

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

**JAQUELINE JANAINA JUMES**

**IMPACTO DA EXPOSIÇÃO OCUPACIONAL AOS  
AGROTÓXICOS SOBRE OS NÍVEIS DE CORTISOL  
PLASMÁTICOS EM MULHERES PORTADORAS DE  
CÂNCER DE MAMA E SEU SIGNIFICADO CLÍNICO**

FRANCISCO BELTRÃO – PR

MARÇO/2023

**JAQUELINE JANAINA JUMES**

**IMPACTO DA EXPOSIÇÃO OCUPACIONAL AOS  
AGROTÓXICOS SOBRE OS NÍVEIS DE CORTISOL  
PLASMÁTICOS EM MULHERES PORTADORAS DE  
CÂNCER DE MAMA E SEU SIGNIFICADO CLÍNICO**

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.

Orientador (a): Dra. Carolina Panis

Co-orientador (a): Dra. Aedra Carla

Bufalo Kawassaki

FRANCISCO BELTRÃO – PR

MARÇO/2023

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

Jumes, Jaqueline Janaina  
IMPACTO DA EXPOSIÇÃO OCUPACIONAL AOS AGROTÓXICOS SOBRE OS  
NÍVEIS DE CORTISOL PLASMÁTICOS EM MULHERES PORTADORAS DE  
CÂNCER DE MAMA E SEU SIGNIFICADO CLÍNICO / Jaqueline Janaina  
Jumes; orientadora Carolina Panis; coorientadora Aedra  
Carla Bufalo Kawassaki. -- Francisco Beltrão, 2023.  
60 p.

Dissertação (Mestrado Acadêmico Campus de Francisco  
Beltrão) -- Universidade Estadual do Oeste do Paraná, Centro  
de Ciências Sociais Aplicadas, Programa de Pós-Graduação em  
Ciências Aplicadas à Saúde, 2023.

1. . I. Panis, Carolina, orient. II. Kawassaki, Aedra  
Carla Bufalo , coorient. III. Título.

## FOLHA DE APROVAÇÃO

**JAQUELINE JANAINA JUMES**

**IMPACTO DA EXPOSIÇÃO OCUPACIONAL AOS  
AGROTÓXICOS SOBRE OS NÍVEIS DE CORTISOL  
PLASMÁTICOS EM MULHERES PORTADORAS DE  
CÂNCER DE MAMA E SEU SIGNIFICADO CLÍNICO**

Essa dissertação foi julgada adequada para obtenção do título de Mestre em Ciências Aplicadas à Saúde e aprovada em sua forma final pelo(a) Orientador(a) e pela Banca Examinadora.

### **BANCA EXAMINADORA**

Orientador (a): Prof (a). Dr (a). Carolina Panis  
UNIOESTE / CAMPUS FRANCISCO BELTRÃO

Membro da banca: Prof (a). Dr (a). Franciele Ani Caovilla Follador  
UNIOESTE / CAMPUS FRANCISCO BELTRÃO

Membro da banca: Prof (a). Dr (a). Leonardo Garcia Velasquez  
UNIPAR / CAMPUS FRANCISCO BELTRÃO

FRANCISCO BELTRÃO, PR  
ABRIL/2023

## **AGRADECIMENTOS**

A minha profunda gratidão a Deus, por estar presente em todas as estações da minha vida, com amor, cuidado e provisão. A Ele também por cada sonho que se torna realidade; por ser Força em meio as minhas fraquezas; calma em meio às tempestades; Segurança em um mundo tão incerto. Obrigada pela bênção de mais uma conquista e pela oportunidade de viver algo que um dia parecia tão distante e improvável.

Gostaria de honrar a minha família que me impulsionou desde a infância a abraçar e a acreditar que a educação e o ensino são bens preciosos nos quais vale a pena investir tempo, recurso e energia. Em especial, minha irmã Jéssica J. Jumes por acreditar em mim e estar realmente perto.

Aos meus amigos, mais chegados que irmãos, vocês adoçam e coloreem os meus dias. Vocês são preciosos! O encorajamento de cada um de vocês faz diferença em minha vida. Certamente, quaisquer tentativas de descrever a relevância de vocês seria aquém do que vocês realmente merecem e significam ao meu coração. Adma Poliana, ter você em mais essa fase foi incrível! Sua amizade e companheirismo são uma dádiva a parte!

Agradeço a Unioeste e professores que contribuíram desde minha formação através do compartilhar do saber, das observações, ajudas, correções e paciência ao me instruir em aprendizagem ao longo destes últimos anos.

Ao Biolabor, que gentilmente realizou todas as análises laboratoriais das amostras de cortisol plasmático estudadas neste trabalho. Obrigada por abraçar, investir na pesquisa e na comunidade local.

Por fim, agradeço a minha orientadora Carolina Panis e coorientadora Aedra Kawassaki, pelo exemplo de mulheres, profissionais e cientistas. Vocês a abrilhantam e impulsionam aos que ensinam como poucos sabem fazer!

Obrigada!

## DEDICATÓRIA

A Deus, o meu grande Eu Sou e meu Bom Pai.

## LISTA DE ILUSTRAÇÕES

**FIGURA 1-** NÍVEIS DE CORTISOL EM AMOSTRAS DE PLASMA DE PACIENTES COM CM EXPOSTAS OU NÃO A AGROTÓXICOS CATEGORIZADAS DE ACORDO COM SUAS CARACTERÍSTICAS CLÍNICO-PATOLÓGICAS -----25

## LISTA DE TABELAS

**TABELA 1** - FREQUÊNCIAS RELATIVAS (FR%) DAS VARIÁVEIS RELATIVAS (FR%) DAS VARIÁVEIS DESCRITIVAS ASSOCIADAS À EXPOSIÇÃO A AGROTÓXICOS. TESTE QUI-QUADRADO DE P-VALOR DE INDEPENDÊNCIA---23

**TABELA 2**- ESTRATIFICAÇÃO DE RISCO DE ÓBITO E RECIDIVA DE PACIENTES DIAGNOSTICADAS COM CÂNCER DE MAMA SEGUNDO A PORTARIA CONJUNTA Nº4 DO MINISTÉRIO DA SAÚDE (GOLDHIRSCH *ET AL.*, 2011) -----25

**TABELA 3** - CLASSIFICAÇÃO DE PESO PELO IMC CONFORME OMS -----26

## LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

ADAPAR - Agência de Defesa Agropecuária do Paraná

BRCA1 - Breast Cancer gene 1

BRCA2- Breast Cancer gene 2

DEs - Desreguladores endócrinos

DNA - Ácidos desoxirribonucleicos

HER2 - Amplificação do receptor do fator de crescimento epidermal humano 2

IBAMA - Instituto Brasileiro do Meio Ambiente e dos Recursos Naturais Renováveis

IMC - Índice de massa corpórea

INCA - Instituto Nacional do Câncer

OMS - Organização Mundial de Saúde

PR - Receptores de progesterona

RE - Receptores de estrógeno

SIAGRO - Sistema de Monitoramento do Comércio e Uso de Agrotóxicos no Paraná

TCLE - Termo de consentimento livre e esclarecido

# **IMPACTO DA EXPOSIÇÃO AOS AGROTÓXICOS SOBRE OS NÍVEIS DE CORTISOL PLASMÁTICOS EM MULHERES PORTADORAS DE CÂNCER DE MAMA E SEU SIGNIFICADO CLÍNICO**

## **Resumo:**

Os agrotóxicos são apontados como desreguladores hormonais, podendo afetar significativamente o prognóstico das doenças hormônio-dependentes como o câncer de mama (CM). Neste estudo, investigamos o impacto da exposição ocupacional a agrotóxicos nos níveis sistêmicos de cortisol em trabalhadoras rurais com diagnóstico de CM. A exposição ocupacional foi determinada pela realização de entrevistas com um questionário padronizado. Com o objetivo de investigar a desregulação do cortisol, amostras de plasma (112 expostas e 77 não expostas) foram coletadas fora do pico fisiológico do cortisol (a tarde) e analisadas pelo método de imunoenensaio de cortisol quimioluminescente, com partículas paramagnéticas para determinação quantitativa dos níveis de cortisol no soro e plasma, medidos em aparelho automatizado. Os resultados foram categorizados de acordo com os dados clínico-patológicos e de exposição dos pacientes. As mulheres expostas ao CM apresentaram níveis de cortisol mais elevados em relação às não expostas. Níveis mais elevados de cortisol foram detectados em mulheres expostas ao CM portadoras de doença mais agressiva (CB triplo-negativo), e naquelas com tumores acima de 2 cm, com metástases linfonodais e sob alto risco de recorrência da doença e morte. Esses achados sustentam que a exposição ocupacional crônica a pesticidas desregula significativamente os níveis circulantes de cortisol e pode afetar o prognóstico da doença em pacientes com CM.

**Palavras-chave:** câncer de mama; cortisol plasmático; pesticidas; disruptores endócrinos.

# OCCUPATIONAL EXPOSURE TO PESTICIDES DEREGULATES SYSTEMIC CORTISOL LEVELS IN WOMEN WITH BREAST CANCER AND CORRELATES WITH POOR PROGNOSIS FEATURES

## **Abstract**

Pesticides have been pointed out as hormone disruptors, and may significantly affect the prognosis of hormone-dependent diseases as breast cancer (BC). Here we investigated the impact of occupational exposure to pesticides on the systemic levels of cortisol in female rural workers diagnosed with BC. Occupational exposure was determined by conducting interviews with a standardized questionnaire. Aiming to investigate cortisol deregulation, plasma samples (112 exposed and 77 unexposed) were collected out of cortisol physiological peak (at afternoon) and analyzed by method of cortisol immunoassay chemiluminescent, with paramagnetic particles for the determination quantitative analysis of cortisol levels in serum and plasma, measured in a automated. The results were categorized according to patients' clinicopathological and exposure data. Women with BC exposed presented higher levels of cortisol concerning the unexposed. Higher cortisol levels were detected in BC exposed women carrying more aggressive disease (triple-negative BC), as in those with tumors over 2 cm, having lymph nodal metastasis, and under high-risk for disease recurrence and death. These findings support that the chronic occupational exposure to pesticides significantly deregulated cortisol circulating levels and can affect disease prognosis for BC patients.

**Keywords:** breast cancer; plasma cortisol; pesticides; endocrine disruption.

# SUMARIO

<b>1. INTRODUÇÃO</b>	<b>11</b>
<b>2. OBJETIVOS</b>	
2.1 Objetivo geral	14
2.2 Objetivos específicos	14
<b>3. METODOLOGIA</b>	
<b>4. REFERENCIAL TEÓRICO</b>	<b>6</b>
4.1 Câncer de mama: epidemiologia, fatores de risco e história natural da doença	16
4.2 Agrotóxicos como fator de risco para o câncer de mama	18
4.3 Agrotóxicos, desregulação endócrina e cortisol	20
<b>5. RESULTADOS</b>	<b>24</b>
<b>6. DISCUSSÃO</b>	<b>26</b>
<b>7. CONCLUSÃO</b>	<b>36</b>
<b>8. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS</b>	<b>37</b>
<b>9. ANEXO</b>	<b>39</b>
<b>10. COMPROVANTE DE SUBMISSÃO DE ARTIGO</b>	<b>54</b>
<b>11. ARTIGO</b>	<b>55</b>

## 1. INTRODUÇÃO

O câncer de mama é a neoplasia mais incidente entre as mulheres em todo o mundo. Dados demonstraram que em 2020 2,3 milhões de mulheres foram diagnosticadas com esta doença promovendo um total de 685 mil óbitos no mesmo ano (IARC, 2020). As taxas elevam-se nas regiões com mais desenvolvimento socioeconômico, como Sul e Sudeste, e diminuem na região Norte e Nordeste. Em 2022, o Instituto Nacional do Câncer (INCA) estima que ocorrerão 66.280 casos novos da doença (INCA, 2022).

No Brasil, após o câncer de pele não melanoma, o câncer de mama se mantém como o tipo de câncer mais incidente na população feminina, sendo também a principal causa de morte por câncer em mulheres (INCA, 2019). As taxas elevam-se nas regiões com mais desenvolvimento socioeconômico, como Sul e Sudeste, e diminuem na região Norte e Nordeste. Em 2022, o Instituto Nacional do Câncer (INCA) estima que ocorrerão 66.280 casos novos da doença (INCA, 2022).

Neste contexto e, a partir de inúmeros trabalhos realizados nos últimos anos, o câncer de mama se tornou uma importante preocupação dentro da área de saúde pública, com diversos apontamentos e pesquisas no que tange os fatores de risco envolvidos versus o surgimento e desenvolvimento desta neoplasia. Os principais fatores envolvidos são idade, histórico familiar, fatores reprodutivos, fatores hormonais e estilo de vida (SUM et al., 2017; FENG et al., 2018). Pesquisas demonstraram que mulheres com faixa etária de 35 anos em status pré-menopausal são diagnosticadas com tumores de mama mais agressivos quando comparadas às mulheres com idade de 60 anos em status pós-menopausal (UNLU et al., 2017).

A classificação clínica desta doença refere-se principalmente à localização do tumor e sua capacidade de invasão a outros tecidos. No câncer de mama não invasivo, o tumor permanece dentro dos ductos ou lóbulos mamários. Já o tipo invasivo ou infiltrante ocorre quando as células tumorais saem dos ductos e lóbulos e invadem tecidos estromais da mama (AKRAM et al., 2017).

Tratando-se da patogênese do câncer de mama, no que diz respeito a estilo de vida e fatores hormonais, além daquelas já citados acima, muitos outros trabalhos corroboram com a associação da exposição aos agrotóxicos e risco

aumentado para o desenvolvimento de câncer de mama (ARREBOLA et al., 2015; LERRO et al., 2015; HE et al., 2017).

