncer durante o período de acompanhamento, sugerindo uma relação com a exposição crônica ocupacional. No mesmo sentido, Dolapsakis et al. (5), reportaram que mulheres expostas aos agrotóxicos tiveram uma taxa de detecção mais alta de tumores malignos quando comparadas às não expostas.

Apesar disso, os estudos não discutem se tal exposição é determinante de desfechos clínicos de pior prognóstico nestas mulheres.

Neste contexto, pouco se sabe sobre o perfil do câncer de mama na população brasileira localizada na agricultura, bem como se há fatores regionais que afetam o desenvolvimento de tumores de mama e que podem influenciar na sua agressividade. O estado do Paraná é um dos maiores consumidores de agrotóxicos do mundo, e também um dos estados com as maiores taxas de câncer de mama do país. Na região Sudoeste do Estado, a agricultura ocupa destaque (6), e está principalmente vinculada ao trabalho da família, sendo indispensável a contribuição da mulher neste cenário.

Um estudo realizado na população de trabalhadoras rurais desta região reporta que a exposição ocupacional crônica e continuada aos pesticidas atua como um desregulador de vias de sinalização que sustentam padrões biológicos associados ao desenvolvimento e agressividade do câncer de mama (7). Segundo dados da Agência de Defesa Agropecuária do Paraná (ADAPAR), os pesticidas mais comercializados nesta região são glifosato, atrazina e 2,4D, correspondendo a quase 50% do volume de agrotóxicos vendidos (8). Algumas destas substâncias tem sido apontadas como potencialmente carcinogênicas para seres humanos (9), reforçando a importância de estudos observacionais neste campo.

Até onde se sabe, não há estudos reportando o perfil clinicopatológico do câncer de mama na população de mulheres ocupacionalmente expostas do Sudoeste do Paraná. Tal informação é de extrema importância, pois permite que o sistema de saúde se organize para atender as demandas de cada região, bem como possibilita o desenvolvimento de ações voltadas à educação continuada da população exposta a determinados fatores de risco. Desta forma, a presente pesquisa busca caracterizar o perfil do câncer de mama em mulheres ocupacionalmente expostas à agrotóxicos, detalhando quais variáveis são prevalentes nesta população e se as mesmas estão associadas com um pior desfecho da doença.

MÉTODOS

Trata-se de uma pesquisa descritiva, transversal, exploratória e de abordagem quantitativa, desenvolvida na Universidade Estadual do Oeste do Paraná, Campus de Francisco Beltrão, de maio de 2015 a janeiro de 2020, em parceria com o Hospital do Câncer de Francisco Beltrão (CEONC). Foram incluídas à pesquisa 607 mulheres atendidas no CEONC no período, para investigação de lesões mamárias suspeitas identificadas em exames de imagens, sendo excluídas da amostra pacientes sem diagnóstico confirmado de câncer e os casos sem informação sobre todas as variáveis de interesse. Assim, participaram do estudo um total de 354 mulheres. Foram seguidos todos princípios éticos preconizados pela declaração de Helsinque.

A exposição ocupacional foi caracterizada através de entrevista aberta, presencial ou por telefone, das pacientes atendidas no Ceonc para investigação do câncer de mama. A entrevista visou entender se as pacientes preparavam ou aplicavam agrotóxicos, faziam sua aplicação ou lavavam/descontaminavam os equipamentos e utensílios utilizados neste processo. Desta forma, foram classificadas como expostas aquelas que responderam ter contato direto com aplicação e preparo de pesticidas, lavagem de roupas e descontaminação de utensílios.

Com base nas respostas ao instrumento, foi identificado que os 3 principais agrotóxicos utilizados foram glifosato, atrazina e 2,4D. Assim, optou-se por realizar dosagem de pesticidas no sangue de uma amostra de pacientes obtida no ano de 2020, categorizadas como expostas ou não-expostas pelos mesmos critérios das demais. As amostras de sangue periférico heparinizado (10 mL) foram coletadas de todas as pacientes, no intervalo de 10 dias, centrifugadas e imediatamente congeladas. Desta forma, foram enviados para análise 2 pools de amostras. O primeiro, denominado como não-exposto, foi formado pelo plasma de 8 pacientes categorizadas pelo questionário como não expostas, e o segundo, denominado como exposto, formado por 9 pacientes caracterizadas como expostas ocupacionalmente pelo questionário. Os pools foram analisados por cromatografia gasosa acoplada à espectrometria de massas pela técnica de análise de multi-resíduos de pesticidas (GC-MS/MS), com extração baseada em protocolo previamente publicado por Maffei, Nogueira e Brondi (10). Foram utilizadas as seguintes condições de corrida: coluna (ChemElut S- Agilent technologies), pré ativada com acetonitrila, pressão 2 a 3 psi,

analisado por cromatografia gasosa acoplada a detector de espectrometria de Massas, de acordo com o método EPA 8270.

Os dados clinicopatológicos foram obtidos por meio de consulta aos prontuários médicos, e consistiu no levantamento de variáveis clinicopatológicas importantes para determinar o prognóstico da paciente, como idade ao diagnóstico, subtipo molecular do câncer de mama e status dos receptores de estrógeno (ER), progesterona (PR) e do receptor do fator de crescimento epidermal humano 2 (HER2), além do índice de proliferação ki67. A combinação destes dados foi utilizada na categorização dos tumores em melhor prognóstico (Luminal A: ER e/ou PR positivos, com ki67 abaixo de 14%, ou HER2 amplificados: qualquer status de ER e PR, e HER2 positivos, com qualquer ki67) ou de pior prognóstico (Luminal B: ER e/ou PR positivos com ki 67 acima de 14%, ou Triplo negativos: ER, PR e HER2 negativos com qualquer valor de ki67). Além disso, foram coletadas informações sobre tamanho do tumor, grau histológico, presença de êmbolos, invasão linfonodal, presença de metástases à distância, estratificação de risco de recidiva e óbito, menopausa ao diagnóstico, índice de massa corporal, perfil de resposta ao tratamento (quimiorresistência), recidiva e óbito.

Posteriormente, os dados foram tabulados no programa Microsoft Excel for Windows 2010 e expressos na forma de tabelas e figuras. As análises estatísticas foram realizadas no programa licenciado XLST at versão 2017 (11). Sempre que possível, os atributos foram dicotomizados em presença e ausência. O subtipo molecular foi ainda categorizado segundo a agressividade em bom prognóstico (Luminal A e HER 2) e mau prognóstico (Luminal B e triplo negativo).

As variáveis foram avaliadas segundo o perfil de exposição do indivíduo ao agrotóxico (sim para exposto ocupacionalmente e não para aquelas com nenhuma história de exposição ocupacional). Para analisar a associação entre as variáveis, foi realizado o teste de Qui-quadrado para independência. Em situações de ferimento do pressuposto de frequência mínima esperada igual a 5, foi utilizado como teste de associação o método de Monte Carlo, com 5% de significância.

Em seguida, para definir os fatores associados aos pacientes estudados classificados quanto ao subtipo molecular (bom e mau prognóstico), foi ajustado um modelo matemático pelo método de regressão logística binária. O ajuste deste modelo de regressão foi verificado pela estatística de Hosmer & Lemeshow. Por fim, foram feitas representações gráficas para complementar as análises de perfil e

regressão logística, e mostrar visualmente como se distribuem as frequências das variáveis em relação aos subtipos moleculares. Tais representações gráficas foram realizadas utilizando o software R, versão 3.6.0 (12).

RESULTADOS

A região contemplada no estudo corresponde ao âmbito da 8ª Regional de Saúde do Paraná, e é composta por 27 municípios atendidos pelo Hospital de Câncer de Francisco Beltrão, conforme mapa demonstrado na Figura 1. Esta região corresponde a um universo populacional de cerca de 400.000 habitantes.

Conforme demonstrado na Figura 2, em relação à prevalência de casos de câncer de mama no período estudado, no Brasil foram registrados 59 casos de câncer de mama para cada 100.000 mulheres. No estado do Paraná, foram 63 casos para cada 100.000 mulheres, ao passo que na região Sudoeste do estado registramos 93 casos a cada 100.000 mulheres. Assim, os dados encontrados na região se mostram 57,63% maiores que a média do Brasil e 47,62% que os números do Paraná.

A avaliação do perfil de exposição ocupacional através das entrevistas (Figura 3) considerou a frequência de uso dos pesticidas e vias de exposição, uso de equipamentos de proteção individual (EPI), procedimentos de lavagem de roupas, e contato na preparação e pulverização dos ativos. Pode-se observar que a mulher participa ativamente de todo o processo, seja na diluição dos pesticidas, no auxílio para o preparo do maquinário de aplicação e bombas de pulverização e na lavagem e descontaminação dos equipamentos e roupas após a aplicação, através de rotinas diárias 2 a 3 vezes por semana. Identificou-se que mais da metade da amostra (51%) viveu mais de 40% da vida trabalhando com pesticidas. Vale destacar ainda que no que se refere ao uso de EPIs, 55% das mulheres não fazem sua utilização durante a pulverização, à medida que 94% não usam luvas para descontaminação de roupas e objetos e apenas 45% não realiza a limpeza das roupas após a aplicação dos agrotóxicos.

O glifosato foi reportado como principal pesticida utilizado pelas pacientes nas atividades ocupacionais. Diante deste cenário, foi realizada a análise dos níveis de multiresíduos de pesticidas no sangue de uma amostragem de mulheres apresentando as mesmas características, categorizadas como expostas ou não-expostas pelos mesmos critérios que as demais, realizada no ano de 2020, coletadas

no intervalo de 10 dias e enviadas imediatamente para análise (Figura 4). Os resultados das análises mostram níveis elevados de glifosato e do seu metabólito AMPA no grupo exposto, corroborando as informações relatadas pelas pacientes durante a entrevista para caracterização do perfil de exposição ocupacional. Os níveis médios de glifosato+AMPA no grupo não exposto foi de 100 ppb, e no grupo exposto foi de 185,7 ppm. Os demais resíduos de pesticidas investigados não foram encontrados na amostra.

Quando avaliado o perfil clinicopatológico destas pacientes (Tabela 1), foi possível identificar que mulheres expostas ocupacionalmente aos pesticidas foram diagnosticadas com mais de 50 anos, enquanto que, mulheres sem contato direto com pesticidas receberam a confirmação do tumor com idade inferior ou igual a 50 anos.

Identificou-se que tanto as mulheres expostas (58,1%) quanto não expostas (53,5%) encontravam-se na menopausa e que o sobrepeso foi uma condição clínica bastante comum em ambos os grupos (68,0% de mulheres expostas e 61,6% de mulheres não expostas). Verificou-se também que o histórico de câncer na família é fator presente tanto em mulheres expostas quanto não expostas, 55,3% e 48,1%, respectivamente. Em ambos os grupos houve prevalência de tumores maiores que 20 mm e sem invasão linfonodal predominante.

Verificou-se que a ocorrência de quimiorresistência, ou seja, falha no tratamento, se mostrou estatisticamente associada à exposição ocupacional aos agrotóxicos ($p = 0,0271$).

A Figura 5 detalha o perfil molecular da doença nos grupos de mulheres estudadas. Este perfil é determinante para o prognóstico do câncer de mama. Verificou-se que entre as mulheres expostas, há maior prevalência de tumores de maior proliferação e agressividade do subtipo Luminal B (34,20%), enquanto luminal A, que possui um melhor prognóstico, foi o mais comum naquelas não expostas.

DISCUSSÃO

Estudos sobre o perfil do câncer de mama na população brasileira são escassos e pouco documentados na literatura. O presente estudo reporta de forma detalhada o perfil de exposição ocupacional crônica a agrotóxicos em mulheres diagnosticadas com câncer de mama da região Sudoeste do Paraná, bem como traz

informações sobre sua caracterização clínica. Demonstra ainda que a exposição relatada pelas mulheres através de entrevista foi confirmada pela detecção de altos níveis do herbicida glifosato e seu metabólito AMPA em amostras de sangue. A caracterização do perfil clinicopatológico destaca a exposição ocupacional aos agrotóxicos como fator determinante de quimiorresistência nestas pacientes. Até onde sabemos, este é o primeiro estudo que reporta este cenário em pacientes brasileiras.

A região Sul do Brasil é responsável por grande parte das áreas agricultáveis do país e conseqüentemente, pelo intenso consumo de agrotóxicos, que cresce desproporcionalmente às áreas de cultivo. O mesmo perfil de consumo intensivo de pesticidas pode ser observado na região Sudoeste do Paraná (6). Neste contexto, mesmo que a mulher não tenha a atribuição da aplicação direta dos agrotóxicos nas lavouras, identificamos sua participação na diluição e preparo dos produtos, além da descontaminação dos equipamentos de proteção individual (EPI) e utensílios utilizados para este fim. Boa parte das participantes, viveram mais de 40% da vida no ambiente rural trabalhando com pesticidas, e relatam executar esta rotina de forma continuada 2 a 3 vezes por semana. Este cenário caracteriza a severidade da exposição aos agrotóxicos na população estudada, e mostra um ambiente propício para o desenvolvimento de patologias crônicas como o câncer de mama.

A exposição aos agrotóxicos tem destaque como um importante fator de risco ambiental para o desenvolvimento de doenças, devido à sua vasta utilização e possíveis conseqüências para a saúde humana (13). Dados sobre a prevalência de câncer no estado do Paraná e o aumento da ocorrência de câncer em trabalhadores rurais mostram exposição de forma direta devido à manipulação dos agrotóxicos, por um período médio de 30 anos, com prevalência de cânceres de pele (38,4%), próstata (17,9%) e mama (10,2%) nesta população (14).

Na atual pesquisa, observou-se que mais da metade das mulheres não faziam uso de EPIs durante a pulverização e 56% destas afirmaram realizar a lavagem de roupas após a aplicação dos agrotóxicos. Além disso, 94% das mulheres não faziam uso de luvas para a descontaminação de roupas, objetos e maquinários. Na ausência ou uso incorreto de EPIs, os agrotóxicos são majoritariamente absorvidos pela pele, superando outras fontes de contaminação como alimento ou água (15). A falta de uso de proteção pelas mulheres estudadas, em conjunto com a elevada capacidade

de absorção de pesticidas pela pele, sugere que esta seja a principal rota de contaminação desta população.