Ademais, os agrotóxicos possuem ainda associação quanto ao desenvolvimento de tumores mais agressivos e de pior prognóstico (PARADA et al., 2016; ELLSWORTH et al., 2018). Os pesticidas promovem alterações, especialmente, nos mecanismos ligados a fisiopatologia do câncer que envolvem danos ao DNA e modificação da expressão de genes relacionados a proliferação celular (ALLEVA et al., 2017; CALAF; ECHIBURU-CHAU; ROY, 2009). Os agrotóxicos são conhecidos ainda por sua ação como desregulador imunoendócrino, podendo colaborar para desenvolvimento tumoral (FRIEDRICH, 2013).

Em específico, pesquisas apontam que os agrotóxicos são capazes de promover alterações no eixo do hormônio cortisol. É estabelecido ainda que pacientes com câncer de mama que apresentam um padrão de secreção de cortisol anormal com níveis aumentados exibem tumores de progressão mais avançada (ZEITZER et al., 2016). Menciona-se que estes mecanismos são influenciados pelo estado inflamatório da paciente e associam-se como possíveis determinantes de desfecho clínico. (ATOUM; ALZOUGHLOO; ALHOURANI, 2020).

Julga-se que o papel dos agrotóxicos na evolução clinicopatológica do câncer de mama ainda é pouco compreendido, tornando-se altamente relevante investigar de que forma este histórico de exposição crônica e continuado pela atividade agrícola ocupacional das pacientes com câncer de mama pode afetar o desfecho clínico da doença a partir de modificações no eixo endócrino (KAWASSAKI, 2019).

Atualmente, acredita-se que o trabalho agrícola pode ser uma das atividades mais perigosas devido aos riscos ocupacionais. Tais riscos podem variar de curto prazo - irritação da pele, olhos, dores de cabeça, tonturas, náuseas - a impactos crônicos - asma e cânceres - (KIM et al., 2017).

Entretanto, eles são difíceis de elucidar devido ao envolvimento de vários fatores, tais como período e nível de exposição, tipo de pesticida e as características ambientais das áreas afetadas.

Ainda acerca dos pesticidas, é de conhecimento que a partir dos anos 2000, o mercado brasileiro de agrotóxicos cresceu significativamente como um dos maiores consumidores em números absolutos desses insumos no mundo (FAO,

2020). Por isso, em 2015, o Instituto Nacional do Câncer (INCA) revelou posicionamento contrário às atuais práticas de uso de agrotóxicos no Brasil e salientou os riscos à saúde e em especial nas causas do câncer, buscando fortalecer iniciativas de regulação e controle, bem como incentivar alternativas agroecológicas (INCA, 2015).

Ainda no que diz respeito à relevância do assunto dentro da realidade do presente trabalho, sabe-se que o Sul e o Sudoeste são as regiões brasileiras que consomem cerca de 70% dos agrotóxicos vendidos no país, convergindo também como aquelas que apresentam maior número de casos de intoxicação aguda por contato com estes agentes e maiores incidências de desfechos negativos à saúde (CREMONOSE, 2014). No que tange especificamente ao estado do Paraná, a mesorregião do Sudoeste (cerca de 480 mil habitantes) corresponde ao segundo maior valor agropecuário do Estado, baseado na agricultura familiar. Os 27 municípios que compõem esta região, em 2015, foram responsáveis pelo consumo de mais de 5000 toneladas de agrotóxicos (GABOARDI; CANDIOTTO, RAMOS, 2019).

Informações destacadas em um estudo local, expuseram a relação entre a elevada incidência do câncer de mama na região Sudoeste do Paraná e o perfil clinicopatológico da doença caracterizado pela presença de tumores de elevada agressividade (RECH, 2018). Ainda não foi descoberto qual fator de risco está associado à presença de doença agressiva nestas mulheres, mas pesquisas recentes indicam que a exposição ocupacional das mulheres aos agrotóxicos seja uma possível fonte (PIZZATTI et al., 2020).

Isso posto, aponta-se que a alta incidência de câncer de mama na região Sudoeste do Paraná fomentam discussões sobre possíveis fatores de risco relacionados ao elevado número desses tumores (GABOARD, 2021). Embora esteja firmado que a idade e o estado hormonal das pacientes são fatores de risco primários, existem importantes evidências sobre o papel das influências do ambiente na ocorrência de doenças, de modo que a exposição a agrotóxicos pode fazer parte do processo (GABOARD, 2021).

Nesse cenário, observa-se que a grande maioria da população está exposta aos agrotóxicos, seja através do consumo de alimentos e de água, por via aérea, ou por contato direto com pesticidas, colaborando para uma questão de saúde pública (PIGNATI, 2007; DAMALAS; ELEFTHEROHORINOS, 2011; KIM et al.,

2016; IARC, 2017; BRUGGEN et al., 2018; ZHANG et al., 2019).

Outro estudo local apontou que a prevalência de sobrepeso/obesidade, para a população estudada e com pior prognóstico, pode estar sob influência das alterações no eixo do cortisol, o hormônio que regula diretamente as respostas imunes antitumorais e os estados inflamatórios (KAWASSAKI, 2019).

Estabelecido esse cenário e, através do presente estudo, avaliamos o impacto da exposição ocupacional aos agrotóxicos sobre os níveis de cortisol plasmáticos em mulheres portadoras de câncer de mama e seu significado clínico.

## 2. OBJETIVOS

### 2.1 Objetivo geral

Investigar o impacto da exposição ocupacional aos agrotóxicos sobre os níveis de cortisol plasmáticos em mulheres portadoras de câncer de mama e seu significado clínico.

### 2.2 Objetivos específicos

- a) Caracterizar o perfil de exposição ocupacional aos agrotóxicos em uma população de mulheres atendidas no âmbito da 8<sup>o</sup> Regional de Saúde do Paraná;
- b) Mensurar os níveis de cortisol plasmáticos vespertino em amostras de sangue periférico destas mulheres;
- c) Correlacionar os níveis de cortisol plasmático com achados clinicopatológicos determinantes de prognóstico nas mulheres expostas ou não aos agrotóxicos.

### 3. METODOLOGIA

O presente estudo abrange mulheres residentes no sudoeste do estado do Paraná, composto por 27 municípios, atendidas no Hospital do Câncer de Francisco Beltrão (CEONC) no período de maio de 2015 a agosto de 2022, diagnosticadas com câncer de mama.

Trata-se de um estudo misto, observacional analítico, prospectivo e retrospectivo, do tipo coorte, aprovado pelo Comitê de Ética e Pesquisa em Humanos da UNIOESTE (Parecer CAAE número 72169517.1.0000.0109). Todas as participantes assinaram termos de consentimento livre e esclarecidos (TCLE).

A partir da triagem de uma amostra total 189 mulheres, foram coletadas amostras de 10 mL de sangue periférico heparinizado, fora do pico do cortisol matinal, entre catorze e dezessete horas, com o objetivo de investigar se os níveis de cortisol se apresentam desregulados durante o dia. As amostras foram centrifugadas a 5000 rpm por 5 minutos e o plasma separado e congelado para posterior análise.

Os níveis de cortisol foram mensurados em laboratório externo, localizado em Foz do Iguaçu – Paraná. Para isso, foi empregado o imunoensaio de cortisol quimioluminescente, com partículas paramagnéticas para a determinação quantitativa dos níveis de cortisol no soro e plasma, dosadas de forma automatizada através do equipamento UNICEL DXI 800 (anexo IV).

Foram coletadas informações clinicopatológicas dos prontuários médicos, incluindo idade ao diagnóstico, grau histológico tumoral, tamanho do tumor, invasão linfonodal, status menopausal ao diagnóstico, presença de êmbolos intratumorais, índice de massa corporal, exposição aos pesticidas. Tal exposição foi identificada por meio de questionário validado (anexo II): questionário para identificação de exposição aos agrotóxicos.

Para as análises estatísticas, medidas de tendência central e dispersão foram utilizadas para fins descritivos. A distribuição dos dados foi testada por meio do teste de Shapiro-Wilk. Assim, as variáveis com distribuição normal foram analisadas com testes paramétricos. Quando a suposição de normalidade não foi atendida, foram utilizados testes não paramétricos. Dessa forma, para comparar os dados das pacientes, foi utilizado o teste t de Student para testes paramétricos ou

o teste de Mann-Whitney para os não-paramétricos. Os dados foram analisados no software GraphPadPrism 9.0 (USA) e considerou-se um valor de  $p < 0,05$  como significativo.

## 4. REFERENCIAL TEÓRICO

### 4.1 Câncer de mama: epidemiologia, fatores de risco e história natural da doença

O câncer de mama é a principal neoplasia diagnosticada em mulheres em todo o mundo. Cerca de 2,3 milhões de casos novos foram estimados para o ano de 2020 em todo o mundo (GLOBOCAN 2020), representando cerca de 24,5% de todos os tipos de neoplasias diagnosticadas nas mulheres (INCA, 2020). O câncer de mama contribuiu significativamente como causa de morte por câncer em mulheres no mundo. Sabe-se que essas taxas de incidência variam entre as diferentes regiões do planeta, com as maiores taxas nos países desenvolvidos (INCA, 2020).

O câncer de mama também ocupa a primeira posição em mortalidade por câncer entre as mulheres no Brasil, com taxa de mortalidade ajustada por idade pela população mundial para 2019 de 14,23/100 mil. As maiores taxas de incidência e de mortalidade estão nas regiões Sul e Sudeste do Brasil (INCA 2020). Já em 2021, foram estimados 66.280 casos novos de câncer de mama, com um risco estimado de 61,61 casos a cada 100 mil mulheres no Brasil (INCA 2022).

Em relação às taxas de incidências, diferenças quanto aos tipos moleculares e mortalidade foram descritos em distintas regiões mundiais. Isso decorre, provavelmente, da influência associada à presença ou não de fatores genéticos e ambientais existentes em cada local, além da acessibilidade e efetividade de métodos diagnósticos e terapêuticos nesses territórios (BHIKOO et al., 2011). No que tange a mortalidade, identifica-se com clareza que a disponibilidade de recursos e o acesso aos métodos diagnósticos impactam significativamente o incremento em suas taxas (JEMAL et al., 2011). Observou-se também a maior incidência de câncer de mama em países desenvolvidos quando comparada aos países em subdesenvolvidos, com queda do risco em áreas de menor impacto da industrialização (JEMAL et al. 2011). Entretanto, constata-se que tais diferenças sobre incidência, perfil biológico das neoplasias e mortalidades não são homogêneas.

O perfil molecular da doença é um fator determinante de prognóstico e mortalidade e apresenta-se categorizado nos subtipos moleculares Luminal A

(positivo para receptores de estrógeno e/ou progesterona, com baixo índice de proliferação ki67), Luminal B (positivo para receptores de estrógeno e/ou progesterona, com alto índice de proliferação ki67), HER2 amplificado (negativo para os receptores de estrógeno e progesterona, com qualquer índice de ki67 e positivo para amplificação do receptor do fator de crescimento epidermal humano 2 – HER2) ou triplo negativo (negativo para receptores de estrógeno, progesterona e HER-2, com qualquer valor de ki67).

Estes subtipos impactam diretamente no desfecho clínico de cada caso (CIRQUEIRA et al., 2011; VIEIRA et al., 2008). Tais diferenças representam um obstáculo importante no que diz respeito ao diagnóstico e tratamento do câncer de mama, uma vez que o desfecho se diferencia não apenas através do estadiamento clínico, mas também segundo as descrições moleculares (WESTBURY; PIERGA, 2006; SORLIE et al., 2004; REIS-FILHO).

Sabe-se ainda que o câncer de mama é uma doença multifatorial. Diversos aspectos podem estar relacionados ao desenvolvimento da doença tais como obesidade, sedentarismo, histórico familiar de câncer de mama e/ ou ovário, nuliparidade, idade avançada para o primeiro parto, menopausa tardia, uso de contraceptivos hormonais, terapia de reposição hormonal por mais de cinco anos (progesterona-estrogênio), envelhecimento, determinantes relacionados à vida reprodutiva da mulher, histórico de mutação genética, sobretudo em BRCA1 e BRCA2, consumo de álcool e exposição à fatores ambientais como radiação ionizante e agrotóxicos (INCA, 2022).

Postula-se ainda que diversos fatores atuam como risco para o desenvolvimento da doença. O risco aumenta com a idade, sendo incomum antes dos 30 anos, subindo para até 6,5% entre 30 e 40 anos, com incremento superior em idades acima dessa faixa etária (JARDINES et al., 2011). Já os fatores hereditários são responsáveis por uma parcela que corresponde de 5 a 10% da totalidade dos casos, com a predominância para as mutações nos genes BRCA1 e BRCA2 (APOSTOLOU; FOSTIRA, 2013).

Um ponto a ser considerado é o impacto quanto a proximidade de familiares em primeiro grau acometidos pela doença. Essa condição expressa um risco aumentado para o desenvolvimento do câncer aleatoriamente nessa população, a qual pode ser decorrente da existência de um ou de um grupo de fatores e variáveis transmitidas às próximas gerações (CGHFBC, 2001).

Uma interpretação plausível sobre esse fato é atrelada diretamente à influência do ambiente, que possui a capacidade de alterar e transformar a o risco de uma população por meio de determinadas exposições (PINHEIRO et al., 2009). Somado a isso, tem-se a contribuição da epigenética, através da qual a hereditariedade pode induzir fenótipos inesperados e nocivos em gerações posteriores (KOBOLDT et al., 2012; VEECK; ESTELLER, 2010).