Observou-se também que 55,3% das participantes ocupacionalmente expostas aos agrotóxicos apresentaram histórico para câncer de mama na família, e foram diagnosticadas com idade menor ou igual à 50 anos (56,7%) para o grupo não exposto e maior de 50 anos entre mulheres expostas (50,8%). Apesar da predisposição hereditária ser considerada um importante fator de risco para o câncer de mama, sua contribuição explica apenas 5 a 10% de todos os casos (16). Considerando-se a idade das pacientes estudadas (dentro da faixa etária de prevalência da doença no mundo) e a baixa contribuição da herança genética nesta doença, a exposição ambiental aos pesticidas de forma crônica e severa deve ter alguma carga de contribuição no desenvolvimento da doença. Esta hipótese vem sendo demonstrada em coortes amplas pelo *Agricultural Health Study*, o maior estudo do mundo conduzido para avaliar o impacto da exposição crônica aos pesticidas na saúde dos agricultores e suas esposas (17–19).

No Brasil, o maior estudo conduzido para documentar o impacto dos agrotóxicos na saúde humana foi publicado em um dossiê pela Associação Brasileira de Saúde Coletiva (20), e diversas evidências referentes ao uso destas substâncias e a ocorrência de agravos à saúde do trabalhador foram reportadas.

O caso mais famoso se refere à contaminação maciça da comunidade rural residente em Lucas do Rio Verde-MT pela pulverização de pesticidas. Foram reportados níveis sanguíneos elevados de glifosato nesta população, quando comparados à população residente em área urbana (21). De forma similar, o presente estudo reporta elevados níveis de glifosato + AMPA em amostras de sangue das mulheres ocupacionalmente expostas aos pesticidas em comparação ao grupo de mulheres não expostas. Estes achados demonstram que a exposição ocupacional pode ter consequências sistêmicas no organismo destas pacientes, já que os níveis de pesticidas encontrados foram cerca de 1000 vezes maiores do que aqueles nas mulheres não expostas.

Outros fatores de risco observados nesta pesquisa, que se somam à gravidade da exposição aos agrotóxicos se referem ao perfil de menopausa e sobrepeso das mulheres estudadas. Observou-se que 58,0% das expostas ocupacionalmente aos pesticidas encontravam-se na menopausa ao diagnóstico, o que aumenta a probabilidade de reposição hormonal (TH). Sua indicação é feita para o controle dos

sintomas da menopausa, e, apesar dos fortes indícios de que a TH aumenta os riscos de desenvolvimento do câncer de mama há muitas divergências em relação à sua influência na incidência, prognóstico e mortalidade, já que alguns estudos ratificam o alto índice de câncer entre mulheres que fazem uso de terapia de reposição hormonal (22).

Considerando-se que o câncer de mama é uma doença silenciosa, cujo diagnóstico depende da procura da paciente por exames de rotina, o uso da TH em mulheres sintomáticas cujo rastreio da doença seja deficiente configura um fator de risco adicional nesta população, uma vez que os hormônios atuam como combustíveis para o crescimento tumoral (23).

Dados da Sociedade Americana de Câncer indicam que a mortalidade por tumores mamários na pós-menopausa aumenta proporcionalmente com a elevação do índice de massa corporal, demonstrando que indivíduos obesos possuem um risco de 1,5 a 3,5 maior para o desenvolvimento da doença quando comparados a indivíduos eutróficos (3). Neste estudo, foi possível verificar que ambos os grupos, expostas e não expostas apresentaram sobrepeso ou algum grau de obesidade, 68,0% e 61,6%, respectivamente. Estes achados apontam para a relevância destes fatores de risco na população estudada.

A principal associação clinicopatológica observada no estudo foi que pacientes expostas ocupacionalmente aos agrotóxicos apresentam falha de resposta ao tratamento. Ou seja, ser exposta aos agrotóxicos no grupo estudado foi determinante de desenvolvimento de quimioresistência. Indubitavelmente, esta condição impacta de forma primordial todos os esforços dos serviços de saúde para salvar a paciente com câncer de mama, uma vez que independente do tratamento instituído existe a falha terapêutica quando a mulher é exposta aos pesticidas de forma ocupacional. Este achado corrobora com os dados previamente relatados por Pizzatti e colaboradores (7) no estudo que traçou o perfil de agressividade do câncer de mama em mulheres da região expostas aos agrotóxicos e reportou a ocorrência de quimioresistência no grupo exposto.

A ocorrência de tumores luminais de maior proliferação observada na população ocupacionalmente exposta reforça o impacto da exposição multiresidual à pesticidas em eixos biológicos além do estrógeno. Tumores luminais apresentam diversas vias de sinalização alteradas que são reportadas como possíveis causas do desenvolvimento de quimioresistência (24), embora não esteja claro se existe

associação com os pesticidas. Tanto a incidência aumentada de câncer de mama, como o desenvolvimento de doença de maior agressividade tem sido documentada ao redor do mundo. Em uma ampla revisão de literatura, Gray (19), destaca a relação de multirresíduos de pesticida, incluindo dados sobre a atrazina e o 2,4D – amplamente utilizados na região estudada, em conjunto com o glifosato – como fatores causadores de câncer de mama e desreguladores importantes de vias de sinalização associadas a tumores de elevada agressividade.

CONCLUSÃO

O câncer de mama é um problema de saúde pública de impacto mundial, agravado por condições de exposição a fatores de risco ambientais em países como o Brasil onde há amplo consumo de pesticidas. O presente estudo demonstrou que as mulheres são parte da cadeia dos pesticidas no trabalho rural, e que a exposição acontece de forma severa pela intensidade e frequência de contato, bem como pela falta de uso de EPIs. Como consequência, predomina um perfil de doença agressiva, associado de forma significativa ao desenvolvimento de quimiorresistência no grupo ocupacionalmente exposto em relação às mulheres não expostas. Estes achados merecem atenção da comunidade científica, especialmente se considerarmos o elevado número de casos observados nesta população estudada e as consequências deste perfil em termos de recidiva e óbito, que impactam o SUS através de custos elevados e degeneram a qualidade de vida das pacientes afetadas.

REFERÊNCIAS

1. Inca. Tipos de Câncer [Internet]. 2020 [cited 2020 Aug 21]. Available from: <https://www.inca.gov.br/tipos-de-cancer/cancer-de-mama>
2. Sousa SMMT, Carvalho M das GF de M, Santos Júnior LA, Mariano SBC. Acesso ao tratamento da mulher com câncer de mama. Saúde em Debate [Internet]. 2019 Sep;43(122):727–41. Available from: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0103-11042019000300727&tlng=pt
3. Silva HR, Costa RHF, Neto JCP, Júnior CAA de M, Pacheco NI, Brito N da S, et al. Associação prevalência e fatores de risco entre obesidade e câncer de mama. Res Soc Dev [Internet]. 2020 Jan 1;9(3):e62932385. Available from:

<http://www.elsevier.com/locate/scp>

4. Pertile E, Matias MI, Ribeiro Z da S, Poeta J, Roncada C. Evidências experimentais e epidemiológicas entre exposição aos agrotóxicos e o desenvolvimento de câncer de mama. *Rev Bras Pesqui em Saúde/Brazilian J Heal Res* [Internet]. 2018 Jul 5;20(1):137–46. Available from: <http://periodicos.ufes.br/rbps/article/view/20618>
5. Dolapsakis G, Vlachonikolis I., Varveris C, Tsatsakis A. Mammographic findings and occupational exposure to pesticides currently in use on Crete. *Eur J Cancer* [Internet]. 2001 Aug;37(12):1531–6. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0959804901001599>
6. Gaboardi SC, Candiotta LZP, Ramos LM. Perfil do uso de agrotóxicos no sudoeste do paraná (2011 - 2016). *N cleo Estud Pesqui e Proj reforma agr ria*. 2019;46(22):13–40.
7. Pizzatti L, Kawassaki ACB, Fadel B, Nogueira FCS, Evaristo JAM, Woldmar N, et al. Toxicoproteomics Disclose Pesticides as Downregulators of TNF- α , IL-1 β and Estrogen Receptor Pathways in Breast Cancer Women Chronically Exposed. *Front Oncol* [Internet]. 2020 Aug 28;10(August):1–11. Available from: <https://www.frontiersin.org/article/10.3389/fonc.2020.01698/full>
8. Agência de Defesa Agropecuária do Paraná. Adapar [Internet]. Available from: <http://www.adapar.pr.gov.br/>
9. Dias AP, Gurgel A do M, Rosa ACS, B rigo AC, de Oliveira AC, Niemeyer CB, et al. Agrotóxicos de Saúde [Internet]. Rio de Janeiro; 2018. 120 p. Available from: <https://www.arca.fiocruz.br/bitstream/icict/32385/2/02agrototoxicos.pdf>
10. Maffei DF, Nogueira AR de A, Brondi SHG. Determina o de resíduos de pesticidas em plasma bovino por cromatografia gasosa-espectrometria de massas. *Quim Nova*. 2009;32(7):1713–6.
11. Addinsoft. Software XLSTAT Versão Anual 2017.19.02. 2017.
12. R Development Core Team. 2020.
13. Lopes CVA, Albuquerque GSC de. Agrotóxicos e seus impactos na saúde humana e ambiental: uma revisão sistemática. *Saúde em Debate*. 2018;42(117):518–34.
14. Ruths JC, Rizzoto MLF, Machineski GG. Exposi o a agrotóxicos e ocorrência de câncer em trabalhadores de dois municípios do Oeste do Paraná/ Exposure to pesticides and cancer occurrence in workers of two municipalities

- of West Paraná. *Ciência, Cuid e Saúde* [Internet]. 2019 Jul 17;18(2):0–2. Available from: <http://periodicos.uem.br/ojs/index.php/CiencCuidSaude/article/view/44570>
15. Veiga MM. Agrotóxicos: eficiência econômica e injustiça socioambiental. *Cien Saude Colet* [Internet]. 2007 Mar;12(1):145–52. Available from: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1413-81232007000100017&lng=pt&tlng=pt
 16. Coelho AS, Santos MA da S, Caetano RI, Piovesan CF, Fiuza LA, Machado RLD, et al. Hereditary predisposition to breast cancer and its relation to the BRCA1 and BRCA2 genes: literature review. *Rev Bras Análises Clínicas* [Internet]. 2018;50(1):17–21. Available from: <http://www.gnresearch.org/doi/10.21877/2448-3877.201800615>
 17. Werder EJ, Engel LS, Satagopan J, Blair A, Koutros S, Lerro CC, et al. Herbicide, fumigant, and fungicide use and breast cancer risk among farmers' wives. *Environ Epidemiol (Philadelphia, Pa)*. 2020;4(3):e097.
 18. Engel LS. Pesticide Use and Breast Cancer Risk among Farmers' Wives in the Agricultural Health Study. *Am J Epidemiol* [Internet]. 2005 Jan 15;161(2):121–35. Available from: <https://academic.oup.com/aje/article-lookup/doi/10.1093/aje/kwi022>
 19. Gray JM, Rasanayagam S, Engel C, Rizzo J. State of the evidence 2017: an update on the connection between breast cancer and the environment. *Environ Heal* [Internet]. 2017 Dec 2;16(1):94. Available from: <https://ehjournal.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12940-017-0287-4>
 20. Carneiro FF. Dossiê ABRASCO: um alerta sobre os impactos dos agrotóxicos na saúde. São Paulo; 2015. 624 p.
 21. Moreira, J. C.; Peres, F.; Pignati, W. A.; Dores EFGCR. Relatório de Pesquisa: Avaliação do risco à saúde humana decorrente do uso de agrotóxicos na agricultura e pecuária na Região Centro-Oeste. Brasília; 2011.
 22. Pereira BM de B, Guedes CMF, Machado CAC. Terapia hormonal e câncer de mama. *Rev Bras Mastol* [Internet]. 2017 Mar;27(1):15–20. Available from: http://www.rbmastologia.com.br/wp-content/uploads/2017/01/MAS-v27n1_15-20.pdf
 23. Fernandez SV, Russo J. Estrogen and Xenoestrogens in Breast Cancer. *Toxicol Pathol* [Internet]. 2010 Jan 21;38(1):110–22. Available from:

<http://journals.sagepub.com/doi/10.1177/0192623309354108>

24. Pires BRB, Panis C, Alves VD, Herrera ACSA, Binato R, Pizzatti L, et al. Label-Free Proteomics Revealed Oxidative Stress and Inflammation as Factors That Enhance Chemoresistance in Luminal Breast Cancer. *Oxid Med Cell Longev* [Internet]. 2019 Aug 8;2019:5357649. Available from: <https://www.hindawi.com/journals/omcl/2019/5357649/>

Tabela 1: Estatísticas descritivas das variáveis vinculadas à exposição de agrotóxicos de maneira ocupacional, em uma Regional de Saúde do Paraná, 2020.

Variável	Exposta	Não Exposta	Valor de p
Idade ao diagnóstico	-	-	-
≤ 50	49,2%	56,7%	0,1027
> 50	50,8%	43,3%	
Menopausa	-	-	-
Não	41,8%	47,4%	0,2283
Sim	58,1%	52,5%	
IMC	-	-	-
Eutrófico	32,0%	38,3%	0,1962
Sobrepeso/obeso	68,0%	61,6%	
Histórico familiar	-	-	-
Não	44,6%	51,8%	0,1704
Sim	55,3%	48,1%	
Tamanho do tumor (em mm)	-	-	-
≤ 20	36,1%	37,5%	0,8356
> 20	63,8%	62,5%	
Invasão linfonodal	-	-	-
Não	57,9%	70,2%	0,0658
Sim	42,0%	29,7%	
HER	-	-	-
Negativo	84,2%	81,0%	0,5033
Positivo	15,7%	18,9%	
KI67 (%)	-	-	-
Baixo	66,1%	60,9%	0,3992
Alto	33,8%	39,0%	
Grau	-	-	-
1	30,6%	32,6%	0,9391
2	47,0%	45,1%	
3	22,3%	22,1%	
Presença de êmbolos angiolímfáticos	-	-	-
Não	66,3%	66,0%	0,952
Sim	33,6%	34,0%	
Estratificação de risco	-	-	-
Baixo	48,2%	39,0%	0,1877
Intermediário	7,8%	13,6%	
Alto	43,9%	47,2%	
Quimiorresistência	-	-	-
Não	80,5%	89,0%	0,0271*
Sim	19,4%	10,9%	
Recorrência	-	-	-
Não	92,9%	94,6%	0,4501