Outro ponto relevante é sobre o risco aumentando para uma segunda neoplasia de mama em mulheres previamente diagnosticadas com a doença. Além disso, é relatado que o tecido adiposo presente em mamas lipo-substituídas se comporta como fator independente e a obesidade é um importante fator de risco isolado (VAN DER BRANDT et al., 2000). Ainda no que concerne risco, avanta-se que mulheres mais velhas com mamas densas possuem tal condição como sendo fator de risco independente para o desenvolvimento de câncer (WORSHAM et al., 2007).

Além disso, a diversidade tumoral constitui um grande desafio no acompanhamento dessas mulheres, pois tumores com os mesmos tipos histológicos, estádios e graus de diferenciação podem manifestar desfechos clínicos diferentes no que se refere aos fatores prognósticos e as reações aos tratamentos estipulados. Tal conjuntura é relevante, uma vez que pode estabelecer um perfil no tempo livre de doença e de sobrevida em populações distintas, singularmente ao se considerar o leque de determinantes ambientais e genéticos em locais de grande extensão territorial e cultural, a exemplo de um país como o Brasil (SORLIE et al., 2004; REIS-FILHO; WESTBURY; PIERGA, 2006).

#### 4.2 Agrotóxicos como fator de risco para o câncer de mama

Acerca dos pesticidas, é sabido que, sobretudo a partir dos anos 2000, o mercado brasileiro de agrotóxicos cresceu significativamente como um dos maiores consumidores em números absolutos desses insumos no mundo (FAO, 2020).

A carência de dados em relação ao emprego destes produtos é recorrente no Brasil, colaborando para a invisibilidade desse grave problema de saúde pública e ambiental (PIGNATI et al., 2017). Ademais, ressaltam-se os embaraços quanto a obtenção de dados fidedignos sobre a utilização de agrotóxicos em determinadas

regiões. No estado do Paraná, o Sistema de Monitoramento do Comércio e Uso de Agrotóxicos no Paraná (SIAGRO), gerenciado pela Agência de Defesa Agropecuária do Paraná (ADAPAR) é atualmente a base de dados mais consistente em termos de quantificação do uso de agrotóxicos. Contudo, a coleta de dados iniciou apenas em 2011, com evidências na consistência de informações apenas em 2012 (GABOARDI, 2018).

Existe ainda o questionamento sobre o consumo total no estado, uma vez que a comercialização desses insumos na região do Paraná, advém também de outros países como Paraguai e Argentina (HORII, 2015). Tal fato encontra-se ligado e poderia explicar a diferença significativa do consumo de agrotóxico do estado do Paraná e da região sudoeste, em relação aos demais valores em relação ao Brasil.

Esse panorama ascende diversas discussões, particularmente sobre os efeitos que esses pesticidas causam no ambiente e na saúde do homem. É de conhecimento que a legislação brasileira atua de forma permissiva quando comparada com a da União Europeia e segundo orientações da própria Organização das Nações Unidas (ONU). O Inca em 2015, inclusive, fez oposição às práticas quanto ao uso de agrotóxicos no Brasil, salientando os possíveis riscos à saúde, sobretudo, para o desenvolvimento de câncer (INCA, 2015). Porém, apenas no ano de 2019 o Ministério da Agricultura concedeu 474 novos registros de agrotóxicos, entre similares disponíveis no mercado e novos ingredientes ativos (MAPA, 2020; IPEA, 2020).

O país ultrapassou mais de 500 mil toneladas aplicadas de agrotóxicos/ano, em 2014, sendo a Região Sul encarregada por cerca de 25% a 30% desse total (IBAMA, 2019). Neste cenário, o Estado do Paraná é evidência por figurar entre as regiões que mais vendem e consomem agrotóxicos, junto aos Estados do Mato Grosso, São Paulo e Rio Grande do Sul. Somente o Paraná vende entre 90 e 100 mil toneladas de agrotóxicos por ano, tendo como principais consumidoras são as mesorregiões do Oeste paranaense e do Norte Central; o Sudoeste paranaense, contudo, ganha destaque através de municípios que possuem cerca de 20 kg/ha de agrotóxicos, excedendo inclusive a média nacional, que é de aproximadamente 6,7 kg/ha (IBGE, 2014; GABOARDI, S 2021).

Afunilando a discussão para o nosso território geográfico, é descrito que o Sudoeste paranaense – composto por vinte e sete municípios que compreendem a Oitava Regional de Saúde do estado - se destaca por ter médias de utilização de

agrotóxicos per capita e por hectare maiores do que as médias do Brasil e do próprio Paraná (GABOARDI, S 2021).

Ao examinar o total comercializado de agrotóxicos por ingrediente ativo no ano de 2019, verificou-se que no Paraná, foram vendidos e empregados 294 princípios ativos, sendo o Glifosato e seus sais os principais encontrados, responsáveis por cerca de 29% do total comercializado. A relevância de tal informação se dá, pois, o uso do Glifosato fomenta discussões acerca de problemas de saúde pública, em decorrência às contaminações no ambiente, nos alimentos e em seres humanos. Sabe-se ainda, que esse ingrediente foi apontado como cancerígeno para o homem, com evidências também através de experiências em animais sobre a carcinogenicidade do Glifosato (IARC, 2017). Já foi descrito que a exposição contínua aos agrotóxicos, sem uso adequado de equipamento individual de segurança, pode levar a lesões celulares. Uma vez que ocorrem danos no DNA, os genes supressores de tumores podem ser afetados e a célula lesionada têm a possibilidade de se diferenciar e proliferar indiscriminadamente, favorecendo o desenvolvimento tumoral.

Neste contexto, estudos avaliaram a presença de danos genéticos em um grupo de agricultores do Sudoeste do Paraná expostos ocupacionalmente aos agrotóxicos em comparação com a população que não empregava tais substâncias. Nessa avaliação, foi destacado que a taxa de danos genéticos celulares de agricultores expostos aos pesticidas é consideravelmente mais elevada do que aqueles do grupo controle (MARCELINO, 2016).

Segundo RECH, 2018, além da alta incidência do câncer de mama na região Sudoeste do Paraná, o perfil clinicopatológico da doença é marcado pela frequência aumentada de tumores com elevada agressividade. Ainda não foi descrito com precisão qual fator de risco está essencialmente atrelado à presença de doença agressiva nestas mulheres, porém pesquisas atuais apontam a exposição ocupacional das mulheres aos agrotóxicos como agentes importantes (PIZZATTI et al., 2020).

Comparativamente, os casos de câncer de mama no Sudoeste do Paraná estão 57,6% maiores do que a média do Brasil e 47,6% acima dos números do estado do Paraná. Ao passo que as taxas reportadas pelo Brasil são de 59 casos/100.000 pessoas, no estado do Paraná, são 63 casos/100.000 pessoas, e na Mesorregião Sudoeste paranaense, 93 casos/100.000 pessoas (RECH, 2018).

### 4.3 Agrotóxicos, desregulação endócrina e cortisol

Outro fator causal para a promoção de cânceres abrange os compostos desreguladores endócrinos (DEs) (ROCHA et al., 2021). Trata-se de compostos presentes no dia a dia e engloba pesticidas, cosméticos, agentes farmacêuticos, produtos de higiene, plastificantes, embalagens e produtos alimentícios. A relevância do assunto se dá, uma vez que, estudos e evidências epidemiológicas crescentes sugerem que os disruptores endócrinos podem influenciar e promover o desenvolvimento ou progressão do câncer de mama (WAN, M 2021).

Uma evidência sobre a associação de DEs e câncer é reforçada por dados encontrados através de estudos em animais e células, os quais apontam para efeitos prejudiciais subsequentes aos DEs (ROCHA et al., 2021). Esses efeitos correspondem a alterações relacionadas a distúrbios errôneos na sinalização celular, transformações epigenéticas e variação na conformação de proteínas e DNA que podem facilitar alterações genéticas. Isso se dá em virtude de processos aberrantes quanto a instabilidade, amplificação da expressão do oncogene, redução da expressão do gene supressor tumoral, alterações no ciclo e interferência em processos de apoptose celular (RUTKOWSKA et al., 2016; LECOMTE et al., 2017; SUBRAMANI et al., 2017).

Os DEs agem por diferentes mecanismos e podem atuar em diversas fases do sistema endócrino, alterando a síntese, secreção, transporte, ligação, ação ou eliminação de hormônios, com impacto no desenvolvimento, reprodução e homeostase metabólica (GIULIVO et al., 2016; BURKS et al., 2017). Isso é possível, sobretudo, quando se tem em vista a abrangência de DEs no meio ambiente e seu consumo por meio da cadeia alimentar.

Considera-se que as principais vias de exposição a DEs são através da ingestão direta de alimentos contaminados de materiais de embalagem ou aditivos que são deliberadamente adicionados no processamento de alimentos para manter a qualidade e segurança dos produtos alimentícios (principal via de exposição); ingestão de água contaminada; contato cutâneo, cosméticos, produtos de higiene pessoal e respiração direta do ar (DARNERUD et al. 2006). Essa exposição facilita e promove tanto o desenvolvimento de inúmeras comorbidades como obesidade, diabetes, síndrome metabólica, distúrbios sexuais, reprodutivas, cardiovasculares,

nerológicas, quanto influenciam na desregulação celular e carcinogênese (QUAGLIARIELLO et al., 2017; RODGERS et al., 2018).

Além dos indicativos cientificamente claros de que a idade e o estado hormonal das pacientes são fatores de risco primários, existem associações descritas salientando a influência do ambiente no desenvolvimento de doenças, a exemplo do que ocorre através da exposição aos agrotóxicos. Considera-se que uma vasta diversidade de pesticidas para uso agrícola atua mimetizando a ação estrogênica. Os xenoestrogênios, como são conhecidos, já foram, inclusive, identificados no leite materno e também encontrados em tecidos adiposos de mulheres com câncer de mama (ESKENAZI et al. 2009). Nesse contexto, foi identificado que o estímulo dos DEs, influencia o processo de carcinogênese elevando, de modo importante, o risco para o desenvolvimento do câncer de mama hormônio-dependente (TAPIA- OROZCO et al., 2017).

Por conseguinte, é provável também que a exposição do tecido mamário aos DEs promova a proliferação celular incorreta, oportunizando meios inadequados de divisão e diferenciação celular. Tais efeitos deletérios à saúde decorrentes da exposição a diferentes classes de DEs pode, inclusive, estar associada ao risco de desenvolver câncer de mama, levando em conta a interferência existente em distintos fatores que danificam o equilíbrio hormonal (SUBRAMANI et al., 2017; VILELA et al., 2018; RODGERS et al., 2018).

Vale ressaltar, que os comprometimentos das funções endócrinas por DEs, depende não apenas da dose, mas também da idade, duração e tempo de exposição. Isso se dá pois, DEs podem apresentar impactos distintos em diferentes tipos celulares ou teciduais, com modificações associadas também de acordo com as diferentes etapas durante o ciclo de vida (ZOELLER et al. 2012). É conhecida também a suscetibilidade ao câncer de mama aumentada em meninas e mulheres jovens que foram constantemente exposta a compostos desreguladores endócrinos, ainda que em baixas concentrações, dado o potencial de perturbação dos DEs na regulação do crescimento e diferenciação celular (BIRNBAUM e FENTON, 2003; SCSUKOVA et al., 2016).

É necessário ainda considerar, no que diz respeito à avaliação do câncer de mama e aferição de DEs, que tal avaliação é elaborada especialmente através da mensuração de metabólitos no soro, plasma, urina e tecidos adiposos. Contudo, tais parâmetros não abrangem os efeitos posteriores tardios e geracionais dos DEs

na promoção do câncer de mama (WAN, 2021). Isso porque, de acordo com a fase de desenvolvimento, a exposição a esses estressores pode promover alterações significativas ou até mesmo permanentes, oportunizando também a propensão a outras doenças (MONNERET, 2017).

O cortisol é um hormônio adrenal liberado em resposta ao estresse (OCKENFELS et al., 1995). Possui relação importante com o ciclo circadiano, associado a altos níveis pela manhã e redução à noite (ADAM e KUMARI, 2009; STALDER et al., 2016). Em decorrência da reatividade do eixo hipotálamo-hipófise-adrenal (HPA), há oscilação diurna da liberação do cortisol (SMYTH et al., 1997). É conhecido que o perfil adequado de cortisol é definido por um pico de liberação matinal dos primeiros trinta a quarenta e cinco minutos após o despertar. Um decréscimo gradual segue durante o dia até atingir um ponto baixo por volta da meia-noite (PRUESSNER et al., 1997). Essa variação, com curva diária de cortisol, é correlacionada a uma melhor saúde psicofísicossocial (ADAM et al., 2006, ADAM e KUMARI, 2009).

Repetidamente, o cortisol é utilizado como biomarcador que aponta para a desregulação do eixo HPA, se expressando especialmente com sono não reparador e fadiga (BOWER et al., 2005; BUCKLEY e SCHATZBERG, 2005). Essa disfunção favorece condições prejudiciais de saúde, como depressão, recorrência cancerígena e aumento do risco de morte por doença cardiovascular (JUSTER et al., 2010; SEPTON et al., 2013; KUMARI et al., 2011, PHILLIPS et al., 2010).

Os agrotóxicos são capazes de promover alterações no eixo do hormônio cortisol. Um estudo demonstrou que a exposição de peixes Fish de forma aguda e crônica aos agrotóxicos favorece o enfraquecimento do eixo hipotálamo-pituitária-adrenal (HPA), elevando a dificuldade de adaptação a situações de estresse (KOAKOSKI et al. 2014). É de conhecimento que pacientes com câncer de mama que possuem um padrão de secreção de cortisol anormal com níveis aumentados apresentam tumores de progressão avançada (ZEITZER et al., 2016). Ademais, os pesticidas estão associados a potenciais efeitos desreguladores sobre o sistema imunológico (FRIEDRICH, 2013).