*p≤0,05

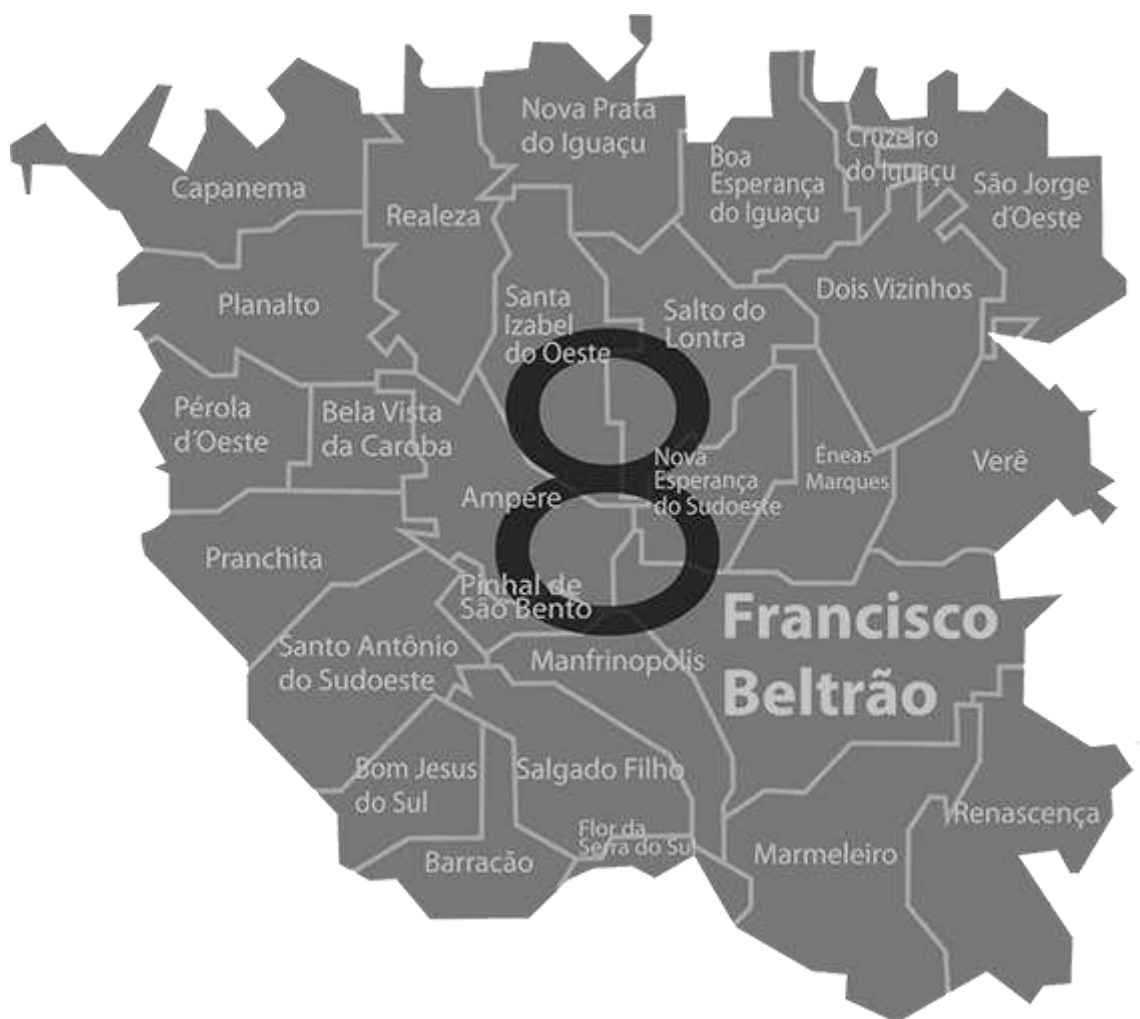


Figura 1 – Mapa dos municípios de origem dos pacientes atendidos no estudo que compõem a 8 Regional de Saúde do Paraná. Fonte: <https://www.saude.pr.gov.br/Pagina/8a-Regional-de-Saude-Francisco-Beltrao>.

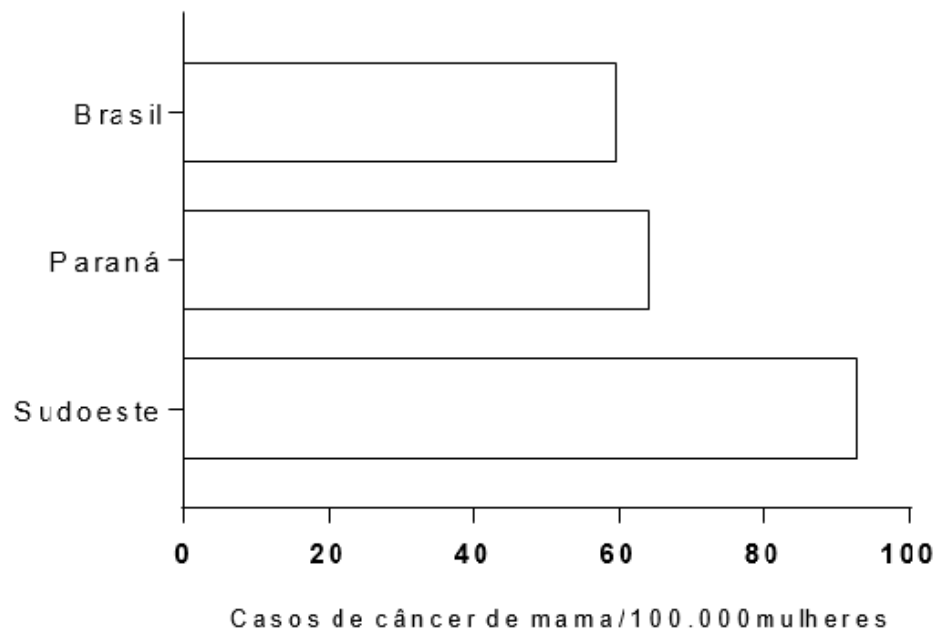


Figura 2 – Média de casos de câncer de mama na população feminina do Sudoeste do Paraná, Paraná e Brasil, no período estudado (2015-2020)