Pesquisadores demonstraram que exposição *in vitro* e *in vivo* a herbicidas favorece a imunomodulação sobre a secreção de citocinas como IL-1 $\beta$ , IL-6 e TNF- $\alpha$  (CORSINI et al., 2007). Por conseguinte, os efeitos cumulativos de desreguladores ambientais como os pesticidas poderiam atuar modificando a

secreção de cortisol, com desdobramentos na alteração do sistema imune (THOMPSON et al., 2015). Além disso, a exposição humana aos agrotóxicos atrazina e 2,4D são responsáveis por favorecer o estresse oxidativo sistêmico, o qual se desdobrará em danos no DNA, com efeitos diretos atrelados ao risco de câncer de mama (LERRO et al., 2017; GUNDOGAN et al., 2018). Vale ressaltar, contudo, que essa relação dos agrotóxicos enquanto desreguladores imunoendócrinos e câncer de mama não é plenamente descrita na literatura.

Ademais, a inflamação crônica sistêmica facilita a desregulação de eixos regulatórios como o do cortisol, tornando-o hiperativado (RODRIGUEZ et al., 2015). Este hormônio, possui ação anti-inflamatória, entretanto, quando presente em níveis sistêmicos elevados pode levar ao crescimento e a progressão tumoral (SCHREPF et al., 2013; SHIN et al., 2016).

O mecanismo do aumento do cortisol na circulação sanguínea ainda é discutido, porém existem diversas descrições sobre a capacidade do cortisol influenciar diretamente no crescimento de células cancerígenas por intermédio dos glicocorticóides, os quais inibem a aderência celular a divisão e a capacidade metastática (SHIN et al., 2016).

Portadores de câncer de mama metastático com níveis de cortisol sistêmico aumentados de forma contínua tendem a apresentar mortalidade precoce e parece estar relacionado à imunossupressão gerada pelo cortisol sobre células Natural Killer (SEPHTON et al., 2000). Também, diversos estudos demonstram a participação de fatores extrínsecos ao tumor como fatores ambientais, os quais são tidos como promotores de pior prognóstico e risco de recorrência (GRAY et al., 2017). Inclusive, foi relatado que maiores níveis de agrotóxicos encontrados no plasma e tecido mamário de pacientes com câncer de mama estão correlacionados com a presença de carcinoma ductal invasivo (YANG et al., 2015).

Os agrotóxicos são identificados por sua ação desreguladora imunoendócrina e geradora de ROS (espécie reativa oxigênio), facilitando o desenvolvimento tumoral (FRIEDRICH, 2013). Desse modo, os efeitos cumulativos de desreguladores ambientais como os agrotóxicos podem alterar a secreção de cortisol e acarretar em disfunções do sistema imune (THOMPSON et al., 2015). Ademais, demonstrou-se que a exposição humana aos agrotóxicos atrazina e 2,4D gera estresse oxidativo sistêmico (LERRO et al.; 2017). Este desequilíbrio redox favorece lesões ao DNA o qual está atrelado ao desenvolvimento de câncer de

mama (GUNDOGAN et al., 2018). Salienta-se, todavia, que tal relação dos agrotóxicos como desreguladores imunoendócrinos/redox e câncer de mama ainda não está totalmente elucidada. Dada a associação dos agrotóxicos com o desenvolvimento e desfechos clínicos do câncer de mama ainda ser pouco esclarecida, faz-se necessário elucidar os mecanismos que contribuem para este cenário.

Assim, neste estudo, investigamos esta relação dentro do contexto da desregulação endócrina do eixo de liberação de cortisol plasmático e sua correlação com os desfechos clínicos da doença determinantes de pior prognóstico.

## 5. RESULTADOS

Os dados clinicopatológicos dos pacientes com CM são apresentados na Tabela 1. As variáveis exploradas foram subtipo molecular, tamanho do tumor, grau histológico, metástase linfonodal, idade ao diagnóstico, estado menopausal ao diagnóstico e IMC. Observou-se que pacientes com CM expostos a agrotóxicos apresentaram significativamente mais metástases do que os não expostos ( $p < 0,05$ ).

Tabela 1 – Dados clínico-patológicos dos pacientes com CM incluídos no estudo categorizados de acordo com a exposição a agrotóxicos.

Variável	Grupo	Categoria	%	Valor-P
Receptor de estrogênio	Exposto	Negativo	35.71	0.079
		Positivo	64.29	
	Não exposto	Negativo	18.18	
		Positivo	81.82	
Receptor de progesterona	Exposto	Negativo	48.08	0.755
		Positivo	51.92	
	Não exposto	Negativo	51.61	
		Positivo	48.39	

Ki67 (%)	Exposto	< 14	96.23	0.305
		> 14	3.77	
	Não exposto	< 14	90.91	
		> 14	9.09	
Subtipo Molecular	Exposto	Luminal A	34.69	0.780
		Luminal B	54.08	
		HER2	1.02	
		Triplo negativo	10.21	
	Não exposto	Luminal A	40.32	
		Luminal B	50.00	
		HER2	0.00	
		Triplo negativo	9.68	
Tamanho do tumor	Exposto	< 2	25.89	0.586
		> 2	74.11	
	Não exposto	< 2	29.58	
		> 2	70.42	
Grau histológico	Exposto	Grade 1	32.71	0.369
		Grade 2	46.73	
		Grade 3	20.56	
	Não exposto	Level 1	30.99	
		Level 2	39.44	
		Level 3	29.58	
Metástase linfonodal	Exposto	Não	51.85	0.003*
		Sim	48.15	
	Não exposto	Não	73.08	
		Sim	26.92	
Idade no	Exposto	≤ 50	45.70	0.650

diagnóstico		> 50	54.30	
		≤ 50	48.57	
	Não exposto	> 50	51.42	
<hr/>				
Estado menopausal	Exposto	Sim	51.16	0.568
		Não	48.84	
	Não exposto	Sim	46.15	
		Não	53.85	
<hr/>				
IMC	Exposto	Obeso	39.08	0.746
		Eutrófico	60.92	
	Não exposto	Obeso	41.82	
		Eutrófico	58.18	

A Figura 1 mostra os níveis de cortisol em amostras de plasma de pacientes com CM expostas e não expostas para pesticidas, para variáveis agressividade, tamanho do tumor, grau histológico e metástase.

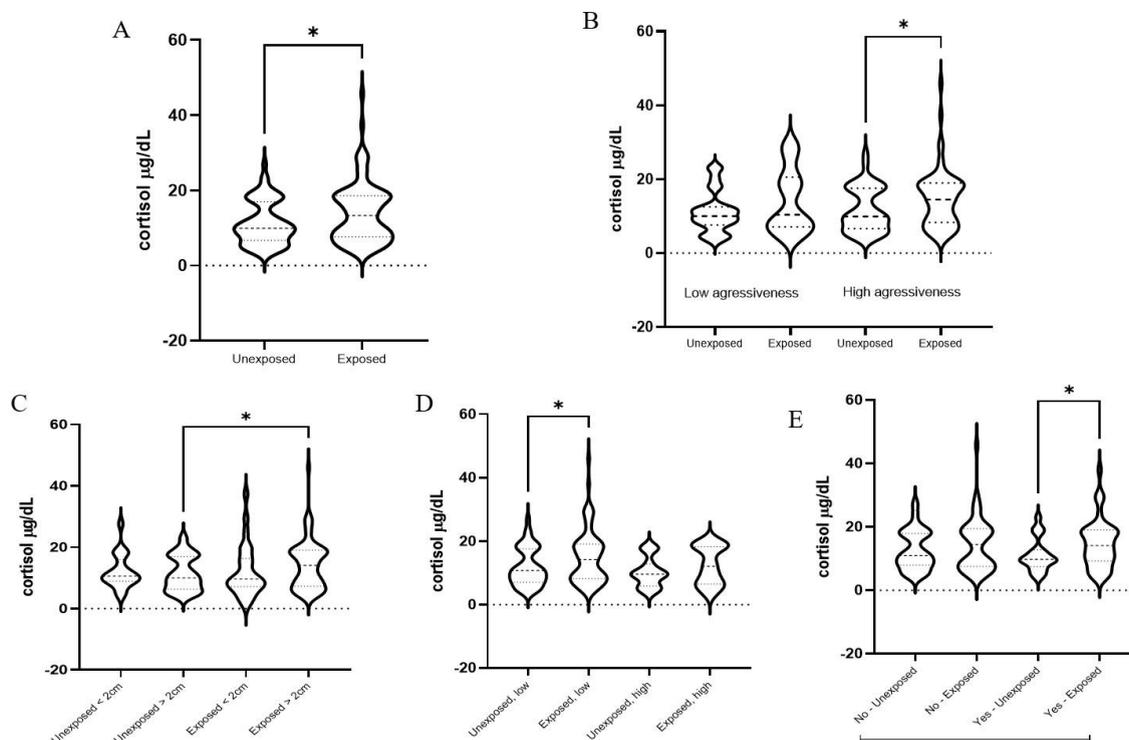


Figura 1 - Níveis de cortisol em amostras de plasma de pacientes portadoras de CM expostas ou não a pesticidas e categorizados de acordo com suas características clinicopatológicas. A) níveis circulantes gerais. B) níveis de cortisol de acordo com a agressividade da doença (baixo = tumores luminais; alto = câncer de mama triplo negativo). C) níveis de cortisol de acordo com o tamanho do tumor (corte de 2cm). D) níveis de cortisol segundo o grau do tumor (baixo = grau 1 e 2; alto = grau 3). E) níveis de cortisol de acordo com a presença ou ausência de metástase.

Como mostrado em 2A, houve um aumento nos níveis de cortisol plasmático em mulheres com diagnóstico de CM e expostas a agrotóxicos ( $45,7 \mu\text{g/dL} \pm 0,8 \mu\text{g/dL}$ ), em comparação com mulheres com diagnóstico de CM e que não foram expostas ( $27,6 \mu\text{g/dL} \pm 0,9 \mu\text{g/dL}$   $p = 0,0085$ ). Além disso, houve um aumento significativo nos níveis de cortisol de pacientes expostos ao CM com tumores de alta agressividade quando comparados ao grupo não exposto  $p = 0,0093$ . Assim, mulheres com CM, expostas a agrotóxicos e de alto risco apresentaram valores entre  $45,7 \mu\text{g/dL} \pm 0,8 \mu\text{g/dL}$ ; mulheres com CM, expostas, mas com baixo risco variaram de  $19,6 \mu\text{g/dL} \pm 5,21 \mu\text{g/dL}$ . Já nas mulheres com CM, de alto risco, mas não expostas, os níveis ficaram entre  $27,6 \mu\text{g/dL} \pm 0,9 \mu\text{g/dL}$ , enquanto nas mulheres com CM, não expostas e de baixo grau, os valores variaram entre  $11,1 \mu\text{g/dL} \pm 9 \mu\text{g/dL}$ .

Pacientes com CM expostos a agrotóxicos e com tumores maiores que 2 cm apresentaram níveis de cortisol ligeiramente mais elevados do que aqueles não expostos ( $45,7 \mu\text{g/dL} \pm 0,8 \mu\text{g/dL}$ ). Para os pacientes com CM não expostos a agrotóxicos, os níveis de cortisol foram menores ( $26,9 \mu\text{g/dL} \pm 0,9 \mu\text{g/dL}$ )  $p = 0,0087$ . Quanto ao grau do tumor (Figura 2D), níveis mais elevados de cortisol plasmático foram detectados em pacientes expostos com tumores de baixo grau e alto grau (grau 3). Os níveis de cortisol sistêmico em mulheres com CM expostas a pesticidas de baixo grau flutuaram entre  $29,5 \mu\text{g/dL} \pm 0,8 \mu\text{g/dL}$ , já o cortisol em mulheres com

CM, expostas e de alto grau estiveram entre  $45,7 \mu /dL \pm 0,85 \mu /dL$ . Os níveis de cortisol sistêmico em mulheres com CM, mas não expostas e com baixo grau permaneceram entre  $23,1 \mu /dL \pm 3,27 \mu /dL$ , e naquelas não expostas e com alto grau  $27,6 \mu /dL \pm 0,9 \mu /dL$ .

Além disso, houve um aumento nos níveis de cortisol plasmático no grupo de pacientes com CM expostos com metástases ( $37,3 \mu g /dL \pm 0,8 \mu g /dL$ ) quando comparados a pacientes com CM metastático não expostos a pesticidas ( $23,1 \mu g /dL \pm 0,9 \mu g /dl$ ).

Tabela 2 - Níveis de cortisol segundo estratificação de risco de óbito e recidiva em pacientes com CM expostos ou não a agrotóxicos.

<b>Estratificação de risco</b>	<b>Não exposto</b>	<b>Exposto</b>	<b>valor-p</b>
Baixo risco	$12,01 \pm 0,95 \mu g/dL$	$12,57 \pm 1,53 \mu g/dL$	0,4505
Risco Intermediário	$12,67 \pm 1,05 \mu g/dL$	$13,17 \pm 1,17 \mu g/dL$	0,7594
Alto risco	$10,72 \pm 1,03 \mu g/dL$	$15,55 \pm 1,25 \mu g/dL$	0,0092*

\*  $p < 0,05$

Os pacientes estratificados como de baixo risco e não expostos apresentaram níveis de cortisol de  $12,01 \mu g/dL \pm 0,95 \mu g/dL$ , enquanto os de baixo risco e expostos apresentaram níveis de  $12,57 \mu g/dL \pm 1,53 \mu g/dL$  ( $p = 0,4505$ ). Para os estratificados como de risco intermediário e não expostos, os níveis de cortisol foram de  $12,67 \mu g/dL \pm 1,05 \mu g/dL$ , enquanto os de risco intermediário e expostos apresentaram  $13,17 \mu g/dL \pm 1,17 \mu g/dL$  ( $p = 0,7594$ ). Por fim, aqueles estratificados como de alto risco e não expostos a níveis de cortisol foram de  $10,72 \mu g/dL \pm 1,03 \mu g/dL$ , enquanto os de alto risco e expostos tiveram  $15,55 \mu g/dL \pm 1,25 \mu g/dL$  ( $p = 0,0092$ ).