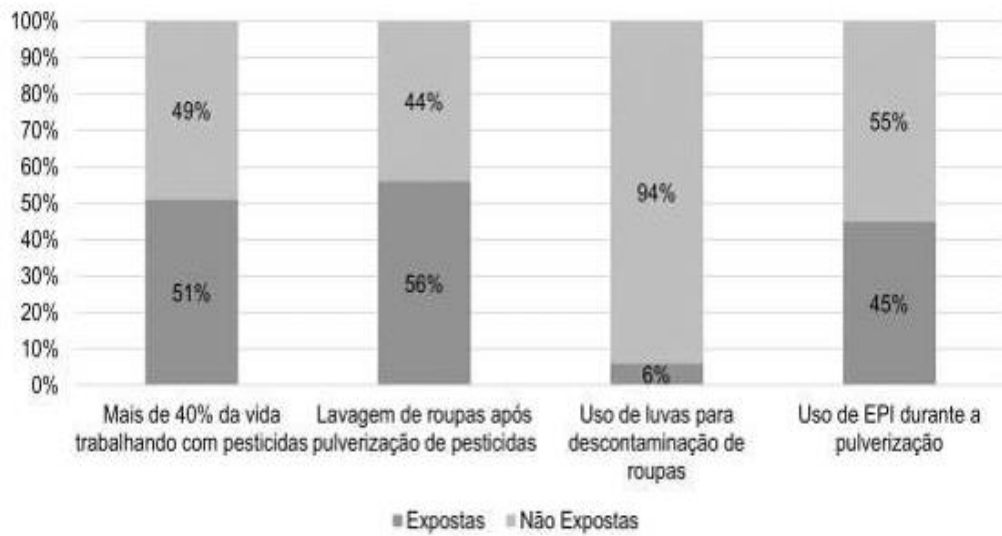


Figura 3: Caracterização do perfil de exposição ocupacional aos pesticidas de mulheres com câncer de mama, residentes no Sudoeste do Paraná.

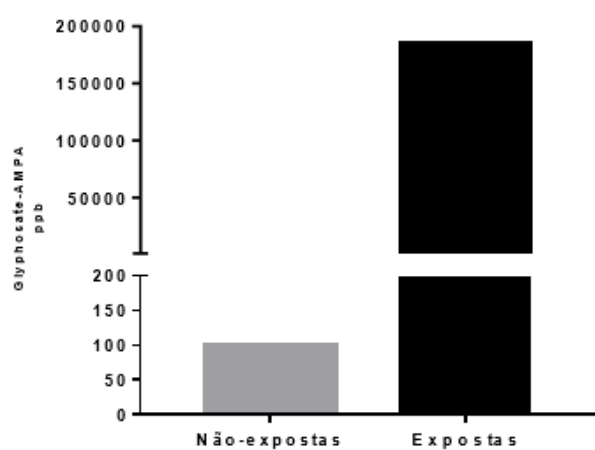


Figura 4 – Níveis médios de glifosato+AMPA nas amostras de plasma das pacientes portadoras de câncer de mama expostas e não-expostas.

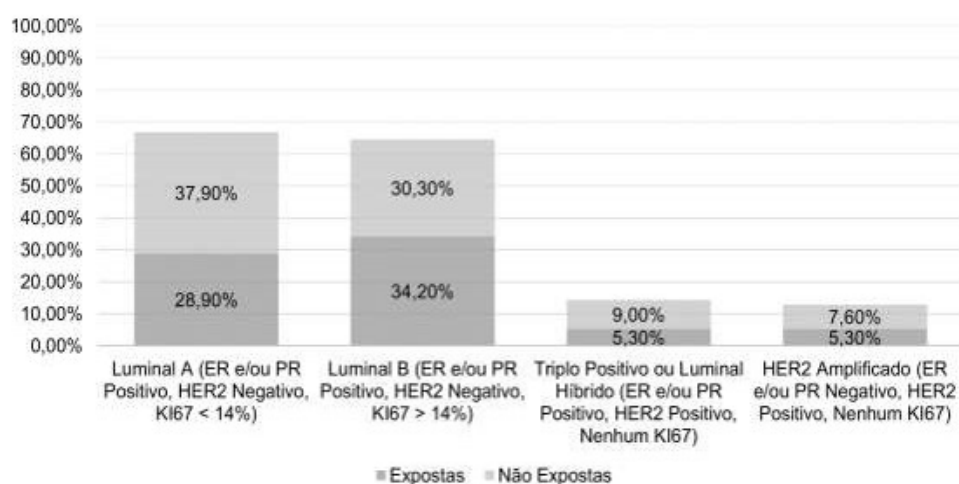


Figura 5: Distribuição dos subtipos moleculares do câncer de mama, de acordo com a condição de exposição das pacientes aos pesticidas. ER = receptor de estrógeno, PR = receptor de progesterona, HER2 = receptor do fator de crescimento epidermal humano 2, ki67 = índice de proliferação.

**Fontes de financiamento: Programa de Pesquisa para o SUS (PPSUS),
Fundação Araucária.**

6 ANEXOS

ANEXO I – Termo de Consentimento Livre e Esclarecido

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO - TCLE

Título do Projeto: Mapeamento do câncer de mama familiar no Sudoeste do Paraná e estudo de associação de risco com a exposição ocupacional à agrotóxicos.

Pesquisador responsável: Prof^a Dr^a CAROLINA PANIS – Telefones (43)99165316 e (46) 30553028

Equipe do projeto: Ms. Aedra Bufalo – Professora Adjunta do Curso de Medicina da Unioeste, Campus de Francisco Beltrão. Dra Rosebel Prates – Professora Adjunta do Curso de Medicina da Unioeste, Campus de Francisco Beltrão. Dra Claudicéia Risso Pascotto - Professora Adjunta do Curso de Medicina da Unioeste, Campus de Francisco Beltrão. Dra Léia Carolina Lúcio - Professora Adjunta do Curso de Medicina da Unioeste, Campus de Francisco Beltrão. Ms. Geraldo Vicentini – Professor do Curso de Medicina da Unioeste, Campus de Francisco Beltrão.

Convidamos você a participar de nossa pesquisa que tem o objetivo de identificar os casos de câncer de mama em mulheres que tem história da doença na família, que moram na região Sudoeste do Paraná. Para isso será realizada a coleta de um tubo de sangue (10 mL) para fazer os exames necessários para identificar porque alguns tumores de mama levam à doenças tão agressivas.

Durante a execução do projeto também vamos precisar de uma parte do tecido tumoral que o médico irá remover durante a sua cirurgia ou que foi coletado para o diagnóstico da doença (na biópsia). Também precisaremos consultar o prontuário médico, para saber informações sobre sua saúde e sua ocupação de trabalho. Para algum questionamento, dúvida ou relato de algum acontecimento os pesquisadores poderão ser contatados a qualquer momento, pelos telefones (43)99165316 e (46) 30553028. Estamos disponíveis para esclarecer quaisquer dúvidas, a qualquer momento.

Desta forma, você está contribuindo para a identificação de fatores que levam à alta incidência de cânceres agressivos na nossa região.

Este termo será entregue em duas vias, sendo que uma ficará com você. Você não pagará nem receberá para participar do estudo. Seus dados serão mantidos em sigilo, ou seja, ninguém além dos pesquisadores terá acesso ao material ou informações coletadas. Estes dados serão utilizados somente para fins científicos. Você poderá cancelar sua participação a qualquer momento. Se necessitar de maiores informações, o telefone do comitê de ética é 3220-3272 e da pesquisadora responsável é 46 30553028. A coleta de material será feita dentro do Ceonc, portanto qualquer imprevisto será resolvido imediatamente no local. Ao término do projeto, se a pesquisa identificar que a sua doença se classifica como câncer familiar, você será chamado ao Ceonc para receber esclarecimentos sobre como proceder no acompanhamento da doença nos próximos anos.

Declaro estar ciente do exposto e desejo participar do projeto.

Nome do sujeito de pesquisa ou responsável:

Assinatura:

Eu, **Carolina Panis**, declaro que forneci todas as informações do projeto ao participante e/ou responsável.

Data:

ANEXO II – Comprovante do Comitê de Ética

PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: Mapeamento do câncer de mama familiar no sudoeste do Paraná e estudo de associação de risco com a exposição ocupacional à agrotóxicos.

Pesquisador: CAROLINA PANIS

Área Temática:

Versão: 1

CAAE: 35524814.4.0000.0107

Instituição Proponente: UNIVERSIDADE ESTADUAL DO OESTE DO PARANÁ

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 810.501

Data da Relatório: 25/09/2014

Apresentação do Projeto:

Neste estudo pretende-se avaliar todas as mulheres diagnosticadas com câncer de mama, atendidas no Hospital de Câncer de Francisco Beltrão (Ceonc), em um período de 48 meses. A partir da análise de anotações em prontuários serão selecionadas para investigação dos genes de interesse aquelas mulheres com história de câncer de mama familiar com ou sem exposição ocupacional à agrotóxicos. Atende aos requisitos teóricos, metodológicos e éticos.

Objetivo da Pesquisa:

Mapear os casos de câncer de mama familiar na região Sudoeste do Paraná e identificar possível associação a exposição ocupacional à agrotóxicos.

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

Não há riscos diretos aos sujeitos, uma vez que serão estudados materiais coletados durante cirurgias oncológicas.

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

Relevante para a área de oncologia.

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

Todos apresentados.

[Continuação do Parecer: 010.2014]

Recomendações:

Não há recomendações.

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

Não há pendências.

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

Considerações Finais a critério do CEP:

Aprovado. O projeto não necessita adequações.

CASCADEL, 29 de Setembro de 2014

Assinado por:
João Fernando Christofoletti
(Coordenador)

Endereço: UNIVERSITARIA

Bairro: UNIVERSITARIO

UF: PR

Município: CASCAVEL

CEP: 85.819-110

Telefone: (45)3220-3272

E-mail: cep.prpp@uniconta.br

ANEXO III – Normas da Revista

Instrução para Autores

Cadernos de Saúde Pública (CSP) publica artigos originais com elevado mérito científico, que contribuem com o estudo da Saúde Coletiva/Saúde Pública em geral e disciplinas afins. Desde janeiro de 2016, a revista é publicada por meio eletrônico. CSP utiliza o modelo de publicação continuada, publicando fascículos mensais. Recomendamos aos autores a leitura atenta das instruções antes de submeterem seus artigos a CSP.

1. CSP ACEITA TRABALHOS PARA AS SEGUINTE SEÇÕES:

1.1 – Perspectivas: análises de temas conjunturais, de interesse imediato, de importância para a Saúde Coletiva (máximo de 2.200 palavras). 1.2 – Debate: análise de temas relevantes do campo da Saúde Coletiva. Sua publicação é acompanhada por comentários críticos assinados por renomados pesquisadores, convidados a critério das Editoras, seguida de resposta do autor do artigo principal (máximo de 6.000 palavras e 5 ilustrações). 1.3 – Espaço Temático: seção destinada à publicação de 3 a 4 artigos versando sobre tema comum, relevante para a Saúde Coletiva. Os interessados em submeter trabalhos para essa Seção devem consultar as Editoras. 1.4 – Revisão: revisão crítica da literatura sobre temas pertinentes à Saúde Coletiva (máximo de 8.000 palavras e 5 ilustrações). São priorizadas as revisões sistemáticas, que devem ser submetidas em inglês. São aceitos, entretanto, outros tipos de revisões, como narrativas e integrativas. Toda revisão sistemática deverá ter seu protocolo publicado ou registrado em uma base de registro de revisões sistemáticas como, por exemplo, o [PROSPERO](#). O [Editorial 32\(9\)](#) discute sobre as revisões sistemáticas ([Leia mais](#)). 1.5 – Ensaio: texto original que desenvolve um argumento sobre temática bem delimitada (máximo 8.000 palavras e 5 ilustrações) ([Leia mais](#)). O [Editorial 29\(6\)](#) aborda a qualidade das informações dos ensaios clínicos. 1.6 – Questões Metodológicas: artigos cujo foco é a discussão, comparação ou avaliação de aspectos metodológicos importantes para o campo, seja na área de desenho

de estudos, análise de dados, métodos qualitativos ou instrumentos de aferição epidemiológicos (máximo de 6.000 palavras e 5 ilustrações) ([Leia mais](#)). 1.7 – Artigo: resultado de pesquisa de natureza empírica com abordagens e enfoques diversos (máximo de 6.000 palavras e 5 ilustrações). Dentro dos diversos tipos de estudos empíricos, apresentamos dois exemplos: artigo de [pesquisa etiológica](#) na epidemiologia e artigo utilizando [metodologia qualitativa](#). Para informações adicionais sobre diagramas causais, ler o [Editorial 32\(8\)](#). 1.8 – Comunicação Breve: relato de resultados de pesquisa que possam ser apresentados de forma sucinta (máximo de 1.700 palavras e 3 ilustrações). 1.9 – Cartas: crítica a artigo publicado em fascículo anterior de CSP (máximo de 700 palavras). 1.10 – Resenhas: crítica de livro relacionado ao campo temático de CSP, publicado nos últimos dois anos (máximo de 1.400 palavras). As Resenhas devem conter título e referências bibliográficas. As informações sobre o livro resenhado devem ser apresentadas no arquivo de texto.

2. NORMAS PARA ENVIO DE ARTIGOS

2.1 – CSP publica somente artigos inéditos e originais, e que não estejam em avaliação em nenhum outro periódico simultaneamente. Os autores devem declarar essas condições no processo de submissão. Caso seja identificada a publicação ou submissão simultânea em outro periódico o artigo será desconsiderado. A submissão simultânea de um artigo científico a mais de um periódico constitui grave falta de ética do autor. 2.2 – Não há taxas para submissão e avaliação de artigos. 2.3 – Serão aceitas contribuições em Português, Inglês ou Espanhol. 2.4 – Notas de rodapé, de fim de página e anexos não serão aceitos. 2.5 – A contagem de palavras inclui somente o corpo do texto e as referências bibliográficas, conforme item 6 (Passo a passo). 2.6 – Todos os autores dos artigos aceitos para publicação serão automaticamente inseridos no banco de consultores de CSP, se comprometendo, portanto, a ficar à disposição para avaliarem artigos submetidos nos temas referentes ao artigo publicado.