A Tabela 3 mostra os níveis de cortisol de acordo com a idade ao diagnóstico e o IMC em pacientes com CM expostos ou não a agrotóxicos ocupacionalmente.

Tabela 3 - Níveis de cortisol segundo idade ao diagnóstico e IMC em pacientes com CM expostos ou não a agrotóxicos.

<b>Parâmetro</b>	<b>Não exposto</b>	<b>Exposto</b>	<b>valor-p</b>
Idade < 50 anos	12,51±0,83 µg/Dl	13,46±1,21 µg/dL	0,8442
Idade ≥ 50 anos	11,79±0,82 µg/dL	13,89±0,96 µg/dL	0,2994
IMC eutrófico	12,49±0,87 µg/dL	13,32±1,21 µg/dL	0,8887
IMC obeso	11,89±0,80 µg/dL	14,01±0,99 µg/dL	0,3833

Pacientes com menos de 50 anos e não expostos apresentaram níveis plasmáticos de cortisol de 12,51 µg/dL ±0,83 µg/dL, enquanto os menores de 50 anos e expostos apresentaram 13,46 µg/dL ±1,21 µg/dL (p = 0,8442). Para aqueles com 50 anos ou mais e não expostos, os níveis de cortisol foram de 11,79 µg/dL ±0,82 µg/dL , enquanto aqueles com 50 anos ou mais e expostos foram de 13,89 µg/dL ± 0,96 µg /dL (p = 0,2994). Para os classificados como eutróficos e não expostos, os níveis de cortisol foram de 12,49 µg/dL ±0,87 µg/dL, enquanto os eutróficos e expostos apresentaram 13,32 µg/dL ±1,21 µg/dL (p = 0,8887). Por fim, para os classificados como obesos e não expostos, os níveis de cortisol foram de 11,89 µg/dL ± 0,80 µg/dL , enquanto os obesos e expostos foram 14,01 µg/dL ± 0,99 µg/dL (p = 0,3833). Não foram observadas diferenças significativas entre os grupos comparados .

## 6. DISCUSSÃO

O presente estudo demonstra a desregulação dos níveis de cortisol sistêmico em mulheres com CM expostas a agrotóxicos e sua associação com parâmetros de mau prognóstico. A literatura é escassa em relação aos níveis de cortisol em pacientes com CM mas sugere-se que tais alterações nos níveis de cortisol se relacionam com mortalidade precoce e mau prognóstico (CSERNI, G. et al, 2018; RAKHA, E.A.; GREEN A.R, 2017; TJ MARTIN, MM WHALEN, 2017; RASMUSON T, et al, 2011). Até onde sabemos, este é o primeiro estudo relatando a relação entre exposição a agrotóxicos e desregulação do cortisol em pacientes com CM.

Descobrimos que pacientes com CM expostos a agrotóxicos e com metástase apresentaram níveis de cortisol mais elevados do que pacientes com CM com metástase e não expostos. A esse respeito, vale lembrar que a produção insuficiente de células T antitumorais nos linfonodos, associada à supressão imunológica em tumores, pode prevenir a erradicação de células CM no sítio neoplásico primário.

Assim, as células CM com propriedades metastáticas invadem os linfonodos favorecendo o crescimento metastático das células CM. Sugere-se que essa supressão imunológica, entre outros fatores, possa ser influenciada pelo aumento dos níveis de cortisol sistêmico em pacientes expostos a agrotóxicos, o que parece contribuir para o CM metastático e pior evolução clínica (PAN, D.; KOCHERGINSKY, M.; CONZEN, S.D, 2011).

No presente estudo, descobrimos que pacientes com CM expostos a agrotóxicos apresentaram níveis de cortisol significativamente mais elevados do

que aqueles não expostos. A metástase é o parâmetro clínico associado tanto à progressão do câncer quanto à sobrevida do paciente (PARK, J. et al, 2014). A inflamação sistêmica crônica induz alterações em eixos regulatórios como o cortisol, tornando-o hiperativado (SENER, D, 2007). O cortisol tem ação anti-inflamatória, porém em níveis sistêmicos elevados pode promover crescimento e progressão tumoral (BAREL, et al, 2019; ZEITZER, J.M. et al. 2016).

Mulheres com CM metastático e concentrações diurnas de cortisol mais altas têm funções imunológicas suprimidas, o que contribui para a disseminação do câncer para os gânglios linfáticos (KABAT, G.C. et al; 2017). Além disso, demonstramos anteriormente que a exposição ocupacional de mulheres com CM a agrotóxicos leva ao comprometimento imunológico, no qual moléculas descritas como promotoras de metástase, como o TNF- $\alpha$ , são desreguladas pela exposição a pesticidas no CM (ROCHA, MJ, CRUZEIRO, C. AND ROCHA, E, 2013; KOAKOSKI, G. et al, 2014; MONTAZERI, A. et al ,2008).

Portanto, a hipótese de que a desregulação do cortisol e da resposta imune por pesticidas afeta a metástase é plausível e pode ter algumas implicações na disseminação do CM. Considerando que o prognóstico no CM depende principalmente de seu subtipo molecular, este trabalho também demonstrou níveis elevados de cortisol sistêmico em pacientes expostos a agrotóxicos e com tumores agressivos (ALLOTT, E.H.; HURSTING, S., 2013).

Vale ressaltar que a classificação do tumor é baseada no grau de expressão dos receptores de membrana, dos genes da proliferação, sendo essa categorização molecular fundamental para a escolha do tratamento e prognóstico individual (UNLU, O. et al, 2017). Em termos de agressividade, temos o subtipo HER2 com superexpressão do gene HER2 e genes de proliferação e o subtipo Triplo Negativo,

que não apresenta expressão de receptores de estrogênio e nem superexpressão do gene HER2. Ambos os subtipos são tumores classificados como muito agressivos e de pior prognóstico quando comparados aos outros subtipos (Luminal A e Luminal B). Os mecanismos pelos quais os agrotóxicos estão envolvidos na fisiopatologia do câncer abrangem essencialmente o dano ao DNA e a modificação da expressão gênica relacionada à proliferação celular (KOAKOSKI, G. et al. 2014). tanto pela associação entre exposição a agrotóxicos e maior risco de desenvolver câncer de mama, quanto por seu papel no desenvolvimento de tumores mais agressivos e de pior prognóstico (CHUI, M.H, 2013).

Há relatos de níveis aumentados de pesticidas encontrados no plasma e tecido mamário de pacientes com câncer de mama diagnosticados com carcinoma ductal invasivo (ZEITZER, JM, 2016). Além disso, os agrotóxicos também atuam como desreguladores imunoendócrinos, gerando espécies reativas de oxigênio (ROS), favorecendo o desenvolvimento de tumores. Há evidências de que os agrotóxicos promovem alterações no eixo do hormônio cortisol, tanto de forma aguda quanto crônica, alterando o eixo HPA, com maior dificuldade de adaptação a situações estressoras (HANNA, M. et al. 2017).

Pacientes com câncer de mama e com padrão de secreção de cortisol com níveis aumentados apresentam tumores com progressão mais avançada (MONTAZERI, A. et al, 2008). Nossos resultados também apontam para uma associação entre a ocorrência de tumores de baixo grau e aumento dos níveis de cortisol em pacientes com CM expostos a agrotóxicos.

Temos também para os tumores a estratificação de risco de morte e recidiva sendo utilizada para definir estratégias terapêuticas, sendo divididos em baixo, intermediário ou alto risco. A esse respeito, um estudo brasileiro avaliou se há

diferenças entre o perfil de risco de morte por recaída entre pacientes ocupacionalmente expostos e não expostos a agrotóxicos, demonstrando que há semelhança entre o grupo intermediário exposto a pacientes com perfil de alto risco para recaída e morte. quando comparadas a mulheres com câncer de mama e não expostas a agrotóxicos (ZEITZER, JM et al, 2016).

No contexto, a exposição a pesticidas correlacionou-se com risco aumentado de morte e recorrência de CM em nosso estudo. O risco de morte também está ligado à presença de metástases linfonodais e correlacionado com níveis elevados de cortisol na presença de obesidade, por meio da promoção de desregulação celular e carcinogênese (ALLOTT, E.H.; HURSTING, S.D, 2005, HANNA, M. et al, 2017).

Além disso, também há alterações no aumento dos níveis de cortisol entre mulheres obesas e idosas. Sabe-se que o tecido adiposo presente nas mamas com reposição de gordura é um fator de risco independente para CM, sendo a obesidade um fator de risco isolado preponderante (ALLOTT, E.H.; HURSTING, S.D, 2005). Nesse sentido, mulheres idosas com mamas densas têm essa condição como fator de risco independente para o desenvolvimento de câncer (MONTAZERI, A. et al, 2008). Sugere-se que a combinação de CM, gordura corporal e alto cortisol circulante possa favorecer tumores mais agressivos nessas mulheres, com possibilidade de desenvolvimento de invasão tumoral e metástases (FENG, Y. et al.,2018).

## 7. CONCLUSÃO

Evidencia-se, portanto, que mulheres portadoras de CM e expostas ao agrotóxicos apresentaram níveis de cortisol mais elevados em relação as não expostas. Ademais, níveis mais elevados de cortisol foram detectados em mulheres com CM portadoras de doença mais agressiva (CB triplo-negativo e expostas aos pesticidas, assim como naquelas com tumores acima de 2 cm, com metástases linfonodais e sob alto risco de recorrência da doença e morte. Esses achados sustentam que a exposição ocupacional crônica a pesticidas desregulava significativamente os níveis circulantes de cortisol e pode afetar o prognóstico da doença em pacientes com CM.

Esses resultados sugerem que a exposição a agrotóxicos parece atuar como um desregulador endócrino no eixo do cortisol, alterando seus níveis sistêmicos, principalmente em pacientes com idade avançada, obesidade e com subtipo molecular mais agressivo, influenciando assim uma doença de pior prognóstico. No entanto, dada a escassez de literatura atual sobre a associação entre fatores de risco conhecidos para o CM e o impacto da exposição a agrotóxicos, suas consequências e possíveis alterações no eixo do cortisol, faz-se necessário ampliar a amostra estudada para dados ainda mais concretos.

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

AKRAM, M. *et al.* Awareness and current knowledge of breast câncer. **Biological Research**, v. 50, n. 33, 2017.doi: 10.1186/s40659-017-0140-9.

ALLEVA, R. *et al.* Mechanism underlying the effect of long-term exposure to low dose of pesticides on DNA integrity. **Environmental Toxicology**, v. 33, p.476– 487, 2018.

ALLOTT, E.H.; HURSTING, S.D. Obesity and cancer: mechanistic insights from transdisciplinary studies. **Endocr Relat Cancer**. v. 22, n. 6, p. 365-386, 2015.

ARREBOLA, J.P. *et al.* Risk of female breast cancer and serum concentrations of organochlorine pesticides and polychlorinated biphenyls: A case–control study in Tunisia. **Science of the Total Environment**, v. 520, n. 1, p. 106-113, 2015.

ATOUM, M. F.; ALZOUGHLOOL, F.; AL-HOURANI, H. Linkage Between Obesity Leptin and Breast Cancer. **Breast Cancer** (Auckl), Auckland, v. 14, e1178223419898458, Jan. 2020.

BRUGGEN, A. H. C; HE, M. M.; SHIN, K.; MAI, V.; JEONG, K. C.; FINCKH, M. R.; MORRIS, J. G. Jr. Environmental and health effects of the herbicide glyphosate. **Science of the Total Environment**, 2018.

CALAF, G.M.; ECHIBURU-CHAU, C.; ROY, D. Organophosphorous pesticides and estrogen induce transformation of breast cells affecting p53 and c-Ha-ras genes. **International Journal Of Oncology**, v.35, p.1061-1068, 2009.

CHUI, M.H. Insights into cancer metastasis from a clinicopathologic perspective: EpithelialMesenchymal Transition is not a necessary step. **International Journal of Cancer**,. 132, p.1487–1495, 2013.

CSERNI, G. *et al.* The new TNM-based staging of breast cancer. **Virchows Archiv**, v. 472, p.697–703, 2018.

DAMALAS, C. A; ELEFTHEROHORINOS, I. G. Pesticide Exposure, Safety Issues, and Risk Assessment Indicators. **International Journal of Environmental Research and Public Health**, v. 8, 2011.

E. BAREL, *et al.* Gonadal hormones modulate the HPA-axis and the SNS in response to psychosocial stress, **J. Neurosci. Res.** 96 (2018) 1388–1397. doi:10.1002/jnr.24259.

FAO – FOOD AND AGRICULTURE ORGANIZATION OF THE UNITED

NATIONS. **Pesticides Use**. Disponível em: <http://www.fao.org/faostat/en/#data>. Acesso em: 28/10/2022.

FENG, Y. *et al.* Breast cancer development and progression: Risk factors, cancer stem cells, signaling pathways, genomics, and molecular pathogenesis. **Genes & Diseases**, v.5, p. 77- 106, 2018.

FENG, Y. *et al.* Breast cancer development and progression: Risk factors, cancer stem cells, signaling pathways, genomics, and molecular pathogenesis. **Genes & Diseases**, v.5, p. 77-106, 2018.