3. PUBLICAÇÃO DE ENSAIOS CLÍNICOS

3.1 – Artigos que apresentem resultados parciais ou integrais de ensaios clínicos devem obrigatoriamente ser acompanhados do número e entidade de

registro do ensaio clínico. 3.2 – Essa exigência está de acordo com a recomendação do Centro Latino-Americano e do Caribe de Informação em Ciências da Saúde (BIREME)/Organização Pan-Americana da Saúde (OPAS)/Organização Mundial da Saúde (OMS) sobre o Registro de Ensaio Clínicos a serem publicados com base em orientações da OMS, do International Committee of Medical Journal Editors ([ICMJE](#)) e do Workshop ICTPR. 3.3 – As entidades que registram ensaios clínicos segundo os critérios do ICMJE são:

- [Australian New Zealand Clinical Trials Registry \(ANZCTR\)](#) • [Clinical Trials](#)
- [International Standard Randomised Controlled Trial Number](#) (ISRCTN) • [Nederlands Trial Register](#) (NTR) • [UMIN Clinical Trials Registry](#) (UMIN-CTR) • [WHO International Clinical Trials Registry Platform](#) (ICTRP)

4. FONTES DE FINANCIAMENTO

4.1 – Os autores devem declarar todas as fontes de financiamento ou suporte, institucional ou privado, para a realização do estudo. 4.2 – Fornecedores de materiais ou equipamentos, gratuitos ou com descontos, também devem ser descritos como fontes de financiamento, incluindo a origem (cidade, estado e país). 4.3 – No caso de estudos realizados sem recursos financeiros institucionais e/ou privados, os autores devem declarar que a pesquisa não recebeu financiamento para a sua realização.

5. CONFLITO DE INTERESSES

5.1 – Os autores devem informar qualquer potencial conflito de interesse, incluindo interesses políticos e/ou financeiros associados a patentes ou propriedade, provisão de materiais e/ou insumos e equipamentos utilizados no estudo pelos fabricantes.

6. COLABORADORES E ORCID

6.1 – Devem ser especificadas quais foram as contribuições individuais de cada autor na elaboração do artigo. 6.2 – Lembramos que os critérios de autoria devem basear-se nas deliberações do [ICMJE](#), que determina o seguinte: o reconhecimento da autoria deve estar baseado em contribuição

substancial relacionada aos seguintes aspectos: 1. Concepção e projeto ou análise e interpretação dos dados; 2. Redação do artigo ou revisão crítica relevante do conteúdo intelectual; 3. Aprovação final da versão a ser publicada; 4. Ser responsável por todos os aspectos do trabalho na garantia da exatidão e integridade de qualquer parte da obra. Essas quatro condições devem ser integralmente atendidas. 6.3 – Todos os autores deverão informar o número de registro do [ORCID](#) no cadastro de autoria do artigo. Não serão aceitos autores sem registro. 6.4 – Os autores mantêm o direito autoral da obra, concedendo à publicação Cadernos de Saúde Pública o direito de primeira publicação.

7.

AGRADECIMENTOS

7.1 – Possíveis menções em agradecimentos incluem instituições que de alguma forma possibilitaram a realização da pesquisa e/ou pessoas que colaboraram com o estudo, mas que não preencheram os critérios para serem coautores.

8.

REFERÊNCIAS

8.1 – As referências devem ser numeradas de forma consecutiva de acordo com a ordem em que forem sendo citadas no texto. Devem ser identificadas por números arábicos sobrescritos (por exemplo: Silva ¹). As referências citadas somente em tabelas, quadros e figuras devem ser numeradas a partir do número da última referência citada no texto. As referências citadas deverão ser listadas ao final do artigo, em ordem numérica, seguindo as normas gerais dos [Requisitos Uniformes para Manuscritos Apresentados a Periódicos Biomédicos](#). Não serão aceitas as referências em nota de rodapé ou fim de página.

8.2 – Todas as referências devem ser apresentadas de modo correto e completo. A veracidade das informações contidas na lista de referências é de responsabilidade do(s) autor(es). 8.3 – No caso de usar algum *software* de gerenciamento de referências bibliográficas (por exemplo: EndNote), o(s) autor(es) deverá(ão) converter as referências para texto.

9.

NOMENCLATURA

9.1 – Devem ser observadas as regras de nomenclatura zoológica e botânica, assim como abreviaturas e convenções adotadas em disciplinas especializadas.

10. ÉTICA E INTEGRIDADE EM PESQUISA

10.1 – A publicação de artigos que trazem resultados de pesquisas envolvendo seres humanos está condicionada ao cumprimento dos princípios éticos contidos na [Declaração de Helsinki](#) (1964, reformulada em 1975, 1983, 1989, 1996, 2000, 2008 e 2013), da Associação Médica Mundial. 10.2 – Além disso, deve ser observado o atendimento a legislações específicas (quando houver) do país no qual a pesquisa foi realizada, informando protocolo de aprovação em Comitê de Ética quando pertinente. Essa informação deverá constituir o último parágrafo da seção Métodos do artigo. 10.3 – O Conselho Editorial de CSP se reserva o direito de solicitar informações adicionais sobre os procedimentos éticos executados na pesquisa. 10.4 – CSP é filiado ao [COPE](#) (Committee on Publication Ethics) e adota os preceitos de integridade em pesquisa recomendados por esta organização. Informações adicionais sobre integridade em pesquisa leia o [Editorial 34\(1\)](#).

ANEXO IV – Comprovante de Submissão



Sistema de Avaliação e Gerenciamento de Artigos
Cadernos de Saúde Pública / Reports in Public Health

Início Autor Consultor Editor Mensagens Sair

CSP_0383/21

Arquivos	Versão 1 [Resumo]
Seção	Artigo
Data de submissão	15 de Fevereiro de 2021
Título	Perfil clinicopatológico do Câncer de Mama em mulheres ocupacionalmente expostas aos agrotóxicos na região Sudoeste do Paraná.
Título corrido	Exposição ocupacional a pesticidas e câncer de mama
Área de Concentração	Epidemiologia
Palavras-chave	cancer de mama, fatores de risco, pesticidas, exposição ocupacional
Fonte de Financiamento	Programa de Pesquisa para o SUS (PPSUS), Fundação Araucária.
Conflito de Interesse	Nenhum
Condições éticas e legais	No caso de artigos que envolvem pesquisas com seres humanos, foram cumpridos os princípios contidos na Declaração de Helsinki , além de atendida a legislação específica do país no qual a pesquisa foi realizada. No caso de pesquisa envolvendo animais da fauna silvestre e/ou cobaias foram atendidas as legislações pertinentes.
Registro Ensaio Clínico	Nenhum
Sugestão de consultores	Nenhum
Autores	Géssica Tuani Teixeira (Universidade Estadual do Oeste do Paraná) <gessicateixeira@prof.unipar.br> Janaina Carla da Silva (Universidade Estadual do Oeste do Paraná) <janainacarla91@gmail.com> Fernanda Mara Alves (Universidade Estadual do Oeste do Paraná) <fermandamaraalves@gmail.com> Thalita Basso Scandola (Universidade Federal do Rio de Janeiro) <thalitascandola@hotmail.com> Shaiane Carla Gaboardi (Universidade Estadual do Oeste do Paraná - Campus Francisco Beltrão) <shaiane_carla@hotmail.com> Daniel Rech (Universidade Estadual do Oeste do Paraná) <dr.rech@gmail.com> Luciano Zanetti Pessoa Candioto (Universidade Estadual do Oeste do Paraná) <lucianocandioto@yahoo.com.br> CAROLINA PANIS (UNIVERSIDADE ESTADUAL DO OESTE DO PARANÁ) <CAROLPANIS@HOTMAIL.COM>