GABOARDI, S.C.; CANDIOTTO, L.Z.P.; RAMOS, L.M. An outline of the use of agrochemicals in southwestern Paraná. **Rev. NERA**, v. 22, n. 46, p. 13-40, 2019.

HE L, HE T, FARRAR S, *et al.* Antioxidants Maintain Cellular Redox Homeostasis by Elimination of Reactive Oxygen Species. **Cell Physiol Biochem.** 2017;44(2):532-553. doi: 10.1159/000485089. Epub 2017 Nov 17.

IARC - International Agency For Research On Cancer. **Cancer today**. Lyon: WHO, 2020. Disponível em: <https://gco.iarc.fr/today/home>. Acesso em: 22 set 2022. Base de dados.

IARC - INTERNATIONAL AGENCY FOR RESEARCH ON CANCER. Monographs on the evaluation of carcinogenic risks to humans. Some organophosphate insecticides and herbicides, v. 112, 2017.

INCA - Instituto Nacional De Câncer José Alencar Gomes Da Silva. Estimativa 2020: Incidência do Câncer no Brasil. Rio de Janeiro: INCA, 2019. Disponível em: <https://www.inca.gov.br/sites/ufu.sti.inca.local/files//media/document//...> Acesso em: 05 de outubro de 2022. Base de dados.

INCA - Instituto Nacional De Câncer José Alencar Gomes Da Silva. Atlas da mortalidade. Rio de Janeiro: INCA, 2022. Disponível em: <https://www.inca.gov.br/app/mortalidade>. Acesso em: 05 out 2022. Base de dados.

K. FRIEDRICH, Desafios para a avaliação toxicológica de agrotóxicos no Brasil: desregulação endócrina e imunotoxicidade, **Vigilância Sanitária Em Debate**. 1 (2013) 2–15. doi:10.3395/vd.v1i2.30

KABAT, G.C. *et al.* Metabolic Obesity Phenotypes and Risk of Breast Cancer in Postmenopausal Women. **Cancer Epidemiology, Biomarkers & Prevention**, v. 22, 2017.

KAWASSAKI BCA (2019) Exposição aos agrotóxicos e níveis plasmáticos de cortisol, citocinas e perfil redox em pacientes com câncer de mama. Universidade Estadual de Londrina.

KIM K-H, KABIR E, JAHAN SA (2017) Exposure to pesticides and the associated human health effects. **Sci Total Environ** 575:525–535. <https://doi.org/10.1016/j.scitotenv.2016.09.009>.

KOAKOSKI, G. *et al.* Agrichemicals chronically inhibit the cortisol response to stress in fish. **Chemosphere** v. 112, p. 85–91, 2014.

ZHANG, L.; RANA, I.; SHAFFER, R. M.; TAIOLI, E.; SHEPPARD, E. Exposure to Glyphosate-Based Herbicides and Risk for Non-Hodgkin Lymphoma: A Meta-Analysis and Supporting Evidence. **Mutation Research**. Disponível LERRO, C.C. *et al.* Organophosphate insecticide use and cancer incidence among spouses of pesticide applicators in the Agricultural Health Study. **Occup Environ Med.**, v. 72, n. 10, p. 736–744, 2015

MONTAZERI, A. *et al.* Weight, height, body mass index and risk of breast cancer in postmenopausal women: a case-control study. **BMC Cancer**, v. 8, n. 278, 2008.

PAN, D.; KOCHERGINSKY, M.; CONZEN, S.D. Activation of the Glucocorticoid Receptor Is Associated with Poor Prognosis in Estrogen Receptor-Negative Breast Cancer. **Cancer Res.**, v. 71, n. 20, p. 6360–70, 2011.

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

PARK J. *et al.* Obesity and cancer - mechanisms underlying tumor progression and recurrence. **Nat Rev Endocrinol**. V.10, p. 455–65, 2014. doi:10.1038/nrendo.2014.94.Obesity

W. A. Os riscos, agravos e vigilância em saúde no espaço de desenvolvimento do agronegócio no Mato Grosso. (Tese). **Escola Nacional de Saúde Pública Sergio Arouca**, Rio de Janeiro: s.n, 2007.

PIZZATTI, L., KAWASSAKI, A. C. B.; FADEL, B.; *et al.* Toxicoproteomics Disclose Pesticides as Downregulators of TNF- $\alpha$ , IL-1 $\beta$  and Estrogen Receptor Pathways in Breast Cancer Women Chronically Exposed. **Front. Oncol**. 10:1698., 2020.

RAKHA, E.A.; GREEN A.R. Molecular classification of breast cancer: what the pathologist needs to know. **Pathology**, v. 49, n. 2, p.111–119, 2017.

RASMUSON T, *et al.* Increased Serum Cortisol Levels are Associated with High Tumor Grade in Patients with Renal Cell Carcinoma. **Acta Oncol (Madr)** v. 40, p. 83–7, 2011. doi:10.1080/028418601750071118.

RECH, D. Perfil do câncer de mama em mulheres do Sudoeste do Paraná: identificação de possíveis fatores de risco regionais e correlação clínico- patológica. Dissertação (Mestrado em Ciências Aplicadas à Saúde). Universidade Estadual do Oeste do Paraná. Francisco Beltrão, 2018.

SENER, D, *et al.* Lipid peroxidation and total antioxidant status in patients with breast cancer, **Cell Biochem. Function**. V.25, p.377–382, 2007. doi:10.1002/cbf.1308.

Sun YS, Zhao Z, Yang ZN, *et al.* Risk Factors and Preventions of Breast Cancer.

**Int J Biol Sci.** 2017 Nov 1;13(11):1387-1397. doi: 10.7150/ijbs.21635.

TJ MARTIN, MM WHALEN, Exposures to the environmental toxicants pentachlorophenol (PCP) and dichlorodiphenyltrichloroethane (DDT) modify secretion of interleukin 1-beta (IL-1 $\beta$ ) from human immune cells, **Arch. Toxicol.** V. 91, p. 1795–1808, 2017. Doi:10.1007/s00204-016-1829-1.44.

UNLU, O. *et al.* Risk factors and histopathological features of breast câncer among women with different menopausal status and age at diagnosis. **JBUON**, v. 22, n. 1, p. 184-191, 2017.

ZEITZER, JM *et al.* Aberrant nocturnal cortisol and disease progression in women with breast cancer. **Breast Cancer Res Treat.** v. 158, no. 1, p. 43-50, 2016.

## **ANEXOS**

### **Anexo I**

#### **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 exposição ocupacional a agrotóxicos.

Pesquisador: CAROLINA PANIS Área Temática: Versão: 1 CAAE: 35524814.4.0000.0107 Instituição Proponente: UNIVERSIDADE ESTADUAL DO OESTE DO PARANA

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 810.501 Data da Relatoria: 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 a 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 a 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. 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. CASCAVEL, 29 de setembro de 2014. Assinado por: João Fernando Christofolletti (Coordenador).

Endereço: UNIVERSITARIA Bairro: UNIVERSITARIO CEP: 85.819-110

UF:PR Município: CASCAVEL

Telefone: (45)3220-3272

E-mail: [cep.prppg@unioeste.br](mailto:cep.prppg@unioeste.br)

**Anexo II**  
**QUESTIONÁRIO PARA IDENTIFICAÇÃO DE EXPOSIÇÃO AOS**  
**AGROTÓXICOS**

**IDENTIFICAÇÃO DO PACIENTE**  
**PATIENT IDENTIFICATION**

NOME NAME	Data de nascimento __/__/____ Date of birth __/__/____	Sexo: ( ) F ( ) M Sex: ( ) F ( ) M
ENDEREÇO ADDRESS		
MUNICÍPIO MUNICIPALITY	TELEFONE (____) PHONE	

**IDENTIFICAÇÃO DAS PESSOAS QUE VIVEM JUNTAS**  
**IDENTIFICATION OF PEOPLE LIVING TOGETHER**

PACIENTE PATIENT	IDADE AGE	OCUPAÇÃO JOB																																				
	<table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <tr><td>1</td><td>0-10</td><td>7</td><td>61-70</td></tr> <tr><td>2</td><td>11-20</td><td>8</td><td>+ 70</td></tr> <tr><td>3</td><td>21-30</td><td></td><td></td></tr> <tr><td>4</td><td>31-40</td><td></td><td></td></tr> <tr><td>5</td><td>41-50</td><td></td><td></td></tr> <tr><td>6</td><td>51-60</td><td></td><td></td></tr> </table>	1	0-10	7	61-70	2	11-20	8	+ 70	3	21-30			4	31-40			5	41-50			6	51-60			<table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <tr><td>1</td><td>Trabalhador rural Rural Worker</td></tr> <tr><td>2</td><td>Trabalhador urbano Urban Worker</td></tr> <tr><td>3</td><td>Estudante Student</td></tr> <tr><td>4</td><td>Do lar Housewife</td></tr> <tr><td>5</td><td>Trabalhador rural aposentado Retired rural worker</td></tr> <tr><td>6</td><td>Trabalhador urbano aposentado Retired urban worker</td></tr> </table>	1	Trabalhador rural Rural Worker	2	Trabalhador urbano Urban Worker	3	Estudante Student	4	Do lar Housewife	5	Trabalhador rural aposentado Retired rural worker	6	Trabalhador urbano aposentado Retired urban worker
1	0-10	7	61-70																																			
2	11-20	8	+ 70																																			
3	21-30																																					
4	31-40																																					
5	41-50																																					
6	51-60																																					
1	Trabalhador rural Rural Worker																																					
2	Trabalhador urbano Urban Worker																																					
3	Estudante Student																																					
4	Do lar Housewife																																					
5	Trabalhador rural aposentado Retired rural worker																																					
6	Trabalhador urbano aposentado Retired urban worker																																					
FAMILIAR 1 (Nome e parentesco) FAMILIAR 1 (Name and relative type)	<table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <tr><td>1</td><td>0-10</td><td>7</td><td>61-70</td></tr> <tr><td>2</td><td>11-20</td><td>8</td><td>+ 70</td></tr> <tr><td>3</td><td>21-30</td><td></td><td></td></tr> <tr><td>4</td><td>31-40</td><td></td><td></td></tr> <tr><td>5</td><td>41-50</td><td></td><td></td></tr> <tr><td>6</td><td>51-60</td><td></td><td></td></tr> </table>	1	0-10	7	61-70	2	11-20	8	+ 70	3	21-30			4	31-40			5	41-50			6	51-60			<table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <tr><td>1</td><td>Trabalhador rural Rural Worker</td></tr> <tr><td>2</td><td>Trabalhador urbano Urban Worker</td></tr> <tr><td>3</td><td>Estudante Student</td></tr> <tr><td>4</td><td>Do lar Housewife</td></tr> <tr><td>5</td><td>Trabalhador rural aposentado Retired rural worker</td></tr> <tr><td>6</td><td>Trabalhador urbano aposentado Retired urban worker</td></tr> </table>	1	Trabalhador rural Rural Worker	2	Trabalhador urbano Urban Worker	3	Estudante Student	4	Do lar Housewife	5	Trabalhador rural aposentado Retired rural worker	6	Trabalhador urbano aposentado Retired urban worker
1	0-10	7	61-70																																			
2	11-20	8	+ 70																																			
3	21-30																																					
4	31-40																																					
5	41-50																																					
6	51-60																																					
1	Trabalhador rural Rural Worker																																					
2	Trabalhador urbano Urban Worker																																					
3	Estudante Student																																					
4	Do lar Housewife																																					
5	Trabalhador rural aposentado Retired rural worker																																					
6	Trabalhador urbano aposentado Retired urban worker																																					
FAMILIAR 2 (Nome e parentesco) FAMILIAR 2 (Name and relative type)	<table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <tr><td>1</td><td>0-10</td><td>7</td><td>61-70</td></tr> <tr><td>2</td><td>11-20</td><td>8</td><td>+ 70</td></tr> <tr><td>3</td><td>21-30</td><td></td><td></td></tr> <tr><td>4</td><td>31-40</td><td></td><td></td></tr> <tr><td>5</td><td>41-50</td><td></td><td></td></tr> <tr><td>6</td><td>51-60</td><td></td><td></td></tr> </table>	1	0-10	7	61-70	2	11-20	8	+ 70	3	21-30			4	31-40			5	41-50			6	51-60			<table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <tr><td>1</td><td>Trabalhador rural Rural Worker</td></tr> <tr><td>2</td><td>Trabalhador urbano Urban Worker</td></tr> <tr><td>3</td><td>Estudante Student</td></tr> <tr><td>4</td><td>Do lar Housewife</td></tr> <tr><td>5</td><td>Trabalhador rural aposentado Retired rural worker</td></tr> <tr><td>6</td><td>Trabalhador urbano aposentado Retired urban worker</td></tr> </table>	1	Trabalhador rural Rural Worker	2	Trabalhador urbano Urban Worker	3	Estudante Student	4	Do lar Housewife	5	Trabalhador rural aposentado Retired rural worker	6	Trabalhador urbano aposentado Retired urban worker
1	0-10	7	61-70																																			
2	11-20	8	+ 70																																			
3	21-30																																					
4	31-40																																					
5	41-50																																					
6	51-60																																					
1	Trabalhador rural Rural Worker																																					
2	Trabalhador urbano Urban Worker																																					
3	Estudante Student																																					
4	Do lar Housewife																																					
5	Trabalhador rural aposentado Retired rural worker																																					
6	Trabalhador urbano aposentado Retired urban worker																																					
FAMILIAR 3 (Nome e parentesco) FAMILIAR 3 (Name and relative type)	<table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <tr><td>1</td><td>0-10</td><td>7</td><td>61-70</td></tr> <tr><td>2</td><td>11-20</td><td>8</td><td>+ 70</td></tr> <tr><td>3</td><td>21-30</td><td></td><td></td></tr> <tr><td>4</td><td>31-40</td><td></td><td></td></tr> <tr><td>5</td><td>41-50</td><td></td><td></td></tr> </table>	1	0-10	7	61-70	2	11-20	8	+ 70	3	21-30			4	31-40			5	41-50			<table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <tr><td>1</td><td>Trabalhador rural Rural Worker</td></tr> <tr><td>2</td><td>Trabalhador urbano Urban Worker</td></tr> <tr><td>3</td><td>Estudante Student</td></tr> </table>	1	Trabalhador rural Rural Worker	2	Trabalhador urbano Urban Worker	3	Estudante Student										
1	0-10	7	61-70																																			
2	11-20	8	+ 70																																			
3	21-30																																					
4	31-40																																					
5	41-50																																					
1	Trabalhador rural Rural Worker																																					
2	Trabalhador urbano Urban Worker																																					
3	Estudante Student																																					

	6		51-60			4		Do lar Housewife	
						5		Trabalhador rural aposentado Retired rural worker	
						6		Trabalhador urbano aposentado Retired urban worker	
FAMILIAR 4 (Nome e parentesco) FAMILIAR 4 (Name and relative type)	IDADE AGE					OCUPAÇÃO JOB			
	1		0-10	7		61-70	1	Trabalhador rural Rural Worker	
	2		11-20	8		+ 70	2	Trabalhador urbano Urban Worker	
	3		21-30				3	Estudante Student	
	4		31-40				4	Do lar Housewife	
	5		41-50				5	Trabalhador rural aposentado Retired rural worker	
	6		51-60				6	Trabalhador urbano aposentado Retired urban worker	
FAMILIAR 5 (Nome e parentesco) FAMILIAR 5 (Name and relative type)	IDADE AGE					OCUPAÇÃO JOB			
	1		0-10	7		61-70	1	Trabalhador rural Rural Worker	
	2		11-20	8		+ 70	2	Trabalhador urbano Urban Worker	
	3		21-30				3	Estudante Student	
	4		31-40				4	Do lar Housewife	
	5		41-50				5	Trabalhador rural aposentado Retired rural worker	
	6		51-60				6	Trabalhador urbano aposentado Retired urban worker	

**1. Em que município você mora?**

**Which municipality do you live?**

1	Ampére	12	Manfrinópolis	23	Salto do Lontra
2	Barracão	13	Marmeleiro	24	Santa Izabel do Oeste
3	Bela Vista da Caroba	14	Nova Esperança do sudoeste	25	Santo Antônio do Sudoeste
4	Boa Esperança do Iguaçu	15	Nova Prata Do Iguaçu	26	São Jorge D'oeste
5	Bom Jesus do Sul	16	Pérola D'oeste	27	Verê
6	Capanema	17	Pinhal de São Bento	28	Outro do Paraná Another municipality of Paraná
7	Cruzeiro do Iguaçu	18	Planalto	29	Rio Grande de Sul
8	Dois Vizinhos	19	Pranchita	30	Santa Catarina
9	Éneas Marques	20	Realeza	31	Outro estado do Brasil Another state of Brazil
10	Flor da Serra Do Sul	21	Renascença		
11	Francisco Beltrão	22	Salgado Filho		

**2. Onde mora?**

**Where you live?**

1		Cidade	2		Rural/ interior
1		City	2		Rural

**3. Há quantos anos mora nesse local?**

**How many years do you live in this place?**

1	1-5	5	21-25	9	41-45
2	6-10	6	26-30	10	46-50
3	11-15	7	31-35	11	+ de 51
4	16-20	8	36-40		

4. Tem vaca leiteira?

Do you have dairy cow?

1	Não	2	Sim
1	No	2	Yes

5. Produtos que a família planta com agrotóxicos

Which products your family plants with pesticides

1	Soja/Milho	5	Fumo	9	Hortaliças
1	Soybean/Corn	5	Tobacco	9	Vegetables
2	Soja/Trigo	6	Pastagem	10	Outros
2	Soybean/Wheat	6	Pasture	10	Others
3	Milho/pastagem	7	Feijão	11	Frutas e Hortaliças
3	Corn/Pasture	7	Beans	11	Fruits and Vegetables
4	Milho/trigo	8	Frutas	12	Não se aplica
4	Corn/Wheat	8	Fruits	12	Does not apply it

6. Produtos que planta e consome com agrotóxicos

Which products do you plant and consume with pesticides

1	Milho	5	Fumo
1	Corn	5	Tobacco
2	Feijão	6	Outros
2	Bean	6	Others
3	Frutas	7	Frutas e Hortaliças
3	Fruits	7	Fruits and Vegetables
4	Hortaliças	8	Não se aplica
4	Vegetables	8	Does not apply it

7. Atualmente você aplica algum tipo de veneno em horta, flores ou lavoura? (Se sim, preencher o QUADRO 1)

Do you currently apply any type of pesticides in gardens, flowers or crop? (If the answer is yes, complete Table 1)

1	Não	2	Sim
1	No	2	Yes

8. Sua família usa veneno hoje? (Se sim, preencher o QUADRO 1)

Does your family use pesticides today? (If the answer is yes, complete Table 1)

1	Não	2	Sim
	No		Yes

9. Quem aplica esses produtos?

Who applies these products?

1	Pai	3	Irmãos	5	Marido	7	Não sabe	9	Outros
1	Father	3	Brothers	5	Husband	7	Don't you know	9	Others
2	Mãe	4	Avô	6	Filhos	8	Não se aplica	10	
2	Mother	4	Grandfather	6	Sons	8	Does not apply it	10	

QUADRO 1 – EXPOSIÇÃO A AGROTÓXICOS NO PRESENTE

TABLE 1 – EXPOSITION TO PESTICIDES IN THE PRESENT

NOME DO AGROTÓXICO PESTICIDE NAME	CULTIVO CULTURE	PERÍODO PERIOD		QUANTIDADE USADA AMOUNT USED	APLICA? APPLIES?
		Mês Month	Nº. Dias Number of Days		

10. Já morou em outro município?

Have you ever lived in another municipality?

1	Não	2	Sim
1	No	2	Yes

11. Se sim, onde?

If the answer is yes, which place?

1	Ampére	12	Manfrinópolis	23	Salto do Lontra
2	Barracão	13	Marmeleiro	24	Santa Izabel do Oeste
3	Bela Vista da Caroba	14	Nova Esperança do sudoeste	25	Santo Antônio do Sudoeste
4	Boa Esperança do Iguaçu	15	Nova Prata Do Iguaçu	26	São Jorge D' oeste
5	Bom Jesus do Sul	16	Pérola D' oeste	27	Verê
6	Capanema	17	Pinhal de São Bento	28	Outro do Paraná Another municipality of Paraná
7	Cruzeiro do Iguaçu	18	Planalto	29	Rio Grande de Sul
8	Dois Vizinhos	19	Pranchita	30	Santa Catarina
9	Éneas Marques	20	Realeza	31	Outro estado do Brasil Another state of Brazil
10	Flor da Serra Do Sul	21	Renascença	32	Não morou Did not live
11	Francisco Beltrão	22	Salgado Filho		

12. Você já viveu no rural/campo?

Have you ever lived in the countryside?

1	Não	2	Sim
1	No	2	Yes

13. Se sim, por quantos anos?

If the answer is yes, how many years?

1	1-5	5	21-25	9	41-45
2	6-10	6	26-30	10	46-50
3	11-15	7	31-35	11	+ de 51
4	16-20	8	36-40	12	Não se aplica Does not apply it

14. Nos lugares onde viveu, sua família usava veneno? (se sim preencher quadro 2)

In the places where you lived, your family used pesticides? (If the answer is yes, complete Table 2)

1	Não	2	Sim
1	No	2	Yes

15. Você já aplicou veneno? (Se sim, preencher o quadro 2)

Have you ever applied pesticides? (If the answer is yes, complete Table 2)

1	Não	2	Sim
1	No	2	Yes

QUADRO 2 – EXPOSIÇÃO A AGROTÓXICOS NO PASSADO  
TABLE 2 – EXPOSITION TO PESTICIDES IN THE PAST

NOME DO AGROTÓXICO PESTICIDE NAME	CULTIVO CULTURE	PERÍODO PERIOD		QUANTIDADE USADA AMOUNT USED	APLICA? APPLIES?
		Mês Month	Nº. Dias Number of Days		

16. Por quantos anos você aplicou veneno?  
How many years have you applied pesticides?

1		1-5	5	11-25	9	41-45
2		6-10	6	26-30	10	46-50
3		11-15	7	31-35	11	+ de 51
4		16-20	8	36-40	12	Não se aplica Does not apply it

17. Quem da sua família também aplicava veneno?  
Who in your family also applied pesticides?

1	Pai	3	Irmão/irmã	5	Marido	7	Não sabe
1	Father	3	Brother/Sister	5	Husband	7	Do not you know
2	Mãe	4	Avô/avó	6	Filho/filha	8	Não se aplica
2	Mother	4	Grandfather/Grandmother	6	Son/Daughter	8	Does not apply it

18. Por quantos anos?  
For how many years?

1		1-5	5	21-25	9	41-45
2		6-10	6	26-30	10	46-50
3		11-15	7	31-35	11	+ de 51
4		16-20	8	36-40	12	Não se aplica Does not apply it

19. Você lava roupas de algum familiar após aplicação de veneno?  
Do you wash any family's clothes after the application of pesticides?

1	Não	2	Sim	3	Não se aplica
	No		Yes		Does not apply it

20. Você lavava roupas de algum familiar após aplicação de veneno?  
Did you wash or washed any family's clothes after the pesticide's application?

1	Não	2	Sim	3	Não se aplica
	No		Yes		Does not apply it

21. Você usava ou usa luvas para lavar essas roupas?  
Do you wear or did you wear gloves to wash these clothes?

1	Não	2	Sim	3	Não se aplica
	No		Yes		Does not apply it

22. Você lavava ou lava essas roupas contaminadas junto com as demais roupas da família?  
Do you wash or did you wash these contaminated clothes along with other family clothes?

1	Não	2	Sim	3	Não se aplica
	No		Yes		Does not apply it

23. Algum vizinho seu usa veneno?  
Do any neighbor of yours use pesticides?

1	Não	2	Sim	3	Não se aplica
	No		Yes		Does not apply it

24. Algum vizinho seu usava veneno?  
Did any neighbor of yours use pesticides?

1	Não	2	Sim	3	Não se aplica
	No		Yes		Does not apply it

25. Você utiliza ou utilizava Equipamento de Proteção ao usar o veneno?  
Do you use or use protective equipment when using the pesticide?

1	Não	2	Sim	3	Não se aplica
	No		Yes		Does not apply it

26. Outras pessoas da sua família utilizam ou utilizavam Equipamento de Proteção ao usar o veneno?  
Do Other people in your family use or use protective equipment when using the pesticide?

1	Não No	2	Sim Yes	3	Não se aplica Does not apply it
---	-----------	---	------------	---	------------------------------------

27. Se sim, quais?  
If the answer is yes, which one?

1	TODOS EVERYONE	6	ÓCULOS GLASSES
2	LUVAS GLOVES	7	MÁSCARA MASK
3	BOTAS BOOTS	8	OUTROS OTHERS
4	LUVAS/BOTAS/MÁSCARA GLOVES/BOOTS/MASK	9	Não se aplica Does not apply it
5	MACACÃO Overalls		

28. Você percebia alguma mudança (cheiro, tonturas, dor de cabeça, etc.) quando tinha contato direto ou indireto com veneno?  
Did you notice any changes (smell, dizziness, headache, etc.) when you had direct or indirect contact with pesticides?

1	Não No	2	Sim Yes	3	Não se aplica Does not apply it
---	-----------	---	------------	---	------------------------------------

Se sim, o que?  
If the answer is yes, which one? \_\_\_\_\_

29. E seus familiares já apresentaram esses sintomas?  
Have your relatives had these symptoms?

Se sim, o que?  
If the answer is yes, which one? \_\_\_\_\_

30. Você se alimentava com o que era produzido na sua propriedade com veneno?  
Did you feed on what was produced on your property with pesticide?

1	Não No	2	Sim Yes	3	Não se aplica Does not apply it
---	-----------	---	------------	---	------------------------------------

Se sim, quais?  
If the answer is yes, which one?

1	Milho Corn	5	Fumo Tobacco
2	Feljão Bean	6	Outros Others
3	Frutas Fruits	7	Frutas e Hortaliças Fruits and Vegetables
4	Hortaliças Vegetables	8	Não se aplica Does not apply it

31. De onde vem água que bebe?  
Where does drink water come from?

1	Poço particular Private well	4	Rede Network
2	Poço da comunidade Community well	5	Rio River
3	Fonte Source	6	Água mineral Mineral water

32. Distância desta água das áreas de lavoura  
How is the distance from this water to tillage areas?

1	Até 5 metros Till 5 meters	4	21 a 30 m
2	6 a 10 m	5	Mais de 31 m

				More than 31 m
3		11 a 20 m	6	Não se aplica Does not apply it

**SAÚDE E INTOXICAÇÃO  
HEALTH AND INTOXICATION**

**33. Você já apresentou alguma intoxicação por veneno?**

**Have you ever had any pesticide intoxication?**

1		Não	2		Sim
1		No	2		Yes

**34. Quantas vezes?**

**How many times?**

1		1 vez Once	4		4 vezes 4 Times	7		Nunca se intoxicou Never got intoxicated
2		2 vezes Twice	5		5 vezes 5 Times			
3		3 vezes 3 Times	6		+ de 5 vezes More than 5 times			

**35. Quais sintomas apresentou?**

**Which symptoms did you have?**

1		Gastrointestinais	6		Não lembra
1		Gastrointestinals	6		Do not remember
2		Alteração sensorial / neurológica	7		Outros, quais?
2		Sensory/neurological alteration	7		Other, which ones?
3		Alteração de pele	8		Gastrointestinais, alteração de pele e respiratória
3		Skin alteration	8		Gastrointestinal, skin and respiratory disorders
4		Alteração cardiovascular	9		Não se aplica
4		Cardiovascular alteration	9		Does not apply it
5		Alteração respiratória			
5		Respiratory Alteration			

**36. Local aonde foi atendido.**

**Location where it was attended:**

1		Hospital	4		Consultório Particular
1		Hospital	4		Private physician's office
2		Unidade de saúde	5		Não procurou atendimento de Saúde
2		Health unit	5		Did not seek health care
3		Centro de Urgência e Emergência	6		Não se aplica
3		Emergency and Urgency Center	6		Does not apply it

**37. Alguém da sua família já apresentou intoxicação por veneno?**

**Has anyone in you ever had pesticides intoxication?**

1		Não	2		Sim	3		Não sabe
1		No	2		Yes	3		Do not you know

**38. Quem?**

**Who?**

1		Pai	3		Irmão/irmã	5		Marido	7		Outros	9		Não se aplica
1		Father	3		Brother/Sister	5		Husband	7		Others	9		Does not apply it
2		Mãe	4		Avô/avó	6		Filho/filha	8		Não sabe			
2		Mother	4		Grandfather/grandmother	6		Son/Daughter	8		Do not you know			

**39. Quantas vezes?**

**How many times?**

1		1 vez	4		4 vezes	7		Não se aplica
1		Once	4		4 times	7		Does not apply it
2		2 vezes	5		5 vezes	8		
2		Twice	5		5 times	8		
3		3 vezes	6		+ de 5 vezes	9		

3	3 times	6	More than 5 times	9	
---	---------	---	-------------------	---	--

**40. Quais sintomas apresentou?**

**Which symptoms did you have?**

1	Gastrointestinais	6	Não lembra
1	Gastrointestinais	6	Do not remember
2	Alteração sensorial / neurológica	7	Outros, quais?
2	Sensory/neurological alteration	7	Other, which ones?
3	Alteração de pele	8	Gastrointestinais, alteração de pele e respiratória
3	Skin alteration	8	Gastrointestinal, skin and respiratory disorders
4	Alteração cardiovascular	9	Não se aplica
4	Cardiovascular alteration	9	Does not apply it
5	Alteração respiratória		
5	Respiratory Alteration		

**41. Local aonde foi atendido.**

**Location where it was attended**

1	Hospital	4	Consultório Particular
1	Hospital	4	Private physician's office
2	Unidade de saúde	5	Não procurou atendimento de Saúde
2	Health unit	5	Did not seek health care
3	Centro de Urgência e Emergência	6	Não se aplica
3	Emergency and Urgency Center	6	Does not apply it

**42. Você possui alguma doença?**

**Do you have any disease?**

1	Não	2	Sim
1	No	2	Yes

**43. Se sim, qual (is)?**

**If the answer is yes, which one(s)?**

---



---



---

**44. Alguém da sua família possui alguma doença? Se sim preencher QUADRO 3**

**Does anyone in your family have any disease? If the answer is yes, complete Table 3**

1	Não	2	Sim
1	No	2	Yes

**QUADRO 3  
TABLE 3**

Membro da família Family member	Doença Disease	Há quanto tempo How many times	
		0 a 1 ano 0 to 1 year	2 a 3 anos 2 to 3 years
		4 a 5 anos 4 to 5 years	+ de 5 anos More than 5 years
		0 a 1 ano 0 to 1 year	2 a 3 anos 2 to 3 years
		4 a 5 anos 4 to 5 years	+ de 5 anos More than 5 years
		0 a 1 ano 0 to 1 year	2 a 3 anos 2 to 3 years
		4 a 5 anos 4 to 5 years	+ de 5 anos More than 5 years
		0 a 1 ano 0 to 1 year	2 a 3 anos 2 to 3 years

45. Você já teve câncer de mama ou outro tipo de câncer?  
Have you ever had breast cancer or any other type of cancer?

1		Não	2		Sim
1		No	2		Yes

46. Se sim, qual?  
If the answer is yes, which one? \_\_\_\_\_

47. Alguém da sua família já teve câncer? Se sim preencher quadro 4.

Does anyone in your family ever had cancer? If the answer is yes, complete Table 4

1		Não	2		Sim
1		No	2		Yes

QUADRO 4

TABLE 4

Membro da família Family member	Tipo de Cancer Kind of cancer	Resultado Result
		( ) cura / ( ) sequela / ( ) morte ( ) cure / ( ) sequel / ( ) death
		( ) cura / ( ) sequela / ( ) morte ( ) cure / ( ) sequel / ( ) death
		( ) cura / ( ) sequela / ( ) morte ( ) cure / ( ) sequel / ( ) death

48. Você já teve perda de movimentos, formigamento, visão embaçada, perda da força muscular ou alteração de sensibilidade?  
Have you ever had loss of movement, tingling, blurred vision, loss of muscle strength or change in sensitivity?

1		Não	2		Sim
1		No	2		Yes

49. Se sim, qual problema?  
If the answer is yes, which problem? \_\_\_\_\_

50. Você nasceu com alguma malformação?  
Were you born with any malformation?

1		Não	2		Sim
1		No	2		Yes

51. Se sim, qual?  
If the answer is yes, which one? \_\_\_\_\_

52. Alguém da sua família nasceu com alguma malformação? Se sim preencher quadro 5.

Was anyone in your family born with any malformation? If the answer is yes, complete Table 5

1		Não	2		Sim	3		Não sabe
1		No	2		Yes	3		Do not you know

QUADRO 5

TABLE 5

Membro da família Family member	Tipo de malformação Kind of malformation

53. Você já teve aborto espontâneo?  
Have you ever had a miscarriage?

1		Não	2		Sim
1		No	2		Yes

54. Alguém da sua família já teve aborto espontâneo?  
Has anyone in your family ever had a miscarriage?

1		Não	2		Sim	3		Não sabe
1		No	2		Yes	3		Do not you know

55. **Você teve alguma dificuldade para engravidar?**  
**Have you ever had any difficulty to getting pregnant?**

1		Não	2		Sim
1		No	2		Yes

56. **Alguém da sua família teve alguma dificuldade para engravidar?**  
**Did anyone in your Family have any trouble getting pregnant?**

1		Não	2		Mãe	3		Irmã	4		Filha	5		Avó	6		Outros	7		Não sabe
1		No	2		Mother	3		Sister	4		Daughter	5		Grandmother	6		Others	7		Do not you know

57. **Você foi exposta ao veneno durante a gestação dos filhos (gravidez)?**  
**Have you been exposed to pesticide during your children's pregnancy?**

1		Não	2		Sim
1		No	2		Yes

58. **O esposo foi exposto ao veneno antes da concepção dos filhos?**  
**Was the husband exposed to pesticide before the children were conceptioned?**

1		Não	2		Sim
1		No	2		Yes

59. **Você fez alguma vez na vida exame de sangue para avaliar a exposição ao veneno (colinesterase)?**  
**Have you ever done blood tests in your life to assess exposure to pesticide (cholinesterase)?**

1		Não	2		Sim
1		No	2		Yes

60. **Alguém na sua família fez alguma vez na vida exame de sangue para avaliar a exposição ao veneno (colinesterase)?**  
**Has anyone in your family ever done blood tests in their lives to assess exposure to pesticide (cholinesterase)?**

1		Não	2		Sim
1		No	2		Yes

## Anexo III

### IMMUNOASSAY SYSTEMS - CORTISOL ACCESS



#### Instruções de uso

© 2021 Beckman Coulter, Inc. All rights reserved.

#### Cortisol Access

**REF** 33600

#### EXCLUSIVAMENTE PARA FINS PROFISSIONAIS

Somente sob prescrição médica

### PRINCÍPIO

#### USO PREVISTO

O ensaio de cortisol Access é um imunoenensaio quimioluminescente com partículas paramagnéticas para a determinação quantitativa dos níveis de cortisol no soro, no plasma (heparina, EDTA) e na urina humanos utilizando os Sistemas de imunoenensaio Access.

#### SUMÁRIO E EXPLICAÇÃO

O cortisol é o mais importante glicocorticoide produzido e secretado pelo córtex suprarrenal. Ele afeta (a) o metabolismo das proteínas, das gorduras e dos carboidratos, (b) a manutenção da integridade muscular e miocárdica e (c) a supressão das atividades inflamatórias e alérgicas.<sup>1</sup>

A globulina de ligação dos corticosteroides e a albumina ligam aproximadamente 90% do cortisol segregado pelo córtex suprarrenal. O cortisol ligado circula em um estado disponível mas temporariamente inativo. A atividade fisiológica do cortisol depende dos níveis da pequena fração de cortisol não ligado em circulação.<sup>2</sup>

O hormônio adrenocorticotrófico (ACTH) ativa a síntese e a liberação de cortisol do córtex suprarrenal. A hipófise produz e libera o ACTH sob estimulação do hormônio liberador de corticotrofina (HLC) segregado pelo hipotálamo. O cortisol não ligado atua com um mecanismo de feedback negativo sobre o eixo hipotálamo-hipófise-córtex suprarrenal (HPA) no nível da hipófise e do hipotálamo.<sup>3,4</sup> Além disso, a variação diurna e o stress tais como a febre induzida de forma pirogênica, a psicose grave ou traumas influenciam a regulação neuroendócrina do córtex suprarrenal.<sup>1,3,5</sup>

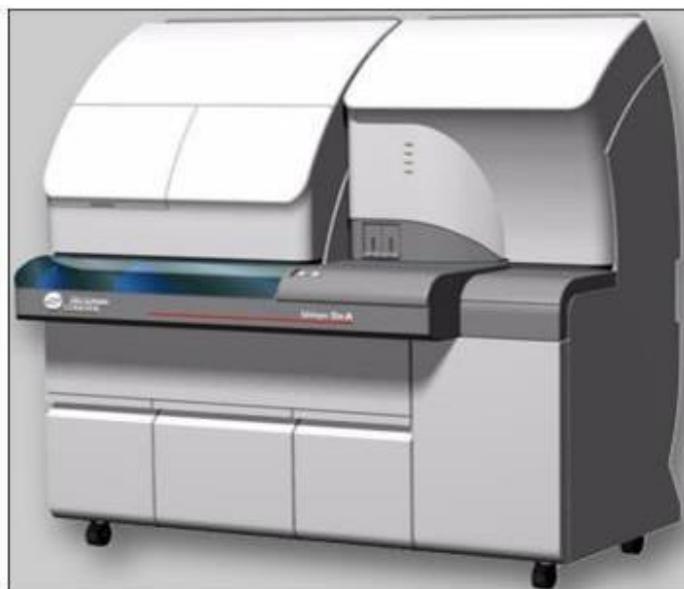
Alterações anormais dos níveis de cortisol ocorrem por causa de disfunções hipotalâmicas, pituitárias ou suprarrenais. Se não forem diagnosticados e tratados, esses distúrbios podem levar a um desequilíbrio metabólico grave com resultados potencialmente fatais. A medição do cortisol no soro ou no plasma — utilizando os níveis da manhã e da noite e/ou testes de stress, tais como a estimulação da ACTH ou a supressão do dexametasona — auxilia no diagnóstico de doenças relacionadas com as glândulas suprarrenais. Níveis excessivos de cortisol são encontrados na síndrome de Cushing (hiperfunção cortical suprarrenal), e níveis reduzidos são encontrados na Doença de Addison (insuficiência cortical suprarrenal).<sup>6</sup>

O metabolismo do cortisol ligado a proteínas é impedido pelo fígado.<sup>4</sup> O cortisol não ligado (ou livre) no soro é metabolizado pelo fígado, dando origem a uma ampla variedade de formas ou metabolitos. Muitos desses metabolitos (sob a forma de conjugados, glicuronídeos e sulfatos) são hidrossolúveis e rapidamente eliminados na urina. Uma pequena quantidade (<100 µg/24 horas) de cortisol e outros metabolitos extraíveis também são excretados na urina.

O cortisol urinário pode ser medido através da realização de um procedimento de extração, que remove alguns dos metabolitos solúveis na água antes da análise, ou através da análise direta da urina. Os imunoenensaios medem o cortisol na urina e alguns metabolitos imunoativos; portanto, é necessário estabelecer valores esperados de referência para cada método de imunoenensaio. A medição de cortisol na urina reflete a quantidade de cortisol sérico não ligado (ou livre) e constitui um auxílio no diagnóstico da hiperatividade suprarrenal. Um nível elevado de cortisol na urina é considerado um fator de diagnóstico da síndrome de Cushing (hiperfunção cortical suprarrenal).<sup>4,7,8,9,10</sup>

**Anexo IV**

**BECKMAN COUTER - GUIA RÁPIDO DXI 800**



**GUIA RÁPIDO PARA UTILIZAÇÃO - UNICEL DXI 800**

## Anexo V



**ANÁLISE AUTOMATIZADA DAS AMOSTRAS DE CORTISOL PLASMÁTICO EM LABORATÓRIO EM FOZ DO IGUAÇU PARANÁ**



← Submissions Being Processed for Author

Page: 1 of 1 (1 total submissions)

Results per page: 10

Action	Manuscript Number	Title	Initial Date Submitted	Status Date	Current Status
Action Links	FCT-D-23-00660	Occupational exposure to pesticides deregulates systemic cortisol levels in women with breast cancer and correlates with poor prognosis features.	Mar 25, 2023	Mar 25, 2023	Submitted to Journal

Page: 1 of 1 (1 total submissions)

Results per page: 10



